Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Condutas em Infectologia

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Condutas em Infectologia

EDITORES

Sérgio Cimerman

Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Médico Assistente da 4.ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo. Médico Infectologista do Hospital Israelita Albert Einstein, Unidade Avançada Alphaville. Fellow *do American Society Clinical Pathology, ASCP. Vice-presidente do Departamento de Infectologia da Associação Paulista de Medicina, APM. Vice-presidente de Eventos da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI-2004/2005). Delegado do Brasil perante a Associación Panamericana de Infectologia (API-2003/2005). Delegado Titular do Brasil na Federação Latino-americana de Parasitologia (FLAP-2003/2005). Presidente do Comitê de Publicações Científicas da API (2003/2005). Editor Chefe da Revista Panamericana de Infectologia*

Benjamin Cimerman

Professor Titular de Parasitologia da Faculdade de Enfermagem da Escola de Saúde do Hospital Israelita Albert Einstein. Ex-professor Titular de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes e da Faculdade de Ciências Biológicas de Araras e de Odontologia da Universidade de Guarulhos. Ex-diretor do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Mogi das Cruzes. Mestre em Parasitologia pela Universidade de São Paulo, USP. Ex-presidente da Federação Latino-americana de Parasitologia, FLAP, e da Sociedade Brasileira de Parasitologia, SBP

Atheneu

São Paulo • Rio de Janeiro • Ribeirão Preto • Belo Horizonte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Jesuíno Pascoal, 30
Tels.: (11) 3331-9186 • 223-0143 •
222-4199 (R. 25, 27, 28 e 30)
Fax: (11) 223-5513
E-mail: edathe@terra.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 2539-1295
Fax: (21) 2538-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Ribeirão Preto — Rua Barão do Amazonas, 1.435
Tel.: (16) 636-8950 • 636-5422
Fax: (16) 636-3889

Belo Horizonte — Rua Domingos Vieira, 319 — Conj. 1.104

PLANEJAMENTO GRÁFICO/CAPA: Equipe Atheneu

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Condutas em infectologia/editores Sérgio Cimerman,
Benjamin Cimerman. — São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

Vários colaboradores.
ISBN 85-7379-705-3

1. Condutas médicas 2. Doenças transmissíveis 3. Infecções
4. Medicina - Prática I. Cimerman, Sérgio. II. Cimerman, Benjamin.

CDD-616.929
04-4490 NLM-WC 100

Índices para catálogo sistemático:
1. Condutas em infectologia : Medicina 616.929

CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B.
Condutas em Infectologia

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2004

Colaboradores

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Adilson Joaquim Westheimer Cavalcante
Médico Residente (R3) de Infectologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

Aércio Sebastião Borges
Professor Assistente de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

Alberto Frisoli Junior
Médico Assistente e Doutor da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal São Paulo, Unifesp-EPM.

Alcyone Artioli Machado
Médica, Infectologista, Professora Doutora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,USP, área de Moléstias Infecciosas.

Alexandre Ely Campéas
Médico da 4.ª unidade de internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Professor Assistente em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade de Taubaté, Unitau.

Alexandre Fraige
Cirurgião-dentista.

Alexandre Leite de Souza
Médico Residente da UTI do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Alexandre Naime Barbosa
Médico Viajante do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo. Mestrando do Programa de Pós-graduação de Doenças Tropicais da FMB-Unesp.

André Villela Lomar
Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes. Médico da Divisão Científica do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Médico no Hospital Israelita Albert Einstein. Membro do American College of Physichians.

Anete Sevciovic Grumach
Médica Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Doutora em Pediatria.

Anna Maria Zaragoza Gagliardi
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo,Unifesp-EPM. Médica Assistente da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Unifesp.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Anna Sara Shaferman Levin
Professora Associada do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Coordenadora do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, HC-FMUSP.

Antonio Alci Barone
Professor Associado do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da FMUSP, HC-FMUSP.

Antonio Meliço Silvestre
Diretor do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Arnaldo Lopes Colombo
Professor Associado da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Unifesp-EPM.

Augusto César Penalva-de-Oliveira
Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas, Unicamp. Coordenador do Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", Ambulatório HTLV. Unidade de Pesquisa Clínica, UPC, em Retroviroses Humanas, Divisão de Moléstias Infecciosas do Departamento de Medicina Interna da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

Benedito Barraviera
Professor Titular do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Pesquisador do Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos, CEVAP-Unesp.

Clarisse Martins Machado
Pesquisadora do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, USP.

Claudia Regina Figueiredo
Médica Pós-graduanda na Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Unifesp-EPM.

Clineu de Mello Almada
Professor Doutor da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM.

Cor Jesus Fontes
Professor Adjunto de Clínica Médica. Núcleo de Doenças Infecciosas e Tropicais de Mato Grosso da Universidade Federal de Mato Grosso.

Cristina Mucioli
Professora Livre-docente, Afiliada. Chefe do Setor de Uveítes/AIDS. Chefe do Setor de Pesquisa Clínica. Departamento de Oftalmologia Unifesp.

David Everson Uip
Professor Titular de Medicina de Urgência da Faculdade de Medicina do ABC. Professor Livre-docente do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP.

David Salomão Lewi
Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM.

Décio Diament
Professor Adjunto da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Eliana Battaggia Gutierrez
Médica Assistente responsável pelo Ambulatório dos Viajantes da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP.

Enio Buffolo
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular e Chefe do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM.

Evaldo Stanistau Affonso de Araújo
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Faculade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Doutorando DIP-FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas do HC-FMUSP. Médico do Laboratório de Hepatites LIM-47 da FMUSP. Coordenador da Área Temática de Hepatites da SMS, São Paulo

Fabio Boucault Tranchitella
Médico Assistente da Disciplina de Ortopedia e Traumatologia das Faculdades de Medicina e Fisioterapia da Universidade de Santo Amaro. Ortopedista em atuação voluntária do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Fabio Leoncio Bornstein Martinelli
Médico Infectologista da 1.ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Flavio de Queiroz Telles Filho / Flavio Queiroz Telles
Professor Adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Médico Consultor do Laboratório de Micologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, UFPR.

Francisco Bonasser Filho
Médico Infectologista da 6.ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Gerusa Dreyer
Médica Pesquisadora do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Filariose, NEPAF, CCS da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE. Coordenadora do Centro Internacional de Treinamento em Filariose Linfática, CCS/UFPE. Professora Adjunta de Doenças Infecciosas e Parasitárias, CCS/UFPE. Pesquisadora Titular do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FIOCRUZ Recife, Pernambuco.

Guilherme Berenhauser Leite
Professor Doutor pela Universidade de Campinas, Unicamp. Doutor em Medicina e Cirurgia pela Universidade Complutense de Madrid, Espanha. Médico no Hospital Israelita Albert Einstein.

Hélio Arthur Bacha
Médico Infectologista do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Mestre em Doenças Infecciosas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP.

Hélio Vasconcellos Lopes
Professor Titular da Disciplina de Infectologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Chefe do Serviço de Infecção Hospitalar do Hospital Heliópolis, São Paulo. Chefe da Enfermaria de Infectologia do Hospital Estadual "Mário Covas", Santo André, São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Associação Paulista de Medicina.

Henrique Lecour
Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina do Porto, Portugal. Antigo Diretor do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de São João, Porto. Membro da Academia Portuguesa de Medicina.

Iris Ricardo Rossim
Médico Infectologista. Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Pós-graduando do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, na área de moléstias infecciosas.

Ivan de Oliveira Castro
Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté. Médico e Ex-diretor Clínico do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Jairo Aparecido Ayres
Professor Assistente Doutor do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

Jaques Sztajnbok
Médico Assistente Diarista da Unidade de Terapia Intensiva do IIER. Médico Assistente da UTI pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP. Coordenador Clínico da UTI pediátrica do Hospital da Cruz Azul, São Paulo, e Hospital Nossa Senhora da Penha. Título de Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB.

João Paulo Salomão
Assistente Estrangeiro da Faculdade de Medicina de Necker Enfants Malades, Paris, França. Médico no Hospital Israelita Albert Einstein. Médico no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

João Toniolo Neto
Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Chefe da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Unifesp-EPM.

Joaquim Norões
Médico Pesquisador e Coordenador do Núcleo de Ensino Pesquisa e Assistência em Filariose, NEPAF, CCS da Universidade Fedrral de Pernambuco, UFPE. Professor da Disciplina de Cirurgia Urológica do Departamento de Cirurgia, CCS/UFPE

Jorge Casseb
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Médico Infectologista do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", Ambulatório HTLV e Centro de Referência em DST-AIDS de São Paulo — Comitê de Ética em Pesquisa. Médico Pesquisador do Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Dermatologia da FMUSP.

Jorge M. Buchdid Amarante
Médico Infectologista, MD, MsC. Mestre em Doenças Infecciosas - Universidade de São Paulo. Coordenador da CCIH do Hospital Samaritano de São Paulo. Coordenador da CCIH do Hospital Maternidade Leonor M de Barros. Médico-sócio da Clínica Especializada em Doenças Infecciosas Parasitárias e Imunizações - CEDIPI

José Jorge Namura
Médico da UTI do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Médico Preceptor da Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Municipal Universitário de São Bernardo do Campo da Faculdade de Medicina do ABC. Médico do Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Santo André.

José Maria Cardoso Salles
Professor de Terapêutica Clínica da Universidade Federal do Pará

Jussara Marcondes-Machado
Professora Adjunta Livre-docente do Departamento de Doenças Tropicais da FMB-UNESP. Vice-coordenadora do Programa de Pós-graduação de Doenças Tropicais da FMB-UNESP.

Juvencio José Duailibe Furtado
Médico Infectologista. Chefe do Serviço de Infectologia do Hospital Heliópolis, São Paulo. Professor da Disciplina de Infectologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André.

Karyne Freitas Barbosa
Médica da Unidade de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP. Pós-graduanda da Disciplina de Endocrinologia do HC-FMUSP.

Leandro Botelho Hanna
Cirurgião-dentista. Especialista em Estomatologia

Luis Alberto Turatti
Médico da Unidade de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP. Doutor em Endocrinologia pela FMUSP.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Luiz Alberto Costa Barra
Médico Infectologista da 1.ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Luiz Carlos Arias Araújo
Cirurgião-dentista. Mestre em Patologia Bucal.

Luiz Jacintho da Silva
Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Superintendente da Superintendência de Controle de Endemias, Sucen, da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo. Membro da Comissão Assessora Permanente em Imunizações da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo.

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo
Professor Associado da Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, USP.

Luiza Keiko Matsuka Oyafuso
Médico Dermatologista. Chefe do Serviço de Dermatologia do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Manoel Reinardo Schmal
Médico Patologista Clínico. Professor Doutor da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Médico do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Marcelo Eduardo Moreira Goulart
Chefe do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ. Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Valença. Membro da Diretoria da Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro.

Marcelo Luiz Abramczyk
Mestre em pediatria pela Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo.

Marcelo Marcucci
Cirurgião-dentista. Mestre em Cirurgia Bucomaxilofacial.

Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro
Cirurgião-dentista.

Marcelo Simão Ferreira
Professor Titular de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

Marcio Nucci
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica na Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina. Chefe do Laboratório de Micologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ.

Maria Aparecida dos Santos Teixeira
Médica Coordenadora da Unidade de Controle de Infecção do Instituto do Coração do Distrito Federal, Fundação Zerbini.

Maria Aparecida Shikanay Yassuda
Professora Titular do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Diretora Técnica da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da FMUSP, HC-FMUSP. Responsável pelo Laboratório de Imunologia do HC-FMUSP.

Maria Luiza Moretti-Branchini
Professora Titular da Disciplina de Infectologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas,Unicamp.

Mariceli Araujo Ribeiro
Professora Adjunta de Microbiologia/Micologia Médica do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Espírito Santo.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Marília de Abreu Silva
Professora Adjunta da Universidade do Rio Janeiro, UNI-RIO. Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro.

Marisa Virginia de Simone Campéas
Médica Neonatologista do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros. Diretora da Unidade Básica de Saúde Chora Menino, Distrito de Saúde de Santana da Prefeitura Municipal de São Paulo.

Mauro José Costa Salles
Mestre em Biologia Molecular. Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Morton Scheinberg
Médico Clínico e Pesquisador em Reumatologia e Imunologia do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. PhD pela Boston University. Livre Docente em Imunologia pela Universidade de São Paulo.

Moysés Mincis
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Unifesp-EPM. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

Pedro Luiz Tauil
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina, área de Medicina Social da Universidade de Brasília, UnB.

Pedro Paulo Chieffi
Professor Titular de Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Professor Assistente Doutor do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (LIM 06).

Regina Célia de Menezes Succi
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Unifesp-EPM. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria

Renato Korkes
Médico do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein. Cardiologista do São Paulo Cor-Centro Cardiológico

Renato Satovschi Grinbaum
Doutor em DIP pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM. Coordenador do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Infectologista do Hospital da Beneficência Portuguesa.

Reynaldo Dietze
Doutor em Doenças Infecciosas. Coordenador do Núcleo de Doenças Infecciosas. Professor Adjunto da Universidade Federal do Espírito Santo. Associate Professor of Medicine, Duke University.

Ricardo A. F. Salvadori
Cardiologista Clínico do Hospital São Luiz Morumbi e do São Paulo Cor-Centro Cardiológico.

Ricardo Mincis
Professor Mestre da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia.

Ricardo Negroni
Professor Doutor e Chefe da Unidade de Micologia do Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz", Buenos Aires, Argentina.

Rinaldo Poncio Mendes
Professor Titular da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Roberta Schiavon Nogueira
Médico Infectologista da 6.ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Roberto Catani
Professor Assistente e Chefe da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM.

Roberto Martinez
Médico Infectologista. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, área de Moléstias Infecicosas.

Ronaldo César Borges Gryschek
Prof. Asistente Doutor do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP (LIM O6).

Rubens Belfort
Professor Titular de Oftalmologia da UNIFESP/EPM.

Rui Sarmento e Castro
Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas. Mestre em Saúde Pública, Porto, Portugal.

Rui Seabra Ferreira Júnior
Médico Veterinário e Pesquisador do Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos, CEVAP, UNESP.

Sérgio Funari
Cirurgião-dentista do Departamento de Saúde Bucal do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo.

Shirley Shizue Nagata Pignatari
Professora Adjunta. Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Unifesp-EPM. Responsável pelo Setor de Otorrinolaringologia Infantil, Centro de ORL de São Paulo, Hospital "Professor Edmundo Vasconcelos".

Sílvia Regina Catharino Sartori Barraviera
Professora Assistente Doutora do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Diretora do Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos da Unesp.

Silvia Regina Marques
Supervisora Técnica da III Unidade de Internação do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Mestre em Ciências na Área de Infectologia em Saúde Pública, Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

Silvio Alencar Marques
Livre-docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

Tuba Milstein Kuschnaroff
Professor Titular de Moléstias Infectuosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médica e Ex-diretora do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Valeria Petri
Professor Titular da Disciplina de Dermatologia Infecciosa e Parasitária do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Unifesp-EPM.

Vicente Amato Neto
Professor Titular aposentado do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, e Laboratório de Parasitologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (LIM 46).

Walter Tavares
Professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Valença da Fundação Educacional Dom André Arcoverde. Professor Titular do Curso de Medicina do Centro de Ciências Biomédicas da Fundação Educacional Serra dos Órgãos, Teresópolis. Professor Titular do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda da Fundação Oswaldo Aranha, RJ. Ex-professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, UFF, e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Diploma em Tropical Medicine and Hygiene, Liverpool School of Tropical Medicine, University of Liverpool.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Dedicatórias

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A meus pais, por me ensinarem a arte de viver plenamente,
fontes de sabedoria e grandeza, exemplos de vida e luta

À Daniela, minha amada companheira, pelo amor, dedicação,
carinho e compreensão com que me acompanhou nessa aventura

A meu filho Felipe, por meu amor incondicional

Se podes olhar, vê.
Se podes ver, repara

José Samarango

Sérgio Cimerman

À Sarah, companheira, ao longo desta vida,
toda a minha gratidão, amor e respeito

Benjamin Cimerman

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Prefácio

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta não é mais uma obra do acaso. Benjamin e Sérgio Cimerman pertencem ao tipo humano que persegue objetivos claros, éticos, desenvolvendo sempre seu potencial na busca de beneficiar seus semelhantes. Conheço bem os editores da obra. Benjamin, com sua sólida formação humanística e técnica, e Sérgio, com sua incrível dinâmica de atuação no campo médico e associativo. Ambos oferecem o substrato para a elaboração desta excelente edição. Sinto-me honrado em poder recomendá-los.

A conduta médica resulta de múltiplos fatores. Alguns intrínsecos ao profissional que assiste seu paciente. Eles decorrem da extensão e profundidade do conhecimento técnico-científico, da postura ética, do bom senso, do equilíbrio na avaliação risco-benefício e custo-benefício, e de fatores imponderáveis de cada relação médico-paciente no campo psicoemocional, sociocultural e muitos etcéteras. Outros fatores dizem respeito a condutas ditas "consensuais", as quais resultam de proposições sugeridas pela literatura contemporânea de cada região geográfica, diversidade de recursos estruturais na assistência médica, aceitação bioética dos procedimentos propedêuticos, terapêuticos e profiláticos. Por vezes ocorrem centenas de "consensos" relatados a indicar a ausência de um verdadeiro consenso.

Pois, nesse emaranhado de situações em que vive o médico no seu mister diário, quiseram os autores reunir um grupo de elite em cada subespecialidade da infectologia para expor suas sugestões gerais de condutas. Trata-se de um grupo selecionado e respeitado na área médica e muitos na área acadêmica, os quais possuem excelente *background* para respaldar suas indicações de condutas. Todas respeitáveis. Todas recomendáveis.

Méritos incontáveis aos autores. Aplausos aos editores.

Roberto Focaccia

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Introdução

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Falar a respeito de um novo livro é sempre bastante gratificante, e ainda mais quando se trata de um sonho. Sonho este vivenciado na prática clínica diária nas moléstias infecciosas e parasitárias no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".

Durante minha formação na residência médica notava a falta de um manual de condutas que fosse abrangente e pudesse suprir os anseios e necessidades direcionados ao diagnóstico e ao tratamento das principais patologias infecciosas de acometimentos em humanos.

Assim, surgiu esta obra com o objetivo de orientar a educação médica continuada, inserindo as experiências pessoais de seus colaboradores na elaboração dos vários capítulos que a compõem.

No entanto, é importante destacar que não pretendemos esgotar o assunto, e a divulgação dos conhecimentos para a atualização da classe médica constitui um dever para quem atua voltado à área acadêmica.

Sérgio Cimerman

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Sumário

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PARTE I. GENERALIDADES

1. Visão Geral do Laboratório em Infectologia, *3*
Manoel Reinardo Schmal

2. Uso de Antimicrobianos na Prática Clínica, *12*
Walter Tavares

3. Conceitos Básicos no Controle de Infecção Hospitalar, *25*
Antonio Alci Barone
Anna Sara Shaferman Levin

4. Abordagem de Medicina dos Viajantes, *36*
Eliana Battaggia Gutierrez

5. Princípios de Imunização, *43*
Jorge M. Buchdid Amarante

PARTE II. DOENÇAS CAUSADAS POR VÍRUS

6. AIDS
6.1. Tratamento Anti-retroviral em AIDS, *55*
Sérgio Cimerman
André Villela Lomar
David Salomão Lewi
6.2. Diagnóstico e Tratamento das Principais Infecções Oportunistas em AIDS, *63*
David Everson Uip
Maria Aparecida dos Santos Teixeira

7. AIDS Pediátrico, *71*
Regina Célia de Menezes Succi
Silvia Regina Marques

8. Dengue, *82*
Gustavo Kourí
José Luis Pelegrino
Maria Guadalupe Guzmán

9. Febre Amarela, *90*
Luiz Jacintho da Silva

10. Hepatites Virais
10.1. Hepatites Virais (A, B, D), *95*
Marcelo Simão Ferreira
Aércio Sebastião Borges
10.2. Hepatite C, *113*
Evaldo Stanistau Affonso de Araújo

11. Hantavirose, *123*
Luiz Tadeu Moraes Figueiredo

12. HTLV, *133*
Augusto César Penalva-de-Oliveira
Jorge Casseb

13. Papilomavirose, *139*
Luiza Keiko Matsuka Oyafuso
Valeria Petri

14. Raiva, *143*
Jussara Marcondes-Machado
Alexandre Naime Barbosa

15. Vírus Varicela-zoster, *151*
Augusto César Penalva-de-Oliveira
Jorge Casseb

16. Doenças Exantemáticas, *157*
Marcelo Luiz Abramczyk

17. Influenza, *164*
João Toniolo Neto
Anna Maria Zaragoza Gagliardi

PARTE III. DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS

18. Antraz (Carbúnculo), *173*
Henrique Lecour

19. Botulismo, *183*
Rui Sarmento e Castro

20. Bartoneloses, *192*
Francisco Bonasser Filho
Roberta Schiavon Nogueira

21. Difteria, *202*
Marinela Della Negra

22. Endocardite Infecciosa, *206*
Roberto Catani
Renato Korkes
Ricardo A. F. Salvadori
Enio Buffolo

23. Estreptococcias, *223*
Juvencio José Duailibe Furtado
Adilson Joaquim Westheimer Cavalcante

24. Febre Tifóide, *239*
Marília de Abreu Silva
Marcelo Eduardo Moreira Goulart

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

25. *Helicobacter pilory*, *245*
Ricardo Mincis
Moysés Mincis

26. Meningite
26.1. Meningite Meningocócica - Histórico, *251*
Tuba Milstein Kuschnaroff
Ivan de Oliveira Castro
Anete Sevciovic Grumach
Augusto César Penalva-de-Oliveira
Alexandre Leite de Souza

26.2. Meningites Bacterianas, *254*
Alexandre Ely Campéas
Marisa Virginia de Simone Campéas

27. Tétano, *262*
Jairo Aparecido Ayres
Benedito Barraviera

28. Tuberculose, *272*
Hélio Arthur Bacha

PARTE IV. DOENÇAS CAUSADAS POR PARASITAS

29. Cisticercose, *283*
Raúl E. Istúriz
Jaime Torres R.

30. Tripanossomíase Americana (Doença de Chagas), *288*
Maria Aparecida Shikanay Yassuda

31. Filariose Bancroftiana, *296*
Gerusa Dreyer
Joaquim Norões

32. Oncocercose, *305*
Alexandre Ely Campéas
Marisa Virginia de Simone Campéas

33. Leishmaniose, *311*
Reynaldo Dietze

34. Malária, *323*
Pedro Luiz Tauil
Cor Jesus Fontes

35. Parasitoses Intestinais
35.1. Protozooses, *329*
Sérgio Cimerman
Benjamin Cimerman
35.2. Helmintoses, *343*
Pedro Paulo Chieffi
Ronaldo César Borges Gryschek
Vicente Amato Neto

36. Toxoplasmose, *350*
Jussara Marcondes-Machado

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PARTE V. DOENÇAS CAUSADAS POR FUNGOS

37. Candidíase, *359*
Maria Luiza Moretti-Branchini
Arnaldo Lopes Colombo

38. Criptococose, *367*
Flavio de Queiroz Telles Filho
Maria Luiza Moretti-Branchini

39. Histoplasmose, *376*
Ricardo Negroni

40. Paracoccidioidomicose, *384*
Rinaldo Poncio Mendes

41. Pneumocistose, *400*
Alcyone Artioli Machado
Roberto Martinez

42. Aspergilose e Hialo-hifomicoses, *407*
Marcio Nucci

43. Esporotricose, *415*
Silvio Alencar Marques

44. Drogas Antifúngicas, *420*
Rinaldo Poncio Mendes
Mariceli Araujo Ribeiro

PARTE VI. SÍNDROMES CLÍNICAS

45. Infecções em Diabéticos, *439*
Karyne Freitas Barbosa
Luis Alberto Turatti

46. Pneumonias Adquiridas na Comunidade, *446*
Renato Satovschi Grinbaum

47. Infecções Oculares, *458*
Cristina Mucioli
Rubens Belfort

48. Infecções Abdominais, *467*
Guilherme Berenhauser Leite
João Paulo Salomão

49. Infecções em Transplantados, *474*
Clarisse Martins Machado

50. Infecções em Idosos, *489*
Alberto Frisoli Junior
Clineu de Mello Almada

51. Infecções de Trato Urinário, *495*
Hélio Vasconcellos Lopes
Walter Tavares

52. Infecções em Pacientes Neutropênicos, *503*
Hélio Vasconcellos Lopes
José Jorge Namura

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

53. Diarréias Infecciosas de Causa Não-parasitária, *510*
Antonio Meliço Silvestre

54. Infecções Otorrinolaringológicas, *525*
Shirley Shizue Nagata Pignatari
Claudia Regina Figueiredo

55. Infecções em Odontologia, *533*
Leandro Botelho Hanna
Alexandre Fraige
Luiz Carlos Arias Araújo
Marcelo Marcucci
Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro
Sérgio Funari

56. Furunculoses e Celulites, *550*
Valeria Petri
Luiza Keiko Matsuka Oyafuso

PARTE VII. MISCELÂNEA

57. Doenças Sexualmente Transmissíveis, *555*
Sílvia Regina Catharino Sartori Barraviera

58. Leptospirose, *563*
André Villela Lomar
Décio Diament

59. Osteomielite, *570*
Luiz Alberto Costa Barra
Fabio Barcault Tranchitella
Fabio Leoncio Bornstein Martinelli

60. Artrite Infecciosa, *580*
Morton Scheinberg

61. Sepses, *585*
Jaques Sztajnbok
Alexandre Leite de Souza

62. Exposição Ocupacional a Material Biológico Potencialmente Contaminado, *591*
Alcyone Artioli Machado
Iris Ricardo Rosin

63. Fasciite Necrotizante, *599*
Mauro José Costa Salles
José Maria Cardoso Salles

64. Acidentes por Animais Peçonhentos, *605*
Rui Seabra Ferreira Júnior
Benedito Barraviera

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

1 PARTE

Generalidades

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

1 Visão Geral do Laboratório em Infectologia

Manoel Reinardo Schmal

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um imenso progresso no diagnóstico laboratorial devido ao desenvolvimento das diversas ciências da vida, tais como a biologia, a biofísica e a bioquímica, associado ao grande avanço no estudo de fenômenos naturais. Isso propiciou um avanço tecnológico aplicado em diferentes técnicas laboratoriais que, conseqüentemente, ajudaram a aperfeiçoar o diagnóstico em diversas especialidades clínicas incluindo a infectologia. Assim houve a possibilidade de detecção de diversos analitos em quantidades muito ínfimas na grandeza de picogramas (10^{12}) ou menores. Algumas descobertas foram essenciais para o desenvolvimento do diagnóstico laboratorial, entre as quais podem ser citados a técnica de obtenção de anticorpos monoclonais, o desenvolvimento do imunoensaio em todas as suas fases, a utilização do *laser*, a descoberta de enzimas de restrição e o aperfeiçoamento de outra técnicas de biologia molecular, como a amplificação de seqüência de nucleotídeos (PCR). Diversos métodos laboratoriais amplamente empregados há mais de 40 anos são já considerados de um passado histórico, obsoletos e que caíram completamente em desuso, devido à sua falta de sensibilidade, especificidade e às vezes por seu empirismo ou a complexidade técnica na sua execução. Atualmente a maioria dos laboratórios clínicos trabalha com equipamentos automatizados, de alta tecnologia, que permitem o processamento de maior quantidade de amostras com menor volume de fluidos biológicos com maior rapidez, melhor desempenho, diminuindo o erro humano por erro de pipetagem, troca de amostras e leitura errônea, beneficiando assim o usuário final e o solicitante dos exames de laboratório. Mas existem diversos exames laboratoriais que, com o correr do tempo, ainda são amplamente utilizados em infectologia e, às vezes, ainda considerados insubstituíveis, como o método de coloração de Gram (1893), ou outros métodos diagnósticos também antigos, entre eles a reação de VDRL e ASLO. Existe atualmente em situações de emergência, à beira de leitos ou em consultórios, a tendência a se realizar testes com dispositivos (*point of care testing*) para realizar o diagnóstico de uma determinada doença infecciosa e, então, poder adotar conduta terapêutica adequada ou medidas profiláticas ou de interesse epidemiológico. Deve-se ter muito cuidado na interpretação desses testes, que poderão dar resultados ambíguos ou falsamente positivos e negativos e que dependerão da experiência do executante bem como da qualidade dos sistemas de diagnóstico.

Algumas doenças infecciosas possuem quadros clínicos bem característicos, inclusive associados a antecedentes epidemiológicos, cujo diagnóstico se torna mais fácil. É bom lembrar que doenças exantemáticas, de diagnóstico mais raro, tornaram-se mais freqüentes quando algumas doenças infecciosas foram praticamente erradicadas pela vacinação da população. Como exemplo temos as doenças exantemáticas mais freqüentes com a erradicação do sarampo. Diversas doenças infecciosas têm um largo espectro de sintomas e sinais clínicos de diversas síndromes clínicas. Muitas vezes há também a ocorrência de diversas doenças infecciosas com, praticamente, uma síndrome clínica. Como exemplo podemos citar as varias infecções respiratórias que poderão ser originárias tanto de agentes infecciosos virais, bacterianos, fúngicos ou parasitários. Convém lembrar que ocorrem quadros atípicos de doenças infecciosas com sintomatologia frusta ou modificada, em decorrência de vacinação prévia que já perdeu a eficácia ou à qual o hospedeiro não teve resposta imunitária eficiente. Pacientes imunodeprimidos por diversos fatores, como prematuridade, senilidade, desnutrição severa, doenças crônicas, imunossupressão química ou decorrente de síndromes de imunodeficiência congênita ou adquirida, poderão ter quadro clínico de doenças infecciosas diferente do de indivíduos normais.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Lembremo-nos da existência de doenças emergentes ou reemergentes decorrentes de diversos fatores como mutação no agente etiológico, alterações ambientais, globalização, bioterrorismo, entre outras causas que deverão ser identificadas rapidamente, para as quais devem ser tomadas medidas curativas e de contenção. Pelos diversos fatores anteriormente citados, é impensável prescindir o uso do laboratório para identificação do agente etiológico pelos diversos recursos técnicos que o laboratório fornecerá, como ajuda para diagnóstico, tratamento e profilaxia na área da Infectologia.

OBJETIVOS

A utilização dos exames laboratoriais em Infectologia, bem como em outras especialidades médicas, não substitui a história e o exame laboratório clínico do paciente, bem como os antecedentes pessoais, familiares ou epidemiológicos na realização do diagnóstico da doença infecciosa, mas é considerada um elemento complementar para efetuar ou confirmar o diagnóstico bem como fornecer subsídios para a orientação terapêutica e controle evolutivo do paciente.

Os exames laboratoriais nas doenças infecciosas e parasitárias são utilizados para:

- definir os sistemas, órgãos ou líquidos biológicos comprometidos pela doença infecciosa;
- avaliar o paciente do ponto de vista hidroeletrolítico e metabólico;
- auxiliar na interpretação de alterações inespecíficas peculiares a doenças infecciosas agudas, tais como alterações hematológicas, que comumente ocorrem em doenças bacterianas e virais agudas, dosagem quantitativa de analitos de proteínas de reação de fase aguda, que geralmente estão alteradas em processos infecciosos e inflamatórios agudos, como pré-albumina, α-glicoproteína ácida, β_2 microglobulinas, proteína C reativa, TNF (fator de necrose tumoral), interleucinas, fatores de coagulação etc.;
- fornecer dados relevantes para o controle da evolução clínica e prognóstico do paciente infectado e informações sobre o estado imune do doente pela realização de fenotipagem linfocitária e pela detecção de marcadores antigênicos e sua quantificação quando possível;
- objetivar diagnóstico etiológico das infecções clínicas, assim como fornecer, quando possível, subsídios para a terapêutica adequada para a cura clínica ou microbiológica.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

É conseguido pela descoberta do agente causador da doença ou infecção em paciente com suspeita de doença infecciosa. Para isso, devemos considerar os fatores pré-analíticos que poderão nos ajudar na pesquisa do agente causador dessa doença, tais como antecedentes epidemiológicos, vigência de surto epidêmico, contato com doentes, animais, vetores, viagens, condições de habitação, alagamentos, alimentos suspeitos de estarem contaminados, uso de medicamentos etc.

Amostra

O sucesso do isolamento do agente causador da doença infecciosa depende das condições da amostra, do seu manuseio, dos meios de transporte, armazenamento, bem como da fase clinica da infecção. As amostras de líquidos biológicos estéreis deverão ser coletadas em frascos estéreis e conforme a suspeita de bacteremia, de infecções por bactérias anaeróbias, fungemia ou viremia deverão ter procedimentos especiais de coleta. Amostras de regiões do organismo não estéreis deverão ser semeadas em meios apropriados contendo inibidores para favorecer o crescimento do microrganismo que se queira identificar. Convém sempre consultar manuais de coleta de amostras microbiológicas ou pedir informações ao laboratório de apoio. Além da coleta correta dependem do sucesso na obtenção de um diagnóstico o transporte e a conservação da amostra em meios de transportes adequados, a conservação desta amostra clínica em ótimas condições e a chegada rápida do material a ser examinado ao laboratório. Fator técnico que deve ser observado, além de precisão, exatidão, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade analítica dos elementos a serem pesquisados, é a analise clínica dos testes laboratoriais empregados, que compreende a sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica.

Sensibilidade Clínica

A sensibilidade clínica de um teste é a proporção de casos positivos de um total de pessoas que têm uma determinada doença. A freqüência de resultados positivos de um total de casos da doença é conhecido como resultado verdadeiramente positivo (VP) e é expresso em porcentagem. Os resultados negativos dos casos positivos de doença são conhecidos como falso-negativos (FN). A fórmula para expressão de sensibilidade em porcentagem é: $\% = (VP/VP + FN) \times 100$.

Especificidade Clínica

A especificidade clínica de um teste é a proporção de valores negativos de um total de pessoas sem uma determinada doença. A freqüência de resultados negativos de um total de casos livres da doença é conhecido como resultado verdadeiramente negativo (VN) e é expresso em porcentagem. Os resultados positivos dos casos livres de doença são conhecidos como falso-positivos. Especificidade em $\% = (VN/VN + FP) \times 100$.

Valor Preditivo Positivo

O valor preditivo positivo (VPP) de um teste é definido como a probabilidade de um paciente com um teste positivo apresentar a doença.

Valor Preditivo Negativo

O valor preditivo negativo (VPN) de um teste é definido como a probabilidade de um paciente com um teste negativo estar isento da doença.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Método Direto

Como o isolamento do microrganismo pode demorar muito tempo, para realizar o diagnóstico de certeza devemos usar métodos diretos que poderão dar uma idéia ou, às vezes, o provável diagnóstico do processo infeccioso.

Baseia-se na visualização do agente etiológico diretamente da amostra clínica. Em geral, coloca-se o material biológico na lâmina de vidro ou realiza-se um esfregaço, utilizando-se um sistema óptico para visualização direta do agente etiológico que, na maioria das vezes, é realizada em microscópio normal. O material a fresco colocado em lâmina poderá ser visualizado em campo escuro para detecção de espiroquetas ou espirilos na amostra. Quando se examinam estruturas maiores utilizamos lupa invertida apropriada. Normalmente empregam-se métodos de coloração dependendo da suspeita clínica. Como exemplo veja a Tabela 1.1.

Vantagens do método: Orientação rápida para o diagnóstico, terapêutica e medidas profiláticas de saúde coletiva.

Desvantagens: Em geral, falta de sensibilidade, pois no caso de microrganismos pequenos, deverá haver uma concentração muito grande deles para serem visualizados em campo microscópico, em grande aumento (concentração maior que 10^5 bactérias por mL). A especificidade diagnóstica somente é boa com estruturas mais nítidas, como no caso de protozoários e metazoários, que poderão ser mais bem visualizados em pequeno e médio aumento ou com lupa ou de alguns tipos de vírus em microscopia eletrônica.

Identificação do Agente Etiológico

Para se identificar o agente etiológico causador de doença infecciosa, é necessário isolá-lo para possível identificação posterior por métodos bioquímicos, ópticos, imunológicos, moleculares, entre outros. Inicialmente, dependendo de se o microrganismo foi isolado de áreas do corpo não estéreis, é necessário saber se o mesmo microrganismo não é patogênico e faz parte da flora normal do indivíduo. Em líquidos estéreis, como liquor, sangue, urina etc., o isolamento de um microrganismo é significativo, isto é, afastando-se hipótese de contaminação da amostra clínica processada. Classicamente, o diagnóstico de uma doença infecciosa deve preencher os postulados de *Koch*, ou seja, o agente microbiano deve ser observado nas lesões em caso de doença, cultivado e subcultivado em meios de cultura artificiais e reproduzir a doença quando inoculado em animal de experimentação susceptível. Esse critério não é mais absoluto, pois existem microrganismos que não são cultiváveis e não reproduzem a doença em animal de experimentação. Pela identificação de seqüências gênicas específicas de microrganismos, por técnicas de biologia molecular, consegue-se confirmar o diagnóstico de agentes causadores de doença, outrora não identificados. O isolamento de agente infeccioso causador de doença clínica é obtido pelo cultivo da amostra em meio de cultura adequado e deverá ser orientado de acordo com a suspeita de doença. Assim, o médico deverá fornecer dados para o diagnóstico laboratorial, pois os procedimentos para pesquisa de bactérias aeróbias, anaeróbias, leveduras, fungos, vírus e outros agentes infecciosos não são universais e são peculiares para cada grupamento. Dados epidemiológicos e de estádio da doença clínica são fundamentais. Assim, fatores como o tempo de incubação, temperatura, pH, osmolaridade, atmosfera, aditivos, inibidores enzimáticos e antibióticos do meio de cultura, soluções salinas ou linhagens celulares empregadas devem ser rigorosamente observados para se obter êxito nesse intento. A vantagem do cultivo desde que se obtenha resultados positivos nos diversos tipos de amostras clínicas, tais como sangue total, plasma, liquor, urina, transudatos, exsudatos, secreções, fezes, biópsia e outros, e que sejam preenchidos quando possível preceitos anteriormente referidos, é o diagnóstico de certeza da doença. A cultura de microrganismos, quando eficientemente efetuada, é altamente sensível e específica. A desvantagem é que a cultura da amostra, dependendo do agente etiológico e do método de cultivo, pode ser muito morosa para se tomar uma conduta terapêutica, quando necessário. A positividade depende também da concentração de microrganismos na amostra analisada.

Métodos Indiretos

Detecção antigênica: em virtude da demora em se realizar o diagnóstico devido ao tempo maior necessário para se obter um resultado da cultura e da impossibilidade de

Tabela 1.1
Métodos de Coloração Comumente Empregados em Infectologia

Método	*Finalidade*
Coloração de Gram	Diferenciar bactérias por morfologia e Coloração
Método de Ziehl-Nielsen	Detectar bacilos álcool-ácido-resistentes
Auramina-rodamina	BAAR por autofluorescência
Alaranjado de acridina (AO)	Bactérias em sangue por autofluorescência
Lugol	Protozoários e metazoários
KOH a 10%	Fungos
Coloração de Giemsa	Protozoários em sangue e inclusões virais
Azul de toluidina	Pesquisa de pneumocistose em secreção
Azul de metileno	Leucócitos em fezes e secreções
Método de Albert	Corpúsculos metacromáticos
Tinta da China	Cápsula em criptococo
Imunofluorescência direta	Bactérias, leveduras, vírus
Microscopia eletrônica	Morfologia de partículas virais

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

se obter resultado pelo método direto de identificação do microrganismo responsável pela doença, devido a baixa concentração deste ou pela ausência do mesmo devido ao uso de antibióticos ou outros fatores, como a conservação ou transporte deficiente do material para estudo, ou estágio mais tardio da doença clínica quando o isolamento do agente infeccioso se torna mais difícil, poderemos ainda encontrar antígenos ou metabólitos produzidos por esses microrganismos ou partes de suas estruturas moleculares, que poderão fornecer subsídios valiosos para o diagnóstico do agente infectante. Nessas condições, recomenda-se o uso de testes rápidos e de fácil execução à beira do leito, extremamente rápidos e de sensibilidade e especificidade geralmente elevadas. Para a detecção de antígenos de agentes infecciosos em amostras clínicas, os testes mais utilizados são reações de aglutinação, precipitação e a imunofluorescência direta e o *imunodot*. Os testes de eleição de mais simples execução são as reações imunológicas de aglutinação de partículas, como látex, gelatina, hemácias, sensibilizadas com anticorpos.

- *Teste do látex*: caracteriza-se por partículas de látex revestidas de anticorpos específicos para o antígeno que se quer demonstrar existente na amostra. Misturando-se o anticorpo específico para determinado antígeno ligado ao látex com a amostra clínica em uma lâmina verificamos reação de aglutinação observada visualmente, quando há reação antígeno-anticorpo.
- *Teste de coaglutinação*: é constituído de "proteína A" da parede de cepa de estafilococos ligada a anticorpo específico pela fração cristalizável da imunoglobulina. Nesse teste também se observa reação de aglutinação observada visualmente quando há reação antígeno-anticorpo. As reações de precipitação mais comuns são os testes de difusão simples ou dupla, imunodifusão radial e a contraimunoeletroforese (CIE). Nas reações de precipitação, o encontro do antígeno (amostra clínica) com anticorpo específico em uma placa de agarose resulta em uma reação de precipitação visível e identificada a olho nu.
- *Contraimunoeletroforese (CIE)*: método que já foi muito utilizado, porém mais complexo, que é uma reação de precipitação sob corrente elétrica. Tem a desvantagem da necessidade de técnica de mais difícil execução, aparelhagem e maior quantidade de anti-soros e amostra. Nesse teste, quando a reação é positiva, temos uma linha de precipitação no encontro do antígeno da amostra com o anticorpo soro-específico, observada visualmente quando há reação antígeno-anticorpo.
- *Reação de imunofluorescência direta (IFD)*: a amostra é fixada em lâmina e o anticorpo específico é conjugado a material fluorescente, que geralmente é a fluoresceína. Se houver encontro do antígeno da amostra com o anticorpo soro-específico, é exibida fluorescência de estruturas celulares, observada em microscópio fluorescente quando há reação antígeno-anticorpo. Quando o conjugado é a peroxidase, a reação é feita pela revelação da enzima com substrato precipitante e poderá ser observada em microscópio óptico comum.
- Imunodot *ou Imunocromatografia*: o anticorpo ou proteína específica de um agente etiológico é fixado em uma membrana plástica, geralmente nitrocelulose ou dispositivo plástico com filtros. Aplica-se a amostra clínica sobre a membrana e, a seguir, um anticorpo conjugado a uma enzima, fazendo-se, em seguida, a revelação com substrato precipitante. Se houver reação antígeno-anticorpo, a área aplicada da membrana ficará corada, sendo facilmente evidenciada. Outro método também utilizado é o teste de Elisa indireto. Desvantagens dos métodos indiretos são a sensibilidade dependente da quantidade de antígenos e a especificidade diminuída, devida a qualidade do anticorpo e reações cruzadas entre diversos antígenos, e condições da amostra clínica, como a quantidade de proteínas, enzimas proteolíticas entre outros fatores interferentes.

Pesquisa de Anticorpos por Métodos Imunológicos ou Sorológicos

Os testes sorológicos são utilizados para confirmar uma doença infecciosa indiretamente, quando o agente etiológico não pode ser observado por método direto ou cultivado para realizar o diagnóstico de certeza. Também podem diferenciar uma infecção primária de uma secundária pelo perfil das imunoglobulinas encontradas. Auxiliam no diagnóstico de infecção congênita e neonatal. São úteis no controle evolutivo de uma infecção e para demonstrar cronicidade de uma infecção pela persistência de antígenos. Estudos epidemiológicos de incidência e prevalência de infecções clínicas e subclínicas em grupos populacionais são de estimado valor. Permitem verificar a eficácia de imunizações em saúde coletiva ou em indivíduos de diferentes grupos etários. Em casos de infecções assintomáticas, imunossupressão por doença ou por agentes terapêuticos, bem como em transplantes de órgãos, a determinação de anticorpos de doenças oportunistas é essencial para controle profilático e terapêutica adequada. Para a detecção de anticorpos produzidos pela infecção do antígeno causador da doença clínica são empregados diversos tipos de testes imunológicos dependentes da facilidade de uso, número de amostras a serem testadas, sensibilidade e especificidade dos mesmos e a habilitação tecnológica de se elaborar antígenos específicos para o anticorpo a ser testado ou quantificado, quando possível. O teste mais antigo para estudo sorológico de doença infecciosa é a "reação de Widal" para diagnóstico sorológico da febre tifóide, criado na última década do século XIX. Consistia em reação de aglutinação direta, na qual o carreador da reação era a própria bactéria *Salmonella tiphy* com antígenos fisicoquimicamente tratados que reagiam com o soro de paciente seriadamente diluído em diversas concentrações padronizadas. A maior diluição em que ocorria aglutinação de partículas era considerada título de anticorpos presentes. Os testes sorológicos mais comumente utilizados, aqui descritos resumidamente, são: *reações de aglutinação direta*, cujo exemplo foi citado anteriormente e quando os antígenos pertencem ou ocorrem em células de agentes infecciosos ou em hemácias; *reação de aglutinação indireta*, quando os carreadores de antígenos podem ser: partículas de poliestireno (látex), hemácias naturais ou tratadas quimicamente de diversas espécies de animais, gelatina, bentonita etc., e que na presença de anticorpos específicos demonstrarão aglutinação de partículas visíveis a olho nu ou em microscopia ótica; *reações de precipitação*, que com-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

preendem os métodos de imunodifusão simples, dupla e radial, CIE, entre outros, e nessas reações o antígeno solúvel se encontra com o anticorpo formando banda de precipitação; *testes de floculação,* que é uma reação de precipitação com propriedades de aglutinação, formando-se na reação antígeno-anticorpo grumos e precipitados de partículas finas, sendo o antígeno da reação não solúvel, como por exemplo VDRL e RPR; *reações de fixação de complemento* (RFC), que já foram muito usadas antigamente, mas são ainda muito valiosas para o diagnóstico de certos vírus respiratórios e enterovírus. É um teste composto por duas fases, sendo a primeira o sistema teste formado por soro de paciente, antígeno e complemento, e a segunda, pelo sistema indicador constituído por hemácias de carneiro, hemolisina e complemento de cobaia. Se houver anticorpo específico ao antígeno, não se observa hemólise na reação; *reações de neutralização* principalmente usadas, em laboratório de virologia, onde se utilizam anti-soros específicos para determinar ausência de efeito citopático de vírus em linhagens celulares; *reações de inibição de hemaglutinação* (IHA), que se baseia na propriedade de certos vírus produzirem hemólise. Na presença de anticorpos específicos essa hemólise é inibida; *testes de imunofluorescência ou imunoperoxidase indireta*, quando se fixam células em lâmina e a amostra com anticorpo se liga ao antígeno. Executa-se lavagem da lâmina para eliminação de anticorpos inespecíficos não ligados e adiciona-se, a seguir, antiimunoglobulina humana total ou anti-IgG, IgM ou IgA conjugada a material fluorescente e analisa-se a existência de fluorescência dessas estruturas na lâmina fixada. No caso de o conjugado ser a peroxidase, a reação é feita pela revelação da enzima com substrato precipitante e poderá ser observada em microscópio óptico comum. Imunoensaios tendo conjugados marcados com enzimas – *ensaio imunoenzimático* (EIE) –, cujos marcadores da reação podem ser enzimas ELISA (*Enzime Linked Immuno Sorbent Assay*) ou isótopos radiativos radioimunoensaio (RIA) ou substrato quimioluminescente e fluorogênicos.

O teste *ELISA indireto*, com as diferentes variações, é, atualmente, o teste preferido para a determinação de anticorpos específicos para determinado agente infeccioso, e sua vantagem é a sua sensibilidade, o uso de pequenas quantidades de amostra clínica e reagentes e a possibilidade de execução de grande quantidades de amostras clínicas, proporcionando economia de tempo e de custos. Além disso, o teste pode ser completamente automatizado em todas as etapas. É o teste ideal para inquéritos epidemiológicos populacionais. Baseia-se na aplicação de antígeno em suporte de material plástico geralmente em superfície de cavidades de microplacas ou pérolas de poliestireno. Após lavagem, aplica-se amostra clínica de material biológico e incuba-se a determinada temperatura para haver união de antígeno com anticorpo específico. Novamente procede-se a lavagem para retirada de anticorpos inespecíficos que possam interferir no resultado. Na próxima etapa há adição de antiglobulina humana denominada conjugado, ligada a enzima que freqüentemente é a peroxidase ou fosfatase alcalina. O próximo passo é o emprego de um substrato que reagirá com a enzima, e após incubação ocorre uma reação de cor proporcional à quantidade de anticorpos presentes na reação quando se efetua a leitura em leitor de placas a determinado comprimento de onda, sendo a reação expressa em densidade óptica ou absorbância e comparada a um controle chamado de branco. Por métodos estatísticos ou outros calcula-se o valor de corte ou *cut off*, também chamado de limiar de reatividade mínima. Valores acima deste *cut off* são considerados positivos e abaixo negativos. Quando a reação de cor for intensa, poderá ser visualizada a olho nu. As variantes do teste são grandes, o que permitiu melhorar o desempenho dos resultados, aumento de sensibilidade e especificidade dos teste e diminuição do tempo de latência da detecção de imunoglobulinas. Outra variante comum é a detecção do anticorpo por *método competitivo*. Neste, em uma cavidade da placa adiciona-se quantidade conhecida de anticorpo em solução com a amostra a ser testada. Se houver antígeno presente nessa solução, ele competirá com o anticorpo presente inibindo a reação deste com o antígeno fixado na cavidade da microplaca, resultando em diminuição ou ausência de reação em caso de positividade do teste. Um teste muito usado para determinação de anticorpos anti-IgM é o *método de captura* para IgM, que consiste na fixação em cavidades de microplacas ou pérolas de anticorpos anti-IgM humano que se ligam ao IgM existente na amostra. A seguir é adicionado o antígeno e então um anticorpo contra o antígeno conjugado a enzima ou outro marcador. Uma das desvantagens do ELISA é que a absorbância não se correlaciona sempre quantitativamente com a taxa de anticorpos. Atualmente o imunoensaio, quando possível, por sua facilidade de execução e pela possibilidade de processar grande número de amostras, e pela possibilidade de automação e sua alta sensibilidade de automação tornou-se o método de escolha para detecção de anticorpos. Considerando-se doenças infecciosas, que requerem diagnóstico de certeza por sua gravidade e transmissibilidade, quanto mais precoce o diagnóstico sorológico e tentando-se diminuir o período de detecção de anticorpos ou janela imunológica, foram desenvolvidos testes mais sensíveis e específicos. Atualmente, para algumas infecções como HIV e outras, a sensibilidade e especificidade desejável é de 100% ou valor próximo. Foram desenvolvidos testes em que houve mudança tecnológica em praticamente todas as suas fases. Assim, em vez de o antígeno ligar-se a pérolas, liga-se a micropartículas de poliestireno para aumentar a superfície de adsorção a anticorpos. Os antígenos são proteínas específicas produzidas por técnica de gene recombinante ou são peptídeos sintéticos. O anticorpo secundário reage especificamente contra o antígeno e é conjugado a um sistema de amplificação tipo avidina-biotina dirigido ao antígeno (a biotina é aderida à superfície da imunoglobulina e tem alta avidez pela avidina conjugada à enzima, e o substrato é quimioluminescente para melhorar a sensibilidade). Assim o teste clássico de ELISA indireto é chamado de primeira geração. No teste de ELISA de segunda geração, os antígenos são proteínas ou glicoproteínas por gene DNA recombinante e a imunoglobulina conjugada ainda é antihumana, podendo ser por método amplificado, como anticorpo biotinilado e avidina peroxidase. No ELISA de terceira geração, o suporte do antígeno pode ser melhorado pela ligação antigênica a micropartículas e os antígenos são proteínas por gene recombinante ou sintéticos específicos para os diferentes anticorpos, e esses, quando capturados pelos antígenos, são detectados por proteínas e peptídeos

específicos ligados a enzima, e o substrato pode ser quimioluminescente, por ser mais sensível. Testes rápidos para detecção de anticorpos contra HIV ou outros antígenos infecciosos já são comercializados e são úteis para orientação em condutas médicas ou terapêuticas de urgência, como por exemplo em cirurgias de urgência ou início de tratamento antimicrobiano, em que são executados pelo método imunoenzimático.

Imunodot *ou Imunocromatografia*: os antígenos ou proteínas específicos de um agente etiológico são fixados em uma membrana plástica, geralmente a nitrocelulose ou dispositivo plástico com filtros. Aplica-se a amostra clínica sobre a membrana e, a seguir, um anticorpo conjugado a uma enzima, fazendo-se, sem seguida, a revelação com substrato precipitante. Se houver reação antígeno-anticorpo, a área aplicada da membrana ficará corada, sendo facilmente evidenciada. O teste deverá ser feito no mesmo dispositivo com controles positivos e negativos. A vantagem desses testes é a alta rapidez de execução, e sensibilidade e especificidade comparável ao teste de ELISA.

Teste de Western Blot: o material do agente etiológico isolado é submetido a lise por ação de detergente (SDS) e realizada eletroforese em poliacrilamida (PAGE), que separa as proteínas por peso molecular e carga elétrica. Então esse mesmo material é transferido para tiras de nitrocelulose. Estas são incubadas com soro de paciente e soro controle-positivo com todas as bandas presente, ligeiramente positivo e negativo. Os anticorpos reagirão com as proteínas existentes no soro. A seguir realiza-se lavagem da tira para retirar material inespecífico e incuba-se a tira com anticorpo anti-humano conjugado a enzima. Adicionando-se o substrato precipitável, é possível observar bandas de proteínas ou glicoproteínas correspondentes a anticorpos específicos ao agente infeccioso. O resultado deve ser comparado com soros controles.

A escolha do teste imunológico a ser usado depende do custo, da facilidade de execução e da existência de equipamentos especializados, bem como da habilidade e do treinamento do executante dos testes e do desempenho dos testes em relação ao padrão ouro (*gold standard*). Além da sensibilidade e especificidade das diferentes técnicas podem haver variações no desempenho dos testes de diversos fabricantes ou variações em diversos lotes, daí a necessidade de haver em execução em cada rotina de soro controles positivos e negativos, além de controles de qualidade internos e externos de *kits* de exames. Deve-se ficar atento principalmente a técnicas de aglutinação e precipitação a fenômenos "prozona" (excesso de antígeno em relação a anticorpo), e em geral também a reações cruzadas e fatores interferentes das reações antígeno-anticorpo, tais como avidez, afinidade e emprego de insumos de qualidade. É preferível o uso de antigenos purificados ou sintéticos e anticorpos monoclonais nas técnicas de detecção de anticorpos por métodos imunológicos. Os testes de laboratório estão sujeitos a erros devido a fatores humanos ou de instrumentação ou do tipo de amostra, tendo-se a necessidade de sempre interpretar os resultados baseando-se em dados clínicos e hipóteses de diagnóstico, e, quando houver dúvidas, deve-se rever o caso.

Convém lembrar que para diagnóstico individual ou inquéritos epidemiológicos podem ser empregados testes de intradermorreação tardia, que consistem em injeção intradérmica de diluição padronizada de antíigenos com leitura após 48 horas do halo de eritema ou enduração para verificar imunidade celular, e são de valor diagnóstico ou para verificar prevalência de infecção específica em estudos populacionais.

Demonstração de Metabólitos de Agentes Infecciosos na Amostra Clínica

A demonstração de metabólitos constitui-se em método de valia para o diagnóstico de uma infecção. Os métodos mais utilizados são: cromatografia líquida gasosa (GLC), cromatografia líquida de alta pressão ou *performance* (HPLC) ou métodos enzimáticos ou bioquímicos. Como exemplos podemos citar o estudo do perfil de ácidos graxos para o diagnóstico de espécies bacterianas anaeróbias, classificação de espécies bacterianas, fração ramificada 10 ME-C18:0 de ácido tuberculosteárico para diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* etc. Os métodos cromatográficos não têm aplicação clínica grande, pois são mais utilizados em centros de pesquisa por exigirem equipamentos mais completos e treinamento especializado. Como método empírico para diagnóstico de tuberculose em líquidos biológicos, citamos a determinação da aminodeaminase (ADA).

Diagnóstico Molecular pela Utilização de Sondas (probes) Genéticas

Entende-se como sonda genética uma seqüência de ácidos nucleicos marcada complementar a uma seqüência a ser detectada e que é denominada alvo (*target*), que pode ser de ADN ou ARN. Hibridização molecular é a formação de uma dupla fita de moléculas de ácido nucleico complementar a uma simples fita de moléculas de ácido nucléico. O material a ser testado, que pode ser uma cultura bacteriana ou amostra clínica, é geralmente aplicado a um suporte sólido que, normalmente, é um filtro de náilon ou lâmina. Esse material é tratado para se tornar uma fita simples de DNA. A sonda, que é uma fita simples de ADN, reage com o material genético fixado se eles forem complementares entre si, isto é, se houver hibridização. A positividade da reação no filtro é verificada quando o marcador da sonda, que pode ser de material radioativo, enzimas, substâncias quimioluminescentes ou de outra natureza, for revelado ou processado, o que pode resultar em pontos densos em radiografias ou reação de cor. A hibridização também poderá ser realizada em meio líquido ou *in situ*, quando é demonstrada em células e cortes histológicos. A vantagem do teste é que o material fixado, sendo ADN, é estável por longo período e não precisa ser viável ou não cultivável, como o HPV. O método tem desvantagens, pois pode haver reação cruzada e a sensibilidade é baixa; em geral há necessidade de cultivo do microrganismo a ser testado. Há marcadores, sendo os radiativos mais sensíveis. Os marcadores que se equiparam aos radiativos são os quimioluminicentes. Já existem diversos sistemas no mercado dirigidos para microrganismos de difícil cultivo. As vantagens do uso de *probes* ou sondas comercializadas são: especificidade, rapidez no diagnóstico, padronização e detecção de infecções quando o microrganismo não for detectável e não viável.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico Molecular por Amplificação Gênica

Há agentes etiológicos de infecções que não são cultiváveis e que são de difícil isolamento quando têm crescimento lento ou presença escassa em amostras clínicas, como por exemplo vírus de papilomavírus (HPV), hepatite C, algumas micobacterioses e outros organismos fastidiosos como do gênero *Erlichia*, *Borrelia*, *Treponema* entre outros. Atualmente por meio de técnicas de amplificação gênica é possível o diagnóstico etiológico a partir de amostras de material genético. Na amplificação gênica, a partir de *primers*, ou iniciadores específicos, podemos pelo encontro de seqüência específica de ADN ou ARN amplificar o segmento por mais de 25 ciclos em progressão geométrica e conseguir demonstrar a seqüência molecular específica do agente etiológico procurado. O método mais conhecido é a Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, *polimerase chain reaction* – PCRÔ), pelo qual se consegue um aumento exponencial de uma seqüência de DNA pesquisada, específica para o agente etiológico procurado. É uma técnica dependente de *primers* e de temperaturas elevadas para realizar a amplificação de uma seqüência específica de DNA. Para efetuar essa reação são necessários o DNA da amostra testada, o controle da reação, a solução salina contendo desoxinucleotídeos (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), um par de *primers* que correm em sentido oposto para anelamento e a enzima Taq polimerase ou enzima de polimerização termorresistente. Cada ciclo de reação se processa em três etapas: a. Desnaturação do DNAds de dupla banda (ds) a 94ºC para formar duas bandas simples (ss) de DNAss; b. anelamento dos *primers* às regiões complementares a 55ºC; c. extensão a 72ºC, quando ocorre a síntese do DNAds sob ação da polimerase. Após 25 a 40 ciclos é feita a detecção do produto amplificado por gel eletroforese em agarose ou por outros métodos. A presença de seqüência de DNA deve ser interpretada criteriosamente, associada a critérios clínicos. Deve se tomar cuidado com falsos-positivos devido à contaminação por problemas técnicos. Existem diversas formas de reação de PCR, tais como RT PCR para RNA, Nested PCR com dois pares de *primers*, Multiplex com vários *primers*, AP-PCR com *primers* arbritrários e atualmente se realiza o PCR quantitativo, ou seja, carga viral, um teste importante para quantificar infecções virais para estadiamento e controle clínico de doença. O método do PCR é utilizado para encontro de microrganismos não-cultiváveis, microrganismos de crescimento vagaroso ou microrganismos desconhecidos, caso em que se usam *primers* universais para bactérias ou pelo seqüenciamento de fração 16S de RNA ribossômico. Pode ser empregado para subtipagem de microrganismos como por exemplo HBV, HPV, hepatite C e HIV. É recomendado para detecção de resistência a quimioterápicos antimicrobianos e a determinação de carga viral, como hepatite C e HIV.

Peculiaridades no Diagnóstico de Infecções Bacterianas

Para o diagnóstico clínico de infecções bacterianas informações da história clínica e aspectos epidemiológicos deverão ser fornecidos pelo médico para que o material de pesquisa enviado seja corretamente manipulado e para que se possa cultivar as bactérias em meios de cultura adequados, fatores já assinalados no tópico Diagnóstico Etiológico. Em caso de dúvidas sobre coleta, transporte de material, tempo necessário para que ele seja entregue ao laboratório, esse material deverá ser consultado e espera-se que esses tópicos sejam relatados em manuais de coleta. Cuidados deverão ser maiores em amostras estéreis e naquelas em que há suspeita de bactérias fastidiosas, que são sensíveis a alteração de temperatura e deverão ser rapidamente processadas. Como exemplo podemos citar as *Neisserias* e *Haemophilus* encontráveis em liquor de pacientes com suspeita de meningite bacteriana. Para isolamento de bactérias anaeróbias os meios de transporte e culturas são especiais, sendo que convém avisar previamente o laboratório para que se programe para esse procedimento. Em suspeita de bacteremia ou septicemia usam-se frascos apropriados para coleta e também exclusivos quando são processados para equipamentos de hemocultura automatizados. Cuidados pré-analíticos de assepsia na coleta de material, volume mínimo de sangue colhido, temperatura do frasco de coleta, tempo de envio ao laboratório deverão ser observados para se obter resultados satisfatórios. Nunca se devem coletar amostras de líquidos biológicos normalmente estéreis em frascos não esterilizados ou com lacre violado ou prazo de validade vencido. Em geral, os procedimentos utilizados para isolar e caracterizar agentes bacterianos seguem as regras normais, ou seja, são efetuadas as bacterioscopias por diversos métodos de acordo com a hipótese diagnóstica, culturas em meios sólidos, semi-sólidos, líquidos não seletivos, enriquecidos, seletivos, inibidores específicos e diferenciais e incubados em aerobiose ou anaerobiose ou ambientes capnéicos e em temperaturas adequadas, conforme a bactéria a ser isolada, como requisitos para isolamento de colônias puras. A identificação de bactérias é efetuada pelo estudo da sua ação sobre uma série de meios bioquímicos, incluindo fermentação, oxidação, degradação de açúcares, aminoácidos, ação enzimática sobre diferentes substratos, sorotipagem e, finalmente, testes de suscetibilidade a antibióticos e quimioterápicos para fins terapêuticos ou detecção de perfis de resistência de gêneros ou espécies patogênicas. Os meios de identificação diferem de acordo com o grupo bacteriano isolado e se diferenciam pela morfologia e coloração pelo método de Gram, hemólise, tamanho e aspecto de colônias bacterianas. Existem perfis de resultados característicos para diferenciar gêneros e espécies das diversas cepas bacterianas isoladas. Há equipamentos automatizados com dispositivos apropriados para colocação de amostras e que permitem leitura rápida dos resultados em relação aos métodos convencionais, que inclui a identificação da espécie bacteriana com o auxílio da realização de antibiograma. Em geral o antibiograma clássico é realizado pelo método de discodifusão de Kirby Bauer, cujos discos de papel de filtro seguem normas internacionais e possuem diâmetro e concentração de antibióticos padronizados e inclusive tabelas contendo a variação de diâmetro de halos para conceituar sensibilidade ou resistência a cada antibiótico. Em casos especiais podem ser empregados métodos de diluição em tubo e difusão em disco por gradiente denominado “E test”. Dependendo do agente etiológico e do perfil de resistência, a presença de β-lactamase ou ESBL (betalactamase de

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

espectro estendido) dessa bactéria, ou sensibilidade a novobiocina ou meticilina é testada. Em casos especiais pode-se verificar a existência de fatores de resistência por intermédio de métodos moleculares genéticos, como por exemplo PCR, sondas genéticas ou ainda o encontro de plasmídeos entre outros, a qual é relevante em estudos epidemiológicos de infecções hospitalares. Em casos especiais, como em renais crônicos, há a possibilidade de se dosar a quantidade de antibiótico presente no soro para detectar níveis tóxicos ou subinibitórios de concentração dos antibióticos.

Diagnóstico Laboratorial em Doenças Fúngicas

Nessas doenças o exame direto da amostra em microscopia por métodos citados é mais fácil devido ao fato de as estruturas, por serem maiores, serem facilmente identificáveis, bem como no exame do material de colônias desenvolvidas em meio de cultura para fungos, apesar de exigirem bom treinamento do técnico para realizar esse diagnóstico. A hemocultura é desejável na suspeita clínica de candidíase, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Em suspeita de pneumocistose a pesquisa de *Pneumocystis* é executada com técnica de coloração especial de amostras de secreção brônquica. Em casos especiais, principalmente em espécies de *Candida*, é indicado o fungigrama, para determinação de resistência. A pesquisa de antígeno por *Criptococcus* é realizada por meio de teste de látex. A detecção de anticorpos é realizada nas seguintes doenças sistêmicas: imunodifusão em paracoccidioidomicose e histoplasmose e Elisa indireto, indicado para suspeitas clínicas de histoplasmose, coccidioidomicose, assim como testes de intradermorreação, indicados para estudos populacionais de incidência de infecção ou para casos isolados.

Diagnóstico de Infecções Virais

O diagnóstico de infecções virais tornou-se mais interessante e primordial com o incremento da aplicação da terapia antiviral e o aperfeiçoamento de recursos de diagnóstico laboratorial dessas doenças. A indicação do diagnóstico viral é realizada principalmente para confirmação do diagnóstico clínico, para introdução de terapia viral, para tomada de decisões urgentes dependentes desse diagnóstico e para fins epidemiológicos. O isolamento de vírus por cultura, apesar de ser lento e necessitar de infra-estrutura para manutenção de linhagens celulares, técnicos especializados e ter custo elevado, é ainda o método ideal para o diagnóstico de certeza da infecção viral em amostras biológicas, devido à sua alta especificidade. Como existem vírus que não são cultiváveis, ou cuja cultura é muito difícil, utilizam-se técnicas de genética molecular para realizar tal diagnóstico. Como exemplo citamos os vírus que causam gastroenterite, o papilomavírus e os vírus de hepatites. Assim, em caso de pandemias potenciais, quando se necessita da detecção rápida do agente infeccioso viral ou para efetuar medidas preventivas para evitar sua disseminação, esse recurso torna-se muito útil para detecção do agente etiológico. Para o isolamento primário de um vírus requer-se a inoculação da amostra em linhagens celulares ou em camundongos recém-nascidos ou ovos embrionados ou em outros sistemas hospedeiros. O sistema mais conveniente é a cultura do vírus em culturas celulares de monocamada quando se observa o *efeito citopático* (CPE) no tubo de cultura por exame do material em microscópio comum, que é variável para diferentes grupos de vírus. Podem ser observados agrupamentos de células inchadas, refringentes, arredondamento, lise ou formas sinciciais de células. A sensibilidade de linhagens de culturas celulares pode ser diferente nos diversos tipos de vírus. Alguns vírus não produzem efeito citopático ou necessitam de sistema indicador para serem evidenciados, como hemácias para verificar o evento de hemadsorção comum aos vírus influenza e parainfluenza ou a demonstração de placas quando a monocamada de células é recoberta com meio semi-sólido e a formação de placas evidenciada por corante representa lise celular e são expressas como *unidades formadoras de placas* (PFU). A utilização de linhagem de linfócitos humanos é corrente no isolamento de Epstein-Barr, de alguns vírus do grupo herpes, do HIV e do HTLV1 e 2 em laboratórios de pesquisa.

Método Shell Vial *de Centrifugação de Culturas*: é um método que permitiu um avanço no diagnóstico mais rápido de infecções, principalmente do grupo herpes, que é de gravidade maior em paciente imunossuprimidos. Consiste em tubo com lâmina com monocamada de linhagem celular com meio de cultura. Ao mesmo adiciona-se a amostra clínica e realiza-se então centrifugação em baixa rotação do tubo por 30 minutos. Após incubação por período de 24 a 48 horas a 37ºC, fixa-se conjugado imunofluorescente antiantígeno do vírus na lâmina do tubo e então examina-se a mesma em microscópio de imunofluorescência para detectar o antígeno. Assim, por exemplo, uma infecção citomegálica, que por método clássico demora de três a quatro semanas para ser detectada, pode ser demonstrada em até 24 horas. Por método direto de diagnóstico temos a detecção de inclusões citoplasmáticas e nucleares por microscopia ótica de amostras, cuja sensibilidade e especificidade não são elevadas, e pela identificação por microscopia eletrônica de estruturas virais que é indicada para: diagnóstico de lesões vesiculares de pele como varicela, herpes, vaccínia etc.; vírus dificilmente cultiváveis, como os relacionados a gastroenterites (por exemplo, Norwalk, adenovírus, rotavírus); vírus presentes em secreções brônquicas, bem como aqueles que podem ser encontrados em outros tipos de secreções. As vantagens da microscopia eletrônica são a rapidez e a desnecessidade de cultura, e as desvantagens seriam a sensibilidade pequena, a dificuldade em distinguir estruturas semelhantes e também a necessidade de operador com alta experiência, assim como o custo elevado, daí esses procedimentos serem realizados principalmente em centros de pesquisa e universidades. A imunofluorescência direta também é empregada para diagnóstico de algumas infecções respiratórias das quais destacamos o vírus sincicial respiratório, influenza, adenovírus e parainfluenza. As vantagens são a sensibilidade e rapidez e as desvantagens seriam a dificuldade de coleta, experiência técnica e reagentes caros. A detecção de antígeno é executa por aglutinação de partículas, imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático ou Elisa indireto, imunodot e RIA. Para detecção de anticorpos utilizamos vários métodos imunológicos semelhantes aos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

empregados para detecção de antígenos. Encontramos dificuldades já mencionadas anteriormente, como a não-detecção de anticorpos nos períodos iniciais da infecção, diferenciação de infecção primária da secundária, definição de infecção atual e pregressa e comportamento diferente de anticorpos em infecções congênitas e imunodepressão. Para detecção de anticorpos, ainda é utilizado como padrão para algumas infecções virais a reação de fixação de complemento, e as reações de neutralização são ainda usadas rotineiramente. Nelas utilizam-se anti-soros específicos para neutralizar vírus específicos em amostras simples ou pareadas, assim como se empregam também reações de inibição de hemaglutinação para detecção de anticorpos, principalmente para os vírus influenza, parainfluenza, dengue e mixovírus. Os métodos de eleição para a determinação de anticorpos virais são o ensaio enzimático de preferência com metodologia atualizada e a reação enzimática amplificada de reação antígeno-anticorpo; são empregados para diagnóstico de HIV, infecções do tipo TORCH ("toxoplasmose" não viral), rubéola, citomegalovírus, herpes), HTLV, dengue, hepatites A, B, C, D, E etc. Grandes problemas da determinação de anticorpo são a reação cruzada, presença de fator reumatóide, a avidez de anticorpos e falso IgM, devido a excesso de IgG competindo com o IgM, que podem ser diminuídos pelo método de Elisa de captura já anteriormente descrito. Testes para demonstrar resistência a quimioterápicos antivirais já são usados em condições especiais e experimentais.

Métodos moleculares: sondas marcadas (*probes*) são amplamente usadas no diagnóstico por meio de técnicas de hibridização de papilomavírus humanos (HPV), e é feita a subtipagem para verificar subtipos potencialmente oncogênicos. Para fins diagnósticos são utilizados métodos de amplificação gênica qualitativos para HIV, hepatites B, C e G, e para controle terapêutico e de evolução clínica são efetuadas a determinação do número de partículas virais replicadas ou carga viral por testes quantitativos descritos no tópico Diagnóstico Molecular por Amplificação Gênica.

Considerações no Diagnóstico Laboratorial de Doenças Parasitárias

As condições preanalíticas de coleta e transporte de material devem ser observadas tanto para fezes como para secreções, excreções e sangue. Para o diagnóstico de doenças parasitárias de origem animal, devemos levar em consideração o ciclo evolutivo dos diversos parasitas para o entendimento das doenças, e sua interpretação. Assim, existem parasitas que possuem ciclo de circulação peculiar, bem como alguns com ciclo de migração para órgãos definidos ou de eliminação pelas fezes de forma cíclica, como filária, giárdia, áscaris etc. Estruturas macroscópicas de larvas ou de ovos de certas parasitoses podem ser examinadas e classificadas a olho nu ou com lupa ou microscópio tipo invertido com pequeno aumento, como por exemplo larvas de nematóides ou proglotes de cestódeos. Normalmente, a maioria dos parasitas intestinais pode ser observada no microscópio comum com material fecal montado em lâmina a fresco ou examinada com coloração permanente. Conforme o tipo de parasita fecal, existem métodos de concentração de fezes característicos para sua detecção. Técnicas de coloração são diferentes dependendo das espécies procuradas, como por exemplo para espécies de *Cryptosporidium*, *Isospora amebae* e *Microsporidia*. Para o diagnóstico de espécies que parasitam o sangue, medula óssea e sistema retículo-endotelial usam-se procedimentos de coletas e coloração especiais como coloração de Giemsa e gota espessa para malária. Geralmente, na maioria das parasitoses, o método de diagnóstico do agente etiológico é direto, sendo outros menos utilizados. A cultura dos parasitas é menos usada. O diagnóstico sorológico é mais empregado para infecções sistêmicas, dentre as quais as principais são determinação de anticorpos para o diagnóstico de leishmaniose visceral, doença de Chagas, toxoplasmose e amebíase extraintestinal. Há no mercado *kits* para diagnóstico por aglutinação indireta e hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e Elisa ou EIE para IgG e IgM dos agentes etiológicos anteriormente referidos. Métodos moleculares de amplificação como o PCR para parasitas de isolamento difíceis já foram desenvolvidos, mas não foram introduzidos em testes de rotina laboratorial.

BIBLIOGRAFIA

1. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 9th ed. St. Louis: Mosby-Yearbook, 1994.
2. Granoff A, Webster RG (Eds.). Encyclopedia of virology. 2nd ed. v.1. San Diego: Academic Press. 1999; 676p. p. 395-402.
3. Henry JB, M.D. (Ed.). Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 1555p. p.1083-1334, 1334-1353
4. Koneman EW, Allen SD, Schreckenberg PC, Winn WC (eds). Atlas and textbook of diagnostic microbiology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
6. Mahon CR, Manuselis G Jr. Textbook of Diagnostic Microbiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.,1995.
7. McIntosh K. Diagnostic virology. In Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP, Roizman B. Fundamental virology. 2nd ed. New York: Raven Press, 1990; 1267p.
8. Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington: ASM Press, 1999.
9. Murray PR, Koabayshi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. Medical microbiology. 2nd ed. London: Mosby Co.,1994, p. 755.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Uso de Antimicrobianos na Prática Clínica

2

Walter Tavares

INTRODUÇÃO

O uso dos antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos com fins terapêuticos e profiláticos em medicina e odontologia humana e em medicina veterinária é, na atualidade, complementado com sua utilização para fins industriais na preservação de alimentos, no maior aproveitamento ponderal de animais que servem à alimentação humana, no tratamento e na prevenção de infecções em plantas, no controle biológico das fermentações e no isolamento de microrganismos em meios de cultivo. O emprego ampliado dos antimicrobianos e os diversos fatores envolvidos nessa utilização, como o uso indiscriminado na medicina e odontologia humana e veterinária, a administração de doses inadequadas, o uso para fins industriais e agropecuários de drogas úteis à terapêutica, o desperdício dessas substâncias no meio ambiente ao se prepararem soluções injetáveis ou orais, certamente são os elementos que mais contribuem para a seleção de microrganismos resistentes aos antimicrobianos e sua distribuição no ambiente.

Reconhecidamente, o mau emprego das substâncias antimicrobianas na terapêutica e na profilaxia de infecções humanas constitui uma das principais causas do aumento da resistência bacteriana. A esse sério problema, deve-se acrescentar o risco de efeitos adversos destas drogas, a ineficácia terapêutica dos medicamentos prescritos de maneira errônea e o custo que representam para a economia dos pacientes ou do Estado. Dessa forma, é necessário ao profissional médico o conhecimento de clínica das infecções, de seus agentes e dos medicamentos ativos contra eles.

Frente a um processo infeccioso, é raciocínio imediato do médico que a correção de tal estado envolve o uso de antibióticos. Tal conduta deve, no entanto, ser precedida de um juízo crítico, no sentido de indagar:

- Está indicado o uso de um antimicrobiano?
- Qual a droga a ser empregada?
- Como fazê-lo?
- É necessário algum cuidado especial na seleção e uso do antimicrobiano em meu paciente?
- Por quanto tempo deve o antimicrobiano ser usado?
- Que conseqüências adversas poderão resultar do emprego da droga?
- Qual o custo para o paciente?

As respostas adequadas a essas indagações permitirão ao médico o emprego racional das substâncias antimicrobianas, possibilitando a obtenção dos resultados satisfatórios desejados com o mínimo de malefícios para o paciente e para o ambiente.

ESTÁ INDICADO O USO DE UM ANTIMICROBIANO?

O primeiro princípio do uso clínico de substâncias antimicrobianas na terapêutica é o estabelecimento do diagnóstico sindrômico e anatômico de um processo infeccioso. Por mais primária que possa parecer tal afirmativa, não rara é a prescrição de antibióticos a pacientes que apresentam quadros febris, na suposição de que a presença da febre significa sempre um processo infeccioso. Esquece-se, quem assim procede, de que uma série de doenças não infecciosas apresenta em seu cortejo sintomático a presença de febre, citando-se como exemplos as leucemias, os linfomas, o hipertireoidismo, as doenças tromboembólicas, as colagenoses e várias outras doenças metabólicas, degenerativas e por hipersensibilidade. Sendo assim, a simples presença de febre não diagnostica infecção e os antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos não podem ser administrados como se fossem antitérmicos, propriedade, inclusive, que não possuem. Por outro lado, vale recordar que pacientes idosos, recém-nascidos e imunodeprimidos podem estar com infecção e não ter febre.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O diagnóstico de uma síndrome infecciosa (pneumonia, otite média, infecção urinária, apendicite, meningoencefalite etc.) é realizado após uma boa anamnese, avaliação de dados epidemiológicos, perfeito exame físico e, muitas vezes, após exames laboratoriais. Deve o médico esforçar-se para localizar topograficamente o foco ou os focos de infecção, pois tal localização é importante não só para a avaliação da gravidade do caso como dos possíveis agentes etiológicos, mas também para a utilização do antibiótico mais adequado.

Uma vez estabelecido o diagnóstico sindrômico de doença infecciosa e a localização da infecção, o médico deve tentar estabelecer o diagnóstico etiológico. Tal conduta é fundamental, pois nem todo agente infeccioso é suscetível de sofrer a ação dos antibióticos. Além disso, é o estabelecimento ou a presunção da etiologia da infecção que direcionará a escolha do antimicrobiano em função da sua sensibilidade às drogas.

O diagnóstico etiológico de uma infecção pode, em várias condições, ser presumido com grande margem de certeza pela sintomatologia apresentada pelo paciente. Isso torna dispensáveis os exames de laboratório que visam ao isolamento do germe, em geral custosos e não acessíveis em muitas partes de nosso país. Nas infecções por helmintos e protozoários, a sintomatologia pode ser reveladora da causa (por exemplo, leishmaniose tegumentar, amebíase, oxiuríase), mas em geral é necessário o exame laboratorial de fezes, sangue ou de material de lesão para o esclarecimento da etiologia. O mesmo ocorre nas infecções por fungos, em que geralmente o exame direto e/ou cultura de material da lesão é fundamental para o perfeito esclarecimento da causa, embora em algumas delas as características clínicas permitam a suspeita etiológica (tinhas, candidíases, pitiríase versicolor).

Objetivamente, na maioria das doenças infecciosas causadas por vírus e por bactérias o diagnóstico etiológico é presuntivo, fundamentado no quadro clínico apresentado pelo enfermo, em características epidemiológicas do caso e em exames complementares que auxiliam na condução do diagnóstico. Algumas viroses têm sintomatologia característica, facilitando o seu diagnóstico, como, por exemplo, o sarampo, a varicela, a caxumba e a hepatite por vírus. Em outras doenças viróticas, no entanto, o diagnóstico etiológico é difícil de ser realizado em nosso meio, na maioria das vezes chegando-se somente ao diagnóstico sindrômico, com presunção de virose, após terem sido afastadas outras causas. É assim nas viroses respiratórias, em muitas viroses exantemáticas e em meningites virais, entidades clínicas cuja metodologia para o diagnóstico etiológico amiúde não está disponível na rotina clínica, estabelecendo-se, quando muito, o diagnóstico sindrômico de uma infecção viral.

No que se refere às infecções bacterianas, muitas têm o diagnóstico etiológico subentendido no diagnóstico clínico, dispensando o auxílio do laboratório para seu esclarecimento. Assim, a presença de amigdalite aguda com febre elevada e pontos purulentos destacáveis nas amígdalas leva ao diagnóstico de infecção estreptocócica; um paciente com erisipela ou escarlatina também conduz para a etiologia estreptocócica. Em algumas condições, o agente etiológico pode ser presumido baseado em estatísticas de freqüência, como as que indicam ser o *Streptococcus pneumoniae* a causa mais comum de pneumonia lobar comunitária em um paciente jovem, ou os bacilos Gram-negativos entéricos, particularmente a *Escherichia coli*, como os agentes habituais das infecções urinárias baixas comunitárias, não complicadas. Podem-se ainda citar os pacientes adultos ou crianças acima dos cinco anos de idade com clínica de meningoencefalite aguda com liquor purulento e lesões cutâneas de vasculite, indicando como primeiro diagnóstico etiológico o meningococo, e os enfermos com quadro séptico, com lesões pulmonares e ósseas ou endocárdicas, cujo foco primário é furunculose, conduzindo ao diagnóstico etiológico de estafilococcia.

Em muitas outras doenças bacterianas não é possível, *a priori*, reconhecer a etiologia do processo, sendo nesse caso indispensável a realização de culturas de materiais colhidos no paciente (sangue, secreções, liquor) para a identificação do germe, possibilitando a terapêutica mais orientada. É o caso das meningoencefalites purulentas em lactentes, das broncopneumonias, das peritonites, das sepses com porta de entrada desconhecida, das infecções no hospedeiro imunocomprometido e outras. É certo que na maioria dessas infecções o médico deve iniciar uma terapêutica antimicrobiana empírica, devido à gravidade do caso, que não possibilita a espera do resultado das culturas. Entretanto, o princípio a ser seguido é o de estabelecer um diagnóstico etiológico presuntivo, colher o material para culturas antes de iniciar a terapêutica empírica e que esta deva ser orientada para os possíveis patógenos da situação clínica em causa.

Na presunção da etiologia de um processo infeccioso, vários parâmetros devem ser considerados, destacando-se o quadro clínico, a porta de entrada ou foco inicial da infecção, a faixa etária, a origem comunitária ou hospitalar da infecção, o ambiente onde o paciente se infectou, contatos, ocorrência de casos similares onde o paciente habita, a associação com outros processos mórbidos ou condutas terapêuticas.

O diagnóstico etiológico, presuntivo ou confirmado constitui o princípio fundamental do emprego dos antibióticos. Deve-se enfatizar que esses medicamentos são utilizados para combater o agente agressor e, em decorrência, a manifestação clínica resultante da infecção. Como já exposto, a etiologia de um processo infeccioso pode ser facilmente estabelecida para alguns parasitas, seja pelo quadro clínico característico ou por exames laboratoriais mínimos, enquanto para outros há a necessidade de exames laboratoriais mais elaborados ou sofisticados, nem sempre possíveis de serem realizados. Tendo em vista as dificuldades que podem surgir para o estabelecimento etiológico das infecções, muitas vezes o médico sente-se tentado a usar um antibiótico logo no início de um processo febril. Tornam-se necessários muita serenidade e bom julgamento clínico do caso, devendo ser evitado o uso das drogas sem justa causa. É preciso ter em mente que os antibióticos não só não agirão sobre inúmeros agentes infecciosos como, pelo contrário, podem ser a causa de infecções bacterianas secundárias, às vezes mais graves que o processo inicial, por germes selecionados pelo uso indiscriminado da droga.

QUAL A DROGA A SER EMPREGADA?

Uma vez estabelecida ou presumida a etiologia do quadro infeccioso, deve-se definir o antimicrobiano a ser empregado para a terapêutica, indicando-o ou a associação de drogas que exerça atividade sobre o agente infeccioso, ou seja, será empregada a droga ou drogas às quais o agente infeccioso apresente sensibilidade.

A seleção do antimicrobiano a ser utilizado na terapêutica é ditada pelo agente causador da doença infecciosa, sua sensibilidade/resistência às drogas, localização do processo mórbido e gravidade da doença. Mas é influenciada, também, por fatores ligados a particularidades do enfermo, tais como idade, estado de consciência, capacidade de absorção do antimicrobiano por via oral, doenças de base, utilização concomitante de outros medicamentos, gestação, aleitamento, estado de choque, falência de órgãos, bem como à farmacocinética da droga, sua toxicidade, disponibilidade do fármaco na rede de atenção pública à saúde e custo.

Neste item analisaremos os fatores que influenciam na seleção do antimicrobiano relacionado ao agente infeccioso e sua sensibilidade às drogas antimicrobianas e à localização e gravidade do quadro.

Seleção do Antimicrobiano Relacionada ao Agente Infeccioso

Os agentes infecciosos passíveis de responder à terapia antimicrobiana são fundamentalmente os vírus, protozoários, fungos e bactérias. Na grande maioria das infecções virais não se empregam drogas antimicrobianas, considerando que poucas substâncias mostram eficácia contra os vírus, o que torna limitada a terapêutica antiinfecciosa contra tais agentes. Entretanto, em algumas viroses, particularmente as causadas por vírus do grupo herpes, são disponíveis quimioterápicos ativos na terapêutica, tais como o aciclovir e substâncias análogas, o ganciclovir e o foscarnet. Igualmente, na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é atualmente disponível um arsenal terapêutico de drogas anti-retrovirais que, se não erradica o vírus, provoca a redução da carga viral no organismo humano. Por fim, deve-se comentar a introdução recente de fármacos que limitam ou previnem a infecção pelo vírus influenza (oseltamivir e zanamivir) e a possibilidade, em breve, de quimioterápicos ativos contra rinovírus e enterovírus (pleconaril e outros). Mas, como se vê, são limitadas as condutas terapêuticas específicas nas viroses.

Nas infecções causadas por protozoários, os quimioterápicos antiinfecciosos com ação específica têm maior utilização que os antibióticos. Assim, na amebíase, giardíase, tricomoníase, balantidíase dispõe-se de drogas como o metronidazol ou o secnidazol ou o teclozan (amebíase). No caso das leishmanioses (visceral e tegumentar), a terapêutica é realizada eletivamente com os antimoniais pentavalentes, reservando-se um antibiótico, a anfotericina B, para os casos resistentes à terapêutica antimonial. Na malária são utilizados diferentes quimioterápicos dependendo da espécie (cloroquina + primaquina para o *P. vivax*; quinina + artemisinina ou clindamicina ou tetraciclina para o *P. falciparum*). Por fim, na toxoplasmose, as drogas mais utilizadas são as sulfas e a pirimetamina em terapêutica associada, existindo antibióticos, como a espiramicina e a clindamicina, de escolha secundária para casos específicos, como a toxoplasmose da gestante ou a alergia às sulfas.

Nas infecções causadas por fungos, três são os grupos de antimicrobianos mais utilizados. Para as micoses superficiais causadas por fungos dos gêneros *Epidermophyton*, *Trichophyton* e *Microsporum* (tinhas e onicomicoses), atualmente se prefere o emprego de quimioterápicos azóicos para o tratamento, muito embora a griseofulvina também seja eficaz. Para infecções superficiais causadas pela *Candida albicans* (candidíase de pele e mucosas), o antibiótico específico é a nistatina, estando seu uso restrito à candidíase superficial; mas, também aqui, os azóis antifúngicos vêm sendo usados com grande eficácia. Nas micoses profundas o antibiótico utilizado é a anfotericina B, particularmente indicada nas formas graves da paracoccidioidomicose, na blastomicose norte-americana, histoplasmose, criptococose, coccidioidomicose e candidíase sistêmica. A anfotericina B veio provocar verdadeira revolução no tratamento dessas doenças, a maioria delas com mau prognóstico antes de sua descoberta (excetuando-se a paracoccidioidomicose, em que as sulfas ainda constituem o tratamento de escolha). Apesar de, na atualidade, existirem quimioterápicos antifúngicos com ação sistêmica, como o cetoconazol e o fluconazol, e, embora a anfotericina B seja muito tóxica e irritante para o endotélio venoso, esse antibiótico continua a ser a arma mais eficaz contra fungos causadores de micoses profundas, principalmente no hospedeiro imunocomprometido. Lembre-se, ainda, da utilização do cotrimoxazol ou da pentamidina no tratamento da infecção pelo *Pneumocystis carinii*.

Conquanto existam substâncias antimicrobianas de indicação precisa nas infecções micóticas e, com menor importância, em infecções causadas por protozoários, é no campo das infecções bacterianas (incluindo riquétsias, actinomicetos, micoplasmas e clamídias) que tais medicamentos encontram o mais freqüente emprego. E é no particular das infecções bacterianas que será dada maior ênfase à discussão dessas drogas.

As bactérias apresentam grande variação de sensibilidade aos antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos, de acordo com os grupos em que são divididas. Existem alguns grupos bacterianos que apresentam sensibilidade constante, sendo excepcional o encontro de raças resistentes aos antibióticos tradicionalmente ativos contra elas. Dessa maneira, quando se chega ao diagnóstico etiológico desses germes, automaticamente se conclui pela sua sensibilidade e quais drogas devem ser utilizadas para seu combate. Esse é o caso dos estreptococos do grupo A, dos treponemas e das leptospiras, do bacilo diftérico, do *Clostridium tetani* e outros clostrídios, do meningococo, cuja sensibilidade às penicilinas e a seus substitutos (macrolídeos, por exemplo) tem se mantido, na maioria dos casos, inalterada. A sensibilidade habitual é ainda encontrada nas riquétsias, micoplasmas e clamídias em relação às tetraciclinas e ao cloranfenicol e nas brucelas e pasteurelas em relação às tetraciclinas e à estreptomicina. Frente a infecções por esses germes é dispensável a realização do antibiograma, pois a experiência clínica e laboratorial nos informa a sua sensibilidade, além do que a ocorrência de resistência às drogas clássicas é pouco fre-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

qüente. Mesmo o *Streptococcus pneumoniae*, cuja resistência à penicilina constitui problema sério em alguns países, no Brasil ainda mantém a sua sensibilidade na maior parte das regiões; e, ainda que a resistência intermediária do pneumococo já seja notável em alguns locais entre nós, as penicilinas, particularmente a amoxicilina, continuam a ser drogas úteis na terapêutica de infecções respiratórias. No entanto, nas cidades onde já é elevada a resistência intermediária do pneumococo, as meningites por essa bactéria devem ser tratadas com ceftriaxona, e não mais com penicilinas.

Ao contrário do que vimos anteriormente, existem vários outros agentes bacterianos cuja sensibilidade aos antibióticos é imprevisível, devido ao desenvolvimento de resistência a uma ou mais drogas. Tais germes são representados sobretudo pelas enterobactérias (*E. coli, Shigella, Enterobacter, Klebsiella, Proteus* etc.), a *Pseudomonas aeruginosa,* o *Acinetobacter baumanii* e os estafilococos. Esses microrganismos apresentam uma grande variação na suscetibilidade aos antimicrobianos, tornando-se, por isso, aconselhável a realização dos antibiogramas para a determinação dos antibióticos ativos, possibilitando o tratamento adequado. O mesmo aplica-se a alguns microrganismos, como o gonococo e o hemófilo, que até poucos anos atrás se mostravam sensíveis às drogas tradicionalmente ativas, como a penicilina, para o gonococo, e a ampicilina ou o cloranfenicol, para o hemófilo, mas que na atualidade, inclusive no Brasil, apresentam crescente resistência a estes antimicrobianos.

Nem sempre, porém, o médico encontra condições para a identificação microbiológica do microrganismo. Ademais, nos processos infecciosos graves, caracterizando urgências infecciosas, não se pode aguardar o resultado das culturas e do antibiograma para iniciar o tratamento. É na eventualidade de um processo bacteriano grave, como as meningoencefalites purulentas, broncopneumonias (sobretudo da infância e da senescência), peritonites, sepses agudas e outros quadros infecciosos graves, que o médico se vê obrigado ao uso de um antibiótico de modo empírico, antes mesmo de saber a etiologia ou a sensibilidade do germe. Também é essa a conduta quando, clinicando em um local onde não existam as facilidades laboratoriais para a identificação dos microrganismos, o médico se vê impossibilitado de uma terapêutica com melhor orientação etiológica. Nessas condições, o tratamento deverá ser orientado pela etiologia mais provável da moléstia. Nos casos em que a etiologia não pode ser avaliada com segurança é indicado o uso dos antibióticos de amplo espectro ou de associações de antibióticos, no sentido de usar armas potentes contra um inimigo que é desconhecido. De qualquer modo, a terapêutica deve ser realizada de maneira criteriosa, utilizando-se os antimicrobianos mais indicados para o caso, de acordo com a localização do processo infeccioso, evitando-se as drogas mais tóxicas e as associações inadequadas e com acompanhamento clínico rigoroso, a fim de seguir a melhora ou a piora do paciente e fazer os ajustes necessários. Na terapia antimicrobiana empírica de um paciente com infecção adquirida em um hospital é fundamental a informação sobre as bactérias que ali predominam, a variação local da sensibilidade bacteriana e as drogas mais ativas. Nesse contexto, é necessário destacar a importância das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, conhecedoras da epidemiologia infecciosa local, capazes de avaliar a microbiota prevalecente e a resistência microbiana local, auxiliando e orientando para a terapêutica antimicrobiana mais adequada.

Quando houver as facilidades para a realização dos exames laboratoriais, a terapêutica empírica dos casos graves deve ser precedida da colheita de sangue para hemoculturas e do material dos focos de infecção e encaminhamento desses materiais para a identificação do microrganismo e de sua sensibilidade. Uma vez recebido o resultado dos exames, o médico decidirá a conduta terapêutica a ser seguida.

Entretanto, o resultado do exame laboratorial deve ser judiciosamente interpretado, valorizando-se o microrganismo isolado em função da suspeita clínica. Quando o resultado do laboratório não confirma essa suspeita, mas o germe foi escrupulosamente isolado do sangue ou do líquido cefalorraquiano ou de um derrame pleural ou de outra localização normalmente isenta de bactérias e não exposta ao meio externo, o resultado deve ser considerado pelo médico assistente do caso.

Porém, se o microrganismo isolado é de todo inesperado e existe a possibilidade de ter ocorrido contaminação do material colhido, o resultado não será valorizado. Essa interpretação do resultado do exame laboratorial microbiológico também se aplica ao antibiograma. Resultados conflitantes do laboratório devem ser desprezados se a resposta clínica à terapêutica iniciada é boa. Mesmo tendo um resultado coerente e correto, a mudança da terapêutica inicial que se mostra eficaz só é justificada se a informação do isolamento microbiológico e do antibiograma indica para antibióticos menos tóxicos e menos dispendiosos.

Como vemos, o perfeito emprego dos antibióticos exige o conhecimento de noções mínimas de clínica das doenças infecciosas, bem como o conhecimento de vários parâmetros ligados ao uso das drogas, tais como mecanismos de ação, doses, para-efeitos e outros que veremos a seguir. É o conhecimento desses itens que diferenciará o bom terapeuta e evitará os abusos e erros, por vezes funestos, do uso insensato dos antibióticos. Essas drogas devem ser encaradas pelo médico como a arma que ele tem para o combate a um inimigo invasor; tal arma não pode ser usada indiscriminadamente, sem o conhecimento ou a pressuposição desse inimigo e sem o conhecimento do seu preciso tratamento e dos efeitos colaterais que possa provocar.

Seleção do Antimicrobiano Relacionada à Localização e à Gravidade do Quadro Infeccioso

A localização do quadro infeccioso orienta para os prováveis agentes causadores do processo mórbido e, também, a escolha de drogas que atinjam concentração terapêutica local. A gravidade estabelece a urgência do tratamento e, juntamente com a diminuição da imunidade do paciente, a seleção de drogas bactericidas.

O efeito terapêutico de um antimicrobiano está relacionado com a concentração atingida pela droga no local da infecção. É, portanto, necessário o emprego do antimicrobiano que tenha uma farmacocinética favorável, que

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

possibilita sua chegada em adequada concentração no local onde está o agente infeccioso, e a utilização de dose correta da droga, para o alcance da concentração terapêutica desejada no local. Esses dois parâmetros serão desenvolvidos nos itens sobre como empregar o antimicrobiano e o cálculo da dose. Para exemplificar a importância da caracterização do local da infecção na escolha da droga, recorde-se que na terapia de um paciente com meningite causada pelo meningococo a eritromicina não é eficaz, porque não atinge concentração liquórica, ainda que o meningococo seja sensível a essa droga *in vitro*. Por outro lado, no tratamento de uma paciente com cistite não complicada, é suficiente o emprego de um antimicrobiano que dê concentração elevada em via urinária baixa, como a norfloxacina ou o ácido pipemídico, não sendo necessário o uso de uma quinolona de ação sistêmica.

Na localização da infecção, deve ainda ser considerada a presença de coleções purulentas, abscessos, corpos estranhos, fios de sutura, próteses, seqüestros ósseos, depósitos de fibrina, tecido necrosado, que podem provocar menor concentração do antimicrobiano no local e tornar ineficaz o seu emprego. Nessas situações, torna-se necessário assegurar perfeita circulação sangüínea no foco infeccioso, com retirada do corpo estranho, desbridamento cirúrgico do tecido desvitalizado e drenagem do pus coletado, permitindo, com isso, melhor ação do medicamento.

Já mencionamos que a maior gravidade da doença infecciosa determina a presteza no estabelecimento da terapia. Ademais, determina a preferência pelo emprego de um antimicrobiano bactericida. O efeito bactericida ou bacteriostático é a manifestação do mecanismo de ação do antimicrobiano e depende da concentração atingida pela droga e da sensibilidade apresentada pela cepa do germe. Como regra geral na terapêutica humana, são considerados bactericidas as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos, glicopeptídeos, polimixinas, fosfomicina e aminoglicosídeos. A ciclosserina e a anfotericina B, embora apresentem mecanismos de ação que, respectivamente, provocam efeito bactericida e fungicida, podem ter uma ação somente bacteriostática e fungistática, devido às baixas concentrações em que são utilizadas, por causa dos efeitos tóxicos obtidos com doses maiores. Quanto à bacitracina, à tirotricina e à nistatina, também germicidas *in vitro*, não são utilizadas nas infecções sistêmicas, devido a sua toxicidade.

As quinolonas também têm efeito bactericida, enquanto as sulfonamidas são bacteriostáticas se usadas isoladamente.

Os antibióticos considerados bacteriostáticos são tetraciclinas, cloranfenicol, tianfenicol, macrolídeos e lincosamidas. As rifamicinas, embora tenham mecanismo primário de ação que provoca efeito bacteriostático, alcançam elevada concentração sérica e o seu efeito em geral é bactericida. Também o cloranfenicol exerce ação bactericida contra meningococo, pneumococo e hemófilo, devido à alta sensibilidade desses patógenos, e a clindamicina pode ser bactericida contra estafilococos de localização intracelular, considerando sua elevada concentração no interior de células.

Num paciente imunocompetente, com infecção localizada, de gravidade menor, o antibiótico bacteriostático atua imobilizando o germe, não havendo sua destruição. Nesse caso, a resolução do processo infeccioso fica na dependência da resistência orgânica, representada pela fagocitose e imunidade. Já no enfermo que apresenta suas defesas orgânicas deficientes, o antibiótico bacteriostático pode ser ineficiente para a cura do quadro infeccioso. Dessa maneira, o uso de antibióticos bactericidas é particularmente importante e necessário nos pacientes com deficiências em sua imunidade, incluindo os recém-nascidos, o paciente idoso, a gestante, os grandes queimados, os pacientes com colagenoses e outras doenças que alteram a imunidade ou estão em uso de drogas imunossupressoras e os enfermos com doenças graves, sistêmicas, como as meningoencefalites, as sepses e as endocardites.

COMO EMPREGAR O ANTIMICROBIANO?

Para que os antimicrobianos exerçam sua ação é preciso que atinjam concentração ativa contra o microrganismo no local onde está situado o agente infeccioso. Para que isso ocorra, devem ser empregados em dose adequada para a obtenção da concentração terapêutica e administrados por uma via que permita sua absorção e difusão nos tecidos e órgãos onde está localizada a infecção. Após sua distribuição, são eliminados, em forma ativa ou não e em tempo variável com a droga, habitualmente alcançando concentrações elevadas nas vias de eliminação. É necessário, portanto, o conhecimento da farmacocinética dos antimicrobianos, isto é, do modo de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação desses medicamentos, a fim de que se mantenham concentrações sangüíneas e tissulares ativas contra os microrganismos causadores da infecção. Além disso, o conhecimento da farmacocinética da droga pode influenciar na dose a ser administrada, para evitar que ocorram concentrações tóxicas nos pacientes cuja via de metabolização e/ou eliminação da substância esteja lesada.

Administração dos Antimicrobianos: Biodisponibilidade

A administração dos antibióticos pode ser feita por via oral, intramuscular, intravenosa, retal, intrarraquiana, intraventricular, aerossol, intracavitária, em perfusão tissular e uso tópico. De todas essas vias, as mais utilizadas nas infecções sistêmicas são as três primeiras.

A quantidade do fármaco absorvida, sua velocidade de absorção e a quantidade de droga ativa presente no plasma disponível para um efeito biológico constituem a denominada biodisponibilidade da droga. Embora a biodisponibilidade de uma substância possa ser estudada para diferentes vias de administração, habitualmente é referida para os medicamentos administrados por via oral que têm um efeito sistêmico. A biodisponibilidade oral é uma característica dos diferentes fármacos, variando de acordo com a composição química da substância. Assim, sabe-se que os aminoglicosídeos têm mínima absorção por via oral, sendo desprezível sua biodisponibilidade por essa via. A clindamicina é absorvida rápida e quase integralmente por via oral, apresentando a biodisponibilidade oral próxima de 100%. Ao contrário, a lincomicina é pouco absorvida por via oral, tendo uma biodisponibilidade de somente 10% a 20% ao ser administrada em jejum.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O estudo da biodisponibilidade das drogas inclui, sobretudo, a determinação da concentração sangüínea máxima, o tempo em que essa concentração é atingida e o tempo em que a droga permanece na circulação ou nos tecidos. A biodisponibilidade de um medicamento pode sofrer a influência de diversos fatores, tais como a apresentação farmacêutica (drágeas, comprimidos, cápsulas gelatinosas, suspensão etc.), apresentação química (sais e ésteres da substância básica), estado de repleção gástrica do paciente (influência dos alimentos na absorção), idade do enfermo, estado gestacional e outros, que serão discutidos ao longo deste livro.

Antimicrobianos por Via Oral

A via oral é a mais recomendada e preferida para a administração dos antimicrobianos pela sua comodidade, não necessidade de seringas e outros materiais para a administração do medicamento, ausência de dor ou desconforto observado com o uso parenteral, fácil administração pelo próprio paciente e ausência de complicações causadas com o uso de injeções (hepatite sérica, acidentes vasculares, tétano). A via oral sofre limitações devidas à droga ou ao paciente. Assim, em pacientes graves, para os quais é necessário o alcance de rápidas concentrações sangüíneas, ou nos casos em que a situação do paciente impede o uso da via oral (vômitos, coma etc.), deve-se utilizar a via parenteral. Também nos pacientes com acloridria, a absorção de alguns antibióticos sofre redução, como é o caso do itraconazol, do cetoconazol e das sulfonas. Quanto às limitações devidas à droga, vários antibióticos não são absorvidos pela mucosa digestiva e outros são inativados pela ação dos sucos digestivos, não podendo ser utilizados por via oral para o tratamento de uma infecção sistêmica. Assim, a estreptomicina e outros aminoglicosídeos, polimixinas, nistatina, anfotericina B, não são absorvidos pela mucosa intestinal, sendo seu uso por via oral recomendado somente quando se deseja um efeito tópico na luz intestinal. Já com a penicilina G, o uso por via oral não encontra aplicação devido à sua pequena absorção e inativação pelo suco gástrico e bactérias intestinais.

Um outro aspecto de importância na utilização da via oral está ligado à interferência na absorção da droga, causada por alimentos ou outros medicamentos. É sabido, por exemplo, que o nível sérico das tetraciclinas, rifampicina, ampicilina, oxacilina, azitromicina sofre redução quando os medicamentos são administrados junto aos alimentos; as tetraciclinas sofrem, também, interferência na absorção quando dadas com cálcio ou magnésio, inclusive o leite. Também as quinolonas, a azitromicina e o cetoconazol têm sua absorção reduzida por via oral quando administrados junto a antiácidos orais. Sendo assim, deve o médico ter o conhecimento da interferência dos alimentos na absorção da droga prescrita, recomendando, se for o caso, que o medicamento seja tomado fora das refeições (pelo menos uma hora antes ou duas horas depois).

Os antimicrobianos administrados por via oral sofrem absorção em sua maior parte no intestino delgado, principalmente no duodeno e jejuno, sendo pequena a absorção pelo estômago e pelo colo. A droga administrada, após atravessar as membranas celulares do trato gastrointestinal, chega ao fígado pelo sistema porta e, em seguida, alcança a circulação geral, distribuindo-se pelos tecidos orgânicos. Alguns antimicrobianos, durante sua passagem pela mucosa gastrointestinal, sofrem biotransformações que alteram sua concentração como droga ativa na circulação sistêmica. Essas transformações se devem a enzimas microssomais, como o citocromo P-450 presente nas células das vilosidades duodenais, ou a esteares presente na mucosa digestiva. Devido a essa ação enzimática, antimicrobianos administrados sob forma inativa (pró-drogas) são biotransformados, liberando-se a forma ativa da droga. É o que ocorre com a bacampicilina ou a pivampicilina, ésteres inativos da ampicilina, mais bem absorvidos que a substância original, uma vez que sofrem degradação pela ação enzimática tissular, liberando a ampicilina ativa na corrente circulatória. Comparativamente, o nível de ampicilina circulante é maior com a administração oral da bacampicilina do que com a administração oral da própria ampicilina. O mesmo ocorre com os ésteres do cloranfenicol, da cefuroxima, da cefpodoxima ou da eritromicina. Deve-se mencionar, por fim, que as alterações tróficas da mucosa intestinal afetam negativamente a absorção dos medicamentos administrados por via oral, observando-se diminuição na absorção e, conseqüentemente, menor concentração sangüínea das drogas em pacientes com espru tropical, desnutrição protéica e jejum prolongado. As doenças diarréicas ou o uso de laxativos também podem reduzir a absorção, ao acelerarem o trânsito intestinal.

Antimicrobianos por Via Parenteral

A via parenteral é recomendada para os antimicrobianos que não são bem absorvidos por via oral e para a terapia de infecções graves, nas quais há a necessidade de rápidas e mantidas concentrações de droga, ou em tratamentos prolongados com medicamentos não absorvíveis por via oral. Deve-se enfatizar que a absorção dos antibióticos administrados por via oral pode sofrer variações de um indivíduo para outro, o que recomenda que nas infecções graves a terapêutica inicial seja realizada por via parenteral. No entanto, para as drogas que produzem níveis séricos e tissulares praticamente iguais, seja por via parenteral ou oral, com o uso de doses similares, não há diferença na eficácia terapêutica com a administração da droga por via oral, desde que o paciente esteja apto a absorver o medicamento. É essa propriedade que permite, em casos indicados, rapidamente converter a terapia antiinfecciosa intravenosa para a oral, quando se usa drogas de elevada absorção oral. A conversão da terapia antiinfecciosa é particularmente possível com cloranfenicol, fluconazol, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, pefloxacino, levofloxacino, ofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima que têm biodisponibilidade por via oral próxima de 100%. A administração parenteral dos antimicrobianos se faz por via intramuscular e intravenosa.

A administração por via intramuscular é recomendada para antimicrobianos que não são absorvidos por via oral, havendo várias drogas que são preferencialmente utilizadas por essa via, como por exemplo a estreptomicina e demais aminoglicosídeos, a teicoplanina e as polimixinas. Para a penicilina G-benzatina e a penicilina G-procaína, a via intramuscular é a única via de administração. A via intramuscular sofre limitações devidas à necessidade de se-

ringas e de um técnico para a aplicação; às reações dolorosas e ao desconforto provocado pela injeção; à absorção muitas vezes irregular ou, mesmo, ausente em pacientes chocados. A injeção deve ser realizada com cuidados de técnica, a fim de não serem atingidos nervos e outras estruturas nobres. É da máxima importância a verificação de não ter sido atingido um vaso sangüíneo, pois a injeção de certos antibióticos no interior de vasos, especialmente a penicilina G-benzatina e a penicilina-procaína, pode levar a complicações graves, incluindo a gangrena.

A via intramuscular deve ser evitada em pacientes com tendência a sangramento ou nos que estão recebendo anticoagulantes. Também não deve ser utilizada em pacientes em estado de choque, pois nessa contingência não ocorre a absorção das drogas injetadas no músculo devido à intensa vasoconstrição periférica. Pacientes com diabetes também podem apresentar redução na absorção intramuscular de antibióticos, devido a alterações vasculares. Por fim, a via intramuscular pode ser difícil de ser utilizada em recém-nascidos ou em pacientes caquéticos, devido a pouca massa muscular.

A via intravenosa é a única via de administração de poucos antimicrobianos, destacando-se a anfotericina B, que não é absorvida por via oral nem intramuscular, ou a vancomicina, que é altamente dolorosa e pode causar lesão tissular local se injetada por via IM. Frente a certas situações clínicas, o uso intravenoso contínuo do antibiótico é necessário, especialmente quando está indicado o emprego de penicilina G cristalina em altas doses. Para as polimixinas não é a via recomendada, devido ao fato de a concentração não se manter em níveis terapêuticos por longo tempo, além do perigo de intoxicação aguda. As polimixinas e os aminoglicosídeos são usualmente administrados por via intramuscular. Entretanto, em certas circunstâncias, como no paciente em choque ou com manifestações hemorrágicas, ou nos tratamentos prolongados, os aminoglicosídeos podem ser administrados por via IV diluídos em certa quantidade de solvente (50 a 100 ml em adultos) e aplicados em gotejamento lento por meia hora a uma hora, a cada dose.

Distribuição dos Antimicrobianos: Efeito Pós-antibiótico

Para ser eficaz contra um microrganismo causador de um processo infeccioso, o antimicrobiano ativo deve alcançar, no foco de infecção, concentração suficiente para matar ou inibir o agente patogênico. As drogas absorvidas distribuem-se pelos tecidos através da corrente circulatória, verificando-se que, em geral, os antibióticos que alcançam boa concentração no sangue atingem, também, concentrações eficazes no sistema linfático, pulmões, rins, fígado, sistema hematopoiético e as serosas. É necessário que o antimicrobiano se mantenha no foco infeccioso em concentração acima da concentração inibitória mínima ativa contra o agente em causa, pois, caso contrário, pode ocorrer a multiplicação das bactérias sobreviventes, resultando em falha da terapêutica ou recorrência da infecção.

Mesmo considerando que algumas substâncias mantêm sua atividade antimicrobiana por um período de tempo variável após a redução da concentração inibitória mínima – o chamado efeito pós-antibiótico – deve-se considerar que esse efeito varia com a droga e o microrganismo e tem duração irregular. Assim, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas exercem um efeito supressivo persistente do crescimento de bacilos Gram-negativos após a exposição das bactérias às drogas. Ao contrário, os antibióticos betalactâmicos, com exceção das carbapenemas, não exercem este efeito pós-antibiótico nos Gram-negativos. No entanto, nos estafilococos, os betalactâmicos produzem o efeito pós-antibiótico, da mesma maneira que outros antibióticos. Do ponto de vista prático, o efeito pós-antibiótico pode influenciar favoravelmente o esquema de administração de doses dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos entéricos e dos macrolídeos, especialmente azitromicina, contra estreptococos, estafilococos e hemófilos. O mesmo ocorre com a vancomicina, que, por ter efeito pós-antibiótico prolongado, pode ter seu esquema de administração de dose fracionado em tempo maior que o de sua meia-vida sérica.

Em particular, a manutenção regular de concentrações ativas no foco de infecção ou na corrente circulatória, acima da concentração inibitória mínima, é fundamental para que ocorra a atividade antimicrobiana *in vivo* dos antibióticos betalactâmicos. Com o uso desses antibióticos, a duração das concentrações ativas é mais importante do que concentrações elevadas para a efetivação da ação antimicrobiana. Portanto, a ação dos betalactâmicos é tempo-dependente, e na sua utilização é essencial a administração regular das doses fracionadas durante o dia, de acordo com a meia-vida da substância em uso, para que seja mantida constante a concentração sérica e tissular acima da concentração inibitória ativa contra o microrganismo. Ao contrário, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas apresentam atividade antimicrobiana na dependência da concentração da droga, sendo maior sua ação quando é rapidamente atingida a concentração elevada da substância. Especialmente com os aminoglicosídeos, concentrações mais elevadas terão atividade antimicrobiana mais eficaz contra os bacilos Gram-negativos do que concentrações menores. Tendo em vista que os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas têm efeito pós-antibiótico prolongado contra bactérias Gram-negativas, continuando sua ação antimicrobiana durante algum tempo, mesmo quando a concentração sérica ou tissular da droga está abaixo da concentração inibitória mínima, esses antibióticos podem beneficiar-se do uso de doses maiores, administradas em uma única tomada durante o dia. A administração de aminoglicosídeos em dose única diária pode, inclusive, diminuir a nefrotoxicidade desses fármacos. A suposição de que a dose mais elevada pudesse causar toxicidade renal maior não ocorreu, visto que a velocidade de captação dos aminoglicosídeos pelas células da córtex renal é saturável e o acúmulo intracelular dessas drogas é menor quando administradas em uma única e elevada dose. Ou seja, não há correlação entre a concentração sangüínea alta e a nefrotoxicidade. Ao contrário, o emprego de doses menores, repetidas em intervalos mais curtos, provoca maior acúmulo dos aminoglicosídeos nas células tubulares renais e, conseqüentemente, maior nefrotoxicidade.

No entanto, não há redução da ototoxicidade, sendo motivo de dúvida a potencialidade ototóxica de dose elevada dos aminoglicosídeos. Por outro lado, o estudo realizado por Fantin e Carbon na endocardite experimental

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

pelo *Enterococcus faecalis* revelou que a terapêutica com penicilina associada a aminoglicosídeo administrado em regime de múltiplas doses diárias foi mais eficaz do que o regime de dose única diária, na redução das vegetações bacterianas.

A manutenção de níveis elevados com ação bactericida é particularmente importante no paciente neutropênico, bem como em pacientes idosos, recém-nascidos e nas infecções sistêmicas graves, em que as defesas imunes estão comprometidas. O mesmo se aplica a infecções localizadas em sítios nos quais os mecanismos normais de defesa celular e humoral são pouco ativos, como as estruturas internas do olho, o líquido cefalorraquidiano e as válvulas cardíacas.

Nem sempre a concentração sangüínea de um antimicrobiano corresponde à sua concentração tissular, observando-se com muitas drogas que a concentração no exsudato inflamatório se mantém em níveis ativos por tempo mais prolongado que no sangue. Esse fato explica a ação terapêutica de antimicrobianos, mesmo quando ocorrem atrasos ou incorreções no fracionamento diário das doses a serem administradas. Para as drogas eliminadas por via renal, a manutenção de níveis elevados e prolongados nas vias urinárias justifica, também, que a freqüência diária de administração do fármaco possa ser mais espaçada que a recomendada para infecções em outra parte do organismo.

A penetração dos antimicrobianos no interior das células é um outro aspecto da farmacocinética de importância no combate a microrganismos de localização intracelular. Vale lembrar que os agentes infecciosos que se localizam no interior de células não sofrem a atividade antimicrobiana de drogas que não penetram nas células tissulares, ainda que *in vitro* sejam sensíveis a elas. É o clássico exemplo da *Legionella pneumophila*, sensível em testes laboratoriais à gentamicina e às penicilinas e cefalosporinas, mas que não responde *in vivo* à terapêutica com esses antibióticos devido à sua localização intracelular. No tratamento da infecção por *Legionella*, as drogas de eleição são macrolídeos, fluoroquinolonas e rifampicina, antimicrobianos ativos contra essa bactéria e capazes de atingir elevada concentração no interior das células. As clamídias, brucelas e riquétsias são, igualmente, patógenos de localização intracelular que exigem para o seu tratamento o cloranfenicol e as tetraciclinas, drogas ativas no interior das células. Os macrolídeos atuam também contra as clamídias, porém a eritromicina é inativa contra riquétsias. Também nas infecções por estafilococos, salmonelas, micoplasmas e hemófilos, microrganismos que, ao lado de sua situação extracelular podem ter uma localização intracelular, sobretudo nas infecções crônicas ou recidivantes, o uso de antimicrobianos que se concentram no interior de células pode ser vantajoso comparativamente ao daqueles que não atingem concentração intracelular.

A difusão dos antibióticos pelos tecidos é variável com a droga, com os órgãos e com alterações promovidas pelo processo inflamatório. Existem alguns antibióticos que apresentam particular concentração em determinados tecidos. Assim, a clindamicina, o ciprofloxacino e a rifampicina apresentam elevada concentração óssea, fato aproveitado no tratamento das osteomielites; a estreptomicina se concentra por tempo prolongado nas lesões e cavernas tuberculosas; a griseofulvina se combina com a queratina, com isso sendo útil no tratamento das dermatofitoses; o ácido nalidíxico, o norfloxacino e a nitrofurantoína não mantêm concentração sérica, porém alcançam elevada concentração no sistema urinário. A azitromicina mantém elevada concentração tissular por tempo mais prolongado do que a concentração sangüínea.

Enquanto na maioria dos tecidos os antibióticos se difundem passivamente através dos capilares, em alguns locais a penetração dessas drogas não se faz de maneira adequada. Esses locais incluem o tecido cerebral, a próstata, os humores vítreo e aquoso e o líquido cefalorraquidiano.

Em relação ao pâncreas, diversos autores verificaram que as fluoroquinolonas, os betalactâmicos, a clindamicina, o metronidazol, a rifampicina e os glicopeptídeos alcançam concentração efetiva contra microrganismos sensíveis, o que não acontece com os aminoglicosídeos, as tetraciclinas e a eritromicina.

Para ocorrer a rápida ação antimicrobiana e esterilização do líquido cefalorraquidiano nas meningites bacterianas, a concentração do antibiótico ou quimioterápico deve ser superior a dez vezes a concentração inibitória ativa da droga contra o microrganismo. A passagem de substâncias orgânicas do sangue para o liquor se faz através da barreira hemoliquórica, constituída basicamente pelo epitélio do plexo coróide, que é impermeável para a maioria dos antimicrobianos. Fazem exceção o cloranfenicol, o metronidazol, as fluoroquinolonas, a sulfadiazina e a rifampicina. Como, porém, nos processos inflamatórios das meninges essa barreira fica alterada, antibióticos que normalmente não a ultrapassariam de modo satisfatório são agora capazes de se difundirem bem. É o que acontece com as penicilinas, grande parte das cefalosporinas de terceira geração, a fosfomicina, o imipenem e o aztreonam. A vancomicina e a anfotericina B penetram em pequena quantidade através da barreira hemoencefálica, podendo exercer atividade antimicrobiana sobre patógenos com alta sensibilidade às drogas, como o estafilococo e o *C. neoformans*, respectivamente. Já os aminoglicosídeos, as polimixinas, as lincosamidas, os macrolídeos, as tetraciclinas, com exceção da doxiciclina, não atravessam de maneira regular a barreira hemoliquórica, mesmo quando as meninges estão inflamadas, sendo baixas e variáveis as concentrações liquóricas com seu uso por via oral ou parenteral. Sendo assim, esses antimicrobianos não devem ser indicados para o tratamento das meningoencefalites purulentas.

Nos pacientes com abscesso cerebral, penicilina G, cloranfenicol, cefalotina, ciprofloxacino, ofloxacino, efloxacino, clindamicina, lincomicina, fucidina (ácido fusídico) e trimetoprima atingem concentração terapêutica. O metronidazol, quimioterápico ativo contra o *Bacteroides fragilis* e outros anaeróbios, também atinge concentração terapêutica em abscessos cerebrais.

Poucos são os antimicrobianos capazes de atingir concentração no tecido prostático e que se mostram ativos contra os microrganismos mais freqüentemente envolvidos na gênese das prostatites, isto é, os bacilos Gram-negativos e as clamídias. Os antibióticos betalactâmicos, as tetraciclinas, as sulfonamidas e os aminoglicosídeos habitualmente não atingem nível adequado no líquido prostático normal. Entretanto, nas prostatites agudas, devido à inten-

sa reação inflamatória, vários antimicrobianos atingem concentração no tecido prostático, entre os quais o cotrimoxazol, o ácido pipemídico, as fluoroquinolonas, os aminoglicosídeos, o tianfenicol, as tetraciclinas e os macrolídeos. Na prática clínica, os três primeiros são usados preferencialmente nas prostatites agudas. Problema maior é o das prostatites crônicas, considerando que a secreção prostática é dez vezes mais ácida que o plasma, o que prejudica a difusão das drogas ativas pelo epitélio prostático. Entre as drogas eficazes nas prostatites crônicas causadas por enterobactérias e estafilococos situa-se a associação do sulfametoxazol com a trimetoprima (cotrimoxazol) e as fluoroquinolonas. O tianfenicol é capaz de agir nas infecções estafilocócicas e gonocócicas. Nas prostatites crônicas causadas por clamídias e micoplasmas, a eritromicina e outros macrolídeos mostram-se ativos, considerando sua elevada concentração no tecido prostático.

Em relação à penetração intra-ocular dos antimicrobianos, é também conhecido que poucas substâncias são capazes de atingir concentração terapêutica no interior do olho quando administradas por via sistêmica. Assim, as penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos têm penetração insignificante para o humor vítreo, e, mesmo em presença de inflamação, a concentração nesse local é inferior a 10% da existente no sangue. Já o cloranfenicol, a doxiciclina, a minociclina e a clindamicina são capazes de atingir concentração intra-ocular correspondente a cerca de 20% da sangüínea. Essa concentração pode ser insuficiente para agir contra os agentes patogênicos de endoftalmites bacterianas, além de essas drogas serem bacteriostáticas. Por tal motivo, nos processos de endoftalmite bacteriana os antibióticos ativos devem ser injetados intravítreo pelo especialista, juntamente com a terapêutica sistêmica e tópica. Nas endoftalmites por fungos (sobretudo por espécies de *Candida)*, até recentemente a terapêutica repousava na administração sistêmica da anfotericina B associada à injeção intravítreo desse antibiótico, pois sua passagem do sangue para o humor vítreo é mínima. Atualmente, as infecções fúngicas intra-oculares são tratadas de início com o fluconazol por via oral ou IV, pois esse azol antifúngico é capaz de atingir concentração no vítreo e na coróide aproximadamente igual a 50% da concentração sangüínea. Nos casos de coriorretinite por toxoplasma, a administração por via oral da sulfadiazina associada com a pirimetamina constitui a terapêutica de escolha. A clindamicina associada com a sulfadiazina ou a pirimetamina pode também se mostrar eficaz.

Uma palavra final a respeito da passagem de antibióticos pela placenta. Em princípio, devem ser evitados na gestante os que atravessam a barreira placentária e podem causar algum problema tóxico ou má formação no feto. Dos antibióticos mais empregados na prática, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol e aminoglicosídeos apresentam boa passagem pela placenta, atingindo concentrações terapêuticas no feto e no líquido amniótico. Contudo, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicosídeos e quinolonas podem causar efeitos tóxicos no feto, o que limita seu uso em gestantes. Os antimicrobianos que oferecem maior segurança de uso na grávida são os betalactâmicos e os macrolídeos, devendo-se notar, porém, que estes últimos não atravessam a barreira placentária em concentração adequada para garantir efeito terapêutico no feto.

Eliminação dos Antimicrobianos

Após sua absorção e difusão nos tecidos os antibióticos são eliminados do organismo, podendo ou não sofrer processos de metabolização. Alguns são eliminados quase totalmente sob forma natural, ativa, não sofrendo alterações metabólicas importantes. É o que ocorre com penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e polimixinas. Outros, porém, sofrem metabolização nos tecidos, sendo eliminados parcialmente sob forma natural, ativa, e, em parte, como metabólitos, os quais podem ou não exercer atividade antimicrobiana. Assim, o cloranfenicol sofre metabolização no fígado, sendo eliminado pelo rim em 90% a 95% sob forma inativa, como um conjugado glicurônico. A rifampicina é quase totalmente desacetilada no fígado, originando um metabólito que mantém integralmente a atividade contra germes Gram-negativos e o bacilo tuberculoso, porém é menos eficaz contra germes Gram-positivos que a rifampicina natural. As tetraciclinas, os macrolídeos, a lincomicina e a clindamicina sofrem diferentes processos de metabolização, responsáveis por sua eliminação parcialmente sob forma inativa.

A eliminação dos antimicrobianos se faz principalmente por via renal e biliar. As penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, glicopeptídeos, aminoglicosídeos, polimixinas, claritromicina, a maioria das quinolonas e, em parte, tetraciclinas são eliminados por via renal. Entre os antimicrobianos que têm boa eliminação biliar estão as rifamicinas, ampicilina, eritromicina, espiramicina, azitromicina, clindamicina e, em menor proporção, as tetraciclinas.

A eliminação urinária dos antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos está prejudicada em pacientes com insuficiência renal, bem como nas crianças recém-nascidas, devido à imaturidade renal, e nos idosos, pela deficiente circulação renal e pela redução na filtração glomerular e secreção tubular. Nos dois primeiros tipos de pacientes, a utilização de antibióticos eliminados por via renal deve ser seguida de cuidados, fazendo-se ajustes nas doses e seu fracionamento de acordo com o grau da insuficiência renal ou a idade da criança; nos indivíduos idosos, deve-se evitar o emprego de doses elevadas desses antimicrobianos. Em qualquer circunstância, é necessário acompanhar a evolução do caso clínico para surpreender precocemente o aparecimento de efeitos colaterais resultantes da acumulação tóxica da droga.

Nos pacientes com insuficiência renal, os antimicrobianos eliminados por via renal devem ter suas doses diminuídas ou espaçadas, a fim de se evitar o acúmulo de concentrações tóxicas. O mesmo se aplica aos eliminados por via biliar, que podem sofrer acúmulo no organismo nos processos obstrutivos de vias biliares. Sendo assim, é possível a ocorrência de concentrações tóxicas, especialmente quando o funcionamento hepático encontra-se alterado ou é deficiente, impedindo a metabolização normal das drogas.

Dose: Comodidade Posológica

O efeito terapêutico de um antimicrobiano está diretamente relacionado com a concentração atingida pela droga no foco de infecção. Fundamentalmente, a concentração sangüínea e a tissular de um antimicrobiano estão relacio-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

nadas com a dose administrada, sofrendo variações de acordo com a via de administração, localização do processo infeccioso, apresentação química do medicamento, e com o indivíduo.

A dose terapêutica dos antimicrobianos é determinada visando às concentrações ativas contra o microrganismo, mas que não produzem intoxicação para o hospedeiro infectado. Tais doses devem ser, preferivelmente, calculadas em função do peso do paciente, pois, dessa maneira, estabelece-se um padrão que permite medicar corretamente tanto crianças como adultos. As doses não são estabelecidas de maneira fixa, sendo calculadas, na maioria dos antibióticos, dentro de uma faixa que permite o ajuste necessário à gravidade do caso. A dose diária deve ser regularmente dividida nas 24 horas, de acordo com o tempo de circulação e eliminação da droga. Ou seja, é necessário que a droga permaneça circulando em concentração eficaz.

O tempo da circulação das substâncias antimicrobianas varia em função da meia-vida do medicamento, da normalidade de sua metabolização e via de eliminação, de características próprias do paciente e da apresentação química da droga. Obviamente, quanto maior a meia-vida do antimicrobiano, menor é o fracionamento da dose diária, possibilitando melhor comodidade posológica. Alguns antibióticos são eliminados em tempo muito curto, tornando necessária sua administração a cada quatro horas, tais como a penicilina G cristalina ou a oxacilina; outros devem ter a dose diária fracionada em seis horas, como a ampicilina, o cloranfenicol ou a eritromicina (podendo o estolato de eritromicina ser fracionado de 8/8 horas); outros em tempo mais prolongado de 8/8 ou 12/12 horas, como a amoxicilina e a claritromicina e os aminoglicosídeos em sua administração clássica. Por fim, alguns antimicrobianos são administrados em dose única diária, considerando a manutenção de níveis circulantes prolongados, tais como a azitromicina, o levofloxacino, o gatifloxacino e o moxifloxacino.

Como já mencionado, no caso dos aminoglicosídeos ultimamente vem sendo dada preferência à administração de dose única diária, visando ser atingida rápida e elevada concentração, mais ativa contra os bacilos Gram-negativos, sendo verificado que esse esquema de administração pode, inclusive, diminuir a toxicidade renal desses fármacos. A suposição de que a dose mais elevada pudesse causar toxicidade renal maior não é verdadeira, visto que a velocidade de captação dos aminoglicosídeos, pelas células do córtex renal é saturável e o acúmulo intracelular dessas drogas é menor quando administradas em uma única e elevada dose. Ou seja, não há correlação entre a concentração sangüínea alta e a nefrotoxicidade. Ao contrário, o emprego de doses menores, repetidas em intervalos mais curtos, provoca maior acúmulo dos aminoglicosídeos nas células tubulares renais e, conseqüentemente, maior nefrotoxicidade.

É NECESSÁRIO ALGUM CUIDADO ESPECIAL NA SELEÇÃO E USO DO ANTIMICROBIANO EM MEU PACIENTE?

Já discutimos que os primeiros elementos a serem considerados na escolha do antimicrobiano são a localização da infecção, sua gravidade e o estado de competência imunológica do paciente.

Em relação ao hospedeiro, deve-se também levar em consideração características especiais de sua biologia, tais como a função renal e hepática, a idade, a obesidade, o estado de gestação e aleitamento. O emprego de antimicrobianos nessas situações especiais já foi também desenvolvido no item anterior. Recorde-se, aqui, que em pacientes com função renal deficiente ou em crianças no período neonatal, a circulação dos antibióticos se faz por tempo mais prolongado, o que impõe a redução das doses ou seu fracionamento mais espaçado. Também em pacientes com função hepática alterada deve-se tomar cuidado com o uso de drogas que são metabolizadas no fígado ou que tenham eliminação por via biliar.

Deve-se, portanto, refletir sobre o cuidado na seleção de drogas nesses pacientes, evitando-se o uso dos antimicrobianos nefrotóxicos e hepatotóxicos, respectivamente, nos doentes com insuficiência renal e hepática; ajustando a dose ou o intervalo entre as doses em enfermos com alteração da função renal ou hepática; evitando o emprego de drogas na gestante e na nutriz que possam ser maléficas para o feto ou o lactente, respectivamente; selecionando os antimicrobianos no paciente idoso, considerando os possíveis déficits orgânicos resultantes da senescência e atentando para intercorrências medicamentosas possíveis em decorrência da multiplicidade de medicamentos que o paciente possa estar usando. No recém-nascido, tendo em vista a gravidade que assumem as infecções, habitualmente empregam-se antimicrobianos bactericidas por via intravenosa, sendo necessário ajustar a dose e seu intervalo de administração à maturidade das funções biológicas da criança. Igualmente, no enfermo em estado de choque, a medicação necessariamente tem que ser administrada por via intravenosa, selecionando-se drogas bactericidas.

Em resumo, o médico deve adaptar a terapêutica antiinfecciosa às características fisiológicas e patológicas do hospedeiro, individualizando a terapêutica às condições biológicas de seu paciente, de maneira a obter a máxima eficácia com o mínimo de efeitos indesejáveis.

POR QUANTO TEMPO USAR O ANTIMICROBIANO?

O tempo de uso de um antibiótico é extremamente variável em função do quadro clínico e da resposta terapêutica. Para algumas infecções pode-se estabelecer um tempo mínimo de tratamento; para outras, porém, a duração é absolutamente imprevisível. Assim, nas infecções faringoamigdalianas devidas ao *Streptococcus* do grupo A é recomendado o uso da penicilina V por um tempo de dez dias, mesmo que já tenha ocorrido remissão dos sintomas. Também na erisipela e no impetigo estreptocócico, é recomendado o uso de uma penicilina ou droga alternativa por, pelo menos, dez dias. Ressalte-se que recentes trabalhos demonstram que nas infecções estreptocócicas da faringe e amígdalas esse prazo pode ser reduzido para cinco dias ao se utilizar cefalosporinas orais de segunda e terceira gerações, ou a azitromicina ou, mesmo, o estolato de eritromicina. Também a amoxicilina utilizada durante seis dias

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

provoca resultados terapêuticos similares à penicilina V por dez dias. Nas infecções urinárias (sobretudo as recorrentes, as crônicas, as que ocorrem em homens e as complicadas), é estabelecido um prazo mínimo de uma a duas semanas; nas infecções estafilocócicas do pulmão e sistêmicas deve-se utilizar a terapêutica por quatro a seis semanas. Já em um paciente com meningoencefalite purulenta, a duração da terapêutica estará condicionada à melhora clínica e liquórica. Da mesma maneira, em vários outros processos infecciosos (sepses, infecções intestinais, osteomielites, piodermites, abscessos etc.) a suspensão do antibiótico está condicionada à cura clínica e normalização dos exames laboratoriais.

Por outro lado, existem quadros infecciosos que podem ser tratados com dose única de determinados antimicrobianos, tais como a uretrite gonocócica, tratada com dose única de amoxicilina ou de norfloxacino; a angina estreptocócica, tratada com dose única de penicilina-benzatina; a uretrite por clamídia e o cancro mole, tratados com dose única de azitromicina.

QUE CONSEQÜÊNCIAS ADVERSAS PODERÃO RESULTAR DA TERAPÊUTICA?

Os antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos são substâncias estranhas ao organismo humano e, como tais, podem causar efeitos adversos quando de sua utilização. Tais efeitos podem resultar da reação química no local de sua administração, ou de fenômenos de hipersensibilidade do hospedeiro à droga ou de ação tóxica do antimicrobiano ou de modificações na microbiota endógena e outras alterações biológicas causadas pelo medicamento. Os efeitos colaterais dos antimicrobianos dependem da droga, do sal em que é formulada, da apresentação farmacêutica, da dose, da duração do tratamento, da via de administração e do indivíduo, incluindo sua idade, peso, doenças concomitantes e hipersensibilidade ou idiossincrasia ao medicamento. Entretanto, a potencialidade iatrogênica dos antimicrobianos pode, muitas vezes, ser prevista, permitindo que os efeitos adversos sejam evitados, minimizados ou neutralizados em sua evolução. Sobretudo, o médico deve saber que essas substâncias, extraordinárias no combate às infecções, podem ser também lesivas ao organismo humano, o que é um dos principais elementos contrários ao seu uso indiscriminado. Sendo assim, é dever do médico estar ciente da possibilidade de sua ocorrência e, ao selecionar o antimicrobiano para a terapêutica, considerar:

- Utilizar, quando possível, drogas menos tóxicas e irritantes;
- Evitar o emprego de uma substância à qual o paciente tenha hipersensibilidade;
- Acompanhar a evolução da terapêutica para surpreender precocemente o efeito indesejável;
- Tomar medidas necessárias, caso ocorram os efeitos colaterais.

Além dos efeitos adversos individuais a quem utiliza os antimicrobianos, essas drogas podem causar efeitos indesejáveis que interessam à coletividade. Tal ocorre ao provocarem modificações na ecologia microbiana, alterando as espécies de microrganismos presentes em um determinado local geográfico ou provocando a seleção de microrganismos resistentes em um local, região ou país. Quanto mais generalizado e indiscriminado for o uso dos antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos, maior será a possibilidade da emergência e instalação de estirpes microbianas no local ou região. Foi, e continua sendo, o observado nos ambientes hospitalares, onde, no correr dos anos, modificam-se as espécies bacterianas causadoras de infecção, bem como sua sensibilidade às drogas antimicrobianas. Foi, e é, o observado no meio extra-hospitalar, onde padrões de sensibilidade às drogas vêm se modificando em vários microrganismos, como os estafilococos, as shigelas e salmonelas, o pneumococo e o gonococo.

Recordando palavras de Long *et al*., em 1949, "com múltiplos antibióticos à sua disposição, o médico deve escolher cuidadosamente e sabiamente entre eles, para que seu paciente possa receber a mais efetiva e econômica antibioticoterapia". E, poderíamos acrescentar, a que provoque menos malefício para o enfermo e para o meio ambiente.

QUAL O CUSTO PARA O PACIENTE?

A última preocupação do médico ao selecionar uma droga antimicrobiana para a terapia de um processo infeccioso diz respeito ao custo do medicamento. É a última, porém não menos importante, considerando que grande parte dos antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos é constituída por medicamentos dispendiosos. É a última, porque, na seleção de uma droga terapêutica, o médico deve privilegiar a gravidade do caso, a atividade antimicrobiana do fármaco e a comodidade posológica (facilidade de uso pelo paciente, considerando nesse item o uso por via oral e em menor número de tomadas diárias). Contudo, o custo deve ser valorizado na prescrição de medicamentos, considerando que muitos fármacos estão atualmente disponíveis na rede pública de atenção à saúde, possibilitando ao enfermo conseguir a medicação gratuitamente; considerando que, na atualidade, no Brasil, vários antimicrobianos são disponíveis sob a forma genérica, diminuindo o custo do fármaco; considerando que, não raro, existem alternativas terapêuticas que podem ser mais acessíveis ao bolso do enfermo.

É certo que o dispêndio na aquisição de uma substância antimicrobiana não deve influenciar na qualidade da terapia. Porém, em situações em que existam alternativas igualmente válidas para o tratamento, o custo da medicação deve ser levado em consideração, tanto para a terapia individual, em consultório, como para a terapia em órgãos de atendimento à saúde publica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso clínico dos antimicrobianos exige um conhecimento mínimo da patologia infecciosa e da terapia antimicrobiana. Essas drogas não podem ser utilizadas indiscriminadamente sem que o médico tenha exata noção do que está receitando, incluindo os efeitos adversos que poderão advir com essa terapêutica, e por que está receitando. Se possível, o médico deve considerar os custos da aquisição e administração do medicamento, utilizando alternativas menos

dispendiosas, garantida a qualidade da terapêutica. Cuidado especial deve ser reservado à continuidade do tratamento, evitando-se as intermitências observadas em hospitais, onde o paciente recebe a cada dia o medicamento disponível no dia ou a medicação é modificada de acordo com a preferência do médico plantonista. É preciso, por fim, que o médico tenha serenidade para aguardar o resultado do esquema terapêutico prescrito, evitando-se as suspensões ou mudanças precipitadas antes de transcorrido um prazo mínimo de espera para que as drogas prescritas possam agir.

Vale recordar que, já em 1945, por ocasião do lançamento da penicilina G para uso público, Falk e também Long *et al*. e Goodman manifestavam sua preocupação sobre o uso indiscriminado desse antibiótico. Esses autores chamaram a atenção para o fato de a penicilina não ser útil em várias infecções, para a possibilidade de seu uso mascarar os sintomas de infecções específicas, para os riscos do emprego de doses inadequadas, para os efeitos adversos resultantes de seu uso, para o desenvolvimento de cepas resistentes à droga e destacaram que "o perigo maior do uso indiscriminado da penicilina é o desenvolvimento de uma falsa segurança". As preocupações desses autores, manifestadas nos primórdios da antibioticoterapia, permanecem mais do que nunca válidas nos tempos modernos, quando a multiplicidade de antimicrobianos existentes exige do médico, individualmente, um adequado conhecimento e um alto senso crítico sobre o uso destes medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Adam D *et al*. Five days of erythromycin estolate versus ten days of penicillin V in the treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 712-17.
2. Ballow CH. Correlación entre la farmacocinética y la eficácia de los antibióticos. Enfemed Infecc y Microbiol 1994; 14: 116-19.
3. Barclay ML *et al*. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? Clin Pharmacokinet 1999; 36: 89-98.
4. Barza M. Factors affecting the intraocular penetration of antibiotics. Scand J Infect Dis 1978; (suppl 14): 151-59.
5. Beech J *et al*. Therapeutic use of gentamicin in horses: concentrations in serum, urine and synoval fluid and evaluation of renal function. Am J Vet 1977; 38: 1085-87.
6. Bergeron MG. Tissue penetration of antibiotics. Clin Biochem 1986; 19: 90-100.
7. Black P *et al*. Penetration of brain abscess by sistemically administered antibiotics. J Neurosurg 1973; 8: 705-09.
8. Braude AI. Antimicrobial Drug Therapy. Series Major Problems in Internal Medicine. Vol. VIII. Philadephia, Saunders, 1976.
9. Büchler M *et al*. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterol 1992; 103: 1902-08.
10. Calandra T *et al*. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann Intern Med 1993; 119: 584-93.
11. Campos EP *et al*. Escolha do antibiótico. Ars Curandi 1976; 9: 53-62.
12. Chowdhury MH & Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 391-408.
13. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
14. D'Apice M. Antibióticos em medicina veterinária. In: Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo, Fundo Edit. Procienx, 1965. p.400.
15. Davey P. Tissue penetration. Practitioner 1990; 234: 1067-69.
16. DeLucia R & Sertié JAA. Absorção, biodisponibilidade e bioequivalência de fármacos. In: Valle LBS *et al*. Farmacologia Integrada. Vol. I. Princípios Básicos. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. p. 61.
17. Domingue GJ & Hellstrom WJG. Prostatitis. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 604-13.
18. Dubos R *et al*. The effect of antibacterial drugs on the weight of mice. J Exper Med 1963; 117: 245-57.
19. DuPont HL & Steele JH. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. Rev Infect Dis 1987; 9: 447-60.
20. Eben-Moussi E & Van Den Driessche J. Pharmacocinétique des antibiotiques dans l 'organisme humain. Anesth Analg Rean 1971; 28: 671-87.
21. Ebert SC & Craig WA. Pharmacodynamic properties of antibiotics: application to drug monitoring and dosage regimen design. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 319-26.
22. Eliopoulos GM & Moellering Jr. RC. Princípios da antibioticoterapia. Clin Med Amer Norte janeiro 1982, p. 3-17.
23. Falk LA. Will Penicillin be used indiscriminately? JAMA 1945; 127: 670.
24. Fantin B & Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis* – induced experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2387-91.
25. Fantin B. Aminosides: une fois par jour? Rev Pract (Paris) 1998; 48: 353-55.
26. Ferreira JM. Normas fundamentais da antibioticoterapia. Rev Medicina 1968; 52: 199-204.
27. Freitas CC & Freitas AG. Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos: recentes avanços. J Br Doenças Sex Transm 1994; 6: 44-45.
28. Fukaya K. Intestinal juice level of various antibiotics administered parenterally. Jpn J Exp Med 1972; 42: 435-44.
29. Gaón D *et al*. Biodisponibilidade e efeitos adversos dos antibióticos. Ars Curandi 1980; 13(9): 68-133.
30. Garrod LP & Scowen EF. The principles of therapeutic use of antibiotics. Br Med Bull 1960; 16: 23.
31. Gerard A. Antibiotiques et alimentation. Lille Med 1972; 17: 678-82.
32. Gerding DN & Hall WH. The penetration of antibiotics into peritoneal fluid. Bull N Y Acad Med 1975; 51: 1016-19.
33. Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against Gram-negative organisms. Am J Med 1986; 80(suppl 6B): 126-37.
34. Gooch WM *et al*. Cefuroxime axetil in short-course therapy of tonsillopharyngitis. Clin Drug Invest 2000; 19: 421-30.
35. Goodman H. Will penicillin be used indiscriminately? 1945; JAMA 127: 670.
36. Hatala R *et al*. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996; 124: 717-25.
37. Hessen MT & Kayer D. Principles of selection and use of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 531-45.
38. Hutzler RU. Princípios gerais do uso clínico dos antibióticos. Ars Curandi 1972; 5(5): 86-96.
39. Ingerman MJ *et al*. The importance of pharmacodynamics in determining the dosing interval in therapy for experimental pseudomonas endocarditis in the rat. J Infect Dis 1986; 153: 707-13.
40. Ingham HR *et al*. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. Br Med J 1977; 2: 991-93.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

41. Jones DB. Infecções oculares. In: Kagan B M. Terapia Antimicrobiana. 3.ª ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1982, p. 360.
42. Kaiser AB & MC Gee ZA. Aminoglycoside therapy of Gram-negative bacillary meningitis. N Engl J Med 1975; 293: 1215-20.
43. Karachalios GN & Zografos GC. Penetration of antibiotics into the pancreas. highlights from infections in medicine 1997; 12(3): 26-32.
44. Kauffman CA *et al*. Candida endophtalmitis associated with intraocular lens implantation: efficacy of fluconazole therapy. Mycoses 1993; 36: 13-17.
45. König C *et al*. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid – implications for bactericidal activity of antibiotics. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 227-32.
46. Kramer PW *et al*. Antibiotic penetration of the brain. J Neurosurg 1969; 31: 295-302.
47. Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo, Fundo Edit. Procienx, 1965.
48. Lacy MK *et al*. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1998; 27: 23-27.
49. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 483-95.
50. Levrat M *et al*. L'élimination biliaire des antibiotiques. Rev Intern Hepat 1964; 14: 137-694.
51. Lima DRA. Farmacocinética clínica. Pediatria Moderna 1994; 30(4-ed. Especial): 466-78.
52. Lode H *et al*. Pharmacodynamis of fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1998; 27: 33-39.
53. Long PH *et al*. The use of antibiotics. JAMA 1949; 141: 315-17.
54. Louvois J *et al*. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. Br Med J 1977; 2: 985-87.
55. Lutsar I *et al*. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998; 27: 1117-29.
56. Machado ES *et al*. Princípios gerais do uso de antimicrobianos e quimioterápicos. Arq Bras Med 1088; 62: 243-52.
57. Madsen DO *et al*. Experimental models for determination of antimicrobials in prostatic tissue, interstitial fluid and secretion. Scand J Infect Dis 1978; (suppl 14): 145-50.
58. Meares Jr. EM. Prostatitis syndromes. J Urol 1980; 123: 141-47.
59. Mendes RP & Campos EP. Farmacocinética de antibiótico. Ars Curandi 1976; 9: 36-44.
60. Moellering Jr. RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL e col. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. p. 223.
61. Mucciolo P. Antibióticos na conservação de alimentos. In: Lacaz CS. Antibióticos. São Paulo, Fundo Edit. Procienx, 1965. p. 417.
62. Nasso I. Os antibióticos como fatores de crescimento. Resenha Clin Cient agosto de 1955; 24: 221-222.
63. Nau R. *et al*. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 223-46.
64. Neiva A. Prostatite crônica por bactérias. J Bras Urol 1980; 6: 63-66.
65. Norrby SR. Efficacy and safety of antibiotic treatment in relation to treatment time. Scand J Infect Dis 1991; (suppl 74): 262-69.
66. Odenholt-Tornqvist I *et al*. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 221-26.
67. Papastamelos AG, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system and eye. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 615-37.
68. Pereira NG. Princípios gerais do uso clínico dos antibióticos. J Bras Med 1998; 75(5/6): 19-30.
69. Peyramond D. *et al*. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults. Scand J Infect Dis 1996; 28: 497-501.
70. Pichichero ME *et al*. Effective short-course treatment of acute group A b-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Arch Pediat Adolesc Med 1994; 148: 1053-60.
71. Plomp TA *et al*. Concentration of thiamphenicol in the human prostate and testis. Chemotherapy 1979; 25: 254-60.
72. Portier H *et al*. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefdoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. Scand J Infect Dis 1994; 26: 59-66.
73. Prins JM *et al*. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993; 341: 335-39.
74. Ristuccia AM, LeFrock JL. Cerebrospinal fluid penetration of antimicrobials. Antibiot Chemother 1992; 45: 118-52.
75. Sawyer MD, Dunn DL. Appropriate use of antimicrobial agents: nine principles. Postgrad Med 1991; 90: 115-16.
76. Scheld WM. Quinolone therapy for infections on the central nervous system. Rev Infect Dis 1989;11 (suppl 5): S1194-201.
77. Schnabel EL, Jones AL. Distribution of tetracycline resistance genes and transposons among phylloplane bacteria in Michigan apple orchards. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 4898-907.
78. Shigella. Antimicrob Agents Chemother 13(5): 705-09, 1978.
79. Silva P. Biodisponibilidade das drogas. Folha Med 1982; 85: 681-84.
80. Solberg CO. Protection of phagocytized bacteria against antibiotics. Acta Med Scand 1972; 191: 383-87.
81. Solomkin JS, Miyagawa CI. Principles of antibiotic therapy. Surg Clin North Am 1994; 74: 497-517.
82. Stephen KW *et al*. Factors determining the passage of drugs from blood into saliva. Br J Clin Pharmacol 1980; 9: 51-55.
83. Tavares W. Antimicrobianos na gravidez. Folha Med 1984; 89: 413-21.
84. Tavares W. Bactérias Gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Rev Soc Bras Medicina Trop 2000; 33: 281-301.
85. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. 3.ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.
86. Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1003-12.
87. Turnidge JD. The pharmacodynamics of b-lactams. Clin Infect Dis 1998; 27: 10-22.
88. Tyden G, Malmborg AS. Penetration of antibiotics into pancreatic juice. Lancet 1985; 1: 1046.
89. Vieira W, Marangoni DV. Princípios gerais dos antibióticos. Ars Curandi 1984; 17(10): 20-29.
90. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae. In: Mandell GL e col. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. V. 2, p. 2035-2055.
91. Wellman WE *et al*. Concentration of antibiotics in the brain. J Lab Clin Med 1954; 43: 275-79.
92. Wetzstein GA. Intravenous to oral (IV:PO) antiinfective conversion therapy. Cancer Control 2000; 7: 170-76.
93. Who. Scientific Working Group. Antimicrobial resistance. Bull WHO 1983; 61: 383-94.
94. Wilkowske CJ, Hermans PE. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proceed 1983; 58: 6-13.
95. Winstanley PA, Orme LE. The effects of food on drug bioavailability. Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 621-28.
96. Wittman DH. Pharmacokinetic basis for short courses of antimicrobial therapy. Eur J Surg 1996; (suppl 576): 19-23.
97. Wood CA *et al*. The influence of tobramycin dosage regimens on nephrotoxicity, ototoxicity and antibacterial efficacy in a rat model of subcutaneous abscess. J Infect Dis 1988; 158: 13-22.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

3 Conceitos Básicos no Controle de Infecção Hospitalar

Antonio Alci Barone
Anna Sara Shaferman Levin

DEFINIÇÃO

Define-se Infecção Hospitalar (IH) como aquela adquirida dentro do ambiente do hospital. Na prática, assume como tal as infecções que se manifestam 48 horas após a admissão do paciente no hospital.

É importante observar que essas infecções podem ocorrer não somente em pacientes mas também em funcionários, isto é, os trabalhadores da área da saúde, e mesmo em visitantes. Por outro lado, infecções adquiridas na comunidade podem manifestar-se após a internação no hospital; por exemplo, uma criança em período de incubação de varicela pode manifestar a doença até três semanas após a internação, sem que esta seja uma IH. Por outro lado, um paciente que recebe transfusão de sangue ou derivados dentro do hospital e, seis meses após, apresenta uma hepatite por vírus B, está apresentando uma IH. Outro exemplo importante é o da infecção no sítio cirúrgico, que pode acontecer até 30 dias depois do ato cirúrgico, ou até um ano após a colocação de uma prótese, e que será detectada após a alta hospitalar, geralmente no retorno ambulatorial do paciente.

Como hoje existe uma tendência ao tratamento de pacientes fora do ambiente hospitalar, em hospitais dia e mesmo na residência do enfermo (*home care*, assistência domiciliar), as infecções classicamente consideradas hospitalares estão ocorrendo nesses ambientes; surge a denominação infecção associada à assistência à saúde.

Podemos classificar as IH em exógenas e endógenas, com base no modo de aquisição das mesmas. As infecções exógenas são adquiridas a partir de microrganismos externos ao paciente. É o caso das infecções por instrumentos contaminados, inoculadas através de cateteres pelas mãos dos trabalhadores da saúde, lotes de medicamentos ou soros contaminados, etc. Geralmente ocorrem como responsáveis por surtos e são de controle e prevenção mais fáceis. Acredita-se que correspondem a menos de 30% das IH. Por outro lado, as infecções endógenas são causadas por microrganismos que já colonizam previamente o paciente, isto é, a partir da sua própria flora. Essas IH estão associadas à própria condição básica do paciente; geralmente são mais graves e de controle e prevenção muito difíceis. Estão relacionadas a própria evolução dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos e têm como principais fatores de risco a idade avançada, o tempo de internação prolongado, as doenças de base como diabetes e obesidade, os procedimentos invasivos, cateteres, ventilação mecânica, cirurgias, fatores imunossupressores como quimioterapia, transplante de órgãos ou tecidos, uso de antimicrobianos entre outros. Estima-se que representem 70% das IH.

MODOS DE TRANSMISSÃO

Consideram-se seis formas de transmissão de microrganismos para pacientes durante a assistência à sua saúde:

- *Por contato direto*: ocorre pelo contato direto entre pessoas. Um exemplo seria a transmissão direta de escabiose de um paciente para outro durante a internação.
- *Por contato indireto*: ocorre através de objetos ou pelas mãos de profissionais de saúde, que portam microrganismos adquiridos de um paciente para outro. É provavelmente a forma mais freqüente de transmissão de microrganismos no ambiente hospitalar, e a medida mais importante para o seu controle é a lavagem ou higienização adequada das mãos.
- *Por fonte comum*: ocorre quando há um objeto, produto ou medicamento contaminado que é utilizado por um ou mais pacientes. É relativamente rara, mas é responsável por surtos de infecção hospitalar.
- *Por gotículas*: ocorre através da produção de gotículas por um paciente, que atingem outro paciente. As gotí-

culas têm alcance de apenas 1 metro. Assim, deve haver pequenas distâncias entre pacientes para que ocorra esse tipo de transmissão. Como exemplo, pode-se citar a transmissão de infecções respiratórias altas virais.

- *Por aerossóis*: ocorre em três doenças conhecidas – tuberculose, sarampo e varicela. O paciente infectado expele gotículas que, após ressecamento, se transformam em núcleos de gotículas com dimensão menor que 5 µm. Esses núcleos podem percorrer longas distâncias e permanecer em suspensão no ar por longos períodos, até serem inalados por outras pessoas.
- *Por vetores*: ocorre raramente. Como exemplo pode-se citar a aquisição hospitalar de dengue.

SÍNDROMES MAIS IMPORTANTES E SUA PREVENÇÃO

As síndromes mais importantes envolvendo infecções de origem hospitalar, não só pela sua freqüência como também pela gravidade que envolvem, do ponto de vista de sua morbi-mortalidade, são as seguintes:

- Infecções do trato urinário;
- Infecções das vias respiratórias;
- Infecções da corrente sangüínea;
- Infecções do sítio cirúrgico;
- Outras localizações de infecções hospitalares.

Grande parte dessas infecções é decorrente de procedimentos invasivos e está relacionada com a colocação de dispositivos que põem o meio interno dos pacientes em contato direto com o meio ambiente e que impedem o funcionamento eficiente dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra as agressões representadas pela sua flora endógena ou pela flora ambiental.

Assim, para a prevenção das infecções do trato urinário, deve-se enfatizar os cuidados na instalação e na manutenção de cateteres uretro-vesicais, assim como levar em consideração as indicações de troca do sistema fechado, composto de cateter-tubo e saco coletor.

A prevenção das infecções respiratórias depende de medidas gerais, como lavar as mãos, não usar de antibióticos profiláticos, evitar o refluxo e aspiração de conteúdo gástrico e aspirar as secreções acima da região glótica antes de manipulação do *cuff* da cânula endotraqueal. Da mesma sorte, deve-se manter os cuidados padronizados para intubação, realização de traqueostomia, uso de respiradores, assim como os cuidados com os equipamentos de terapia respiratória e com a aspiração orotraqueal.

Os cuidados para a prevenção da infecção da corrente sangüínea estão relacionados com a passagem dos cateteres, a manutenção e as indicações de troca desses dispositivos intravasculares.

Já no que diz respeito às infecções do sítio cirúrgico, os cuidados se iniciam com a preparação pré-operatória do paciente, que deve ser internado o mais próximo possível do momento da cirurgia. A preparação do paciente envolve a remoção de pêlos, a desgermação e a anti-sepsia da pele dos pacientes. Levar em consideração a preparação da equipe cirúrgica, o preparo e a manutenção da sala de cirurgia, os princípios básicos da profilaxia antimicrobiana e os cuidados com a ferida operatória nas 24 horas após o procedimento.

COMISSÕES DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR: JUSTIFICATIVA, FUNÇÕES E LEGISLAÇÃO.

Há uma legislação completa sobre a implantação e funcionamento da Comissão, Serviço e Programa de Controle de Infecção Hospitalar (CIH).

Está contida em uma lei e uma portaria que estão apresentadas na íntegra ao final deste capítulo.

São:

- Lei nº. 9431 (06/01/1997)
- Portaria 2616 (12/05/1998)

Além destas, há um roteiro de inspeção para esse assunto, que é um instrumento de auditoria interna e externa dos hospitais nessa área.

Lei nº. 9431:

Em resumo essa lei determina que:

- Todos os hospitais do País são obrigados a manter um Programa de CIH (PCIH);
- PCIH é o conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente para redução máxima da incidência e gravidade das IH;
- Para isso, devem constituir uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

Portaria 2616:

Em resumo essa portaria determina que:

- Deve ser constituída uma equipe que se divide em duas partes:

A. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

Trata-se do poder "Legislativo";

Faz reuniões periódicas;

Define os rumos; portanto deve elaborar um Programa de Controle de Infecção Hospitalar para a instituição, baseado nas suas características, necessidades e prioridades;

- Tem como membros, no mínimo:
  - Presidente
  - Representante do Serviço Médico
  - Representante do Serviço de Enfermagem
  - Representante do Serviço de Farmácia
  - Representante do Laboratório de Microbiologia
  - Representante da Administração

Todo hospital deve ter uma CCIH própria

B. Serviço (SCIH)

- Trata-se do poder "Executivo";
- É formado por uma equipe composta da seguinte forma:

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

  - Dois profissionais (nível superior) para cada 200 leitos ou fração.
  - Um desses profissionais deve ser, de preferência, uma enfermeira.
  - Enfermeiras devem cumprir seis horas diárias.
  - Outros profissionais devem cumprir quatro horas diárias.
- A cada dez leitos críticos devem ser acrescidas dez horas semanais de trabalho (é considerado um leito crítico aquele em unidade de terapia intensiva, berçário de alto risco, unidade de queimados, de transplantes, de oncologia, ou leitos de síndrome de imunodeficiência do adulto);
- Em hospitais com menos de 50 leitos, podem ser feitos consórcios, com uma equipe prestando serviços para mais de um hospital;
- Funções:
  - Elaborar junto com a CCIH um Programa de CIH
  - Implantar o Programa de CIH
  - Fazer vigilância das IH
  - Estabelecer e implantar normas e rotinas referentes aos procedimentos e atos relevantes para o controle e prevenção das IH
  - Realizar a capacitação dos profissionais da instituição, nas áreas relevantes para o controle e prevenção das IH
  - Estabelecer um programa racional de uso de antimicrobianos, germicidas e materiais relevantes para o controle e prevenção das IH
  - Avaliar dados da vigilância e propor medidas de controle
  - Investigar e controlar surtos
  - Elaborar relatórios e fazer a divulgação das informações relevantes para o controle e prevenção de IH, para o corpo clínico, de enfermagem e diretoria
  - Cooperar com órgão gestor do SUS
  - Notificar doenças de notificação compulsória.

SAÚDE OCUPACIONAL

Um dos problemas importantes no controle das infecções hospitalares se refere à aquisição de infecções pelos profissionais da saúde. As duas principais vias são por meio de exposição a sangue e a outros fluidos corporais e de aerossóis, como no caso da tuberculose.

Estima-se que o risco de adquirir uma infecção após um acidente percutâneo com sangue contaminado seja de: 0,3% para o vírus da imunodeficiência humana (HIV); 3 a 10% para o vírus da hepatite C; e 30% ou mais para o vírus da hepatitie B.

Acidentes perfurocortantes com material biológico entre profissionais de saúde não são raros. Uma tese defendida por Mariusa Basso em 1999 relatou os resultados de uma avaliação por questionário a 1096 profissionais no Complexo Hospital das Clínicas de São Paulo: 21,5% relataram acidente no último ano e 4,9% no último mês.

As categorias profissionais e a proporção de acidentes que relataram no último mês e ano podem ser vistas na Tabela 3.1:

Os tipos de acidentes relatados foram:

- 80,5% pérfuro-cortantes;
- 79,7% por sangue;
- 83,1% nas mãos;
- 74,1% por agulha;
- Mais comuns: cirurgia, punção de veia.

Como base a prevenção de acidentes com material biológico foram elaboradas as Precauções-padrão ou Básicas. Considera-se que *todos* os pacientes são potenciais portadores de infecções transmitidas pelo sangue e outros fluidos corporais. Assim, deve-se sempre utilizar luvas em situações e exposição a esses fluidos. As luvas não devem ser estéreis e devem ser descartadas após cada uso. Em situações de risco para respingos, utiliza-se avental, também não estéril, e máscara e óculos de proteção, se houver risco de exposição de olhos e mucosas. Outras medidas importantes são:

- Não reencapar agulhas após o seu uso, pois essa é uma situação de grande risco de acidentes.
- Descartar agulhas e outros materiais pérfuro-cortantes em recipiente adequado, de paredes rígidas e impermeável.
- Não desconectar agulhas das seringas. Deve-se descartá-las acopladas no recipiente apropriado.
- Não dobrar agulhas.

Ë fundamental também haver vacinação universal contra a hepatite B para todos os profissionais da saúde.

Além disso, é necessário haver um programa para atendimento pós-exposição a sangue e outros fluidos corporais, uma vez que há medidas eficazes para diminuir a trans-

Tabela 3.1
Porcentagem de Acidentes Perfurocortantes na Diversas Categorias Profissionais

Categoria Profissional	*Acidente no Último Mês*	*Acidente no Último Ano*
Estudantes de medicina	9,9%	55,4%
Médicos residentes	12,3%	44,5%
Médicos assistentes	7,1%	24%
Auxilares/técnicos de enfermagem	2,7%	14,7%
Pessoal de limpeza	2,5%	11,3%
Técnicos de laboratório	2,6%	10,5%
Enfermeiros	1,6%	10,2%
Atendentes de enfermagem	0,7%	3,6%

missão pós-exposição de hepatite B (através de imunobiológicos) e HIV (através do uso de drogas anti-retrovirais), se o atendimento for precoce.

Outra doença de importante transmissão hospitalar é a tuberculose. Considera-se que as formas contagiosas são a pulmonar e a laríngea.

A transmissão ocorre através da inalação de aerossóis que são produtos do dessecamento de gotículas expelidas pelos pacientes. Essas partículas, menores de 5 µm, ficam em suspensão no ar por longos períodos de tempo e podem se disseminar por grandes distâncias, não ficando restritas apenas ao ambiente próximo ao paciente.

Como proteção contra a disseminação da tuberculose no hospital, as seguintes medidas são importantes:

- Diagnóstico precoce de casos suspeitos: considere a possibilidade de tuberculose em todo e qualquer paciente que apresentar tosse por três semanas ou mais. Para todos esses pacientes deve ser solicitada a pesquisa direta de micobactérias no escarro. Assim, será possível a identificação e tratamento precoce dos pacientes, que é a medida considerada mais importante no controle da disseminação da tubrculose.
- Utilização de isolamento em quarto privativo de pacientes com tuberculose enquanto esses forem bacilíferos. Esses quartos devem ter pressão negativa em relação às outras áreas do hospital e ter 12 trocas de ar por hora. Além disso, o ar expelido desses quartos não deve ser recirculado, e, se o for, deverá sofrer filtragem de alta eficiência (através de filtro HEPA).

Máscara N95 para a Equipe

Os profisionais e visitantes aos pacientes bacilíferos deverão utilizar uma máscara especial denominada N95, que filtra 95% das partículas com 0,3 µm ou mais.

Máscara Comum para o Paciente

O paciente, quando fora do seu quarto, como por exemplo para realizar exames, deverá utilizar uma máscara cirúrgica comum.

O paciente deverá ser retirado do isolamento descrito antes quando apresentar três pesquisas seguidas de escarro negativas, colhidas em dias diferentes.

CONHECIMENTO E PRÁTICA

A implantação do Programa de Controle de Infecção Hospitalar apresenta um problema que merece atenção. Enquanto a Comissão e o Serviço elaboram o programa e detêm o conhecimento sobre prevenção, quem lida com o paciente é o profissional à beira do leito, que nem sempre tem o conhecimento das práticas pra a prevenção ou acredita na sua importância.

O CIH é uma área multidisciplinar que envolve:

- profissionais que atuam diretamente com os pacientes;
- serviços de apoio;
- laboratório;
- amplo respaldo da administração.

A falha de um põe em risco o trabalho de todos.

Há portanto dois desafios: o de levar a informação a quem de fato lida diretamente com os pacientes, através de cursos, seminários e treinamentos; e transformar a informação adquirida pelos profissionais atuantes em atitudes.

Atualmente discutem-se formas de avaliar o comportamento e a criação de indicadores de comportamento em IH, embora esse assunto não seja ainda bem estudado e não haja até o momento uma série bem estabelecida de indicadores de comportamento. Sugere-se que apresentem as seguintes características:

- Simplicidade;
- Factibilidade;
- Comparabilidade.

Os seus objetivos são:

- Avaliar os problemas pontuais;
- Avaliar o efeito de intervenções.

Como exemplo apresentamos um avaliação realizada em 2001 numa Unidade de Terapia Intensiva, no Hospital das Clínicas de São Paulo.

Foi aplicado um questionários para 53 profissionais de diferentes categorias:

- Auxiliar de enfermagem: 23 (43%);
- Enfermeira: 11 (21%);
- Fisioterapeuta: 9 (17%);
- Médico: 8 (15%);
- Outros: 2.

Esse questionário avaliou os seguintes pontos:

- A lavagem das mãos deve ser feita antes e depois do contato com o paciente (51 de 53 respostas foram corretas, sendo 100% médicos, enfermeiros e fisioterapeutas e 95% dos auxiliares de enfermagem).
- Não vou transmitir germes multi-resistentes se, antes e depois do contato com o paciente, eu lavar as mãos (63% foram respostas corretas, sendo 72% entre os enfermeiros, 60% entre auxiliares, 75% entre médicos e 44% entre fisioterapeutas).
- Sei que posso transmitir bactérias multi-resistentes se não lavar as mãos (88% foram respostas corretas, sendo 100% entre os enfermeiros, médicos e fisioterapeutas e 83% entre auxiliares).
- Mesmo se eu usar luvas, preciso lavar as mãos (94% foram respostas corretas, sendo 100% entre os enfermeiros, médicos e fisioterapeutas e 91% entre auxiliares).
- Os profissionais de saúde podem portar germes multiresistentes nas mãos (86% foram respostas corretas, sendo 100% entre os enfermeiros, médicos e fisioterapeutas e 78% entre auxiliares).

A seguir, na mesma unidade, foi realizada uma avaliação das práticas desses profissionais, observando 500 atos médicos ou de enfermagem com os pacientes, nos três turnos de trabalho (manhã, tarde e noite). A seguir listamos as situações observadas e em que proporção dos contatos com os pacientes foi realizada a lavagem das mãos antes e depois do procedimento (Tabela 3.2).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 3.2
Lavagem das Mãos antes e depois de cada Procedimento segundo o Tipo de Contato

Tipo de Contato	*Antes*	*Depois*
Breve (26%)	8%	16%
Secreções (29%)	24%	32%
Objetos contaminados (10%)	23%	40%
Traqueostomia (6,4%)	16%	33%
Coleta de exame (5,8%)	24%	38%
Cateter vascular (4,4%)	40%	27%
Banho (4,4%)	9%	33%
Excreções (3,2%)	7%	7%
Ferida ou curativo(3,2%)	32%	43%

Em resumo, foi realizada a lavagem das mãos antes de 20% dos contatos e em 30% após. Essa proporção variou de acordo com a categoria porfissional (Tabela 3.3).

Uso adequado de luvas foi feito em 68,6%. Não se utilizou luvas quando era indicado em 11,3% e utilizou-se luvas de modo não indicado em 20,1% das ocasiões observadas.

Aqui ficou muito claro o bom nível de informação dos profissionais sobre a importância das mãos na transmissão de germes e da lavagem delas, porém evidencia-se uma grande dissociação entre o conhecimento teórico e a prática diária. Essa questão talvez seja o maior desafio na área de Controle e Infecção Hospitalar e as estratégias para minimizá-la devem ser a base dos Programas de CIH.

APÊNDICE: LEIS E PORTARIAS COMPLETAS

Lei n.º 9.431 de 6 de janeiro de 1997

Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA

Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1.º Os hospitais do País são obrigados a manter Programa de Controle de Infecções Hospitalares – PCIH.

§ 1.° Considera-se programa de controle de infecções hospitalares, para os efeitos desta Lei, o conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares.

Tabela 3.3
Lavagem das Mãos antes e depois segundo as Diversas Categorias Profissionais na Área de Saúde

Categoria	*Antes*	*Depois*
Auxiliar	18%	24%
Enfermeira	18%	36%
Fisioterapeuta	32%	50%
Médico	12%	23%
Outro	8,3%	8,3%

§ 2.° Para os mesmos efeitos, entende-se por infecção hospitalar, também denominada institucional ou nosocomial, qualquer infecção adquirida após a internação de um paciente em hospital e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização.

Art. 2.º Objetivando a adequada execução de seu programa de controle de infecções hospitalares, os hospitais deverão constituir:

I – Comissão de Controle de Infecções Hospitalares;

II – (VETADO)

Art. 3.º (VETADO)

Art. 4.º (VETADO)

Art. 5.º (VETADO)

Art. 6.º (VETADO)

Art. 7.º (VETADO)

Art. 8.º (VETADO)

Art. 9.º Aos que infringirem as disposições desta Lei aplicam-se as penalidades previstas na Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 10. (VETADO)

Art. 11. Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 12. Revogam-se as disposições em contrário.

Brasília, 6 de janeiro de 1997; 176.º da Independência e 109.º da República.

FERNANDO HENRIQUE CARDOSO

Portaria n.º 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998

O Ministro de Estado da Saúde, Interino, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87, inciso II da Constituição, e considerando as determinações da lei n.º 9.431, de 6 de janeiro de 1997, que dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, de programa de controle de infecções hospitalares;

Considerando que as infecções hospitalares constituem risco significativo à saúde dos usuários dos hospitais, e sua prevenção e controle envolvem medidas de qualificação de assistência hospitalar, de vigilância sanitária e outras, tomadas no âmbito do Estado, do Município e de cada hospital, atinentes ao seu funcionamento;

Considerando que o Capítulo I, art. 5.º e inciso III da Lei n.º 8.080 de 19 de setembro de 1990, estabelece como objetivo e atribuição do Sistema Único de Saúde (SUS), "a assistência às pessoas por intermédio de ações de promoção, proteção e recuperação da Saúde com a realização integrada das ações assistenciais e das atividades preventivas";

Considerando que no exercício da atividade fiscalizadora os órgãos estaduais de saúde deverão observar, entre outros requisitos e condições, a adoção, pela instituição prestadora de serviços, de meios de proteção capazes de evitar efeitos nocivos à saúde dos agentes, clientes, pacientes e dos circunstantes (Decreto n.º 77.052, de 19 de janeiro de 1976, art. 2.º, inciso IV);

Considerando os avanços técnico-científicos, os resultados do Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares, Avaliação da Qualidade das Ações de Con-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

trole de Infecção Hospitalar, o reconhecimento mundial destas ações como as que implementam a melhoria da qualidade da assistência à Saúde, reduzem esforços, problemas, complicações e recursos;

Considerando a necessidade de informações e instrução oficialmente constituída para respaldar a formação técnico-profissional, resolve:

Art. 1.º Expedir, na forma dos anexos I, II, III, IV e V, diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares.

Art. 2.º As ações mínimas necessárias, a serem desenvolvidas, deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções dos hospitais, compõem o Programa de Controle de Infecções Hospitalares.

Art. 3.º A Secretaria de Políticas de Saúde, do Ministério da Saúde, prestará cooperação técnica às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, a fim de orientá-las sobre o exato cumprimento e interpretação das normas aprovadas por esta Portaria.

Art. 4.º As Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde poderão adequar as normas conforme prevê a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.

Art. 5.º A inobservância ou o descumprimento das normas aprovadas por esta Portaria sujeitará o infrator ao processo e às penalidades na Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, ou outra que a substitua, com encaminhamento dos casos ou ocorrências ao Ministério Público e órgãos de defesa do consumidor para aplicação da legislação pertinente (Lei n.º 8.078/90 ou outra que a substitua).

Art. 6.º Este regulamento deve ser adotado em todo território nacional, pelas pessoas jurídicas e físicas, de direito público e privado envolvidas nas atividades hospitalares de assistência à saúde.

Art. 7.º Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação.

Art. 8.º Fica revogada a Portaria n.º 930, de 27 de agosto de 1992.

BARJAS NEGRI

Programa de Controle de Infecção Hospitalar

ANEXO I

ORGANIZAÇÃO

1. O Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH) é um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares.

1. Para a adequada execução do PCIH, os hospitais deverão contituir Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), órgão de assessoria à autoridade máxima da instituição e de execução das ações de controle de infecção hospitalar.

1.1. A CCIH deverá ser composta por profissionais da área de saúde, de nível superior, formalmente designados.

2.2 Os membros da CCIH serão de dois tipos: consultores e executores.

2.2.1. O presidente ou coordenador da CCIH será qualquer um dos membros da mesma, indicado pela direção do hospital.

2.3. Os membros consultores serão representantes, dos seguintes serviços:

2.3.1. Serviço médico;

2.3.2. Serviço de enfermagem;

2.3.3. Serviço de farmácia;

2.3.4. Laboratório de microbiologia;

2.3.5. Administração.

2.4. Os hospitais com número de leitos igual ou inferior a 70 (setenta) atendem os números 2.3.1. e 2.3.2.

2.5. Os membros executores da CCIH representam o Serviço de Controle de Infeção Hospitalar e, portanto, são encarregados da execução das ações programadas de controle de infecção hospitalar.

2.5.1. Os membros executores serão, no mínimo, 2 (dois) técnicos de nível superior da área de saúde para cada 200 (duzentos) leitos ou fração deste número com carga horária diária, mínima de 6 (seis) horas para o enfermeiro e 4 (quatro) horas para os demais profissionais.

2.5.1.1. Um dos membros executores deve ser, preferencialmente, um enfermeiro.

2.5.1.2. A carga horária diária, dos membros executores, deverá ser calculada na base da proporcionalidade de leitos indicados no número 2.5.1.

2.5.1.3. Nos hospitais com leitos destinados a pacientes críticos, a CCIH deverá ser acrescida de outros profissionais de nível superior da área de saúde. Os membros executores terão acrescidas 2 (duas) horas semanais de trabalho para cada 10 (dez) leitos ou fração;

2.5.1.3.1. Para fins desta Portaria, consideram-se pacientes críticos:

2.5.1.3.1.1. Pacientes de terapia intensiva (adulto, pediátrico e neonatal);

2.5.1.3.1.2. Pacientes de berçário de alto risco;

2.5.1.3.1.3. Pacientes queimados;

2.5.1.3.1.4. Pacientes submetidos a transplantes de órgãos;

2.5.1.3.1.5. Pacientes hemato-oncológicos;

2.5.1.3.1.6. Pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

2.5.1.4. Admite-se, no caso do número 2.5.1.3, o aumento do número de profissionais executores na CCIH, ou a relativa adequação de carga horária de trabalho da equipe original expressa no número 2.5.1;

2.5.1.5. Em hospitais com regime exclusivo de internação tipo paciente-dia, deve-se atender aos números 2.1, 2.2 e 2.3, e com relação ao número 2.5.1., a carga de trabalho dos profissionais será de 2 (duas) horas diárias para o enfermeiro e 1 (uma) hora para os demais profissionais, independentemente do número de leitos da instituição.

2.5.1.6. Os hospitais poderão consorciar-se no sentido da utilização recíproca de recursos técnicos, materiais e humanos, com vistas à implantação e manutenção do Programa de Controle da Infecção Hospitalar.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

2.5.1.7. Os hospitais consorciados deverão constituir CCIH própria, conforme os números 2 e 2.1, com relação aos membros consultores, e prover todos os recursos necessários à sua atuação.

2.5.1.8. O consórcio deve ser formalizado entre os hospitais componentes. Os membros executores, no consórcio, devem atender aos números 2.5.1, 2.5.1.1, 2.5.1.2, 2.5.1.3 e 2.5.1.4.

COMPETÊNCIAS

3. A CCIH do hospital deverá:

3.1. Elaborar, implementar, manter e avaliar programa de controle de infecção hospitalar, adequado às características e necessidades da instituição, contemplando, no mínimo, ações relativas a:

3.1.1. Implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares, de acordo com o Anexo III;

3.1.2. Adequação, implementação e supervisão das normas e rotinas técnico-operacionais, visando à prevenção e controle das infecções hospitalares;

3.1.3. Capacitação do quadro de funcionário e profissionais da instituição, no que diz respeito à prevenção e controle das infecções hospitalares;

3.1.4. Uso racional de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares.

3.2. Avaliar, periódica e sistematicamente, as informações providas pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das infecções hospitalares e aprovar as medidas de controle propostas pelos membros executores da CCIH;

3.3. Realizar investigação epidemiológica de casos e surtos, sempre que indicado, e implantar medidas imediatas de controle;

3.4. Elaborar e divulgar, regularmente, relatórios e comunicar, periodicamente, à autoridade máxima da instituição e às chefias de todos os setores do hospital, a situação do controle das infecções hospitalares, promovendo seu amplo debate na comunidade hospitalar;

3.5. Elaborar, implementar e supervisionar a aplicação de normas e rotinas técnico-operacionais, visando limitar a disseminação de agentes presentes nas infecções em curso no hospital, por meio de medidas de precaução e de isolamento;

3.6. Adequar, implementar e supervisionar a aplicação de normas e rotinas técnico-operacionais, visando à prevenção e ao tratamento das infecções hospitalares;

3.7. Definir, em cooperação com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, política de utilização de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares para a instituição;

3.8. Cooperar com o setor de treinamento ou responsabilizar-se pelo treinamento, com vistas a obter capacitação adequada do quadro de funcionários e profissionais, no que diz respeito ao controle das infecções hospitalares;

3.9. Elaborar regimento interno para a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar;

3.10. Cooperar com a ação do órgão de gestão do SUS, bem como fornecer, prontamente, as informações epidemiológicas solicitadas pelas autoridades competentes;

3.11. Notificar, na ausência de um núcleo de epidemiologia, ao organismo de gestão do SUS, os casos diagnosticados ou suspeitos de outras doenças sob vigilância epidemiológica (notificação compulsória), atendidos em qualquer dos serviços ou unidades do hospital, e atuar cooperativamente com os serviços de saúde coletiva;

3.12. Notificar ao Serviço de Vigilância Epidemiológica e Sanitária do organismo de gestão do SUS, os casos e surtos diagnosticados ou suspeitos de infecções associadas à utilização e/ou produtos industrializados.

4. Caberá à autoridade máxima da instituição:

4.1. Constituir formalmente a CCIH;

4.2. Nomear os componentes da CCIH por meio de ato próprio;

4.3. Propiciar a infra-estrutura necessária à correta operacionalização da CCIH;

4.4. Aprovar e fazer respeitar o regimento interno da CCIH;

4.5. Garantir a participação do Presidente da CCIH nos órgãos colegiados deliberativos e formuladores de política da instituição, como, por exemplo, os conselhos técnicos, independentemente da natureza da entidade mantenedora da instituição de saúde;

4.6. Garantir o cumprimento das recomendações formuladas pela Coordenação Municipal, Estadual/Distrital de Controle de Infecção Hospitalar;

4.7. Informar o órgão oficial municipal ou estadual quanto à composição da CCIH, e às alterações que venham a ocorrer;

4.8. Fomentar a educação e o treinamento de todo o pessoal hospitalar.

5. À Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar, do Ministério da Saúde, compete:

5.1. Definir diretrizes de ações de controle de infecção hospitalar;

5.2. Apoiar a descentralização das ações de prevenção e controle de infeção hospitalar;

5.3. Coordenar as ações nacionais de prevenção e controle de infecção hospitalar;

5.4. Estabelecer normas gerais para a prevenção e controle das infecções hospitalares;

5.5. Estabelecer critérios, parâmetros e métodos para o controle de infecção hospitalar;

5.6. Promover a articulação com órgãos formadores, com vistas à difusão do conteúdo de conhecimentos do controle de infecção hospitalar;

5.7. Cooperar com a capacitação dos profissionais de saúde para o controle de infecção hospitalar;

5.8. Identificar serviços municipais, estaduais e hospitalares para o estabelecimento de padrões técnicos de referência nacional;

5.9. Prestar cooperação técnica, política e financeira aos Estados e aos Municípios, para aperfeiçoamento da sua atuação em prevenção e controle de infecção hospitalar;

5.10. Acompanhar e avaliar as ações implementadas, respeitadas as competências estaduais/distrital e municipais de atuação, na prevenção e controle das infecções hospitalares;

5.11. Estabelecer sistema nacional de informações sobre infecção hospitalar na área de vigilância epidemiológica;

5.12. Estabelecer sistema de avaliação e divulgação nacional dos indicadores da magnitude e gravidade das infecções hospitalares e da qualidade das ações de seu controle;

5.13. Planejar ações estratégicas em cooperação técnica com os Estados, Distrito Federal e os Municípios;

5.14. Acompanhar, avaliar e divulgar os indicadores epidemiológicos de infecção hospitalar.

6. Às Coordenações Estaduais e Distrital de Controle de Infecção Hospitalar, compete:

6.1. Definir diretrizes de ação estadual/distrital, baseadas na política nacional de controle de infecção hospitalar;

6.2. Estabelecer normas, em caráter suplementar, para a prevenção e controle de infecção hospitalar;

6.3. Descentralizar as ações de prevenção e controle de infecção hospitalar dos Municípios;

6.4. Prestar apoio técnico, financeiro e político aos municípios, executando, supletivamente, ações e serviços de saúde, caso necessário;

6.5. Coordenar, acompanhar, controlar e avaliar as ações de prevenção e controle de infecção hospitalar do Estado e Distrito Federal;

6.6. Acompanhar, avaliar e divulgar os indicadores epidemiológicos de infecção hospitalar;

6.7. Informar, sistematicamente, à Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar, do Ministério da Saúde, a partir da rede distrital, municipal e hospitalar, os indicadores de infecção hospitalar estabelecidos.

7. Às Coordenações Municipais de Controle de Infecção Hospitalar, compete:

7.1. Coordenar as ações de prevenção e controle de infecção hospitalar na rede hospitalar do Município;

7.2. Participar do planejamento, da programação e da organização da rede regionalizada e hierarquizada do SUS, em articulação com a Coordenação Estadual de controle de infecção hospitalar;

7.3. Colaborar e acompanhar os hospitais na execução das ações de controle de infecção hospitalar;

7.4. Prestar apoio técnico à CCIH dos hospitais;

7.5. Informar, sistematicamente, à Coordenação Estadual de controle de infecção hospitalar do seu Estado, a partir da rede hospitalar, os indicadores de infecção hospitalar estabelecidos.

Programa de Controle de Infecção Hospitalar

ANEXO II

CONCEITOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

1. Conceitos básicos.

1.1. Infecção comunitária (IC):

1.1.1. É aquela constatada ou em incubação no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital.

1.1.2. São também comunitárias:

1.1.2.1. A infecção que está associada com complicação ou extensão da infecção já presente na admissão, a menos que haja troca de microrganismos com sinais ou sintomas fortemente sugestivos da aquisição de nova infecção;

1.1.2.2. A infecção em recém-nascido, cuja aquisição por via transplacentária é conhecida ou foi comprovada e que se tornou evidente logo após o nascimento (exemplo: herpes simples, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, sífilis e AIDS);

1.1.2.3. As infecções de recém-nascidos associadas com bolsa rota superior a 24 (vinte e quatro) horas.

1.2. Infecção hospitalar (IH):

1.2.1. É aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

2. Critérios para diagnóstico de infecção hospitalar, previamente estabelecidos e descritos.

2.1. Princípios:

2.1.1. O diagnóstico das infecções hospitalares deverá valorizar informações oriundas de:

2.1.1.1. Evidência clínica, derivada da observação direta do paciente ou da análise de seu prontuário;

2.1.1.2. Resultados de exames de laboratório, ressaltando-se os exames microbiológicos, a pesquisa de antígenos, anticorpos e métodos de visualização realizados.

2.1.1.3. evidências de estudos com métodos de imagem;

2.1.1.4. Endoscopia;

2.1.1.5. Biópsia e outros.

2.2. Critérios gerais:

2.2.1. Quando, na mesma topografia em que foi diagnosticada infecção comunitária, for isolado um germe diferente, seguido do agravamento das condições clínicas do paciente, o caso deverá ser considerado como infecção hospitalar;

2.2.2. Quando se desconhecer o período de incubação do microorganismo e não houver evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção no momento da internação, convenciona-se infecção hospitalar toda manifestação clínca de infecção que se apresentar a partir de 72 (setenta e duas) horas após a admissão;

2.2.3. São também convencionadas infecções hospitalares aquelas manifestadas antes de 72 (setenta e duas) horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e ou terapêuticos, realizados durante este período;

2.2.4. As infecções no recém-nascido são hospitalares, com exceção das transmitidas de forma transplacentária e aquelas associadas a bolsa rota superior a 24 (vinte e quatro) horas;

2.2.5. Os pacientes provenientes de outro hospital que se internam com infecção são considerados portadores de infecção hospitalar do hospital de origem hospitalar. Neste caso, a Coordenação Estadual/Distrital/Municipal e/ou o hospital de origem deverão ser informados para computar o episódio como infecção hospitalar naquele hospital.

3. Classificação das cirurgias por potencial de contaminação da incisão cirúrgica

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

3.1. As infecções pós-cirúrgicas devem ser analisadas conforme o potencial de contaminação da ferida cirúrgica, entendido como o número de microrganismos presentes no tecido a ser operado;

3.2. A classificação das cirurgias deverá ser feita no final do ato cirúrgico, pelo cirurgião, de acordo com as seguintes indicações:

3.2.1. Cirugias Limpas – são aquelas realizadas em tecidos estéreis ou passíveis de descontaminação, na ausência de processo infeccioso e inflamatório local ou falhas técnicas grosseiras, cirurgias eletivas com cicatrização de primeira intenção e sem drenagem aberta. Cirurgias em que não ocorrem penetrações nos tratos digestivo, respiratório ou urinário;

3.2.2. Cirurgias Potencialmente Contaminadas – são aquelas realizadas em tecidos colonizados por flora microbiana pouco numerosa ou em tecidos de difícil descontaminação, na ausência de processo infeccioso e inflamatório e com falhas técnicas discretas no transoperatório. Cirurgias com drenagem aberta enquadram-se nesta categoria. Ocorre penetração nos tratos digestivo, respiratório ou urinário sem contaminação significativa.

3.2.3. Cirurgias Contaminadas – são aquelas realizadas em tecidos recentemente traumatizados e abertos, colonizados por flora bacteriana abundante, cuja descontaminação seja difícil ou impossível, bem como todas aquelas em que tenham ocorrido falhas técnicas grosseiras, na ausência de supuração local. Na presença de inflamação aguda na incisão e cicatrização de segunda intenção, ou grande contaminação a partir do tubo digestivo. Obstrução biliar ou urinária também se incluem nesta categoria.

3.2.4. Cirurgias Infectadas – são todas as intervenções cirúrgicas realizadas em qualquer tecido ou órgão, em presença de processo infeccioso (supuração local) e/ou tecido necrótico.

ANEXO III

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES.

1. Vigilância Epidemiológica das infecções hospitalares é a observação ativa, sistemática e contínua de sua ocorrência e de sua distribuição entre pacientes, hospitalizados ou não, e dos eventos e condições que afetam o risco de sua ocorrência, com vistas à execução oportuna das ações de prevenção e controle.

2. A CCIH deverá escolher o método de Vigilância Epidemiológica mais adequado às características do hospital, à estrutura de pessoal e à natureza do risco da assistência, com base em critérios de magnitude, gravidade, redutibilidade das taxas ou custo;

2.1. São indicados os métodos prospectivos e transversais, visando determinar taxas de inciência ou prevalência.

3. São recomendados os métodos de busca ativos de coleta de dados para Vigilância Epidemiológica das infecções hospitalares.

4. Todas as alterações de comportamento epidemiológico deverão ser objeto de investigação epidemiológica específica.

5. Os indicadores mais importantes a serem obtidos e analisados periodicamente no hospital e, especialmente, nos serviços de Berçário de Alto Risco, UTI (adulto/pediátrica/neonatal) e Queimados, são:

5.1. Taxa de Infecção Hospitalar, calculada tomando como numerador o número de episódios de infecção hospitalar no período considerado e como denominador o total de saídas (altas, óbitos e transferências) ou entradas no mesmo período;

5.2. Taxa de Pacientes com Infecção Hospitalar, calculada tomando como numerador o número de doentes que apresentaram infecção hospitalar no período considerado, e como denominador o total de saídas (altas, óbitos e transferências) ou entradas no período;

5.3. Distribuição Percentual das Infecções Hospitalares por localização topográfica no paciente, calculada tendo como numerador o número de episódios de infecção hospitalar em cada topografia, no período considerado e como denominador o número total de episódios de infecção hospitalar ocorridos no período;

5.4. Taxa de Infecções Hospitalares por Procedimento, calculada tendo como numerador o número de pacientes submetidos a um procedimento de risco que desenvolveram infecção hospitalar e como denominador o total de pacientes submetidos a este tipo de procedimento.

Exemplos:

Taxa de infecção do sítio cirúrgico, de acordo com o potencial de contaminação.

Taxa de infecção urinária após cateterismo vesical.

Taxa de pneumonia após uso de respirador.

5.5. Recomenda-se que os indicadores epidemiológicos dos números 5.1. e 5.2. sejam calculados utilizando-se no denominador o total de pacientes/dia, no período.

5.5.1. O número de pacientes/dia é obtido somando-se os dias totais de permanência de todos os pacientes no período considerado.

5.6. Recomenda-se que o indicador do número 5.4 possa ser calculado utilizando-se como denominador o número total de procedimentos/dia.

5.6.1. O número de pacientes/dia é obtido somando-se o total de dias de permanência do procedimento realizado no período considerado.

5.7. Outros procedimentos de risco poderão ser avaliados, sempre que a ocorrência respectiva o indicar, da mesma forma que é de utilidade o levantamento das taxas de infecção do sítio cirúrgico, por cirurgião e por especialidade.

5.8. Freqüência das Infecções Hospitalares por Microrganismos ou por etiologias, calculada tendo como numerador o número de episódios de infecção hospitalar por microrganismos e como denominador o número de episódios de infecções hospitalares que ocorreram no período considerado.

5.9. Coeficiente de Sensibilidade aos Antimicrobianos, calculado tendo como numerador o número de cepas bacterianas de um determinado microrganismo sensível a determinado antimicrobiano e como denominador o número total de cepas testadas do mesmo agente com antibiograma realizado a partir das espécimes encontradas.

5.10. Indicadores de uso de antimicrobianos.

5.10.1. Percentual de pacientes que usaram antimicrobianos (uso profilático ou terapêutico) no período considerado. Pode ser especificado por clínica de internação. É calculado tendo como numerador o total de pacientes em uso de antimicrobiano e como denominador o número total de pacientes no período.

5.10.2. Freqüência com que cada antimicrobiano é empregado em relação aos demais. É calculada tendo como numerador o total de tratamentos iniciados com determinado antimicrobiano no período, e como denominador o total de tratamentos com antimicrobianos iniciados no mesmo período.

5.11. Taxa de letalidade associada a infecção hospitalar é calculada tendo como numerador o número de pacientes que desenvolveram infecção hospitalar no período.

5.12. Consideram-se obrigatórias as, informações relativas aos indicadores epidemiológicos 5.1, 5.2, 5.3 e 5.11, no mínimo com relação aos serviços de Berçário de alto risco, UTI (adulto/pediátrica/neonatal) e Queimados.

6. Relatórios e Notificações

6.1. A CCIH deverá elaborar periodicamente um relatório com os indicadores epidemiológicos interpretados e analisados. Esse relatório deverá ser divulgado a todos os serviços e à direção, promovendo-se seu debate na comunidade hospitalar.

6.2. O relatório deverá conter informações sobre o nível endêmico das infecções hospitalares sob vigilância e as alterações de comportamento epidemiológicos detectadas, bem como as medidas de controle adotadas e os resultados obtidos.

6.3. É desejavel que cada cirurgião receba, anualmente, relatório com as taxas de infecção em cirurgias limpas referentes às suas atividades, e a taxa média de infecção de cirurgias limpas entre pacientes de outros cirurgiões de mesma especialidade ou equivalente.

6.4. O relatório da vigilância epidemiológica e os relatórios de investigações epidemiológicas deverão ser enviados às Coordenações Estaduais/ Distrital / Municipais e à Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar do Ministério da Saúde, conforme as normas específicas das referidas Coordenações.

Programa de Controle de Infecção Hospitalar

ANEXO IV

LAVAGEM DAS MÃOS

1. Lavagem das mãos é a fricção manual vigorosa de toda a superfície das mãos e punhos, utilizando-se sabão/detergente, seguida de enxágüe abundante em água corrente.

2. A lavagem das mãos é, isoladamente, a ação mais importante para a prevenção e controle das infecções hospitalares.

3. O uso de luvas não dispensa a lavagem das mãos antes e após contatos que envolvam mucosas, sangue ou outros fluidos corpóreos, secreções ou excreções.

4. A lavagem das mãos deve ser realizada tantas vezes quanto necessária, durante a assistência a um único paciente, sempre que envolver contato com diversos sitos corporais, entre cada uma das atividades.

4.1. A lavagem e anti-sepsia cirúrgica das mãos é realizada sempre antes dos procedimentos cirúrgicos.

5. A decisão para a lavagem das mãos com uso de anti-séptico deve considerar o tipo de contato, o grau de contaminação, as condições do paciente e o procedimento a ser realizado.

5.1. A lavagem das mãos com anti-séptico é recomendada em: realização de procedimentos invasivos; prestação de cuidados a pacientes críticos; contato direto com feridas e/ou dispositivos invasivos, tais como cateteres e drenos.

6. Devem ser empregadas medidas e recursos com o objetivo de incorporar a prática da lavagem das mãos em todos os níveis da assistência hospitalar.

6.1. A distribuição e a localização de unidades ou pias para lavagem das mãos, de forma a atender à necessidade nas diversas áreas hospitalares, além da presença dos produtos, é fundamental para a obrigatoriedade da prática.

Programa de Controle de Infecção Hospitalar

ANEXO V

RECOMENDAÇÕES GERAIS

1. A utilização dos anti-sépticos, desinfetantes e esterilizantes seguirá as determinações da Portaria n.º 15, de 23 de agosto de 1988, da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde e o Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde/MS, 2.º edição, 1994, ou outras que as complementem ou substituam.

1.1. Não são recomendadas, para a finalidade de antisepsia, as formulações contendo mercuriais orgânicos, acetona, quaternário de amônio, líquido de Dakin, éter e clorofórmio.

2. As Normas de limpeza, desinfecção e esterilização são aquelas definidas pela publicação do Ministério da Saúde, Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde, 2.º edição, 1994 – princípios ativos liberados conforme os definidos pela Portaria n.º 15, SVS, de 23 de agosto de 1988, ou outras que as complementem ou substituam.

3. As normas de procedimentos na área de Microbiologia são aquelas definidas pela publicação do Ministério da Saúde – Manual de Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Hospitalar, 1.º edição, 1991 ou outras que as complementem ou substituam.

4. As normas para lavanderia são aquelas definidas pela publicação do Ministério da Saúde – Manual de Lavanderia Hospitalar, 1.º edição, 1986, ou outras que as complementem ou substituam.

5. A Farmácia Hospitalar seguirá as orientação contidas na publicação do Ministério da Saúde – Guia Básico para a Farmácia Hospitalar, 1.º edição, 1994, ou outras que as complementem ou substituam.

(Of. N.º 31/98).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

BIBLIOGRAFIA

1. Amarante JMB. Prevenção das Infecções Hospitalares do Trato Respiratório. São Paulo: APECIH, 1997.
2. Andriolli ER. Precauções/Isolamento - São Paulo: APECIH, 1999.
3. Graziano KU, Manrique EI e Fernandes AT. Controle de Infecção na Prática Odontológica. São Paulo: APECIH, 2000.
4. Grinbaum RS, Sader H, Medeiros EAS e Salomão R. Enterococo Resistente aos Glicopeptídeos. São Paulo: APECIH, 1999.
5. Grinbaun RS. Prevenção da Infecção de Sítio Cirúrgico. 2ª Edição. São Paulo: APECIH, 2001.
6. Levy CE - Manual de Microbiologia Clínica Aplicada ao Controle de Infecção Hospitalar. 2ª edição. São Paulo: APECIH, 2004.
7. Mangini C. Prevenção de Infecção do Trato Urinário Hospitalar. São Paulo: APECIH, 2000.
8. Manrique EI, Mangini C. Melhorando o Uso de Antimicrobianos em Hospitais. São Paulo: APECIH, 2002.
9. Molina E. Limpeza, Desinfecção de Artigos e Áreas Hospitalares e Anti-Sepsia. São Paulo: APECIH, 1999.
10. Padoveze MC e Del Monte MCC. Esterilização de Artigos em Unidades de Saúde. 2ª edição. São Paulo: APECIH, 2003.
11. Pereira CR. Epidemiologia Aplicada ao Controle de Infecçoes em Hospitais e Serviços Correlatos. São Paulo: APECIH, 2000.
12. Pereira CR - Orientações para o Controle de Infecções em Pessoal da Área da Saúde. São Paulo: APECIH, 1998.
13. Pereira CR, Coutinho AP, Feijó RD. Prevenção e Controle de Infecções Associadas à Assistência Médica Extra-Hospitalar, Ambulatórios, Serviços Diagnósticos, Assistência Domiciliar e Serviços de Longa Permanência. São Paulo: APECIH, 2004.
14. Richtmann R. Diagnóstico e Prevenção de Infecçao Hospitalar em Neonatologia. São Paulo: APECIH, 2002.
15. Richtmann R, Levin AS. Infecção Relacionada ao uso de Cateteres Vasculares. 2ª Edição. São Paulo: APECIH, 1999.
16. Souza Dias MBG, Levin AS. Guia de Utilização de Antimicrobianos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Hospitalares. São Paulo: Hospital das Clínicas da FMUSP, 2003.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Abordagem de Medicina dos Viajantes

Eliana Battaggia Gutierrez

INTRODUÇÃO

Febre, diarréia, dermatites e doenças sexualmente transmissíveis constituem as manifestações de doença mais freqüentes nos viajantes. Entretanto, a sua grande importância não se limita à manifestação individual de determinada doença, mas ao fato de que o viajante muitas vezes é responsável pela introdução da mesma em seu meio. A doença do viajante passa então a apresentar uma dimensão coletiva, de conseqüências muitas vezes incontroláveis. Na ocorrência de doenças emergentes e reemergentes os viajantes constituem elo essencial na transmissão para o novo ambiente. Embora essa não seja uma situação exatamente nova, visto a literatura atribuir ao tráfico de escravos da África para a América a chegada da febre amarela a esse continente, no século XVII, o avanço dos meios de transportes tornou essa uma situação muito mais freqüente. É possível hoje atingir qualquer destino em 36 horas. Estima-se em 1.647.000 o número de indivíduos que viajam anualmente a turismo, trabalho, mudando de residência ou refugiando-se de situações de perigo, e em 50 milhões os que viajam dos países industrializados para os países em desenvolvimento. Essa situação trouxe a interligação de mercados mundiais com o aumento na circulação de mercadorias, alimentos, animais, vetores e doenças.

A medicina do viajante estuda a ocorrência de doenças relacionadas ao deslocamento da população humana, identifica o aparecimento de doenças emergentes ou reemergentes e os fatores a elas relacionados e indica as medidas mais adequadas para a sua prevenção, profilaxia e tratamento. A pesquisa dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos e a busca de estratégias de prevenção, profilaxia, proteção e controle das doenças dos viajantes se justificam dentro desse contexto. Na prática médica, traduz-se na orientação prévia aos viajantes, que inclui as recomendações preventivas e profiláticas, em especial a imunização, e na adequada assistência aos pacientes que retornam doentes de viagem.

ORIENTAÇÃO PRÉ-VIAGEM

A orientação médica pré-viagem deve ser realizada, idealmente, quatro a seis semanas antes da viagem. Nessa ocasião serão avaliadas a situação específica do viajante, seus antecedentes mórbidos e condições individuais de saúde, o destino a que se dirige, as condições de viagem, as atividades que serão desenvolvidas, o tempo de permanência e as condições de alojamento. A partir dessas informações poderão ser feitas as orientações gerais e as específicas.

O viajante deve ser orientado quanto a melhor forma de se adequar à situação a ser enfrentada para a continuidade de seus hábitos, dietas e medicamentos regulares, a reconhecer sinais ou sintomas de agravamento de patologias prévias e a identificar pelo nome genérico as medicações utilizadas rotineiramente.

As orientações gerais são as medidas de proteção relacionadas aos riscos inerentes aos meios de transporte e acidentes individuais, à exposição a agentes físicos e químicos, a água e alimentos, e contra picadas de insetos, doenças sexualmente transmissíveis, esclarecimento quanto a sinais e sintomas suspeitos de patologias endêmicas no destino e orientação quanto a medidas de diagnóstico e tratamento adequadas e possíveis. De um modo simplificado, pode-se dizer que o viajante para um país tropical e pobre que permaneça por curto período, em ambientes com ar-condicionado e restrito a áreas urbanas, terá riscos diferentes daquele que, no mesmo país, permanecer por longo período, em áreas rurais ou silvestres, domiciliado nas mesmas condições que a população local.

ORIENTAÇÕES GERAIS

Orientações a respeito de água, alimentos, insetos, contatos sexuais e doenças preveníveis por vacinação constituem o escopo das orientações gerais, úteis a todos os viajantes.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Água e Alimentos

A contaminação da água e dos alimentos de forma passiva, através de insetos, mãos ou do ambiente, com agentes infecciosos contidos em matéria fecal, constitui a transmissão oral-fecal. É a principal causa da diarréia dos viajantes, cuja melhor forma de prevenção é a ingestão de água e alimentos de boa qualidade. A alimentação em casas particulares é mais segura do que em estabelecimentos comerciais. Alimentos de vendedores de rua estão associados a um risco muito elevado.

A água torna-se segura para ingestão ou escovação de dentes após fervura durante três minutos ou tratamento com compostos à base de cloro ou iodo. A água engarrafada costuma ser mais segura do que a água corrente, embora também possa estar contaminada. As bebidas quentes, refrigerantes e bebidas enlatadas contendo gás carbônico trazem pequeno risco de doença. O gelo traz os mesmos riscos que a água. Bebidas com gelo, sucos misturados com água não engarrafada e bebidas enlatadas ou engarrafadas sem gás carbônico devem ser evitados.

Os alimentos cozidos e quentes são, em geral, mais seguros do que os crus e/ou frios. As frutas devem ser ingeridas se estiverem intactas e puderem ser descascadas. Verduras cruas podem ser contaminadas com bactérias, protozoários e helmintos ou através da água usada na sua limpeza. Comidas frias podem ser mais facilmente contaminadas pelas mãos dos cozinheiros e pela água usada na preparação. De modo geral a orientação para alimentação segura em viagem pode ser resumida ao seguinte: ingira apenas o que puder ferver, cozinhar ou descascar. Não se recomenda o uso de antibióticos profiláticos para prevenir a diarréia do viajante.

Picadas de Insetos

Malária, dengue, febre amarela, leishmaniose, encefalite japonesa, febre do oeste do Nilo, filariose e tripanossomíase são, entre outras, algumas das doenças transmitidas por picadas de insetos. A proteção contra picadas deve ser sempre recomendada. As medidas consideradas eficazes são o uso de repelente à base de dietil-toluamida (DEET) em todas as partes expostas do corpo, que deve ser reaplicado a cada duas horas; proteção mecânica, através de roupas com mangas e pernas longas; mosquiteiros impregnados com permetrina, e permanência em ambientes com ar-condicionado ou ventiladores, medidas comprovadamente protetoras. De acordo com a área para a qual o viajante se dirige devem ser feitas as orientações sobre os horários de maior risco de picadas.

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Constituem grande risco para os viajantes, sem distinção de gênero. Estima-se que 5% das pessoas que viajam pouco tempo e 50% dos que viajam por longos períodos têm relações sexuais com parceiros casuais, muitos dos quais são profissionais do sexo, e essas relações ocorrem, freqüentemente, sem preservativos. O risco está diretamente associado à prevalência de doenças sexualmente transmissíveis (DST) no local de destino e aos relacionamentos com profissionais do sexo. Recomenda-se a todo viajante o uso de preservativo em todas as relações sexuais, de qualquer natureza, com parceiros casuais.

IMUNIZAÇÕES

A imunização do viajante tem objetivo duplo: protegê-lo e impedir que ele sirva de meio para introdução ou reintrodução de doenças imunopreveníveis em sua comunidade. A viagem é um excelente momento para atualização do esquema de imunização recomendado para sua faixa etária. Além do esquema básico de imunização, devem ser administradas as vacinas adequadas para a situação específica que o viajante irá enfrentar. Para avaliar a necessidade de administração destas vacinas é necessário conhecer a história clínica e vacinal do viajante e a situação epidemiológica de doenças preveníveis por vacinação no local de destino.

Salientamos que nem todas as vacinas recomendadas a seguir são disponíveis, hoje, na rede pública de saúde. Entretanto, havendo a recomendação de determinado imunógeno, o paciente deve ser informado, ficando a seu critério a decisão de obtê-lo por seus meios.

Imunização de Rotina

Em nosso meio as vacinas que fazem parte do calendário de vacinação na infância são: BCG, hepatite B, difteria/pertussis/tétano (DPT), antipoliomielite oral, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampo/caxumba/rubéola. Para o adulto são recomendadas a difteria/tétano (dT) a cada dez anos e as vacinas contra pneumococos e influenza, a partir dos 60 anos de idade.

Imunização Recomendada em Situações Especiais

Febre Amarela

No Brasil, observamos atualmente a transição da área de transmissão de febre amarela, que se desloca para o leste e para o sul, mantendo-se estritamente silvestre. A vacina é indicada a todos os viajantes para as regiões com risco de transmissão da doença que não irão permanecer exclusivamente em áreas urbanas. Pescadores, caminhoneiros e ecoturistas constituem, atualmente, os grupos de maior risco.

Vários países exigem a vacinação contra a febre amarela. De uma forma geral a vacina é exigida para viajantes que se dirigem a países com transmissão da doença ou provenientes de países onde a febre amarela ocorre e que se destinam a países que possuam condições tais que permitam a transmissão. A consulta a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, ou a Organização Mundial da Saúde (OMS) permite uma atualização da relação de países que fazem esta exigência.

A vacina é contra-indicada em pacientes com alergia a ovo, crianças abaixo de seis meses, em gestantes e imunodeprimidos, inclusive pacientes com infecção sintomática pelo HIV. Nas gestantes, embora a contra-indicação persista na maioria dos casos, nas situações de grande risco de exposição ao vírus amarílico pode ser recomendada após a 12.ª semana de gestação. A taxa de soroconversão das ges-

tantes é objeto de discussão na literatura médica, havendo a hipótese de que a taxa de soroconversão é menor nesse grupo. Por esse motivo recomenda-se que as gestantes vacinadas realizem sorologia posteriormente ao parto e, em caso de demonstração de baixos títulos de anticorpos neutralizantes, sejam revacinadas. Além disso, a gestação e o concepto devem ser acompanhados cuidadosamente, a despeito de não haver relato de má formação, transmissão uterina do vírus vacinal ou complicações da gestação e do parto em gestantes inadvertidamente vacinadas. Não há relatos na literatura de transmissão do vírus vacinal através do aleitamento materno. Em caso de necessidade recomenda-se a vacinação da nutriz. Aos pacientes para os quais há contra-indicação da vacinação deve ser fornecido atestado médico dirigido à Vigilância Sanitária para obtenção do Certificado Internacional de Dispensa de Vacinação contra a Febre Amarela.

Hepatite B

A vacina contra a hepatite B tem indicação universal em nosso meio. Deve ser recomendada a todos os viajantes não imunes à hepatite B. Além de atividades específicas que aumentam o risco de contato com secreções durante a viagem, como as desenvolvidas por profissionais de saúde, humanitários e missionários, a elevada vulnerabilidade dos viajantes a doenças sexualmente transmissíveis, entre elas a hepatite B, é mais um fator que torna essa vacina necessária.

Hepatite A

A vacina é recomendada a todos os indivíduos susceptíveis ao vírus da hepatite A que se deslocam para regiões com saneamento básico precário, considerando-se elevado o risco de infecção na ingestão de água e alimentos contaminados.

Influenza e Pneumococcia

São indicadas para viajantes que se deslocam para regiões de risco elevado, particularmente com a ocorrência de surtos e epidemias, e que se encontram nos grupos etários e clínicos em que a sua utilização revelou vantagem quanto a morbidade e mortalidade.

Raiva

A profilaxia pré-exposição é indicada a viajantes para regiões com transmissão da raiva não controlada, que terão risco de exposição ao vírus rábico nas suas atividades profissionais ou de lazer, isto é, contato com animais domésticos e especialmente silvestres, em que não haja garantia de acesso a profilaxia anti-rábica pós-exposição.

Meningococcia A e C e Meningococcia Conjugada C

Recomendada a indivíduos que se deslocam para regiões com surtos ou epidemias pelos meningococos A e C, para o chamado "cinturão da meningite" na África e para os que realizam a peregrinação a Meca, na Arábia Saudita.

Febre Tifóide

Deve ser administrada aos viajantes que se deslocarem para regiões com péssimas condições de saneamento.

Encefalite Japonesa

Indicada para os viajantes que permanecerão 30 dias ou mais nas áreas rurais dos países com transmissão, especialmente na região do leste asiático.

Poliomielite

Em nosso meio, a cobertura vacinal contra a poliomielite é elevada na infância. Os viajantes que se dirigem às regiões onde ainda há transmissão dos vírus selvagens e poliomielite e que não têm comprovação da vacinação completa contra a doença devem receber uma dose de vacina contra a poliomielite. Lembramos que a vacina inativada é a mais indicada para os adultos.

Sarampo

Deve ser administrada aos viajantes que não têm vacinação comprovada nem história de sarampo, quando se dirigem a países com transmissão da doença.

SÍNDROMES MAIS FREQÜENTES ENTRE OS VIAJANTES

Diarréia dos Viajantes

A diarréia é o transtorno mais comum do viajante, acometendo até 50% dos que se dirigem a países subdesenvolvidos. Clinicamente se define como três ou mais evacuações diárias de fezes não formadas, podendo ser acompanhada de náuseas, vômitos, dor abdominal, cólicas, tenesmo, eliminação de muco ou sangue. A maior parte dos quadros é autolimitada, durando dois a três dias, com temperatura até 38ºC, raramente acompanhada de vômitos. Entretanto, 10 a 15% têm sintomas por mais de uma semana.

O risco de diarréia está relacionado ao destino, idade, modo de viagem, estação do ano e aos cuidados com comidas e bebidas. África, Ásia, Oriente Médio e América Latina são áreas de alto risco, enquanto Europa Central e Sul e algumas ilhas do Caribe são de risco intermediário. A incidência é maior em crianças até dois anos e adultos jovens.

Na avaliação do paciente com diarréia, que deve ser minuciosa, a história alimentar pode fornecer elementos valiosos para o esclarecimento do agente causador. Os patógenos causadores de diarréia nos viajantes mais freqüentemente são: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *Shigella* sp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* sp., *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio* sp. não-cólera e *Aeromonas* sp. Em 10 a 20% dos casos é isolado mais de um patógeno. O rotavírus pode ser encontrado em até 24% dos casos. Alguns alimentos vêm sendo repetidamente associados a surtos por determinados agentes: ovos e *Salmonella*, leite e *Campylobacter*, carne previamente preparada e *Listeria.*

A diarréia aquosa aguda é a forma mais comum da diarréia do viajante, sendo de difícil diagnóstico etiológico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Muitos casos são de gravidade moderada, resolvem-se espontaneamente e a ETEC é a causa mais freqüente. Vômitos, que podem estar presentes em 10 a 20% dos pacientes, sugerem gastroenterite causada por vírus Norwalk, astrovírus ou calicivírus. Diarréia aquosa explosiva com curta duração pode ser causada por toxinas pré-formadas de *Clostridium perfringens* ou *Bacillus cereus*. Surtos de doença causada por alimentos contaminados por toxinas pré-formadas, vírus Norwalk, ETEC e *Shigella* sp. são comuns em cruzeiros marítimos. Refeições de aviões já foram implicadas em surtos de shigelose e cólera.

História de ingestão de frutos do mar sugere infecção por *Vibrio parahaemolyticus, V. cholerae* não O1, outros *Vibrio* sp., ou *Aeromonas* sp. Diarréia profusa levando a desidratação pode ocasionalmente ser causada por *V. cholerae* toxigênico O1 ou O139. A diarréia causada por *Cryptosporidia* sp. e *Cyclospora* sp. é freqüentemente aquosa, profusa e prolongada.

A diarréia persistente, que dura 14 dias ou mais, acomete até 3% dos viajantes, sendo a *Giardia lamblia* importante causa de diarréia prolongada, freqüentemente associada a má absorção e flatulência. Bactérias também podem causar diarréia persistente, sendo as mais freqüentes a ETEC, *Shigella* sp., *Campylobacter* sp., *P. shigelloides* e *Aeromonas hydrophila*. Em muitos pacientes com diarréia persistente a etiologia não é esclarecida apesar da investigação intensa. Diarréia intermitente e dor abdominal após infecção entérica aguda em pacientes sem infecções, anormalidades estruturais ou evidências de má absorção constituem a síndrome do cólon irritável pós-disentérica. Esses pacientes geralmente melhoram com o tempo e respondem à suplementação com fibras e modificação da dieta.

A reidratação deve ser realizada sempre que necessário. Em diarréias brandas ou moderadas o uso de agentes antiperistálticos pode ser feito, desde que não haja sangue nas fezes e que a temperatura não exceda 38,5ºC.

Na doença leve, com poucos dias de duração, reidratação e medicação antidiarréica geralmente são suficientes. Na diarréia aquosa aguda, moderada a grave, pode ser adotado o tratamento antimicrobiano empírico. A ETEC é o organismo mais provável nessa situação. O uso de antibióticos, nesses casos, controla os sintomas em um dia, em média. Os antibióticos mais indicados são da classe das quinolonas, usualmente utilizados por três dias. Se a diarréia aquosa persiste mesmo com a antibioticoterapia empírica, deve-se considerar a infecção por *Giardia, Cryptosporidium* e *Cyclospora*. As pesquisas de antígenos para *Giardia* sp. e *Cryptosporidium* sp. são mais sensíveis do que o exame de fezes rotineiro para pesquisa de ovos e parasitas e podem ser realizadas precocemente. Em situações de recursos limitados pode-se fazer tratamento empírico com metronidazol para tratamento de *Giardia*. Para pacientes com diarréia inflamatória ou disenteria, e naqueles sem resposta ao tratamento antimicrobiano, são indicados culturas de fezes para *Shigella* sp., *Salmonella* sp. e *Campylobacter* sp. e exame de três amostras de fezes para pesquisa de ovos e parasitas. Deve-se pesquisar a toxina de *C. difficile* nos pacientes que já fizeram uso de antibióticos.

A diarréia persistente requer avaliação mais completa. Deve ser obtida pelo menos uma coprocultura. O exame parasitológico de três amostras de fezes deve incluir técnicas de concentração para melhorar a identificação de *Isospora* sp. e *Cyclospora* sp., porque ambos respondem bem ao tratamento com sulfametoxazol e trimetoprim. A identificação de cepas de *E. coli* enteroinvasiva, enterotoxigênica e enteroaderente é difícil na prática clínica. Assim, tratamento de cinco a sete dias com fluoroquinolona quando houver suspeita é aceitável. Nos casos em que há persistência dos sintomas e não se alcança o diagnóstico, deve-se considerar a possibilidade de infecção por *Cyclospora* ou *Isospora*, sendo apropriado um curso de tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP). Outras possibilidades incluem *Giardia, Balantidium coli* e *Clostridium difficile*, sendo indicado tratamento empírico com metronidazol.

Febre no Viajante

Febre pode ocorrer em até 3% dos viajantes. Para o manuseio correto desses pacientes, além da história clínica e exame físico cuidadoso, deve-se investigar minuciosamente a história da viagem com vistas a esclarecer o período provável de incubação, as exposições a agentes biológicos, a imunização do viajante, o uso de medidas preventivas e profiláticas contra malária e outros medicamentos.

Nos pacientes que apresentam febre sem outros sintomas mais proeminentes, as infecções mais prováveis são malária, dengue, riquetsiose, leptospirose e febre tifóide. Na febre acompanhada de hemorragia deve-se suspeitar de menigococcemia, malária, leptospirose, riquetsiose, dengue e febre amarela. O envolvimento do sistema nervoso central leva a suspeita de malária, meningite, encefalite viral, raiva e poliomielite. A presença de sintomas respiratórios sugere infecção por pneumococos, influenza, legionelose, tuberculose, histoplasmose, síndrome de Loëfler. A exposição sexual pode acarretar várias doenças sexualmente transmissíveis que podem evoluir sem sintomas genitais, entre elas, HIV e sífilis. A eosinofilia no paciente com febre é comumente observada em pacientes com helmintíases.

Malária

Malária é a causa mais importante de febre nos viajantes. É causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem através da picada de mosquito do gênero *Anopheles* spp. A área de transmissão atual abrange extensas áreas de clima tropical e subtropical. As quatro espécies de *Plasmodium* capazes de causar doença no homem se distribuem geograficamente, de forma que o *P. falciparum* predomina na África subsaariana e na Melanésia; o *P. vivax* na América do Sul e Central, norte da África, Oriente Médio e Índia; o *P. ovale* na região oeste africana e o *P. malariae* na África, embora possa ocorrer em todos os continentes. Malária causada por *P. falciparum* pode ser fatal e seu diagnóstico deve ser pesquisado sempre, em todos os pacientes febris que retornam de áreas com transmissão. Alguns pacientes se apresentam afebris no primeiro contato com serviço de saúde, o que dificulta a suspeita e o diagnóstico da doença.

Embora o período de incubação possa ser de apenas sete dias, a maioria dos pacientes apresenta os sintomas nos primeiros 30 dias após o retorno. O sintoma mais proemi-

nente é febre, acompanhada de calafrios e cefaléia, seguida de sudorese, permanecendo o paciente assintomático no intervalo entre os episódios febris. Mialgia, diarréia, tosse e icterícia discreta podem ser outros sinais e sintomas da doença. Ao exame físico é freqüente o encontro de esplenomegalia; aos exames laboratoriais plaquetopenia sem leucocitose também é comum.

O diagnóstico específico é feito através da identificação dos parasitas em sangue, preferencialmente através do exame da gota espessa corada pelo método de Giemsa. A pesquisa de parasitas em sangue periférico deve ser solicitada à simples suspeita da doença, uma vez que se trata de procedimento não-invasivo, de grande sensibilidade e especificidade. O tratamento depende do parasita envolvido e do nível de resistência aos antimaláricos descrito na área onde ocorreu a transmissão. A precocidade do tratamento é essencial para o sucesso terapêutico.

A prevenção da doença é feita através da adoção de medidas que diminuem o risco de picadas dos anofelinos. Além da proteção mecânica, descrita no item Orientações Gerais, recomendamos evitar exposição externa ao anoitecer e ao amanhecer, horário em que as fêmeas dos anofelinos são mais ativas. A profilaxia da malária com medicamentos específicos depende das características da viagem, do tempo de permanência e do acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento de malária. No *Ambulatório dos Viajantes da DMIP da FMUSP* recomendamos a profilaxia para os viajantes que permanecerão mais de 14 dias em áreas de transmissão de *P. falciparum*, sem acesso ao diagnóstico e tratamento de malária. Os medicamentos indicados dependem do perfil de sensibilidade aos antimaláricos da área. A profilaxia deve ser iniciada antes do indivíduo se expor ao risco de transmissão, e deve ser prolongada após o retorno. A aderência ao esquema de quimioprofilaxia pode ser baixa, reduzindo a efetividade protetora. Mesmo quando a aderência é excelente a quimioprofilaxia não impede totalmente a ocorrência de malária, sendo essencial que esse fato fique completamente esclarecido aos viajantes que fizerem uso da quimioprofilaxia. Outro instrumento que pode ser utilizado, em situações de falta de acesso a diagnóstico e tratamento, é o tratamento auto-administrado, que deve ser utilizado pelo paciente aos primeiros sintomas de qualquer doença febril. Nesses casos recomenda-se que os pacientes se retirem da área de transmissão o mais rapidamente possível, para diagnóstico e tratamento adequados.

Dengue

Nos últimos anos observamos a reemergência de dengue como a mais importante arbovirose que atinge o homem, causadora de expressivas morbidade e letalidade. Anualmente 50.000.000 de casos com 12.000 óbitos ocorrem em regiões tropicais e subtropicais. Recentemente epidemias de dengue atingiram o Brasil, Singapura, Porto Rico e Havaí. É causado por quatro diferentes sorotipos de flavivírus, dengues 1, 2, 3 e 4, transmitidos ao homem através da picada da fêmea do *Aedes aegypti*, que se alimenta preferencialmente durante o dia.

Após incubação de três a oito dias manifesta-se como febre moderada acompanhada de sintomas respiratórios. Em 50% dos pacientes há cefaléia, retrorbital na maioria das vezes, adenomegalia, dores generalizadas e *rash* cutâneo fugaz. O hemograma é caracterizado por leucopenia e plaquetopenia.

O dengue hemorrágico e a síndrome do choque por dengue, relacionados à hemoconcentração, com elevação do hematócrito, desidratação e alteração do equilíbrio hidroeletrolítico, raramente acometem os viajantes.

O diagnóstico de dengue é feito tanto através da identificação de anticorpos específicos da classe IgM, sendo o Mac Elisa a técnica mais empregada em nosso meio, como por meio do isolamento de vírus.

Não há tratamento específico para a doença. São preconizadas medidas de suporte aos pacientes. Os salicilatos devem ser evitados. Nos casos de dengue hemorrágico hidratação e reposição de eletrólitos são medidas adequadas para evitar a evolução para a síndrome do choque.

A prevenção de epidemias é feita através do controle de criadouros de *Aedes aegypti*. A proteção individual recomendada aos viajantes é feita com repelentes tópicos contendo DEET.

Febre Tifóide e Paratifóde

As febre entéricas tifóide e paratifóide ocorrem de forma endêmica na Índia, África, América Central e América do Sul. São causadas pela *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*, transmitidas através da via oral-fecal. O quadro clínico é insidioso. Após cinco a 21 dias de incubação os pacientes apresentam febre, cefaléia, dor abdominal e alterações do trânsito gastrointestinal: obstipação ou diarréia. A dissociação pulso-temperatura nem sempre é observada. A roséola tífica ocorre em parcela variável dos pacientes. Leucopenia e trombocitopenia podem estar presentes. A doença evolui para cura na maioria dos pacientes tratados adequadamente. Pequena parcela evolui com complicações, sendo a perfuração ileal a mais temida. Até 10% dos pacientes têm recaídas num prazo de duas semanas após a cura, mesmo quando corretamente tratados.

Pequena parte dos pacientes, geralmente com colelitíase, nefrolitíase ou hepatopatias, permanece excretando o agente a despeito da cura clínica. São os chamados portadores crônicos.

O diagnóstico é feito através do isolamento da *Salmonella* em fezes, sangue, medula óssea, onde a positividade é mais elevada, bile e das lesões cutâneas.

O tratamento é feito com antibióticos da classe das quinolonas que, além de altamente efetivas, reduzem a ocorrência de recaídas e de portadores. As medidas de prevenção incluem os cuidados com a ingestão de água e alimentos identificados anteriormente. A vacina para febre tifóide, disponível em nosso meio, diminui significativamente o risco de contrai-la.

Arboviroses

Menos comuns, mas com freqüência extremamente graves, são as arboviroses, dentre as quais salientamos a febre amarela, bastante conhecida em nosso meio e para a qual há prevenção através de vacina. Para outras não dispomos de vacinas, devendo a prevenção repousar sobre

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

medidas gerais de proteção. As viroses hemorrágicas de Lassa, Ebola, Marburg e Criméia-Congo, embora raras, podem ser extremamente graves e de difícil diagnóstico. A permanência do paciente por três semanas ou mais em áreas de transmissão destas viroses, especialmente se acampado em regiões rurais, em contato com animais doentes ou apresentando lesões produzidas por carrapatos, torna esses diagnósticos mais prováveis.

Dermatites

As dermatites são extremamente freqüentes entre os viajantes. Grande parte delas representa exacerbação de doenças anteriores, devido às mudanças decorrentes da viagem. Outras são reações a drogas, e nestes casos lembramos que, além das medicações rotineiras, os viajantes fazem uso freqüente de quimioprofilaxia, que pode ser relacionada a reações cutâneas.

As pápulas pruriginosas, múltiplas, aglomeradas e em áreas expostas são as lesões mais comuns no viajante que retorna e, geralmente, estão relacionadas a picadas de insetos. Escabiose, pediculose dependem, para sua transmissão, de contato íntimo entre as pessoas. A lesão ulcerosa mais comum é o ectima, resultante de infecção bacteriana secundária de lesão previamente provocada por picada de inseto ou trauma. O impetigo é outra infecção comumente encontrada no viajante, sendo a face a região mais atingida. Embora não muito freqüente, a úlcera resultante da leishmaniose cutaneomucosa, doença que ocorre no Oriente Médio, África, América do Sul e Central e países mediterrâneos, deve ser prontamente reconhecida e tratada.

A lesão serpiginosa e migratória resultante da larva *migrans* cutânea, causada por *Ancylostoma braziliensis*, *A. caninum* e *Uncinaria stenocephala*, é associada a deslocamentos para praias tropicais.

A presença de nódulos e edemas subcutâneos pode ser associada a miíase e tungíase. Abscessos são facilmente reconhecidos por suas características inflamatórias.

Doenças Transmitidas Sexualmente

Grande número de doenças pode ser transmitido sexualmente. As DST podem manifestar-se com e sem manifestações genitais.

As DST com manifestações genitais são, fundamentalmente, as uretrites e as lesões genitais ulcerativas.

As uretrites transmitidas sexualmente podem ser divididas em uretrites gonocócica e não-gonocócica. A uretrite gonocócica, causada pela *Neisseria gonorrhoeae*, no homem, apresenta-se como secreção uretral abundante, espessa, purulenta, dois a cinco dias após relação sexual. Na mulher, a sintomatologia é menos exuberante, assintomática em até 50% dos casos, apresentando-se, no restante, como corrimento vaginal, disúria e infecções ascendentes. As uretrites não-gonocócicas podem ser causadas por diversos agentes, sendo o mais freqüente a *Chlamydia trachomatis*, com período de incubação de uma a seis semanas.

As DST ulcerativas mais comuns no viajante são a sífilis, o cancróide, o herpes simples, a donovanose ou granuloma inguinal e o linfogranuloma venéreo. A importância das lesões ulcerativas decorre não só das manifestações por elas causadas, mas também por facilitarem a transmissão de HIV, como já foi amplamente demonstrado pela literatura.

A sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, após incubação de uma a quatro semanas, apresenta-se, na maioria dos casos, como lesão única, arredondada, de bordas elevadas, fundo limpo e indolor. Lembramos que em até 20% dos pacientes a infecção primária é assintomática e que, a despeito da descrição anteriormente dada, que se aplica à maioria dos casos, outras apresentações podem estar presentes. A sífilis secundária caracteriza-se pela apresentação de reações sistêmicas, uma a 12 semanas após a manifestação primária, com *rash* atingindo palmas e plantas e condiloma lata. A sífilis terciária, relativamente incomum, apresenta sintomas de comprometimento do sistema nervoso central e cardiovascular.

O cancróide, cujo agente é o *Haemophilus ducreyi*, tem incubação de um a quatro dias, apresenta-se como múltiplas lesões ulcerativas, dolorosas, com aumento de gânglios inguinais que podem supurar.

O herpes simples, causado pelo vírus *Herpes simplex*, após incubação de dois a sete dias, causa múltiplas ulcerações dolorosas, superficiais. A recorrência é muito comum nestas infecções. O desaparecimento das lesões ocorre espontaneamente, até três semanas após o início do quadro.

A donovanose, cujo agente é o *Calymmatobacterium granulomatis*, após uma a dez semanas de incubação, se caracteriza por úlceras genitais de bordas arredondadas de fundo limpo, indolores, avermelhadas.

O linfogranuloma venéreo, causado pela *Chlamydia trachomatis*, pode levar ao aparecimento de úlceras que se resolvem espontaneamente em poucos dias.

Verrugas genitais, causadas pelo papilomavírus humano, molusco contagioso e ectoparasitoses, são outras afecções que também podem ser transmitidas sexualmente.

As infecções causadas pelos vírus HIV1, HIV2, hepatite B e HTLV-1 representam grande risco para os viajantes. O principal meio de contato é o sexual e evoluem sem manifestações genitais.

BIBLIOGRAFIA

1. Ansdell VE, Ericsson CD. Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. Med Clin North Am 1999; 83:945-73.
2. Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med 1999;106:670-6.
3. Bloor M, Thomas M, Hood K et al. Differences in sexual behaviour between young men and women travelling abroad from UK. Lancet 1998; 352: 1664-8.
4. Bratton RL. Advising patients about international travel. What they can do to protect their health and safety. Postgrad Med 1999;106: 57-64.
5. Bruni M, Steffen R. Impact of travel-related health impairments. J Travel Med 1997; 4: 61-64.
6. Caumes E, Ehya N, Nguyen J, Bricaire F. Typhoid and paratyphoid fever: a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. J Travel Med 2001; 8: 293-7.
7. Chak A, Banwell JG.Traveller's diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:549-61.

8. Chatterjee S. Compliance of malaria chemoprophylaxis among travellers to India. J Travel Med 1999; 6: 7-11.
9. D'Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Pecoud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. BMJ 2002; 324: 875-7.
10. Dengue prevention and control. Wkly Epidemiol Re 2002; 77: 41-4.
11. DuPont HL. Treatment of travellers' diarrhea. J Travel Med 2001; 8 (Suppl 2):S31-3.
12. Ericsson CD. Travellers' diarrhea. Epidemiology, prevention, and self-treatment. Infect Dis Clin North Am 1998;12:285-303.
13. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002; 324: 1563-6.
14. Gilligan PH. Escherichia coli. EAEC, EHEC, EIEC, ETEC. Clin Lab Med 1999; 19:505-21.
15. Guidelines for the prevention of malaria in travellers from the United Kingdom. CDR 1997; 7:R138 -R152.
16. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans travelling to developing countries. J Travel Med 2000; 7: 259-66.
17. Hill DR. Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans travelling to developing countries. Am J Trop Med Hyg 2000; 62:585-9.
18. International Health and Travel. World Health Organization 2002.
19. Isaacson M. Viral hemorragic fever hazards for travellers in Africa. Clin Infect Dis 2001; 33: 1707-12.
20. Jelinek T et al. European network on imported infectious disease surveillance. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. Clin Infect Dis 2002; 35: 1047-52.
21. Jong EC, McMullen R. General advice for the international traveller. Infect Dis Clin North Am 1992; 6: 275-89.
22. Kain KC. Skin lesions in returned travellers. Med Clin North Am 1999; 83:1077-102.
23. Larson SC. Traveller's diarrhea. Emerg Med Clin North Am 1997; 15:179-89.
24. MacLean JD, Libman M. Screening returning travellers. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:431-43.
25. Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travellers. Clin Infect Dis 2001; 32: 1063-7.
26. Okhuysen PC, Ericsson CD. Travellers' diarrhea. Prevention and treatment. Med Clin North Am 1992;76:1357-73.
27. Reyes I, Shoff WH. General medical advice for travelllers. Emerg Med Clin North Am 1997; 7; 15: 1-16.
28. Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travels. N Eng J Med 2000; 342; 23:1716-25.
29. Schoepke A, Steffen R, Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travellers. J Travel Med 1998; 5: 188-92.
30. Walker E, Williams G. ABC of healthy travel. During travel and acclimatisation. Br Med J 1983; 286: 865-7.
31. Whitty CJ, Rowland M, Sanderson F, Mutabingwa TK. Malaria. BMJ 2002;325: 1221-24.
32. Wolfe MS. Acute diarrhea associated with travel. Am J Med 1990; 20;88:34S-37S.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

5 Princípios de Imunização

Jorge M. Buchdid Amarante

INTRODUÇÃO

Imunidade é a habilidade do organismo de tolerar a presença de material que compõe estruturalmente o corpo humano (*self*) e de eliminar materiais estranhos a ele.

Essa habilidade discriminatória leva à proteção contra as doenças infecciosas, visto que muitos microrganismos são identificados pelo sistema imune como estranhos ao *self* estrutural que compõe o corpo humano.

Existem dois mecanismos básicos para se adquirir imunidade – mecanismo ativo e mecanismo passivo.

Chamamos *imunidade ativa* a proteção que é produzida pelo próprio sistema imune do indivíduo, e esse tipo de imunidade é com freqüencia de natureza permanente.

Chamamos *imunidade passiva* a proteção induzida pela administração de produtos produzidos externamente àquele organismo, podendo portanto ser transferida de um para o outro. Habitualmente, esse tipo de imunidade tem natureza temporária, não perdurando no organismo e nem sendo "arquivada" para resposta posterior quando da nova exposição ao agente do qual se quis proteger.

O sistema imune é um complexo imbricado de células que interagem entre si e cujo objetivo final é a identificação de substâncias que não fazem parte da estrutura orgânica, que são conhecidas como antígenos. Os antígenos podem ser vivos, como ocorre com vírus e bactérias, ou substâncias inativadas. A via de atuação é desenvolver a defesa orgânica contra esses antígenos. Essa defesa é conhecida como resposta imune e se caracteriza pela produção de substâncias protéicas conhecidas como anticorpos ou imunoglobulinas. O sistema imune também se compõe de células específicas, que medeiam a imunidade celular, cujo propósito é facilitar a eliminação de substâncias estranhas ao organismo que se quer proteger.

As respostas imunes mais eficazes são geralmente as produzidas em resposta a um antígeno vivo; entretanto um antígeno não necessariamente precisa estar vivo para que ocorra esta resposta. Algumas proteínas, como o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, são facilmente reconhecidas pelo sistema imune, ao passo que outros antígenos, como os polissacarídeos (cadeias longas de uma molécula de açúcar que fazem parte da estrutura da parede celular bacteriana), são menos efetivos e o sistema imune pode não ser ativado de maneira a produzir a proteção adequada.

IMUNIDADE PASSIVA

A imunidade passiva é a transferência de proteção conseguida por um organismo, humano ou não, para um outro organismo.

Como característica tem natureza temporária, havendo a degradação dos anticorpos ao longo de semanas ou poucos meses, tornando o indivíduo novamente susceptível àquele antígeno.

A forma mais comum de imunidade passiva é a que ocorre com o recém-nascido por ocasião da recepção de anticorpos maternos ao longo da gestação. Esses anticorpos são transferidos da mãe, pela placenta, principalmente nos últimos um a dois meses da gravidez. Como resultado, uma criança de termo terá o mesmo perfil anticórpico materno que irá protegê-la por até um ano após o nascimento. A proteção é mais eficiente contra algumas doenças (sarampo, rubéola e tétano) do que contra outras (poliomielite e coqueluche).

Anticorpos humanos homólogos são conhecidos como imunoglobulinas e produzidos pela combinação agrupada (*pooling*) da fração IgG de anticorpos oriunda de milhares de pessoas adultas doadoras. Como é originário de muitos doadores diferentes, o produto contém anticorpos contra muitos antígenos diferentes. Esses produtos são principal-

mente utilizados para profilaxia pós-exposição contra hepatite A e sarampo.

Por outro lado, as globulinas hiperimunes humanas homólogas são produtos contendo altos títulos de anticorpos específicos contra um determinado agente ou antígeno. Esses produtos são sintetizados a partir de plasma de doadores que apresentam altos níveis do anticorpo de interesse. Entretanto, como essas globulinas são de origem humana, obviamente, esses produtos também apresentam pequenas quantidades de anticorpos contra outros antígenos. As imunoglobulinas hiperimunes são utilizadas para a profilaxia pós-exposição para várias doenças, incluindo a hepatite B, a raiva, o tétano e a varicela.

O soro hiperimune heterólogo ou antitoxina é um produto oriundo de animais, mais freqüentemente cavalos, e contém anticorpos contra somente um antígeno. Exemplos de antitoxinas são as empregadas para o tratamento de botulismo e difteria. Esses produtos, por serem heterólogos, ou seja, não serem produzidos em humanos, podem trazer como conseqüência a doença do soro, reação produzida pela anticorpogênese induzida pela administração de proteínas do cavalo.

IMUNIDADE ATIVA

A imunidade ativa é a estimulação do sistema imune para a produção humoral (anticorpos) específica contra um antígeno com envolvimento da imunidade celular. Ao contrário da imunidade passiva, a imunidade ativa não é temporária, sendo permanente.

Uma das maneiras de se adquirir imunidade ativa é apresentando a infecção natural por um agente infeccioso, e, em geral, quando da recuperação da doença, a imunidade permanece. Esta persistência da proteção por toda a vida é conhecida como *memória imunológica*. Seguindo-se a exposição do sistema imune a um agente infeccioso, certas células, conhecidas como células B de memória (linfócitos B), continuam a circular na corrente sangüínea, além de residirem na medula óssea por muitos anos. Após a reexposição ao antígeno, essas células de memória iniciam um processo replicativo e produzem anticorpos muito rapidamente, reestabelecendo a proteção necessária.

Outra maneira de se produzir imunidade ativa é com o uso de vacinas. As vacinas interagem com o sistema imune e freqüentemente produzem resposta semelhante à produzida pela infecção natural, mas sem os riscos desta. As vacinas produzem, na maior parte das vezes, memória imunológica semelhante à que ocorre com a infecção natural.

Como regra, quanto mais próxima uma vacina da doença natural que ela tenciona proteger, mais potente será seu efeito protetor.

Muitos fatores influenciam a resposta imune à vacinação. Nesses estão incluídas a presença de anticorpos maternos, a natureza do antígeno, a dose administrada, a via de administração e a presença de adjuvantes (por exemplo, materiais contendo alumínio adicionados às vacinas, para aumentar sua potência). Fatores do hospedeiro como idade, estado nutricional, genética e doença co-existente podem também afetar a resposta do organismo.

CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS

Existem dois tipos básicos de vacinas: *vacinas com antígenos vivos* e *vacinas com antígenos inativados*. As características entre elas são diferentes e determinam a maneira como devem ser utilizadas.

Vacinas com Antígenos Vivos Atenuados

São vacinas produzidas pela modificação do comportamento biológico de um agente causador de uma doença infecciosa (vírus ou bactéria). O agente vacinal resultante permanece com habilidade replicativa e com potencial de produzir imunidade, mas perde seu potencial patogênico de causar a doença.

Em geral o processo de atenuação ocorre pelo cultivo repetido do agente em laboratório; a cepa vacinal do sarampo por exemplo foi conseguida a partir do isolamento de uma criança com sarampo em 1954. Foram necessários quase dez anos de passagem seriada em meios de cultura de tecido para transformar o vírus selvagem em vírus atenuado vacinal.

Existem vacinas com antígeno vivo atenuado contra vírus e bactérias.

A resposta imunitária conseguida com uma vacina de vírus vivo atenuado é praticamente idêntica à produzida pela infecção natural. O sistema imune não diferencia vírus atenuados de selvagens para montar o cerne da resposta imune, mas em virtude da capacidade replicativa do vírus vacinal ser habitualmente inferior a que ocorre na infecção natural, o teor anticórpico induzido pela vacina geralmente é inferior ao conseguido pela infecção natural.

As vacinas de vírus vivos atenuados podem causar reações fatais ou graves como resultado de uma replicação descontrolada, simulando a infecção natural. Esse fato somente ocorre em indivíduos imunodeprimidos, seja qual for a natureza dessa infecção (HIV, uso de imunodepressores e doenças do sistema linfóide).

Uma vacina com vírus vivo atenuado pode teoricamente ter o vírus revertido para sua condição replicativa e patogênica inicial (causador de doença), mas isto só se identificou até o momento com a vacina oral contra a poliomielite (Sabin).

Vale ressaltar que a imunidade induzida pelas vacinas pode não se desenvolver devido a interferência de anticorpos circulantes ao vírus vacinal. Um dos agentes mais sensíveis a esse efeito é o vírus vacinal do sarampo.

Os vírus vivos atenuados são lábeis e podem ser danificados pelo calor e pela luz. Produtos que contenham esses vírus devem ser acondicionados e manipulados com muito cuidado para não haver a perda da eficiência vacinal.

Entre os produtos disponíveis para vacinação com agente vivos atenuados temos as vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, varicela e febre amarela. A vacina contra o rotavírus recombinante vivo está licenciada nos EUA, mas não é comercializada devido à sua associação com intussepção intestinal. Outra vacina recentemente licenciada nos EUA é a vacina com vírus vivo atenuado contra o vírus influenza e que é administrada por *spray* nasal. Vacinas com bactérias vivas atenuadas são aquelas dirigidas contra a tuberculose (BCG) e vacina oral contra a febre tifóide.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Vacinas com Antígenos Inativados

Estas vacinas podem ser compostas tanto por vírus como bactérias ou frações destas. Vacinas fracionais são constituídas geralmente por polissacarídeos ou proteínas. Vacinas protéicas incluem os toxóides (toxina bacteriana inativada), enquanto as vacinas subunitárias incluem frações virais. A maioria das vacinas polissacarídicas é composta de polissacarídeos puros da parede celular da bactéria. As vacinas polissacarídicas conjugadas são produtos que se compõem de um núcleo polissacarídico ligado quimicamente a uma proteína. Essa ligação torna a vacina polissacarídica uma vacina mais potente e capaz de induzir memória imunológica.

As vacinas inativadas têm inóculo não-replicativo; portanto, toda dose que se quer administrar já está presente por ocasião da injeção.

Entre as vacinas inativadas, a composição poderá ser protéica ou polissacarídica.

As *vacinas polissacarídicas* compõem-se de produtos contendo moléculas com cadeias longas de açúcar que compõem a superfície da parede celular de certas bactérias. As vacinas polissacarídicas puras estão disponíveis contra o pneumococo, o meningococo e o *Haemophilus influenzae* tipo b. Esta última não está mais disponível comercialmente.

A resposta imune induzida por uma vacina polissacarídica é tipicamente independente de ativação de células T, ou seja, essas vacinas são capazes de estimular uma resposta linfocitária B, sem o auxílio de células T. A conseqüência disso são respostas anticórpicas com predomínio de IgM e pequena quantidade de IgG, e ausência de ativação de células de memória para posteriormente permitir resposta anamnéstica (tipo *booster* – títulos anticórpicos progressivamente mais elevados após doses seriadas). No final dos anos 1980, foi descoberto o processo de conjugação, manobra que altera uma resposta imune celular T-independente para T-dependente, frente a uma vacina polissacarídica, levando a maior imunogenicidade em lactentes e formação de resposta com memória imunológica. A primeira vacina conjugada foi contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, mas atualmente produtos voltados para a proteção contra o pneumococo e contra o meningoco também estão disponíveis.

Vacinas Recombinantes

As vacinas recombinantes são aquelas em que o antígeno atuante no produto foi feito por tecnologia de engenharia genética. O exemplo mais claro de vacina recombinante é o produto para proteção contra hepatite B. As vacinas contra hepatite B são produzidas pela inserção do segmento do gene que codifica a síntese do antígeno de superfície viral para ser expressado por uma levedura. O produto final é extraído e a vacina comercializada. Essa tecnologia de produção de vacinas tem gerado produtos bastante seguros.

MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO E ESPAÇAMENTO ENTRE VACINAS

Todas as vacinas com inóculo vivo precisam que o agente sofra processo replicativo para que se consiga o efeito protetor. Quando anticorpos são injetados contra o antígeno vacinal, a conseqüência é a perda de eficiência da vacina. Se uma vacina viva atenuada precisa ser administrada em período próximo a uma imunoglobulina, deve ser dado intervalo suficiente para que a imunoglobulina não interfira com a replicação viral da vacina. Se a vacina for a primeira a ser administrada, a imunoglobulina deve ser administrada somente após pelo menos duas semanas de intervalo. Se a imunoglobulina for a primeira a ser administrada, o intervalo a ser seguido para administração da vacina posteriormente deverá ser programado de acordo com os títulos anticórpicos recebidos. A seguir, na Tabela 5.1, encontram-se alguns exemplos.

ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA E NÃO-SIMULTÂNEA DE VACINAS

Como regra geral, não existe nenhuma contra-indicação para a administração simultânea de qualquer vacina, porém, se vacinas de vírus vivo atenuado (sarampo, caxumba, rubéola, varicela e febre amarela) forem administradas de maneira não-simultânea, um intervalo mínimo de quatro semanas deverá ser respeitado em virtude da interferência que poderá ocorrer na eficácia da segunda vacina. A única exceção para isso é a não necessidade desse intervalo quando da administração da vacina contra febre amarela e a contra o sarampo. Essa exceção não se aplica ao uso da vacina combinada do sarampo, caxumba e rubéola.

Tabela 5.1
Dose e Administração de Produtos Humanos Correlacionados com as Vacinas

Produto	*Dose*	*Intervalo Sugerido*
Synagis (Ac. Monoclonal contra VSR)	15 mg/kg IM	Nenhum
Imunoglobulina antitetânica	250 unidades IM	3 meses
Imunoglobulina contra hepatite A	0,02 ml/kg IM 0,06 mL/kg IM	3 meses
Transfusão de hemácia lavada	10 mL/kg IV	Nenhum
Sangue total	10 mL/kg IV	6 meses
Plasma/plaquetas	10 mL/kg IV	7 meses
Imunoglobulina intravenosa	300-400 mg/kg IV 2 g/kg IV	8 meses 11 meses

Os intervalos descritos acima são principalmente relacionados ao uso da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e da vacina contra varicela. Cabe considerar que no caso de gestantes que utilizaram a imunoglobulina anti-Rho(D) no período pós-parto não deverá ser postergada a vacinação contra rubéola nas mulheres susceptíveis, pois a interferência dessa imunoglobulina com a vacina é irrelevante.

INTERVALO ENTRE DOSES DA MESMA VACINA

Quando se administram doses de vacina com intervalos mais longos que os preconizados, não há comprometimento da eficácia vacinal; porém, quando se administram doses de vacinas com intervalos menores que os recomendados, a eficácia vacinal pode ser comprometida.

Em geral, se uma diminuição de intervalo entre doses tiver que ser utilizada, considerar que até quatro dias a menos no intervalo não trará conseqüências para a eficácia vacinal.

Se houver grandes intervalos entre as doses programadas para uma vacina, por qualquer que seja a razão e para qualquer vacina, o esquema não deverá ser reiniciado em razão desses longos intervalos.

VACINAÇÃO DO ADULTO E DE GESTANTES: VACINAS RECOMENDADAS

As principais vacinas recomendadas para adultos, e inclui-se nessa perspectiva também a mulher grávida, são as que se seguem:

Tétano e Difteria

É uma das vacinas rotineiramente recomendadas para uso em adultos e também é freqüentemente recomendada para administração durante a gestação. A vacina combina os toxóides contra o tétano e a difteria. É usada para a imunização primária ou para os reforços em indivíduos previamente imunizados.

Na Europa e nos EUA, o tétano obstétrico e umbilical praticamente desapareceu, entretanto, essa doença tem sido bastante freqüente em países da África, Ásia e América do Sul. Na Índia, os coeficientes de morbidade indicam que 8 a 30% dos casos de tétano ocorrem em recém-nascidos. El-Sherbini descreve que no Egito o Ministério da Saúde local notifica somente 10% dos casos de tétano neonatal e que o uso da vacinação da gestante a partir do ano de 1989, sob forma de campanha pública, fez cair significativamente o número de internações e a gravidade do tétano neonatal. No Brasil, a cobertura vacinal de gestantes, em 1989, com o toxóide tetânico foi de 29%.

Com base nos coeficientes de mortalidade da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 14 países sob vigilância dessa entidade, estima-se que ocorram cerca de 500.000 mortes/ano causadas pelo tétano neonatal. Admitindo um coeficiente de mortalidade atribuída de 85%, pode-se estimar que ocorrem cerca de 600.000 casos/ano de tétano neonatal nesses países.

Nos EUA, entre 1986 e 1989, ocorreram 48 a 64 casos/ano de tétano, acometendo quase exclusivamente indivíduos não imunizados ou inadequadamente vacinados. No período de 1982-1989, indivíduos maiores de 20 anos de idade totalizaram 95% dos 513 casos relatados no período, e desses 59% eram maiores de 60 anos de idade. Tais números mostram que aproximadamente 30-35% dos casos incidiram em indivíduos entre 20 e 60 anos, sendo que 6 a 11% ocorreram em pessoas entre 18 e 39 anos, que compreendem a faixa mais abrangente do período reprodutivo. Esses dados mostram que as gestantes não imunes dariam à luz uma criança sem nenhuma imunidade ao tétano e que permaneceria suscetível à doença pelo menos até o quarto mês de vida, e qualquer descuido em relação ao coto umbilical poderia trazer conseqüências absolutamente evitáveis.

Dado mais alarmante é que 81% das pessoas que desenvolveram tétano após um ferimento e que procuraram atendimento médico não receberam profilaxia adequada conforme as recomendações correntes. A administração correta do toxóide leva à proteção em praticamente 100% dos casos. Quando se faz necessária a imunização passiva, a imunoglobulina hiperimune contra o tétano (IgT) na dose de 250 U IM deve ser usada sem contra-indicações durante o período gestacional.

Em 1927, Ramon recomendou que a mulher grávida se imunizasse contra o tétano de maneira a transferir passivamente, por via placentária, anticorpos para o feto, havendo proteção contra o tétano neonatal. Desde então, vários estudos têm confirmado a transmissão da imunidade materna para o feto, assim como a total segurança dessa vacina. Por tais motivos, hoje a OMS recomenda a vacinação antitetânica durante a gestação.

Em relação à difteria, recentemente, entre 1993 e 1995, se descreveu uma epidemia nos novos Estados Independentes da antiga União Soviética (Moscóvia, Ucrânia, Armênia, Estônia, Lituânia, entre outros dos 14 novos Estados), acometendo crianças e adultos. A prevenção dessa doença é realizada com o toxóide diftérico, habitualmente combinado com o toxóide tetânico, quando para uso em adultos (dT – dupla adulto). O uso deve ser preferivelmente combinado, pois já documentou-se que a ausência de anticorpos contra a toxina diftérica com freqüência acompanha-se da ausência de anticorpos contra a toxina tetânica.

Devem ser administradas duas doses da vacina dupla no adulto (dT), sendo a primeira administrada o mais precoce possível e com intervalo não inferior a quatro semanas da segunda dose (idealmente oito a dez semanas). No caso de gestantes, devemos ter o cuidado de realizar esta última, pelo menos duas a quatro semanas antes da data prevista do parto. É nas últimas semanas da gestação que ocorre a transferência dos anticorpos sintetizados por ocasião da vacinação, e se a segunda ou terceira dose for administrada muito próxima ao parto não haverá tempo para essa transferência.

O intervalo para a administração da terceira dose do esquema primário é de seis a 12 meses após a segunda. Aplicadas três doses, um único reforço deve ser administrado a cada cinco a dez anos. No adulto já imunizado com o esquema primário da infância ou durante qualquer período da fase adulta, somente uma dose de reforço deve ser administrada ao final de dez anos, mas no caso de gestantes, deve ser administrada em torno do quarto mês da gestação ou com pelo menos um mês de antecedência à data provável do parto.

A Tabela 5.2 resume a conduta em relação ao uso da vacina contra a difteria-tétano (dT) em adultos e durante a gestação, e a Tabela 5.3, as recomendações de vacina após exposição de risco para o tétano

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 5.2
Vacinação contra a Difteria e o Tétano (dT – Dupla Adulto) em Adultos e durante o Período Gestacional*

	Esquema Vacinal Primário	*Reforços da Vacina*
Adultos ou gestantes nunca vacinados previamente contra difteria-tétano	Duas doses de dT, administradas com intervalo de 30-60 dias	Uma dose 6-12 meses após a segunda dose.
Adultos ou gestantes com 1 ou 2 doses previamente administradas	Completar série primária com duas doses	Uma dose 6-12 meses após a segunda
Adulto ou gestante com série primária completa (3 doses dT)	_____	Administrar uma dose, se transcorrido mais de 5 anos da última dose

**É aconselhável, mas não obrigatório, aguardar o segundo trimestre da gestação para o início da vacinação.*

Influenza

A gripe pode ser causada por dois tipos de vírus: influenza A e influenza B, e quando da ocorrência de uma epidemia, notamos aumento significativo da mortalidade, principalmente nos grupos de maior risco, como os indivíduos idosos (> 65 anos de idade) e indivíduos com doenças pulmonares ou cardiopatias crônicas, tendo assim como indicação primordial essa população de pessoas. A vacina é composta por vírus inativados e duas apresentações são disponíveis: vacina com o vírion completo e a vacina com partículas subvirais purificadas (*split-virus vaccine*). A eficácia vacinal é de 70 a 80% e é administrada aos adultos em dose única, que deve ser repetida anualmente em razão da considerável variação antigênica que ocorre principalmente nos vírus influenza A.

Consideração especial deve ser feita em uma população específica de adultos – as gestantes. As mulheres grávidas, assim como aquelas que apresentem as patologias de risco anteriormente mencionadas, devem ser imunizadas, pois a vacina é considerada segura para uso durante a gestação. Estudos recentes indicam que a mulher durante o terceiro trimestre ou puerpério, mesmo na ausência de fatores de co-morbidade associada, tem maior risco para complicações e hospitalização em razão da infecção pelos vírus influenza. Tal achado levou à recomendação de vacinação rotineira as mulheres com mais de 14 semanas de gestação e que estarão passando pela estação de gripe, que, no Brasil, começa no mês de março e se estende até o final de setembro. Os efeitos adversos da vacina são relativamente raros, consistindo em dor e indução no local da aplicação, ocorrendo nos primeiros dois dias após sua administração. Reações sistêmicas como mal-estar e mialgias também são passíveis de ocorrer, mas relatos de gripe após a vacina são meramente coincidências e jamais se relacionam a ela.

Sarampo

A vacina do sarampo é produzida com vírus vivo atenuado e foi introduzida em 1963 para uso nos EUA e protege cerca de 95% dos vacinados adultos, induzindo imunidade prolongada. Chui *et al*., em estudo realizado em uma sociedade de indivíduos com alto índice de vacinação contra o sarampo, avaliaram os níveis de anticorpos adquiridos passivamente, em crianças de 2-12 meses nascidas de mães imunizadas na infância. Eles concluíram que 93% dessas crianças já não mais apresentavam anticorpos neutralizantes aos seis meses de vida e 100% delas aos 12 meses de idade. Com base em relatos deste tipo, a Academia Americana de Pediatria preconiza, no período entre os quatro a seis anos de idade, uma dose adicional da vacina do sarampo, além das doses habitualmente administradas na infância precoce, e idealmente deve ser usada a vacina que combina o sarampo, a caxumba e a rubéola (tríplice viral).

Por ser vacina com vírus vivo atenuado, ela não deve ser administrada no período gestacional. Na mulher não grávida em que é administrada deverá haver a espera de pelo menos 30 dias antes de uma eventual gravidez.

Rubéola

A vacina contra rubéola é produzida com vírus vivos atenuados e foi introduzida para uso em 1969 e é capaz de induzir imunidade duradoura em 95% dos vacinados. No adulto, o objetivo da vacina é prevenir a rubéola congênita e, conseqüentemente, a síndrome da rubéola congênita.

A vacina não deve ser usada durante a gestação, e após sua administração em uma mulher não grávida recomenda-se que por um mês haja precauções contra a gravidez. Essa recomendação deve ser seguida, apesar de os Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 1988, terem monitorado 305 mulheres que acidentalmente foram vacinadas enquanto grávidas ou vieram a engravidar no período dos três meses após a administração da vacina. O resultado dessa amostra mostrou que nenhum dos conceptos apresentou a síndrome da rubéola congênita, e hoje o risco estimado para esse tipo de acidente vacinal é menor que 1%, e tal ocorrência não deve ser motivo para interrupção da gestação.

Tabela 5.3
Guia para a Profilaxia contra o Tétano após Ferimentos de Risco

História Vacinal Pregressa	*Ferimentos Limpos ou Pequenos dT IgT*	*Outros Ferimentos dT IgT*
Desconhecida ou < 3 doses	Sim Não	Sim Sim
Mais ou igual a 3 doses	Não Não	Não Não

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Caxumba

A vacina contra a caxumba é produzida com vírus vivo atenuado e foi introduzida em 1967, sendo capaz de induzir imunidade duradoura em mais de 90% dos vacinados. Como vacina de vírus vivo atenuado, não deve ser usada no período gestacional. Para adultos e crianças deve ser utilizada na formulação que combina as vacinas da rubéola e sarampo (tríplice viral), respeitando-se a recomendação de não engravidar por um mês após a administração da vacina.

Varicela

A varicela tem alta taxa de ataque secundário (90-100%), com mortalidade variável entre cada faixa etária: 0,75 caso/100.000 (1-14 anos); 6,23 casos/100.000 (< 1 ano); 2,70 casos/100.000 (15-19 anos); e 25,20 casos/100.000 (30-49 anos).

Exposição Pré-Natal e Perinatal

A síndrome da varicela congênita se caracteriza por microftalmia, cicatrizes cutâneas, hipotrofia de membros, coriorretinites, atrofia ótica/cortical e catarata e ocorre com freqüência diferente em relação a idade gestacional de ocorrência: 0 a 12 semanas gestação: 0,4%; 13 a 20 semanas gestação: 2%; 13 a 24 semanas: 0,8% e 25 a 36 semanas: 1,7%. O herpes-zoster também ocorre com mais freqüência na infância.

Vacinas

VZV CEPA OKA: Atualmente em uso.

Cultivada em cultura de células pulmonares de embrião humano (recultivo 11x), recultivada em fibroblastos embrionários de porco-da-índia (12x) e recultivo em células diplóides humanas (2x). As doses variam entre 1.000 e 2.000 PFU.

Imunogenicidade

A imunogenicidade entre indivíduos normais entre 1-12 anos é de 97% com 100% de eficácia clínica para contatos com a doença. Os indivíduos normais com mais de 13 anos têm 78% de soroconversão após a primeira dose e 99% de soroconversão após a segunda dose (4 a 8 semanas após primeira). Nos casos de falha vacinal, houve atenuação da doença para menos de 50 vesículas, e a transmissão secundária nos casos de falha foi de 12,2% com *follow-up* de 1-8 anos. A análise de contatos domiciliares (vacina até três dias do contato) mostra que zero de 26 (0%) vacinados teve a doença e 19/19 (100%) controles tiveram a doença.

A incidência de herpes-zoster após a doença é de 77 casos/100.000/ano, enquanto a incidência de HZ após a vacina é de 18 casos/100.000/ano.

As recomendações são para pessoas com > 1 ano de idade e < 13 anos de idade deve-se administrar uma dose de vacina que pode ser combinada com SCR simultaneamente em locais separados, ou com intervalo > 30 dias se administrados separadamente. Em pessoas > 13 anos de idade deve-se administrar duas doses, SC, com intervalo de quatro a oito semanas. Deve-se evitar salicilatos por seis semanas após cada dose de vacina.

A vacina contra a varicela é produzida com vírus vivo atenuado. Também recomenda-se que, após as doses administradas, a mulher não grávida aguarde pelo menos um mês para uma nova gestação. Não é permitido seu uso durante qualquer período gestacional.

Poliomielite

A poliomielite é doença causada pelos poliovírus tipos 1, 2 e 3 e, desde 1992, não houve novos diagnósticos no Brasil, dando a essa doença o *status* de doença eliminada do país.

No Brasil, indivíduos acima dos 18 anos de idade são considerados imunes e, mesmo não tendo sido vacinados na infância, não necessitariam sê-lo após essa idade, pois já apresentariam imunidade conferida pela infecção inaparente pelos poliovírus selvagens.

Dois tipos de vacina contra a poliomielite estão licenciadas:

a. OPV (*oral poliovirus vaccine* – Sabin): vacina sintetizada com poliovírus vivos e atenuados;

Tabela 5.4
Situações nas quais as Vacinas Sabin ou Salk Estariam Indicadas e suas Doses Preconizadas*

Situação de Exposição	*Situação Vacinal do Adulto*	*Vacina e Número de Doses*
• Viagem para área de alta endemicidade	Nunca vacinada	Salk: 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses, e
• Profissionais que manipulam poliovírus • Contato estreito com excretores fecais de poliovírus • Adultos não vacinados, cujos filhos receberão Sabin		terceira dose 6 a 12 meses após a segunda
• Viagem para área de alta endemicidade • Profissionais que manipulam poliovírus • Contato estreito com excretores fecais de poliovírus • Adultos não vacinados, cujos filhos receberão Sabin	Parcialmente vacinado	Salk: completar esquema primário de 3 doses, como acima.
• Viagem para área de alta endemicidade • Profissionais que manipulam poliovirus • Contato estreito com excretores fecais de poliovírus • Adultos não vacinados, cujos filhos receberão Sabin	Previamente vacinados com esquema completo de Sabin ou Salk	Salk ou Sabin:1 dose de reforço

**Red Book, 2000*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

b. IPV (*enhanced-potency inactivated poliovírus vaccine* – Salk): vacina sintetizada com poliovírus inativados.

A série primária de qualquer das vacinas leva a imunidade em > 95% dos indivíduos e consiste em três doses para qualquer um dos dois tipos, variando somente o intervalo entre as duas primeiras doses, que seria entre seis e oito semanas para a vacina Sabin e quatro e oito semanas para a vacina Salk. Os reforços são administrados 6 a 12 meses após a segunda dose de qualquer uma delas.

No contexto de vacinação de adultos, é excepcional a indicação da vacina contra a poliomielite e isso também se aplica às gestantes. Quando da necessidade de doses da vacina contra a poliomielite, como ocorre em viagens para países com a doença ainda presente, o produto escolhido é a vacina de vírus inativados, visto que o risco de poliomielite induzida pelos vírus vivos da vacina Sabin é reconhecido como maior em adultos.

A Tabela 5.4 ilustra as situações de indicação da vacina contra a poliomielite.

Embora não haja evidência convincente dos efeitos adversos das vacinas contra a pólio em mulheres grávidas, a imunização durante a gestação deve ser evitada por razões de risco teórico. Entretanto, nas situações citadas, a vacina poderá ser realizada, mas preferivelmente após o primeiro trimestre da gestação.

Hepatite B

A infecção pelo vírus B da hepatite em adultos pode resultar no estado de portador crônico em 6 a 10% dos casos, e, destes, cerca de 25% apresentam a forma mais agressiva da infecção crônica, que resulta em cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular primário.

Considerando que a mulher grávida infectada pode transmitir o vírus ao concepto em freqüência de até 95%, situação em que a mãe mostra positividade ao antígeno e do vírus da hepatite, deveríamos nos atentar para a pesquisa sistemática do HBsAg no pré-natal, de maneira a identificarmos as mães portadoras, e para que o concepto, logo ao nascimento, recebesse imunoprofilaxia específica, pois a criança infectada ao nascimento evolui na quase totalidade dos casos (> 90%) para o estado de portador crônico do vírus B, vindo a desenvolver, em idade muito jovem, as complicações inflamatórias ou neoplásicas dessa infecção viral.

Atualmente, a recomendação oficial é de imunização universal para os adultos e crianças, ou seja, logo após o nascimento todos os neonatos devem ser vacinados. A vacina disponível é sintetizada por engenharia genética, e o componente imunizante (20 mg de HBsAg) se origina de recombinação genética do *Sacharomyces cerevisiae*, vetor que é inoculado com o gene codificador dessa partícula viral.

Na profilaxia pré-exposição a dose recomendada são três aplicações, sendo que as duas primeiras têm intervalo de um mês e a terceira deve ser realizada cinco meses após a segunda dose. Exceção se faz em pacientes com insuficiência renal crônica, nos quais se preconiza o dobro para cada dose (40 mg), e administração com zero, 30 e 60 dias e com um ano. A imunidade conferida em adultos sadios tem duração permanente, não sendo indicado o uso de doses adicionais de reforço.

Quando realizada nas situações de profilaxia pós-exposição (contatos sexuais com portadores crônicos ou trabalhadores da área da saúde que tenham se exposto a acidentes percutâneos com agulhas ou instrumental cirúrgico contaminado), devemos usá-la o mais precocemente possível (até 14 dias na primeira situação e nas primeiras 24 a 48 horas na segunda), usando-se o mesmo esquema de doses, mas associando-se a gamaglobulina hiperimune (HBIg) na dose de 0,06 ml/kg ou 5 ml para adultos, em dose única, intramuscular, e em locais diferentes.

Os efeitos colaterais mais freqüentes da vacina são dor no local da aplicação e, mais raramente, febre de baixa intensidade.

A gestação não deve ser considerada contra-indicação à vacina, embora dados sobre a segurança para o feto não estejam disponíveis. A vacina contém somente partículas não infectantes de HBsAg e, em tese, não impõe nenhum risco ao feto.

Raiva

A raiva é uma doença cuja mortalidade atinge 100% e atualmente é totalmente prevenível. Nos EUA, duas vacinas estão licenciadas para uso, que são: 1. HDCV (*human diploid cell vaccine*), com vírus rábico inativado e cultivado em fibroblastos humanos. Uma dose contém 1 ml de liofilizado, que, reconstituído, deve ser aplicado por via intramuscular nos dias 0, 3, 7, 14 e 28 que se seguem à exposição ao animal suspeito (profilaxia pós-vacinal). Também está licenciada a formulação para uso em situações de pré-exposição, que deve ser administrado por via intradérmica, nos dias 0, 7 e 28; e 2. Vacina com vírus inativado e cultivados em células Vero, contendo 1 ml de liofilizado, que, reconstituído, deve ser aplicado por via intradérmica nos dias 0, 3, 7,14 e 28 e cuja intenção básica é a profilaxia pós-exposição.

A vacina produzida em células diplóides humanas ou Vero tem a vantagem de ser mais imunogênica e isenta das complicações neurológicas passíveis de ocorrer com a vacina produzida em cérebros de camundongos lactentes, atualmente em uso no Brasil. A doença neurológica que ocorre complicando a administração desse tipo de vacina, ocorre em razão da indução de anticorpos contra a mielina residual do camundongo que está presente no produto, levando a reações imunológicas cruzadas com a mielina humana. Não há citações na literatura médica de efeitos adversos ao feto quando da profilaxia contra a raiva na gestante.

Cólera

O cólera recentemente voltou a ser problema de saúde pública no Brasil e ainda é endêmico em outros países em desenvolvimento. A vacina disponível é inativada, administrada em uma ou duas doses e com intervalos de uma a quatro semanas. A eficácia é de 50% e com duração de imunidade de três a seis meses, não prevenindo a transmissão da doença. A administração freqüentemente resulta em dor, hiperemia e indução no local aplicado por um a dois dias, podendo ser acompanhada de febre, mal-estar e cefaléia. Não existe informação específica disponível sobre seu uso no período gestacional; mas, embora a cólera

seja doença grave durante a gravidez, o uso da vacina deveria ser reservado a circunstâncias individuais com base no risco atual da doença, pesando-se riscos e benefícios.

Haemophilus influenzae Tipo B

Adultos saudáveis não estão sob maior risco de doença invasiva pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), pois 85% ocorrem em crianças menores de cinco anos de idade. Adultos de risco são aqueles que apresentam doença pulmonar crônica e condições subjacentes que predisponham a infecções por bactérias encapsuladas (esplenectomizados, com anemia falciforme, doença de Hodgkin e outras patologias hematológicas ou imunossupressoras). Os dados de eficácia em adultos são escassos, mas oscilam entre 87-100%. Glezen *et al*. administraram no terceiro trimestre da gestação, em estudo controlado com 215 mulheres, uma dose da vacina contra o Hib (PRP não conjugado) e concluíram que as crianças nascidas de mães que receberam a vacina tinham níveis de anticorpos protetores para o Hib mais altos que as mães não imunizadas, e as estimativas de proteção do recém-nascido, norteadas pelos títulos de anticorpos, eram em média de quatro meses, ao contrário das mães não vacinadas, cujos conceptos estavam protegidos por dois meses, em média.

A segurança da vacina contra o Hib em mulheres grávidas não foi estabelecida, mas em bases teóricas, evitar a vacinação da gestante durante o primeiro trimestre e reservala para situações de risco substancial (asplenia funcional ou anatômica e infecções pelo HIV) é conduta prudente.

Doença Meningocócica

A doença ocasionada pelo meningococo é endêmica em todo o mundo, podendo ocorrer epidemias. Os meningococos do sorogrupo B e C são os causadores da maioria dos casos no Brasil e os sorogrupos A, Y e W135 são excepcionais.

A vacina meningocócica é uma vacina polissacarídica inativada e pode ser disponível como bivalente (A,C e B,C) e quadrivalente (A,C,Y,W135). Em adultos é administrada como dose única e induz imunidade sorogrupo-específica, com duração de cerca de três a cinco anos. É indicada somente em situações de epidemias ou indivíduos com deficiências de componentes terminais da cascata do complemento. Recentemente passou a ser disponível a vacina conjugada contra o meningococo C, que, diferentemente das vacinas polissa-carídicas combinadas convencionais, apresenta maior imunogenicidade, podendo ser iniciada a administração a partir dos dois meses de vida. Nessa situação, a administração é realizada em três doses com intervalos de dois meses entre elas.

Tabela 5.5
Sumário das Vacinas, Doses e Recomendação de Uso em Adultos e durante o Período Gestacional

Imunobiológico	*Esquema Primário e Reforços*	*Uso Durante a Gestação*
Tétano e Difteria	Duas doses com intervalos de 4 semanas; terceira dose 6-12 meses após a segunda e reforços a cada 10 anos	Rotineiro
Sarampo	Dose única	Contra-indicado
Caxumba	Dose única	Contra-indicado
Rubéola	Dose única	Contra-indicado
Febre amarela	Dose única pelo menos 10 dias antes da viagem e reforço a cada 10 anos	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada
Poliomielite	*Duas doses (eIPV) com intervalo de 4 semanas e terceira dose 6-12 meses após a segunda. **Duas doses (OPV) com intervalo de 8 semanas e terceira dose 6-12 semanas após a segunda. Reforços, quando necessários, podem ser realizados com qualquer dos dois produtos	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada
Hepatite B	Duas doses com intervalo de 4 semanas e terceira dose 6 meses após a primeira. Reforço a cada 7 anos	Indicada em situações especiais
Influenza A e B (Gripe)	Dose única e reforços anuais	Rotineiro
Raiva	Uma dose nos dias 0, 3, 7,14 e 28 de vida para profilaxia pós-exposição e 1 dose nos dias 0, 7 e 28 para profilaxia pré-exposição	Indicada em situações especiais
Cólera	Duas doses com intervalo de 1-4 semanas e reforços a cada 6 meses	Indicada em situações especiais
Haemophilus influenzae tipo b	Dose ideal para adultos ainda não determinada, mas 1 dose muito provavelmente é eficaz	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada
Meningococo	Dose única com intervalo de reforços que variam para cada soro grupo a que se destina a vacina	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada.
Pneumococo	Dose única com eventuais reforços a cada 6 anos ou mais	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada
Tuberculose	Dose única	Evitar, mas se absolutamente necessária pode ser administrada

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A segurança da vacina meningocócica em mulheres grávidas não foi estabelecida. Em bases teóricas, reservá-la para situações de risco substancial é conduta prudente.

Pneumococo

Dados precisos de ocorrência de doença pneumocócica no Brasil não são disponíveis, mas nos EUA o coeficiente de incidência de bacteremia pneumocócica está estimado em 15-19 casos/100.000 habitantes/ano. A freqüência de pneumonia é cerca de três a cinco vezes maior que os casos detectados de bacteremia.

Indivíduos com certas condições patológicas crônicas são de maior risco para a doença pneumocócica, assim como para sua maior gravidade. Nessas situações estão os diabéticos, cardiopatas e pneumopatas crônicos, alcoólatras, portadores do vírus da AIDS, cirróticos e asplênicos anatômicos ou funcionais.

A vacina pneumocócica é produto polissacarídico que contém material capsular purificado de 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*, responsáveis por quase 90% dos casos de bacteremias pneumocócicas nos EUA.

A vacina é administrada em dose única, IM ou SC, com a imunidade tendo início de duas a três semanas após a administração e durando, pelo menos, cinco anos quando aplicada em adultos sadios. As reações identificadas após a vacinação são leves (eritema e dor local) e ocorrem em cerca de 50% dos casos. Reações mais severas (febre e mialgias) ocorrem em menos de 1% dos casos.

A segurança da vacina pneumocócica entre as gestantes não está ainda completamente avaliada e as mulheres de alto risco para a doença devem idealmente ser imunizadas antes da gestação ou logo após o parto. Lee *et al*. administraram uma dose da vacina pneumocócica 23 valente a fêmeas de camundongo grávidas e perceberam que os filhotes delas apresentaram resposta anticórpica mais eficaz e rápida que os filhotes das não-imunizadas, concluindo que o uso dessa vacina durante a gestação poderia levar a uma resposta rápida de anticorpos a imunógenos polissacarídicos do pneumococo nos recém-nascidos.

Tuberculose

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública no Brasil. A vacina usada é a BCG (Bacille Calmette-Guérin) e é um produto composto por uma suspensão de *Mycobacterium bovis* vivo e atenuado, sendo administrada por via intradérmica ou percutânea.

Raramente é indicada para adultos e nenhum efeito deletério foi observado no feto, mas evitar a vacinação durante a gestação é conduta prudente.

Febre Amarela

Casos de febre amarela são relatados na África e América do Sul e duas formas clínicas, urbana e selvagem, são epidemiologicamente distintas, mas etiológica e clinicamente idênticas. A febre amarela urbana é doença viral transmitida pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e a febre amarela selvagem ou não-urbana é doença viral transmitida para hospedeiros não-humanos por uma variedade de mosquitos e também pode ocorrer em humanos que se exponham a áreas de florestas.

A vacina é produto constituído pela cepa 17D do vírus vivo atenuado e cultivado em embriões de galinha. É administrada em dose única, subcutânea, induz imunidade com duração de dez anos ou mais e está indicada para viajantes que irão à África, América Central e América do Sul, onde se inclui aí o Brasil, devendo ser aplicada pelo menos dez dias antes da viagem.

Informação específica não é disponível sobre os efeitos no feto em desenvolvimento, portanto parece razoável evitar a vacina nas gestantes, postergando quando possível a viagem para o local que impõe o risco da doença. Se houver absoluta impossibilidade para o cancelamento da viagem, a vacina pode ser administrada, em razão do risco de aquisição e da gravidade da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control and Prevention – Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Jan 2003.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update on adult immunization – Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40(RR-12):1-93.
3. Chabala S, Williams M, Amenta R, Ognjan AF. Confirmed rabies exposure during pregnancy: treatment with human rabies immune globulin and human diploid cell vaccine. Am J Med 1991; 91(4):423-4.
4. Chui LW, Marusyk RG, Pabst HF. Measles virus specific antibody in infants in a highly vaccinated society. J Med Virol 1991; 33(3):199-204.
5. Committee on Infectious Diseases – American Academy of Pediatrics. Report of the committee on infectious diseases (Red Book), 2000.
6. El-Sherbini A., Study of tetanus neonatorum in Tanta Fever Hospital, 1988-1989. J Trop Pediatr 1991; 37(5):262-3.
7. Glezen WP, Englund JA, Siber GR, Six HR, Turner C, Shriver D, Hinkley CM, Falcao O. Maternal immunization with the capsular polysaccharide vaccine for Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis 1992; Suppl 1P: S134-6.
8. Hall AJ, Greenwood BM, Whittle H., Modern vaccines. Practice in developing countries. Lancet 1990; Mar 31, 335(8692):774-7.
9. Hermógenes AW, Gross PA. Influenza virus vaccine: A need for emphasis. Semin Respir Infect 1992; 7(1):54-60.
10. Lee CJ, Ching ED, Vickers JH. Maternal immunity and antibody response of neonatal mice to pneumococcal type 19F polyssacharide. J Clin Microbiol 1991, 29(9):1904-9.
11. Ramon G. Immunité acquise par la mère au moyen de l'anatoxine tétanique et transmise au nouveau né. Quarente annés de recherches et de travaux 1957; 454.
12. Rasul S, Rizvi S, Khurshid M, Rizvi J. Rubella susceptibility and continuing risk of infection in pregnancy. J Pak Med Assoc 1990; 40(5):102-3.
13. Scott LL, Hollier LM, Dias K. Perinatal herpesvirus infections – Herpes simplex, varicella and cytomegalovirus. Infections in obstetrics. Infect Dis Clin North America 1997; 11:27-53.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Doenças Causadas por Vírus

2 PARTE

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

AIDS

6

6.1. Tratamento Anti-retroviral em AIDS

Sérgio Cimerman
André Villela Lomar
David Salomão Lewi

INTRODUÇÃO

O tratamento da AIDS visa ao combate específico ao HIV, a prevenção e o controle das inúmeras infecções oportunistas (IO) que acometem o indivíduo, principalmente a partir do momento em que ele apresente deficiência imunológica grave. A avaliação dessa deficiência imunológica deve ser feita clínica e laboratorialmente, com mensuração periódica de linfócitos T auxiliadores (CD_4) e, mais recentemente, com a determinação da carga viral. Pacientes que apresentem número de CD_4 menor que 200 células/mm^3 têm maior probabilidade de desenvolver qualquer uma dessas infecções. Paralelamente, consideram-se indivíduos com níveis de carga viral acima de 20.000 cópias/ml (por PCR) como pessoas que apresentarão rápida deterioração do sistema imune (queda no nível de linfócitos auxiliadores) e conseqüente deterioração clínica, caso inexista intervenção medicamentosa (Tabela 6.1.1). As recomendações para início do tratamento anti-retroviral estão expressos na Tabela 6.1.2. Nos casos em que a contagem de células CD_4 for menor que 200/mm^3, a profilaxia das IO deve ser instituída concomitantemente à terapia anti-retroviral, conforme pode ser verificado em capítulo específico sobre o tema.

TRATAMENTO ESPECÍFICO DO HIV

A zidovudina, ou AZT, primeira droga anti-retroviral específica, surgiu em 1987 e é um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa viral (INTR), que demonstrou eficácia pelo menos parcial na inibição da replicação viral. A dose hoje preconizada é de 500-600 mg/dia, divididas em duas ou três tomadas. Outros anti-retrovirais análogos de nucleosídeos, com mecanismo de ação semelhante ao AZT, foram posteriormente aprovados para uso clínico. São eles a didanosina ou ddI, a estavudina ou d4T, a lamivudina ou 3TC e o abacavir. Recentemente foi aprovado nos EUA o primeiro análogo nucleotídeo da adenosina, tenofovir, aprovado com a vantagem de dose única diária.

Estudos iniciais revelaram grandes controvérsias quanto ao uso desses inibidores de transcriptase reversa em monoterapia ou em associação. No final de 1995 dois estudos, ACTG 175 (americano) e Delta (europeu), definiram a importância do uso associado dessas drogas, confirmando a idéia de terapia convergente (uso de pelo menos dois bloqueadores enzimáticos virais em sinergismo).

Foi a partir de janeiro de 1996 que estudos multicêntricos demonstraram a utilidade de uma nova classe de antivirais, os inibidores de protease (IP, enzimas responsáveis pela clivagem da fita de poliproteína que dá origem ao novo vírion). Representam importante benefício clínico, principalmente quando há associação desse grupo de drogas com os inibidores de transcriptase reversa (INTR). Estão disponíveis atualmente seis drogas que

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.1
Classificação Revisada de Infecção pelo HIV para Adultos e Adolescentes (CDC 1992)

	Categorias Clínicas		
Células CD_4/mm³	*A Assintomáticos ou linfadenopatia generalizada*	*B* Sintomáticos não A ou C*	*C** Condições indicadoras de AIDS*
= 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

**B: doença constitucional - presença de um ou mais dos sintomas que seguem: febre persistente por mais de um mês, perda de mais de 10% do peso corporal, diarréia persistente por mais de um mês. Ausência de qualquer outro achado clínico, com exceção da infecção pelo HIV, que justifique essas alterações. Ou doenças neurológicas - presença de um ou mais dos sintomas que se seguem: demência, mielopatia, neuropatia periférica. Ausência de qualquer condição clínica, com exceção da infecção pelo HIV, que justifique essas alterações.*
***C: doenças infecciosas secundárias - ocorrência de uma doença indicativa de defeito na imunidade celular em indivíduo soropositivo para o HIV: pneumonia por* Pneumocystis carinii*, criptosporidiose crônica, toxoplasmose, estrongiloidíase extra-intestinal, isosporíase, candidíase (esofágica, brônquica ou pulmonar), criptococose, histoplasmose, micobacteriose por* M. avium *ou* M. kansasii*, citomegalovirose, herpes simples mucocutânea crônica ou disseminada, leucoencefalopatia progressiva multifocal (papovavírus), leucoplastia oral, herpes-zoster disseminado, bacteremia recorrente por salmonela, nocardiose, tuberculose e candidíase oral. Neoplasias secundárias - sarcoma de Kaposi, linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma não-Hodgkin.*

atuam nesse sítio: saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV) nelfinavir (NFV), amprenavir (AMP) e lopinavir/ritonavir (LPV/r).

Procurando novos e potentes medicamentos, um novo grupo de drogas foi desenvolvido e liberado para uso clínico, também inibidor da transcriptase reversa, porém não análogos nucleosídeos (INNTR) para uso em associação com outros anti-retrovirais devido ao seu alto grau de indução de resistência quando em monoterapia. Até o momento, três INNTR apresentam resultados clínicos e laboratoriais que comprovam supressão viral em grande percentual de pacientes por tempo prolongado (mais de 48 semanas), porém somente duas encontram-se disponíveis no mercado e disponibilizadas pelo governo brasileiro: nevirapina (NVP) e efavirenz (EFV), tendo esta última os resultados clínicos e laboratoriais mais promissores.

Nas Tabelas 6.1.3 a 6.1.5 apresentamos uma relação dos medicamentos aprovados e disponíveis, posologia, características farmacocinéticas e efeitos colaterais.

É consenso, atualmente, que o tratamento anti-retroviral específico deva ser composto por uma associação de drogas. Essa combinação de drogas tem sido chamada de "coquetel anti-retroviral", referindo-se a uma terapia altamente ativa (*highly active antiretroviral therapy – HAART*), que proporciona uma redução dos níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 para níveis abaixo da capacidade de detecção dos testes específicos por PCR e, conseqüente, aumento da contagem de linfócitos T CD_4+.

A combinação de dois inibidores de transcriptase reversa com um inibidor de protease é a associação mais freqüente e com maior experiência clínica acumulada.

A utilização de associação de dois inibidores de protease ao lado de dois inibidores de transcriptase reversa tem sido empregada com o objetivo de melhorar o perfil farmacocinético do IP, assim como de aumentar a adesão do paciente fornecendo o IP em menos doses diárias. Nesses esquemas ocorre invariavelmente a associação de ritonavir (potente inibidor enzimático do citocromo P-450)

Tabela 6.1.2
Indicações para Início de Terapia em Pacientes cronicamente Infectados pelo HIV

Categoria Clínica	*CD_4 (células/mm³)*	*Recomendação*
Assintomáticos	Sem mensuração disponível	Não tratar (1)
Assintomáticos	CD_4 > 350	Não tratar
Assintomáticos	200 < CD_4 > 350	Considerar tratamento (2)
Assintomáticos	CD_4 < 200	Tratar + Quimioprofilaxia (3)
Sintomáticos	Qualquer valor	Tratar + Quimioprofilaxia (3)

1. Em situações excepcionais, a introdução da terapia anti-retroviral (e de profilaxias primárias) deve ser considerada para pacientes que apresentam no hemograma menos de 1.000 linfócitos totais/mm³, especialmente se hemoglobina for < 13 g/dl, pela grande probabilidade de a contagem de células T-CD_4+ ser < 200/mm³.
2. Tendo em vista que o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas em curto prazo é baixo, muitos especialistas preferem não iniciar o tratamento e monitorar o paciente com realização de contagens de células T-CD_4+ e quantificação da carga viral plasmática. No caso de se optar pelo início do tratamento, é de grande importância considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão antes de o iniciar. Para pacientes com contagem de células T-CD_4+ entre 200 e 350 pode-se postergar o tratamento inicial para quando o paciente apresentar contagem de células CD_4 próxima de 200 células, especialmente se a CV for inferior a 10.000 cópias/ml. Para tanto, é necessário monitorar o paciente com contagens seriadas de CD_4+ e CV a cada 4 meses no máximo. Caso seja inviável essa periodicidade, deve-se iniciar o tratamento baseando-se apenas nas faixas de contagem de CD_4 expressos na tabela.
3. Principalmente por pneumonia por P. carinii *(atualmente denominado* P. jirovec*) e toxoplasmose, e seguir diretrizes de acordo com profilaxia abordada no capítulo específico deste livro.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.3
Agentes Anti-retrovirais Aprovados e Disponíveis em 2002

Anti-retroviral	*Nome Comercial*	*Laboratório Farmacêutico*	*Aprovação FDA (data)*
Análogos Nucleosídeos da Transcriptase Reversa			
Abacavir (ABC)	Ziagen	Glaxo-SmithKline	12/1998
AZT/3TC	Biovir	Glaxo-SmithKline	10/1997
AZT/3TC/ABC	Triovir	Glaxo-SmithKline	11/2000
Didanosina (ddI)	Videx, Videx EC	Brystol-Myers Squibb	10/1991
Lamivudina (3TC)	Epivir	Glaxo-SmithKline	11/1995
Estavudina (d4T)	Zerit	Brystol-Myers Squibb	06/1994
Zalcitabina (ddC)	HIVID	Roche	06/1992
Zidovudina (AZT)	Retrovir	Glaxo-SmithKline	03/1987
Análogo Nucleotídeo			
Tenofovir (TDF)	Viread	Gilead (EUA) United Medical (BR)	10/2001
Inibidores da Protease			
Amprenavir (AMP)	Agenerase	Glaxo-SmithKline	04/1999
Indinavir (IDV)	Crixivan	Merck	03/1996
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Kaletra	Abbott	09/2000
Nelfinavir (NFV)	Viracept	Agouron –Roche (BR)	03/1997
Ritonavir (RTV)	Norvir	Abbott	03/1996
Saquinavir (FTV)	Fortovase	Roche	11/1997
Saquinavir *hardgel* (SQV)	Invirase	Roche	12/1995
Não-análogos Nucleosídeos da Transcriptase Reversa			
Delavirdina (DLV)	Rescriptor	Pharmacia	04/1997
Efavirenz (EFV)	Sustiva, Stocrin	Merck	09/1998
Nevirapina (NVP)	Viramune	Boehringer Ingelheim	06/1996
Outros			
Hidroxiuréia (HU) T-20	Droxia, Hydrea Fuzeon	Brystol-Myers Squibb Roche-Trimeris	Sem data ainda definida

FDA: Food and Drugs Administration.

com saquinavir, indinavir, lopinavir e amprenavir, no qual o ritonavir atua somente como potente agente farmacológico capaz de aumentar a concentração e o tempo de eliminação do IP ao qual foi associado. O nelfinavir é o único IP que não melhora seu perfil farmacocinético quando associado ao ritonavir (Tabela 6.1.6).

O uso dos IP está vinculado ao surgimento de efeitos indesejáveis que emergem com seu uso prolongado. Destacam-se a lipodistrofia (perda de gordura facial, acúmulo de gordura visceral abdominal, aumento de mamas e aumento do coxim dorso cervical – "giba de boi") e os distúrbios metabólicos (dislipidemias, hiperglicemias). Para minimizar esses efeitos adversos atribuídos aos inibidores de protease, é possível associar dois INTR a um INNTR (geralmente o efavirenz ou a nevirapina), especificamente para indivíduos que nunca haviam sido expostos a este grupo de drogas (INNTR).

Tabela 6.1.4
Comparação Farmacocinética de Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa

Característica	*Zidovudina (AZT)*	*Didanosina (ddi)*	*Zalcitabina (ddc)*	*Estavudina (d4T)*	*Lamivudina (3TC)*	*Abacavir*
Dose habitual	200 mg - 3×/dia, ou 300 mg - 2×/dia	200 mg- 2×/dia, ou, 400 mg dose única	0,75 mg - 3×/dia	40 mg - 2×/dia	150 mg - 2×/dia	300 mg - 2×/dia
Interação alimentar	Indiferente	Jejum	Indiferente	Melhor absorção com refeições	Melhor absorção com refeições	Indiferente
Biodispon. Oral	60%	40%	85%	86%	86%	> 95%
Meia-vida sérica	1,1 h	1,6 h	1,2 h	1 h	3-6 h	0,9-1,7 h
Meia-vida intracelular	3 h	12 h	3 h	3,5 h	12 h	-
Penetração no SNC	60%	20%	20%	30-40%	10%	Boa
Eliminação	Renal	Renal - 50%	Renal - 70%	Renal - 50%	Renal	Renal
Toxicidade	Medular (anemia, neutropenia) GI, cefaléia, insônia	Pancreatite, neuropatia periférica	Estomatite, neuropatia periférica	Neuropatia periférica	Mínima	Hipersensibilidade (2-5%), febre, náusea
Mutações que conferem resistência (códon)	41, 67, 70, 215, 219	65, 69, 74, 75, 184	65, 69, 74, 75, 184, 215	41, 50, 70, 75	65, 184	65, 74, 215

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.5
Comparação Farmacocinética de Inibidores de Protease

Característica	*Saquinavir (Invirase)*	*Ritonavir (Norvir)*	*Indinavir (Crixivan)*	*Nelfinavir (Viracept)*	*Amprenavir (Agenerase)*	*Lopinavir/ritonavir (Kaletra)*
Forma	200 mg cp	100 mg cp	200-400 mg cp	250 mg cp	150 mg cp	133,3 mg LPV + 33,3 mg RTV
Dose habitual	600 mg- 3×/dia, as refeições	600 mg - 2×/dia, as refeições	800 mg - 3×/dia, em jejum	750 mg - 3×/dia, as refeições	1.200 mg – 2×/dia	400 mg LPV + 100 mg RTV – 2×/dia, 533 mg LPV + 133 mg RTV – 2×/dia se associado a EFV ou NVP com alimentos
Biodisponibilidade	Cápsula dura: 4%, Cápsula gelatinosa: 12%	70-90%	60-70%	60-80%	89%	97% para as cápsulas e 130% a solução oral
Meia-vida sérica	1-2 h	3-4 h	1,5-2 h	3,5-5 h	7,1- 9,5 h	5-6 h
Penetração no SNC	Pobre	Pobre	Moderada	Moderada	Moderada	Ainda não estabelecida
Eliminação	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA	Metabolismo biliar citocromo P-450 IIIA
Toxicidade	GI (5%)	GI (50%), Parestesias (10%), triglicerideмia (60%), lipodistrofia	GI (10-15%), nefrolitíase (10%), hiperbilirrubinemia, > colesterol e triglicerídeos, lipodistrofia	Diarréia (30%), > colesterol e triglicerídeos, lipodistrofia	Náuseas, vômitos, erupção cutânea, parestesia perioral/ oral > colesterol e triglicerideos, lipodistrofia l	Diarréia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaléia, flatulência, astenia, > colesterol e triglicerídeos, lipodistrofia
Códons associados com resistência	10, 36, 48, 54, 63, 71, 82, 84, 90	10, 20, 36, 46, 54, 63, 71, 82, 84, 90	10, 20, 24, 46, 54, 63, 64, 71, 82, 84, 90	30, 36, 46, 63, 71, 77, 88, 90	10, 32,46,47, 50,84	10,32,46,47,50, 82, 84, 91

Diversos grupos de pesquisadores vêm tentando padronizar e racionalizar as indicações e os esquemas terapêuticos. Consensos realizados nos Estados Unidos, Europa e mesmo na América Latina, como aqui no Brasil e Argentina, estabelecem padronização no tratamento adequada à realidade de cada país. Devido à constatação dos inúmeros e crescentes efeitos colaterais atribuíveis aos anti-retrovirais e à necessidade de uso prolongado dessas medicações, já que a interrupção implica recrudescência da viremia, existe praticamente unanimidade em se tratar todo paciente sintomático e assintomático com níveis de CD_4 inferiores a 350 células/mm^3. As controvérsias são grandes para o grupo de portadores assintomáticos com níveis de CD_4 superiores a 350 células/mm3. Existe uma tendência mundial em se propor o início do tratamento em valores próximos, porém acima, da contagem de 200 células CD_4/mm^3. Argumenta-se que introduzir a medicação quando a contagem de CD_4 for abaixo de 200 células/mm^3 implicaria menor recuperação do sistema imune comparado aos indivíduos que iniciam a terapia com número de CD_4 maior que 200 células/mm^3.

Tabela 6.1.6
Doses Recomendadas dos IP Associados ao RTV

Drogas	*Doses*
RTV + lopinavir	100 mg + 400 mg 2 vezes ao dia
RTV + saquinavir	400 mg + 400 mg 2 vezes ao dia
RTV + saquinavir	100 mg + 1000 mg 2 vezes ao dia
RTV + indinavir	100 ou 200 mg + 800 mg 2 vezes ao dia
RTV + amprenavir	100 mg + 600 mg 2 vezes ao dia
RTV + amprenavir	200 mg + 1.200 mg 1 vez ao dia

A Tabela 6.1.7 resume as recomendações básicas para tratamento antiretroviral altamente potente.

Admite-se que os pacientes que permanecem aderentes após instituição de terapia altamente potente possam obter prolongados benefícios clínicos. Infelizmente, aderência ao tratamento anti-HIV é difícil devido às inúmeras interações medicamentosas (Tabelas 6.1.8 a 6.1.10), à dificuldade de administração e aos efeitos colaterais diversos. Conseqüência da falta de aderência plena ao esquema terapêutico é a conhecida capacidade de desenvolvimento de resistência por parte do vírus. Há resistência muitas vezes cruzada entre as diferentes drogas de um mesmo grupo. Como resultado final depara-se, hoje, com pacientes fortemente tratados e que não mais respondem aos esquemas clássicos, exigindo complexos esquemas alternativos de resgate. Para tanto deve-se procurar esquema inicial de tratamento que contemple menor número de efeitos adversos, de pílulas por dia e de doses diárias. A seguir incluímos a Tabela 6.1.11, para favorecer o médico na busca de interações medicamentosas com a relação dos nomes comerciais dos principais medicamentos que sofrem interferência farmacológica quando associados ao esquema anti-retroviral.

TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL PARA PACIENTES EM FALHA TERAPÊUTICA

A falha terapêutica pode ocorrer como conseqüência da falta de adesão do paciente ao tratamento, farmacocinéti-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.7A
Esquemas Anti-retrovirais Preferenciais e Alternativos para Início de Tratamento

Situação Clínico-Laboratorial	*Esquemas Preferenciais[1]*
Pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD_4+ entre 200 e 350 células/mm^3	2 ITRN + EFZ[3] ou NVP[3] ou 2 ITRN + IP ou AZT + 3TC + ABC[2]
Pacientes assintomáticos com contagem de células T-CD_4+ abaixo de 200 células/mm^3.[7] Pacientes sintomáticos Pacientes co-infectados com tuberculose	2 ITRN + EFV[3] ou 2 ITRN + IP 2 ITRN[3] + EFZ 2 ITRN[3] + SQV/RTV AZT + 3TC + ABC[2]

[1]Consideramos esquemas preferenciais os que apresentam maior potência, menor toxicidade e maior comodidade posológica, melhorando a adesão do paciente ao tratamento. Os esquemas referidos na tabela estão em ordem de preferência. O uso de esquemas anti-retrovirais potentes está recomendado para todos os pacientes em início de tratamento e não se deve mais empregar terapia dupla com 2 INTR isoladamente.
[2]Em pacientes com carga viral muito elevada (> 100.000 cópias/ml) e/ou contagem de células T-CD_4+ muito baixas (< 200 células/mm^3), o esquema com AZT + 3TC + ABC pode ter eficácia virológica inferior a outros esquemas. Tratamento inicial de Tb devido à interação da RMP.
[3]Em pacientes em início de tratamento com ITRNN, sintomáticos, com carga viral maior que 100.000 cópias e/ou com contagem de células T-CD_4+ < 200 células/mm^3, deve-se preferir o efavirenz como o ITRNN de escolha, reservando-se a nevirapina como opção para situações de contra-indicação ou intolerância ao primeiro. O efavirenz não deve ser empregado em grávidas ou em mulheres que desejam engravidar por apresentar potencial teratogênico.

Tabela 6.1.7B
Recomendação de Drogas Anti-retrovirais para o Tratamento de Infecção pelo HIV

Coluna A[a,e]	*Coluna B[h]*	*Coluna C*	Coluna D[d]
ZDV + DDI			ZDV + 3TC + ABC
ZDV + ABC		IDV[f]	D4T + 3TC + ABC
D4T + DDI		NFV	
D4T + 3TC		RTV[f]	
D4T + ABC		AMP[f]	
DDI + 3TC	EFV	SQV[b,f] + RTV[c]	
DDI + ABC	NVP	AMP[f] + RTV[c]	
ABC + 3TC		IDV[g] + RTV[c]	
TDF + 3TC		LPV[g]/RTV	
TDF + ZDV			
TDF + D4T			
TDF + DDI			

Associar dois INTR da COLUNA A com uma droga da COLUNA B ou com um dos esquemas constantes na COLUNA C, observadas as recomendações abaixo. O esquema da COLUNA D deve ser utilizado não associado a INNTR ou IP e de acordo com recomendações abaixo:
[a]Associações não recomendadas: Monoterapia (exceção ao uso da ZDV em gestantes infectadas pelo HIV como profilaxia de transmissão do HIV) ou terapia dupla de INTR, D4T + ZDV, DDC + DDI, DDC + D4T e DDC + 3TC.
[b]O saquinavir não é recomendado para ser utilizado isoladamente como IP devido à sua baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral. Deve ser usado somente em associação com o ritonavir.
[c]Quando associado aos inibidores de protease, exceção feita ao nelfinavir, o ritonavir atua somente como adjuvante farmacológico aumentando os níveis plasmáticos do IP usado na associação.
[d]Esses esquemas somente devem ser empregados em pacientes com carga viral = 100.000, nos que apresentam aos INNTR e IP, naqueles em uso de esquema antituberculose que inclui rifampicina e nos pacientes com insuficiência hepática grave.
[e]Monoterapia ou terapia dupla de INTR não devem ser mais utilizadas, exceto o uso isolado da ZDV para quimioprofilaxia em gestantes infectadas pelo HIV. O tenofovir deve ser preferencialmente usado em tratamento de resgate.
[f]Muito embora o saquinavir, o amprenavir e o indinavir possam ser utilizados como esquemas iniciais, tem-se priorizado sua utilização em associação com o ritonavir como adjuvante farmacológico. O amprenavir deve ser reservado para terapia de resgate, de preferência associado ao RTV. O uso isolado do RTV é associado a muitos efeitos adversos.
[g]O indinavir associado ao ritonavir e o lopinavir/ritonavir podem ser utilizados como esquema inicial ou como terapia de resgate.
[h]Com cargas virais maiores que 100.000 e/ou contagem de CD_4 < que 200 células/mm^3, deve-se dar preferência ao efavirenz quando se escolher um INNTR como parte do esquema terapêutico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.8
Interações das Diversas Classes de Drogas com relação aos Agentes Anti-retrovirais (ART)

Classe de Droga	*Agentes Contra-indicados*	*Agentes ART Contra-indicados*	*Alternativa*
Bloqueadores de canais de cálcio	Bepridil	RTV, APV	
Anti-arrítmicos	Flecainidina, propafenona, amiodarona, quinidina	RTV, LPV/RTV RTV	
Agentes redutores de lipídios	Sinvastatina, lovastatina	Todos Ips, DLV	Pravastatina, atorvastatina, fluvastatina (possibilidade)
Antimicobacterianos	Rifampicina Rifabutina Claritromicina	IDV, NFV, APV, LPV/RTV, SQV (a menos que com RTV), DLV, NVP DLV, SQV EFV, RTV e DLV (ajustar dose por problemas de insuficiência renal)	Usar rifabutina com HAART ou usar RMP com RTV/SQV ou EFV Outros anti-retrovirais
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Todos IP, DLV, EFV	Loratadina, fexofenadina ou cetirizina
Gastrointestinal	Cisaprida, bloqueadores H2	Todos os IP, DLV, EFV, DLV	
Neurolépticos	Clozapina, pimozida	RTV, LPV/RTV, RTV, APV	
Psicotrópicos	Midazolam, triazolam	Todos os IPs, DLV, EFV	Temazepam, zolpidem ou lorazepam
Alcalóides do ergot (vasoconstritores)	Ergotamina, diidroergotamina	Todos os IP, DLV, EFV	
Ervas	Erva-de-São-João Alho	Todos os IP e NNRTI SQV	Antidepressivos
Disfunção erétil	Sildenafil	IDV, SQV ou RTV (↑ 2 a 11×)	Não ultrapassar dose de 25 mg e evitar uso antes de 48 horas da última administração
Contraceptivos orais Antifúngicos	Etinol estradiol e noretindrona Cetoconazol	Todos os IP SQV, APV, RTV, LPV/RTV	Métodos alternativos e/ou adicionais Fluconazol ou alteração da dose: IDV 600 mg 8/8 h, e LPV/RTV não usar o cetoconazol com dose superiores a 200 mg/dia
Miscelânea	Varfarina, Desipramina	DLV, EFV RTV	Todos outros ART ou monitorar se for fazer uso com DLV ou EFV. Todos outros ART

ART: Anti-retroviral; IP: inibidores da protease; HAART: terapia anti-retroviral altamente efetiva e potente; NNRTI: não análogos nucleosídeos da transcriptase reversa; RMP: rifampicina.

ca inadequada do medicamento, interação entre as drogas utilizadas, baixa potência antiviral do medicamento e conseqüente aquisição de resistência viral ao(s) medicamento(s) empregado(s).

Define-se falha terapêutica quando, na vigência de tratamento anti-retroviral, o paciente apresentar:

1. Falha clínica pela presença de qualquer infecção oportunista;

Tabela 6.1.9
Interações Medicamentosas: Inibidoras de Protease e Inibidoras da Transcriptase Reversa Não-nucleosídeos e Doses Preconizadas

IP	*NVP*	*DLV*	*EFV*
IDV	IDV ↓ 28% e NVP sem efeito Dose: IDV 1.000 mg 8/8h; NVP padrão	IDV ↑ 40% ; DLV: sem efeito Dose: IDV 600 mg 8/8h e DLV convencional	IDV ↓ 31% Dose: IDV 1.000 mg 8/8h; EFV 600 mg ao deitar
RTV	RTV ↓ 11% e NVP sem efeito Dose: convencional	RTV ↑ 70% e DLV sem efeito Dose: até o momento sem dados clínicos suficientes	RTV ↑ 18% e EFV ↑ 21% Dose: RTV 600 mg 12/12 h e EFV 600 mg ao deitar
SQV	SQV ↓ 25% NVP sem efeito Dose: sem informações concretas	SQV gel ↑ 5× e DLV sem efeito Dose: SQV 800 mg 8/8 h e DLV convencional	SQV ↓ 62% EFV ↓ 12% Não se recomenda essa associação até o momento
NFV	NFV ↑ 10% e NVP sem efeito Dose: padrão para ambas as drogas	NFV ↑ 2× e DLV ↓ 50% Dose: NFV 1,250 g 12/12 h e DLV 600 mg 12/12 h (dados limitados)	NFV ↑ 20% Dose padrão EFV
APV	Sem dados até o presente momento	Sem dados até o presente momento	APV ↓ 36% Dose: APV: 1,2 g 8/8 h (se único IP) ou 1,2 g 12/12h + EFV 600 mg/dia
LPV/RTV	NVP ↓ 55% Dose: 4 cáps. 12/12 h e NVP padrão (dados bastantes limitados)	Sem dados até o presente momento	LPV ↓ 40% ; EFV sem alterações Dose: 4 cáps. 12/12 h + EFV 600 mg ao deitar

↑ *aumento;* ↓ *diminuição; cáps: cápsulas.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.1.10
Interações Medicamentosas: Combinação de Inibidores da Protease e Posologia Recomendada

IP	*RTV*	*SQV*	*NFV*	*APV*	*LPV/RTV*
IDV	IDV ↑ 2 a 5× Dose: IDV 400 MG 12/12 h + RTV 400 mg 12/12 h ou IDV 800 mg 12/12 h + RTV 100 mg 12/12 h	IDV sem modificação SQV ↑ 4 a 7× (gel) Dose: dados clínicos insuficientes	IDV ↑ 50% e NFV ↑ 80% Dose: IDV 1.200 mg 12/12 h + NFV 1,250g 12/12 h (dados limitados)	IDV ↓ 38% e APV ↑ 33% Dose: IDV 800 mg 8/8 h + APV 800 mg 8/8 h	↑ IDV Dose: IDV 600 mg 12/12 h + LPV/RTV convencional
RTV	–	RTV sem efeito e SQV ↑ 20% Dose: SQV 400 mg 12/12 h + RTV 400 mg 12/12 h	RTV sem efeito e NFV ↑ 1,5× Dose: RTV 400 mg 12/12 h + NFV 500 a 750 mg 12/12 h (dados limitados)	APV ↑ 2,5× e RTV sem alterações Dose: APV 600 mg a 1,2 g 12/12 h + RTV 100 a 200 mg 12/12 h ou APV 1,2 g/dia + RTV 200 mg/dia (dados insuficientes)	Não é necessário. Já está presente na formulação
SQV	–	–	SQV ↑ 3 -5× NFV ↑ 20% Dose: padrão	APV ↓ 32% e SQV ↓ 19% Dose: SQV 800 mg 8/8 h + APV 800 8/8 h (dados limitados)	SQV ↑ Dose: 800 mg (gel) 12/12 h + LPV/RTV convencional
NFV	–	–	–	NFV ↑ 15% APV ↑ 1,5× Dose: NFV 750 mg 8/8 h + APV 800 mg 8/8 h (dados inconclusivos)	Sem dados até o momento
APV	–	–	–	–	APV ↑ Dose: APV 750 mg 12/12 h + padrão de LPV/RTV
LPV/RTV	–	–	–	–	–

Tabela 6.1.11
Relação de Substâncias Químicas e Nomes Comerciais Disponíveis no Mercado Brasileiro

Substância Química	*Nome Comercial ®*
Amiodarona	Ancoron, Atlansil, Miodaron
Astemizol	Hismanal, Cilergil, Hisnot
Atorvastatina	Citalor
Bepridil	Não existe disponibilidade ainda no Brasil
Cetoconazol	Nizoral, Cetonil, Cetonax, Candoral, Candicort, Novacort
Cetirizina	Cetrizin, Zyrtec
Cisaprida	Prepulsid, Pangest, Cispride, Enteropride, Cenetic
Claritromicina	Klaricid, Lagur, Claritab, Clamicin
Clozapina	Leponex
Desipramina	Cloridrato de Desipramina
Diidroergotamina	Cefalium, Cefaliv, Tonopan, Parcel
Ergotamina	Migrane, Ormigrein
Etinol estradiol	Femiane
Fexofenadina	Alegra, Alegra D
Fluconazol	Zoltec, Lertus, Unizol, Zolanix, Cardizol
Fluvastatina	Lescol, Lescol XL
Loratidina	Claritin, Histadin, Lorderg
Lorazepam	Lorax, Lorium, Max-Pax, Mesmerin
Lovastatina	Mevacor, Minor, Reducol
Midazolam	Dormonid, Dormire, Zolidam
Noretindrona	Ciclovulon, Micronor, Norestin
Pemozida	Orap
Pravastatina	Pravacol, Mevalotin
Propafenona	Ritmonorm
Quinidina	Quinicardina
Rifabutina	Não existe disponibilização no Brasil
Rifampicina	Rifaldin, Rifamp
Sildenafil	Viagra
Sinvastatina	Lovacor, Mivolen, Sinvasor, Zocor
Temazepam	Não existe disponibilidade ainda no Brasil
Terfenadina	Teldane, Histadane, Fenasil, Terfedrin
Triazolam	Holcion
Varfarina	Marevan
Zolpidem	Stilnox, Lioram

2. Falha imunológica quando houver queda na contagem de células CD_4 observadas em mais de uma contagem em intervalos de pelo menos um mês;
3. Falha virológica quando ocorrer aumento repetido da carga viral ou quando esta permanecer constantemente elevada, ou seja, acima de 50 cópias/ml.

Os benefícios clínicos da terapia podem ser mantidos mesmo após ocorrida a falha terapêutica. Da mesma forma, pode ocorrer diminuição de células CD_4 na vigência de diminuição da carga viral. Variações nos resultados desses testes são freqüentes e é necessário repeti-los quatro a oito semanas após, antes de se decidir por mudança na terapêutica. Mudar esquema terapêutico depende muito da avaliação médica em cada caso.

A resistência viral é demonstrada pela presença de mutações nos genes que expressam a transcriptase reversa ou a protease avaliadas no teste da genotipagem do HIV. A resistência viral se expressa por aumento nos valores da carga viral. Os resultados dos testes de genotipagem podem ser difíceis de se interpretar devido à sua complexidade. Entretanto é um teste que pode auxiliar na tomada de decisões quando se decidir pela mudança na terapêutica.

MODIFICAÇÃO NA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Há duas razões para mudarmos a terapêutica em determinado paciente:

1. Facilitar a adesão do paciente (p.ex.: mudar esquema triplo de 2 INTR + 1IP por esquema contendo 2 INTR + 1 INNTR) ou como conseqüência de efeito adverso de determinado medicamento. A essa situação denominamos "*troca terapêutica*" (*switch therapy*). Deve-se ter em mente que o paciente pode não tolerar bem o novo esquema.
2. Decorrência da emergência de cepas virais resistentes conforme conceituamos anteriormente. Nesse caso damos o nome de "*terapia de resgate*". A terapia de resgate consiste na mudança de todo o esquema terapêutico do paciente. Quando empregamos 2 INTR devemos mudar por 2 ITNR novos ou pelo menos que um deles seja novo. Podemos trocar os inibidores de protease de acordo com o perfil de resistência do vírus por outros IP ou por INNTR. Quando o vírus for resistente a um INNTR será considerado resistente a todos não-nucleosídeos. Esquemas quádruplos poderão constituir esquemas preferenciais e dependem dos testes de genotipagem e de estudos clínicos bem conduzidos a serem concluídos no futuro. Devemos considerar que o ritonavir, quando associado unicamente como adjuvante farmacológico, não é considerado como quarto medicamento.

Concluindo, podemos notar que existe uma infinidade de combinações de tratamento anti-retroviral cuja melhor opção deva ser aquela que gerar melhor benefício clínico e um número pequenos de efeitos adversos, fazendo com que a aderência seja um fator determinador na escolha do tratamento na relação médico-paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JG. The 2002 Abbreviated Guide to Medical Management of HIV Infection. Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, Baltimore, First Edition 2002; p. 29-37.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – grupo de consenso anti-retroviral 2001.
3. Carpenter et al. Recommendations IAS-USA. JAMA 2002; 288:222-235.
4. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents 2002.
5. Flexner C & Piscitelli SC. Drug administration and interactions. In: AIDS therapy. Dolin R, Masur H, Saag MS. Philadelphia: Churchill Livingstone 1999; p. 785-797.
6. Guidelines for the use of antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. MMWR 2002; 51 (RR-7): 1-55, May 17.
7. Medical Care Criteria Committee. Antiretroviral therapy. In: Criteria for the medical care of adults with HIV infection. New York State Department of Health AIDS Institute, February 2002.
8. Piscitelli SC & Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 344 2001; (13): 984-996.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

6.2. Diagnóstico e Tratamento das Principais Infecções Oportunistas em AIDS

David Everson Uip
Maria Aparecida dos Santos Teixeira

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

INTRODUÇÃO

A evolução natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) resulta num largo espectro de apresentações clínicas, que vai desde um estado de portador assintomático à AIDS, quando o hospedeiro não tarda em perder o controle sobre eventos que raramente causariam doença em um indivíduo imunocompetente.

Em pessoas infectadas pelo HIV a replicação viral contínua leva a um declínio progressivo da imunidade celular, em número e qualidade de resposta, abrindo terreno para diversas manifestações de doenças oportunistas.

Infecções oportunistas em indivíduos homossexuais masculinos foram o chamariz que levou à observação da então desconhecida imunodeficiência, entre 1980 e 1981, em Los Angeles, Nova York e San Francisco. Simultaneamente, e nas mesmas cidades, eclodiria um surto de sarcoma de Kaposi (malignidade de rara ocorrência) acometendo amostra populacional de características semelhantes à descrita anteriormente, e revelou um defeito imunitário celular, sobretudo de linfócitos T CD_4+, que levaria ao desenvolvimento de doenças oportunistas.

A primeira definição de caso seria feita em 1982, um ano antes da descrição do vírus, pelos Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) de Atlanta, após extensa investigação epidemiológica dos primeiros focos de casos que receberiam designação de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Logo após os primeiros relatos de caso, outros seriam descritos em populações distintas das inicialmente implicadas, como: hemofílicos, receptores de sangue e hemoderivados, usuários de droga intravenosa, heterossexuais, imigrantes do Haiti e africanos. Com a diversificação das populações afetadas, também se observou aumento do espectro de manifestações clínicas da AIDS, com surgimento de quadros como: linfadenopatia generalizada idiopática, trombocitopenia idiopática, candidíase oral, herpes-zoster e outros.

Desde o reconhecimento da AIDS como entidade nosológica, há mais de 20 anos, a incidência das infecções oportunistas vem sofrendo marcante declínio, o que se deve, na primeira década da epidemia, ao diagnóstico, tratamento e profilaxia de algumas complicações; e na segunda década, ao extraordinário progresso no desenvolvimento de novas terapias anti-retrovirais altamente eficazes (HAART) a partir de 1996, além de contínua melhora na prevenção e tratamento das infecções oportunistas.

Com a era HAART a possibilidade de restauração do sistema imune se tornou factível, ficando cada vez mais claro que, além da diminuição da ocorrência e internações por complicações da AIDS, a quimioprofilaxia contra elas não precisaria ser prolongada por toda a vida.

A seguir listamos as principais infecções oportunistas que acometem os pacientes infectados pelo HIV, que mesmo sofrendo constante diminuição na sua ocorrência ainda são problemáticas no cenário da AIDS.

PNEUMOCISTOSE (*PNEUMOCYSTIS CARINII*)

Antes do uso rotineiro de profilaxia, a maior parte dos pacientes infectados pelo HIV com contagem de CD_4+ < 200 células/mm^3 desenvolvia pneumocistose (PCP). Embora a taxa tenha diminuído significativamente com a introdução do HAART, a PCP se mantém como a infecção oportunista mais freqüente em AIDS, ocorrendo usualmente em pacientes que não se encontram sob cuidados médicos.

Num serviço de atendimento especializado em pneumologia da Georgetown University Medical Center, Washington, EUA, um estudo sobre as manifestações pulmonares em pacientes HIV+ na era HAART foi publicado em 2001. Nesse trabalho retrospectivo foi visto que na era pré-HAART (1993-1995) 36,3% dos pacientes que se reportavam ao serviço recebiam o diagnóstico de PCP, contra somente 17,6% na era HAART (1997-2000). O efeito protetor do HAART contra o aparecimento de PCP, porém, só foi notado quando a contagem de CD_4+ não entrou na análise.

Apresentação Clínica

O surgimento de sinais e sintomas como febre, sudorese, fadiga e tosse não produtiva pode chamar a atenção para o aparecimento de PCP. O quadro, que habitualmente se instala de forma insidiosa, pode progredir para insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica.

Diagnóstico Radiológico

Raio-X de tórax:

No início da doença pode ser normal, porém o achado mais comum é o infiltrado intersticial difuso bilateral (80% dos pacientes).

Podem ser encontrados ainda os padrões:

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.2.1
Indicações de Profilaxia e Tratamentos para Pneumocistose

Indicação de Profilaxia	*Profilaxia*		*Tratamento*	
	1.ª escolha	*Alternativa*	*1.ª escolha*	*Alternativa*
Primária CD_4+ < 200 células/mm^3 ou CD_4+ < 14% ou candidíase orofaríngea ou na presença de alguma doença definidora de AIDS ou Secundária Episódio prévio de pneumonia por *P. carinii*	*SMZ-TMP 800/160 mg 1cp VO 1×/d ou 1cp. de 400/80 mg 1×/d	**Dapsona 50 mg VO 12/12 h ou 100 mg 1×/d ou Dapsona 50 mg/d + Pirimetamina 50 mg 1×/semana + Leucovorin 25 mg VO 1×/semana ou Dapsona 200mg VO + Pirimetamina 75 mg + Leucovorin 25 mg/d ou Pentamidina aerossolizada 300 mg em 6 ml de água destil. estéril 1×/mês via nebulizador Respigard II ou Atovaquona 1.500 mg VO 1×/d ou SMZ-TMP 800/160 mg 1×/d 3×/semana	PO_2 < 70 mmHg Prednisona 40 mg VO 2×/d por 5 dias; + 5 dias com 40 mg/d; + 11 dias com 20 mg/d 15 a 30 min após 1.ª dose de corticóide iniciar: SMZ-TMP 15 mg/kg/d do TMP div. 3 a 4 doses IV Continuar VO 2 cp. de 800/160 mg 8/8 h até completar 21 dias PO_2 > 70 mmHg SMZ-TMP 800/160 mg 2cp. VO 8/8 h por 21 d ou Dapsona 100 mg VO ao dia + Trimetoprim 5mg/kg VO 8/8 h por 21 d	PO_2 < 70 mmHg Prednisona 40 mg VO 2×/d por 5 dias; + 5 dias com 40 mg/d; + 11 dias com 20 mg/d 15 a 30 min após 1.ª dose de corticói de iniciar: Clindamicina 600 mg IV 8/8 h + Primaquina 30 mg VO 1×/d ou Pentamidina 4mg/kg/d IV por 21 d PO_2 > 70 mmHg Clindamicina 300 mg VO 6/6 h + Primaquina 15 mg da base VO ao dia por 21 d ou Atovaquona suspensão 750 mg VO 2×/d com refeições por 21 d

O esquema também confere proteção cruzada contra toxoplasmose e algumas infecções bacterianas respiratórias. Realizar teste para deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase; a dose de 100 mg/d é provavelmente mais eficaz que 50 mg/d.*

- infiltrado alveolar
- efusão pleural
- nódulos
- atelectasia
- lesões císticas, cavitárias

É importante ter em mente que a concomitância de patologias pulmonares é fato comum em pacientes com AIDS, o que pode confundir o diagnóstico durante a observação de exames radiológicos que revelam mais de um padrão.

Diagnóstico Microbiológico

Observação direta de formas císticas ou trofozoíticas do *Pneumocystis carinii* (nome oficial mais recente: *Pneumocystis jiroveci*) pode se dar através do exame de espécime respiratório (lavado broncoalveolar ou escarro induzido) através das técnicas:

- prata
- Diff-Quick
- Azul de O-toluidina
- Imunofluorescência direta
- PCR (*polymerase chain reaction*)

O achado de *P. carinii* no lavado broncoalveolar (LBA) é diagnóstico de PCP, já que colonização verdadeira pelo agente nunca foi documentada. Por outro lado, em alguns pacientes, o agente pode persistir no LBA por semanas após a realização de tratamento completo e bem sucedido.

A cultura não se mostrou útil na detecção do organismo.

Prevenção e Tratamento (Tabela 6.2.1)

Considerações Especiais Sobre Prevenção e Tratamento

Reações adversas leves/moderadas não implicam a interrupção do uso do SMZ-TMP; porém, caso haja interrupção, a reinstituição da droga deve ser fortemente considerada após a resolução do processo de hipersensibilidade. Para pacientes que apresentaram febre e *rash* cutâneo, dessensibilização deve ser feita através da reintrodução de doses progressivamente maiores. Ainda pode ser feito aumento do intervalo ou diminuição das doses. Tolerância após esses esquemas de reintrodução chega a mais de 70%.

Tabela 6.2.2
Critérios para Descontinuar Profilaxia para Pneumocistose

Critérios para Descontinuar a Profilaxia Primária	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Primária*	*Critérios para Descontinuar a Profilaxia Secundária*	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Secundária*
C4+ > 200 céls/mm^3 por = 3 meses sob o uso de HAART	C4+ < 200 céls/mm^3	C4+ > 200 céls/mm^3 por = 3 meses sob o uso de HAART	C4+ < 200 céls/mm^3 ou se houver recorrência de PCP mesmo com C4+ > 200 céls/mm^3

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Interrupção e Reintrodução da Profilaxia contra PCP (Tabela 6.2.2)

Considerações Especiais sobre Interrupção da Profilaxia

Apenas a descontinuação da profilaxia, seja primária ou secundária, não se justifica porque seu uso acrescenta pouco em relação à prevenção da PCP, mas também porque implica redução da carga de comprimidos, do potencial de toxicidade por droga, das interações medicamentosas e da seleção de patógenos droga-resistentes, além de redução de custos. Depois da era HAART, esta manobra tem sido aplicada à grande maioria das infecções oportunistas em pacientes HIV+.

TOXOPLASMOSE (*TOXOPLASMA GONDII*)

A transmissão da toxoplasmose pode se dar através de ingestão inadvertida de oocistos, via transplacentária, via hemotransfusão e transplante de órgãos de doadores contaminados. A incidência da infecção pode ser tão alta quanto 85% em países em desenvolvimento.

Apresentação Clínica

A reativação de toxoplasmose em pacientes com AIDS geralmente se dá ao nível do sistema nervoso central, levando à formação de abscessos cerebrais. Nessa apresentação a cefaléia é o principal sintoma. Déficits neurológicos focais ou convulsões são comuns. Presença de febre não é obrigatória. A diminuição do *status* mental pela encefalite pode ser progressiva podendo chegar até náusea e convulsões por aumento da pressão intracraniana.

Pneumonite, uma apresentação menos freqüente que a encefalite, se manifesta com febre, dispnéia e tosse não produtiva. O achado radiológico de infiltrado retículo-nodular é inespecífico. O nível sérico de DHL pode atingir altas cifras, por vezes até ultrapassando os níveis encontrados em PCP. O fluido broncoalveolar pode revelar o protozoário em forma de taquizoítos.

Mais de 63% dos casos de coriorretinite por toxoplasma em pacientes com AIDS vêm acompanhando o acometimento de SNC.

Mielite transversa e orquite são ocorrências bem mais raras da toxoplasmose em AIDS.

Diagnóstico Radiológico

A ressonância nuclear magnética é mais sensível que a tomografia computadorizada para identificação das lesões.

Tipicamente são abscessos cerebrais múltiplos, com realce anelar (hipercaptação de contraste), acometendo mais comumente os gânglios da base. O principal diagnóstico diferencial se faz com o linfoma primário de SNC, e a lesão única é o achado mais comum.

Outras afecções que também podem resultar em formação de abscesso cerebral, são: criptococose, histoplasmose, aspergilose, tuberculose e tripanossomíase (que pode ser relevante em regiões endêmicas para doença de Chagas). Tomografia computadorizada com emissão de fóton simples de tálio (SPECT) e tomografia com emissão de pósitrons (PET) são recursos bem mais sofisticados que podem auxiliar no diagnóstico diferencial das lesões de SCN em pacientes com AIDS, sobretudo na dúvida entre toxoplamose e linfoma.

Diagnóstico: Líquido Cefalorraquidiano

Pleocitose discreta à custa de células mononucleares acompanhada de elevada proteinorraquia são os achados mais freqüentes. Técnica molecular pode detectar o *T. gondii* através de amplificação de DNA. O LCR centrifugado pode revelar, algumas vezes, taquizoítos quando corado pelo Giemsa.

Sorológico

Menos de 1% dos pacientes com AIDS que apresentam quadro clínico de neurotoxoplasmose têm resultado negativo no ensaio ELISA para toxoplasmose.

Tabela 6.2.3
Indicações para Profilaxia e Tratamento de Neurotoxoplasmose

Profilaxia Pimária *IgG antitoxo + e CD_4+ < 100 céls/mm³*		*Profilaxia Secundária* *Episódio Prévio de Encefalite por* Toxoplasma gondii		*Tratamento*	
1ª escolha	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*
SMZ-TMP 800/160 mg 1cp VO 1×/d	SMZ-TMP 1cp de 400/80 mg 1×/d ou *Dapsona 50 mg VO 1×/d + Pirimetamina 50 mg 1×/semana + Leucovorin 25 mg VO 1×/semana ou Dapsona 200 mg VO + Pirimetamina 75mg + Leucovorin 25 mg 1×/semana ou Atovaquona 1.500 mg VO 1×/d c/ ou s/ Pirimetamina 25 mg/d + Leucovorin 10 mg/d	*Sulfadiazina 500-1.000 mg VO 6/6 h + Pirimetamina 25-50 mg/dia + Leucovorin 10-25 mg/d	**Clindamicina 600 mg VO 6/6 h a 8/8 h + Pirimetamina 25-50 mg/dia + Leucovorin 10-25 mg/d ou Atovaquona 750 mg VO a cada 6-12 h c/ ou s/ Pirimetamina 25 mg/d + Leucovorin 10 mg/d	Sulfadiazina 1.000-1.500 mg VO 6/6 h + Pirimetamina 200 mg/d VO 1×, e passar para 75-100 mg/d + Leucovorin 10-25 mg/d por 3-6 semanas ou SMZ-TMP 10/50 mg/kg/d VO ou IV 12/12 h por 30 d	Pirimetamina 25-50 mg/dia + Leucovorin 10-25 mg/d + (uma das opções a seguir): Clindamicina 600 mg VO ou IV 6/6 h ou Claritromicina 1 g VO 12/12 h ou Dapsona 100 mg/d Tratar por 3-6 semanas

**Também é eficaz contra PCP.*
***Não confere proteção contra PCP.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico: Anatomia Patológica

O diagnóstico definitivo da neurotoxoplasmose é feito através do exame patológico do tecido cerebral obtido por biópsia estereotáxica, com visualização do agente.

O diagnóstico presuntivo é feito com base na sorologia positiva para *T. gondii* (IgG), na ausência de tratamento profilático e na apresentação típica das lesões ao exame radiológico. A presença desta tríade carrega uma probabilidade de mais de 90% de se estar diante de um quadro de neurotoxoplasmose, e autoriza a introdução da terapêutica apropriada. Caso todos os critérios não sejam preenchidos, deve ser considerada biópsia para definição diagnóstica.

Prevenção e Tratamento (Tabela 6.2.3)

Considerações Especiais sobre Prevenção e Tratamento

Prevenção de Exposição

Todo paciente HIV+ deve ser testado para imunoglobulina antitoxoplasma (IgG) assim que é feito o diagnóstico de HIV. Os que tiverem resultado negativo devem ser aconselhados para evitar o consumo de carnes mal cozidas, particularmente de carneiro, boi e porco e lavar as mãos após manipulação dessas carnes cruas, assim como após contato com o solo. Vegetais e frutas devem ser bem lavados antes de ingeridos crus. Os pacientes que possuam gatos devem ser orientados a realizar troca diária da caixa de dejetos, com subseqüente lavagem das mãos. Preferencialmente outra pessoa não-HIV+ e não gestante deve realizar esta troca, mas na impossibilidade basta o cuidado com a higiene das mãos. Os gatos devem ser alimentados preferencialmente com ração ou carnes/alimentos bem cozidos. Devem ser mantidos, sempre que possível, dentro de casa. Não há necessidade de realizar teste para toxoplasmose, muito menos de se desfazer do animal.

Considerações Especiais sobre Interrupção da Profilaxia Secundária (Tabela 6.2.4)

Em qualquer situação de interrupção de profilaxia de IO em AIDS, terapia completa bem-sucedida é imperativa, com manutenção do quadro assintomático com relação aos sinais e sintomas da doença.

Alguns especialistas sugerem realização de ressonância nuclear magnética do encéfalo como parte da avaliação que determinará a pertinência ou não da descontinuação da profilaxia.

Em pacientes gestantes o cotrimoxazol pode ser usado como profilaxia contra neurotoxoplasmose, assim como para PCP. O uso da pirimetamina gera preocupações diante do risco potencial de teratogenicidade. Se de um lado é conhecida a baixa incidência desta IO durante a gravidez, de outro um grande problema pode se instalar quando da recorrência da neurotoxoplasmose durante o uso de regimes poupadores de pirimetamina. Discussões entre especialistas que cuidam da paciente são necessárias, consultando informações atualizadas disponíveis em *guidelines*.

CRIPTOCOCOSE (*CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS*)

Antes da introdução do esquema HAART, aproximadamente 5% de todos os indivíduos infectados pelo HIV desenvolviam criptococose. Desde então, a incidência diminuiu aproximadamente pela metade.

Apresentação Clínica

A meningite criptocócica é a forma mais comum de apresentação da micose em pacientes com AIDS. Os achados mais freqüentes, que acometem mais de 50% dos casos, compreendem: febre, cefaléia e diminuição do nível de consciência. Menos freqüentes, porém não raros, são: meningismo, náuseas e vômitos, fotofobia, convulsões e achados neurológicos focais.

O acometimento pulmonar se revela através de doença nodular ou intersticial.

A micose ainda pode se manifestar de forma disseminada, com lesões cutâneas, adenopatia e até choque séptico.

Diagnóstico: Líquido Cefalorraquidiano

Celularidade vai desde a ausência até centenas de células mononucleares. Eosinófilos podem ser encontrados.

Diagnóstico Microbiológico

Coloração do LCR com tinta da China em busca das hifas em brotamento.

Cultura de escarro, sangue ou LCR, a depender da apresentação.

Diagnóstico Sorológico

Antigenemia por aglutinação do látex (baixos títulos falam a favor de falso-positivo: 1:2 – 1:8).

Tabela 6.2.4
Interrupção e Reintrodução da Profilaxia contra Neurotoxoplasmose

Critérios para Descontinuar a Profilaxia Primária	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Primária*	*Critérios para Descontinuar a Profilaxia Secundária*	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Secundária*
C4+ > 200 céls/mm^3 por = 3 meses sob o uso de HAART	C4+ < 100-200 céls/mm^3	C4+ > 200 céls/mm^3 por = 6 meses sob o uso de HAART	C4+ < 200 céls/mm^3 ou se houver recorrência de neurotoxoplasmose mesmo com C4+ > 200 céls/mm^3

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.2.5
Profilaxia e Tratamento de Criptococose

Profilaxia Pimária CD_4+ < 50 céls/mm³		*Profilaxia Secundária ou Supressão Indicação: Doença Documentada*		*Tratamento*	
1ª escolha	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*
Fluconazol 100 a 200 mg/d VO	Itraconazol cápsula 200 mg/d VO	Fluconazol 200 mg/d VO	Anfotericina B, 0,6 mg/kg – 1 mg/kg IV 1×/semana até 3×/semana ou Itraconazol cápsula 200 mg/d VO	Anfotericina B, 0,7 mg/kg/d IV Por 14 dias ou até que cessem febre, cefaléia, náuseas e vômitos; então, descontinua anfo e inicia fluconazol 400 mg/d VO até completar 8-10 semanas de tratamento	Fluconazol 400 mg/d VO por 6-10 semanas ou Anfotericina lipossomal IV 5 mg/kg/d por 2 semanas seguido por fluco como acima ou Anfotericina B complexo lipídico IV 5 mg/kg/d por 2 semanas, depois 3×/s por 4 semanas

Prevenção e Tratamento (Tabela 6.2.5)

Considerações Especiais sobre Prevenção e Tratamento

Prevenção contra Exposição

Indivíduos infectados pelo HIV não podem evitar completamente a exposição ao *Cryptococcus neoformans*. Não há evidência de que exposição a pombos está associada a um risco aumentado de adquirir criptococose.

Prevenção contra a Doença

A utilização de antifúngico para pacientes com contagem de CD_4+ abaixo de 50 céls/mm³ como profilaxia primária de forma rotineira é discutível, pela relativa infreqüência da doença, ausência de melhora na sobrevida, possibilidade de interações medicamentosas, possibilidade de desenvolvimento de resistência à droga e pelo custo.

Prevenção da Recorrência

Após completar tratamento do episódio fúngico, terapia supressiva por toda a vida deve ser mantida, a menos que uma reconstituição imunológica parcial em conseqüência do esquema HAART seja atingida. O fluconazol é a droga de escolha por ser superior ao itraconazol na prevenção da recorrência.

Considerações Especiais sobre a Interrupção da Profilaxia Secundária (Tabela 6.2.6)

Alguns especialistas procedem com punção liquórica (mesmo no paciente assintomático) antes de interromper a profilaxia secundária, que apenas será feita mediante cultura negativa.

Devido ao risco de anomalias craniofaciais e esqueléticas provocadas pelo uso prolongado de imidazólicos durante a gestação (sobretudo 1.º trimestre), profilaxia com estes compostos deve ser desencorajada, ou descontinuada. Existindo a indicação de terapia, a anfotericina B é a droga de escolha no 1.º trimestre.

HISTOPLASMOSE (*HISTOPLASMA CAPSULATUM*)

A histoplasmose é causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, que é endêmico na região da bacia do rio Mississippi e vale Ohio na América do Norte, assim como em certas áreas das Américas Central e do Sul. O fungo pode ser encontrado em forma de micélio no solo, particularmente associado a dejetos de pássaros e solo de cavernas.

Apresentação Clínica

O quadro disseminado se caracteriza por febre e perda ponderal (sinais mais freqüentes), tosse, dispnéia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, sepse e lesões cutâneas. Como se pode notar, o diagnóstico pode ser facilmente confundido com outras micoses que podem acometer o paciente num estágio avançado de infecção pelo HIV.

Diagnóstico Radiológico

O raio X de tórax pode se apresentar normal, ou com infiltrados intersticiais ou retículo-nodulares, difusos ou locais, granulomas calcificados e/ou adenopatia mediastinal.

Tabela 6.2.6
Interrupção e Reintrodução da Profilaxia contra Criptococose

Critérios para Descontinuar a Profilaxia Secundária	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Secundária*
C4+ > 100 – 200 céls/mm³ por = 6 meses sob o uso de HAART	C4+ < 100 – 200 céls/mm³ ou se houver recorrência de criptococose mesmo com C4+ > 200 céls/mm³

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico Microbiológico

Visualização direta em esfregaços de diversos materiais ou detecção a partir de cultura: sangue (positividade pode chegar a 91% quando o método é de lise-centrifugação), aspirado de medula óssea, escarro, lavado broncoalveolar, linfonodos, urina, líquor, amostra de biópsia hepática.

Diagnóstico Sorológico

Detecção de anticorpo anti-histoplasma por técnicas de imunodifusão e fixação de complemento A sensibilidade destes métodos costuma ser elevada (70 a 80%), porém, só indicam infecção prévia, apresentando valor diagnóstico limitado.

Diagnóstico: Detecção de Antígeno Polissacáride

Sensibilidade e especificidades elevadas para a detecção em urina e soro. Método específico para diagnóstico de doença disseminada.

Patologia

Visualização direta das formas fúngicas através de esfregaço sangüíneo e biópsia de tecidos (medula óssea, fígado, linfonodos).

Prevenção e Tratamento (Tabela 6.2.7)

Considerações Especiais sobre Prevenção e Tratamento

Prevenção contra Exposição

Pacientes infectados pelo HIV com contagem de CD_4+ < 200 céls/mm^3 devem evitar atividades com reconhecido risco de exposição ao fungo, como: limpeza de criatórios de galinhas, limpeza e demolição de prédios antigos, exploração de cavernas, atividades que requerem revolvimento do solo.

Prevenção da Doença

Profilaxia com itraconazol deve ser considerada principalmente em pacientes com contagem de CD_4+ < 100 céls/mm^3 que estejam sob risco especial de adquirir a micose por exposição ocupacional ou por viver em região hiperendêmica (taxa igual ou maior que 10 casos/100 pacientes-ano). A profilaxia primária baseada apenas no nível de CD_4+ não melhorou a sobrevida.

Interrupção da Profilaxia Secundária contra Histoplasmose

Até o momento, dados que garantam a segurança desta recomendação são insuficientes, apesar do risco diminuído de recorrência da doença em pacientes que recuperam e sustentam a contagem de CD_4+ acima de 100 céls/mm^3 em conseqüência do HAART.

Em gestantes com indicação de profilaxia, como exposto anteriormente, a preferência é pela anfotericina B, sobretudo no 1.° trimestre da gestação.

CITOMEGALOVIROSE (*CYTOMEGALOVIRUS*)

A citomegalia é a doença oportunista de etiologia viral mais freqüente em pacientes infectados pelo HIV e a causa mais comum de perda de visão por retinite nesta população, principalmente em indivíduos com CD4 < 50 céls/mm^3.

Nos início dos anos 1990, a taxa de retinite por CMV era de 7.5 casos/100 pessoas-ano entre pacientes com AIDS, e de outras afecções pelo mesmo vírus era de 4,5 casos/100 pessoas-ano. A recuperação do sistema imunológico associada ao esquema HAART e o desenvolvimento de novas terapias e drogas intra-oculares tiveram em enorme impacto na incidência, manifestações clínicas e evolução em longo prazo da retinite pelo CMV, além de permitir que muitos tratamentos supressivos fossem descontinuados.

Apresentação Clínica

A infecção primária por CMV causa uma síndrome mononucleose-símile em hospedeiros imunocompentes. Em pacientes com AIDS, na maioria das vezes, é resultado de uma reativação de foco latente, que será tanto mais grave quanto maior o grau de imunodepressão presente, sendo mais freqüente em pacientes com contagem de CD_4+

Tabela 6.2.7
Profilaxia e Tratamento de Histoplasmose

Profilaxia Primária Área endêmica + CD_4+ < 100 céls/mm^3		*Profilaxia Secundária ou Supressão Indicação: Doença Documentada*		*Tratamento*	
1ª escolha	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*
Itraconazol cápsula 200 mg/d VO	–	Itraconazol cápsula 200 mg VO 2×/d	Anfotericina B, 1 mg/kg IV 1×/semana	Anfotericina lipossomal 3 mg/kg/d por 14 dias ou Anfotericina B, 0,5 mg/kg/d – 1 mg/kg/d IV por 7 dias então, passar a 0,8 mg/kg 3×/semana até dose total de 10 –15 mg/kg, e então profilaxia 2ª	Para quadros menos graves: Itraconazol 300 mg VO 2×/d por 3 dias, então passar a 200 mg VO 2×/d por mais 12 semanas ou 400 mg VO ao dia por 12 semanas (não recomendada quando houver meningite) e então profilaxia 2ª

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

< 100 céls/mm^3. Coriorretinite é a apresentação mais comum neste grupo, e se manifesta com embaçamento de visão, escotomas, fotofobia, defeito de campo visual e diminuição da acuidade visual de início súbito, podendo levar à perda progressiva e irreversível da visão, quando a área central da retina é acometida.

Outras apresentações da doença pelo CMV são: colite, esofagite, gastrite, colecistite acalculosa, colangite esclerosante, pancreatite, hepatite, adrenalite e pneumonite (esta de ocorrência mais rara, e podendo estar associada a PCP), radiculomielite, encefalite, meningoencefalite, dentre outras. Aproximadamente 85% desses pacientes com acometimento visceral vão evoluir com retinite pelo CMV.

Os pacientes com contagem de células CD_4+ < 50 céls/mm^3 estão sob risco especial de desenvolverem doença citomegálica.

Diagnóstico Oftalmológico (coriorretinite)

O achado clínico ao exame de fundo de olho é de necrose da retina *com ou sem* hemorragia. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, unilaterais ou bilaterais. Vários estágios são observados entre os pólos da retinite: indolente/granulosa e fulminante/edematosa.

Ao exame de fundo de olho notam-se lesões granulosas amarelo-pálidas com exsudato perivascular e hemorragias.

Diagnóstico Endoscópico (acometimento de trato gastrointestinal)

Endoscopia digestiva alta ou colonoscopia pode revelar ulcerações mucosas e hemorragias submucosas. Nas áreas afetadas deve-se proceder com biópsia.

Patologia

Qualquer espécime obtido por biópsia pode ser examinado em busca de corpos de inclusão ("olhos de coruja") citomegálica, patognomônicos da infecção.

Imunologia

Vários ensaios para quantificação de carga viral do CMV têm sido utilizados, seja o PCR DNA (Roche), o *branched* DNA (Chiron) ou outros, a fim de se medir o risco para desenvolver a retinite citomegálica. Atualmente, porém, a contagem de células CD_4+ e carga viral do HIV ainda são os métodos de escolha utilizados como preditores desse risco.

Prevenção e Tratamento

Ver Tabela 6.2.8.

Considerações Especiais sobre Prevenção e Tratamento

O aciclovir não tem efeito protetor contra o CMV e o valaciclovir não é recomendado pela tendência inexplicada ao aumento de mortalidade observada em pessoas com AIDS que estavam recebendo a droga para a prevenção de doença pelo CMV. O método mais importante na prevenção contra o primeiro episódio da retinite citomegálica é o reconhecimento de manifestações precoces da doença. O paciente deve ser alertado quanto à percepção de mínimas alterações visuais a fim de realizar o exame de fundo de olho.

Terapia intra-ocular isolada não promove proteção ao olho não acometido nem a outros órgãos, por isto deve ser combinada com ganciclovir oral.

Decisões sobre a escolha da droga e manutenção de regimes contra reativação da retinite devem ser tomadas em conjunto com oftalmologista com experiência nessa situação.

No tratamento das manifestações gastrointestinais não existe consenso sobre a terapia de manutenção.

Prevenção contra Exposição

Indivíduos HIV + que tenham contato com crianças devem ser informados sobre o risco aumentado de aquisição

Tabela 6.2.8
Profilaxia e Tratamento de Citomegalovirose

Profilaxia Primária Considerar em pacientes com CD_4+ < 50 céls/mm^3 & IgG anti-CMV+		*Profilaxia da recorrência ou Terapia de manutenção*		*Tratamento de Indução*	
1ª escolha	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*	*1ª escolha*	*Alternativa*
Ganciclovir 1g VO 3×/d (recomendação não rotineira)	–	Ganciclovir 5 - 6 mg/kg/d IV de 5 - 7 dias/semana ou 1 g VO 3×/d ou Foscarnet 90 - 120 mg/kg/d IV ou (para retinite) implante intra-ocular de liberação lenta de ganciclovir a cada 6 - 9 meses + Ganciclovir 1 - 1,5 g VO 3×/d	Cidofovir 5 mg/kg IV semana sim/semana não + probenecid 2 g VO 3 h antes, 1 g VO 2 h após e 1 g VO 8 h após a dose inicial (total 4 g) do cidofovir	Ganciclovir 5 mg/kg IV a cada 12 h por 14 -21d para retinite e 21 - 42 d para colite/ esofagite ou Foscarnet 90 mg/kg IV a cada 12h (infundir em 1h, no mínimo, em bomba) por 14 - 21d	Cidofovir 5 mg/kg IV por semana, durante 2 semanas + Probenecid 2 g VO 3 h antes, 1 g VO 2 h após e 1 g VO 8 h após a dose inicial (total 4 g) do cidofovir + 1 litro de sol. salina IV 1 hora antes do cidofovir

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 6.2.9
Interrupção e Reintrodução da Profilaxia contra CMV

Critérios para Descontinuar a Profilaxia Secundária	*Critérios para Reiniciar a Profilaxia Secundária*
CD_4+ > 100 – 150 cél /mm^3 por = 6 meses sob o uso de HAART, sem evidência de doença ativa e acompanhamento oftalmológico regular	CD_4^+ < 100 – 150 céls/mm^3 ou se houver recorrência da retinite mesmo com C4+ > 150 céls/mm^3

da infecção pelo CMV. O risco de transmissão pode ser substancialmente diminuído através de práticas de higiene, como lavagem de mãos.

Indivíduos HIV+ e soronegativos para CMV com indicação de hemotransfusão devem receber produtos testados e negativos para CMV, sempre que possível.

Considerações Especiais sobre a Interrupção da Profilaxia Secundária (Tabela 6.2.9)

Todos os pacientes que tiveram os seus esquemas de profilaxia secundária descontinuado devem continuar a monitorização oftalmológica regular para detecção precoce de recaída (bem como de uveíte por reconstituição imunológica).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Se de um lado a introdução da terapia antiretroviral altamente eficaz (HAART) permitiu uma revisão da manutenção de esquemas profiláticos, de outro lado revelou a situação representada pelas síndromes de reconstituição imunológica, caracterizada pela intensificação das manifestações de infecções oportunistas prévias ou sob tratamento. Estes eventos, também chamados paradoxais, que muitas vezes podem ser confundidos com falência de tratamento anti-retroviral ou da doença oportunista, representam a ativação da resposta inflamatória, antes debilitada, levando ao reconhecimento da condição oportunista que muitas vezes se dá de forma exacerbada, podendo levar o paciente ao óbito.

A abordagem deste assunto foge ao escopo do presente capítulo, mas merece referência dada a sua relevância.

BIBLIOGRAFIA

1. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: U. S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) and USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group.
2. Dunn JP, Martin DF. Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Medscape HIV/AIDS.
3. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003; third Edition.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Pratice of Infectious Diseases 2000; fifth Edition.
5. Sepkowitz KA. Opportunistic Infections in Patients with and Patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 1098-1107.
6. Wolff AJ, O'Donnell A. Pulmonary Manifestations of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. CHEST 2001; 120: 1888-1893.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

7 AIDS Pediátrico

Regina Célia de Menezes Succi
Silvia Regina Marques

DEFINIÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) é doença infecciosa documentada inicialmente em 1981, pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos, que se manifesta por infecções de repetições ou oportunistas e neoplasias, sem evidências de imunodeficiência primária. No Brasil, as primeiras notificações em adultos ocorreram em 1982, e na criança, em 1984.

ETIOPATOGENIA

O agente etiológico da SIDA/AIDS é um retrovírus linfotrópico da família *Lentiviridae* chamado HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), que se caracteriza por sintetizar DNA a partir de RNA através da ação de uma enzima denominada transcriptase reversa, específica dos retrovírus. São conhecidos dois subtipos do HIV: HIV-1 e HIV-2. O subtipo mais comum, relacionado com a maioria das infecções no mundo é o HIV-1, enquanto o HIV-2 apresenta transmissão menos eficaz e é encontrado principalmente na África.

O tropismo celular do HIV depende da interação entre a glicoproteína (gp) presente no envelope (gp 120) com os receptores de superfície de células susceptíveis (linfócitos T, monócitos, macrófagos, células dendríticas, da micróglia e do epitélio intestinal). A principal célula-alvo para o HIV é o linfócito CD4 (auxiliador), porém outras populações celulares portam em sua superfície externa determinantes moleculares CD4, em menores quantidades. Outra condição necessária à entrada do vírus para o interior da célula a ser infectada é a interação da gp 120 com os receptores de quemoquina presentes na membrana celular. Nesse processo as cepas de HIV macrófago trópicas utilizam-se do receptor CCR5 das betaquemoquinas, enquanto as cepas de HIV com tropismo pelos linfócitos T utilizam-se do receptor CXCR4 das alfaquemoquinas. Após a penetração do capsídeo viral para o interior do citoplasma da célula infectada, o vírus perde o seu envelope e produz cópias de DNA a partir do RNA, utilizando sua enzima transcriptase reversa. Essa cópia de DNA é transportada ao núcleo da célula hospedeira e é integrada ao seu DNA, sendo denominada de provírus, e assim pode permanecer latente no interior da célula por longos períodos. Na fase replicativa, a célula é ativada e esse DNA gera RNA genômico, originando novas partículas viróticas.

As alterações imunológicas da doença são resultantes da capacidade do HIV de induzir depleção lenta e progressiva dos linfócitos T $CD4^+$. A imunodeficiência celular resultante permite a instalação de infecções oportunistas e neoplasias. Os defeitos na resposta imune humoral estão presentes na maioria das crianças infectadas pelo HIV e, em geral, precedem a deficiência de células T, resultando em infecções bacterianas recorrentes. Essa disfunção ocorre provavelmente como conseqüência da imaturidade do sistema imune do feto, recém-nascido e lactente, diferenciando a doença do adulto e da criança. A hipergamaglobulinemia, decorrente da ativação policlonal das células B, principalmente à custa de IgG e IgA, resulta numa resposta específica ruim, determinando infecções bacterianas freqüentes.

EPIDEMIOLOGIA

Apesar de todo o trabalho social, econômico e científico desenvolvido nos últimos anos para o combate dessa epidemia, dados de programas conjuntos das Nações Unidas (UNAIDS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a situação mundial HIV/AIDS, publicados em dezembro de 2002, revelam um total de 42 milhões de pessoas com AIDS, sendo 3,2 milhões menores de 15 anos. Das

cinco milhões de novas infecções ocorridas em 2002, calcula-se que 800.000 ocorreram em crianças.

No Brasil, desde a década de 1980, foram diagnosticados e notificados ao Ministério da Saúde, 237.588 casos (dados até 30/3/2002), sendo 8.398 casos em menores de 13 anos. Os dados sinalizam para uma desaceleração nas taxas de incidência da AIDS no país a partir de 1999, com uma disseminação mais lenta da epidemia, mais evidente na região sudeste. Segundo o Boletim, isso seria decorrente da saturação dos grupos populacionais sob maior risco, mudança comportamental, implementação de medidas preventivas, impacto de programas de intervenção e controle da doença com a terapia anti-retroviral. Quanto à categoria de exposição, a transmissão heterossexual representa atualmente uma porção crescente de novas infecções, principalmente em mulheres, refletindo o comportamento populacional, que em sua maioria é heterossexual. Assim, em muitos países, incluindo o Brasil, tem-se observado uma certa "feminização" da epidemia. A proporção de casos entre homens e mulheres, variou de 6,5:1 entre 1980-1990 para 1,7:1 em 2001-02, apresentando sinais de inversão na faixa etária de 13 a 19 anos (0,6:1 em 2001), o que poderia implicar conseqüentemente um maior risco para a transmissão na criança.

Uma importante conseqüência da epidemia, apesar dos avanços terapêuticos favorecendo uma maior sobrevivência dos pacientes, é o número grande de órfãos deixados pela doença. A mortalidade em adultos em idade produtiva é alta, e uma estimativa do número acumulado de orfãos decorrentes da AIDS materna no período de 1978 a 1999 foi de 29.929 crianças.

A transmissão do HIV na criança é secundária à transmissão materno-infantil (ou vertical) em mais de 90% dos casos, mas outros tipos de exposição podem ocorrer: contato sexual e exposição a sangue contaminado ou seus derivados. Dos 8.398 casos notificados em crianças no Brasil (1980-2002), 86,1% corresponderam à transmissão vertical, 0,08% à transmissão sexual, 0,15% eram usuários de drogas injetáveis, 6,4% hemofílicos ou transfundidos e 7,3% eram de transmissão desconhecida. A transmissão perinatal passou de 56,1% na primeira década da epidemia (1980-1990) para 93,2% em 1997, refletindo a redução da transmissão através do sangue e derivados nos últimos anos.

TRANSMISSÃO VERTICAL

A transmissão do vírus da mãe para o filho pode ocorrer em três períodos distintos: pré-natal (durante a gestação), intraparto e pós-parto (através do leite materno). Estudos demonstram que 50% a 70% das transmissões ocorrem pré-parto ou intraparto. A transmissão através da amamentação varia de 14%, entre as mães previamente soropositivas na gestação, para 29% para as mães que soroconverteram durante a lactação.

As taxas de transmissão vertical variam nas diferentes regiões do mundo. Antes da adoção das medidas de intervenção as taxas nos Estados Unidos eram de 15% a 30% e na Europa de 13% a 15%. As maiores taxas estão documentadas na África, situando-se entre 25% a 40%. No Brasil, estudos realizados no Estado de São Paulo revelam taxa de transmissão entre 15% e 16%.

Alguns fatores estão implicados na maior transmissibilidade do vírus HIV da mãe para a criança: carga viral materna elevada, doença avançada da mãe, aleitamento materno, tipo de parto, idade gestacional, tempo de rutura das membranas, coriorretinite e tabagismo.

Redução da Transmissão Vertical do HIV

Um dos maiores avanços obtidos no controle da epidemia surgiu com o protocolo 076 do AIDS Clinical Trial Group (1994), com a redução da transmissão vertical para 2/3, através do uso da zidovudina (AZT) na gestante e no recém-nascido. Outros ensaios clínicos com esquemas mais curtos com AZT ou intervenções, mesmo que tardiamente, têm-se mostrado benéficos. Dados do estudo HIVNET 012 demonstram a eficácia de um regime de duas doses de nevirapina, com baixo custo, o que pode significar um grande benefício para países pobres, que não disponibilizam facilmente os retrovirais.

No Brasil, a primeira publicação específica sobre a prevenção da transmissão vertical do HIV data de 1995, sendo revisada em 1997, com publicação no Diário Oficial da União.

As principais recomendações atualmente vigentes pelo Ministério da Saúde (MS) através do Programa Nacional de DST/AIDS são:

- Triagem sorológica para o HIV após orientação oferecida a todas as gestantes no pré-natal, como é efetuada em muitos países.
- Profilaxia anti-retroviral durante a gestação, no parto e no recém-nascido (RN) (Tabela 7.1).
- Suspensão do aleitamento materno com substituição pelo leite artificial ou pelo leite humano pasteurizado, disponível nos bancos de leite. O programa de combate às carências nutricionais do MS financia a aquisição do leite artificial para filhos de mães infectadas pelo vírus HIV nos seis primeiros meses de vida.

Após a introdução dessas recomendações, o número de crianças infectadas pelo HIV vem diminuindo significati-

Tabela 7.1
Uso do AZT para a Redução da Transmissão Perinatal do HIV

Período	*Via*	*Dose*
Gravidez	Oral	100 mg 5 vezes/dia
Durante o parto	Endovenoso	2 mg/kg na 1 hora e 1 mg/kg nas horas subseqüentes
RN (iniciar nas primeiras horas de vida até 6 semanas)	Oral	2 mg/kg a cada 6 h

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

vamente nos países que adotaram essas medidas. Nos Estados Unidos, a taxa de transmissão vertical verificada varia de 3 a 6% e com uma cobertura da testagem anti-HIV durante o pré-natal de 94% e utilização do AZT de 91%.

Essa conquista, infelizmente, não tem sido obtida pelos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, por uma série de dificuldades na implantação de todas as recomendações. Elas são: baixa escolaridade da população feminina acometida, desconhecendo o valor do pré-natal, junto com a qualidade da assistência prestada a essa população durante a gestação e ao parto, privando-a do acesso ao teste anti-HIV, ao uso do AZT na gravidez, no parto e para o RN. Uma das formas de que o MS tem se utilizado para avaliar o programa é o projeto "Vigilância do HIV por Rede Sentinela Nacional", implantado em várias maternidades. Por esse estudo, estimou-se que 12.898 gestantes estivessem infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, em 1998. Esse número correspondeu a 0,4% do total das gestantes (3.000.000 partos/ano). Dessas, apenas 2.512 receberam zidovudina injetável no momento do parto, o que correspondeu a apenas 19,5% do número estimado de gestantes infectadas.

Para avaliar a taxa de transmissão vertical em serviços brasileiros, foi iniciado, em janeiro de 2002, um estudo colaborativo multicêntrico, coordenado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, sob o patrocínio do Ministério da Saúde. Embora ainda em fase de análise dos dados, esse estudo aponta para uma diminuição das taxas de transmissão para níveis abaixo de 10%, com estreita relação entre o uso de medidas profiláticas na mãe e no recém-nascido e a diminuição da transmissão (informação pessoal).

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV

Diagnóstico Clínico

A AIDS é a conseqüência final e mais grave da infecção pelo HIV. Na criança, a doença é distinta daquela do adolescente ou adulto e se manifesta por infecções de repetição ou oportunistas e neoplasias resultantes da imunossupressão induzida pela infecção pelo HIV. O espectro clínico da infecção é muito variável: desde formas totalmente assintomáticas até a apresentação completa da síndrome. No início do quadro, os sinais e sintomas são inespecíficos e incluem, de forma isolada ou associada, dificuldade em ganhar peso, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, febre, anemia, plaquetopenia, diarréia prolongada, anormalidades neurológicas, candidíase oral de difícil controle e infecções bacterianas de repetição.

As infecções bacterianas recorrentes, que podem ser a primeira manifestação da doença, incluem desde quadros pouco severos, como otite média crônica, sinusite, infecções cutâneas e do trato urinário, até infecções graves, como pneumonias, abscessos de órgãos profundos, osteomielite, artrite séptica, septicemia, bacteremia e meningite. Formas pulmonares ou extrapulmonares de tuberculose podem ser a manifestação inicial da AIDS e servir como uma "doença sentinela" para a suspeição e investigação de infecção pelo HIV.

As infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, micobacteriose atípica, candidíase oral ou sistêmica, infecções crônicas ou recorrentes por CMV, toxoplasma, vírus varicela-zoster e herpes simplex, ocorrem principalmente entre as crianças com imunodeficiência grave. As neoplasias são pouco freqüentes nas crianças.

Como a doença secundária à infecção pelo HIV na criança pode ter apresentação muito variável e inespecífica, é necessário confirmar o diagnóstico laboratorial da infecção para depois avaliar as manifestações clínicas e realizar o diagnóstico sindrômico da doença.

Diagnóstico Laboratorial

Na transmissão materno-infantil do vírus, os anticorpos anti-HIV maternos (transferidos passivamente para o bebê) podem persistir por até 18 ou mais meses, o que dificulta o diagnóstico sorológico da infecção na criança. Assim, quando a infecção ocorre por transmissão vertical, os testes sorológicos não têm valor, considerando-se infectada a criança que apresentar resultado positivo em duas amostras de sangue testadas pelos seguintes métodos: cultivo de vírus, quantificação de RNA viral plasmático (ver fluxograma da Fig. 7.1), detecção do DNA pró-viral ou antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos. Esses testes deverão ser realizados após duas semanas de vida. A antigenemia p24 com acidificação somente poderá ser utilizada como critério de diagnóstico quando associada a um dos demais métodos citados.

Em crianças com idade ≥ 18 meses, o diagnóstico será confirmado por meio de dois testes sorológicos de triagem com princípios metodológicos e/ou antígenos diferentes, e um teste confirmatório positivo.

Uma criança com idade inferior a 18 meses é considerada como provavelmente não infectada se apresentar dois testes negativos (amostras distintas de sangue) dos seguintes métodos: cultivo do vírus e detecção de RNA ou DNA viral, entre um e seis meses, sendo uma delas após o 4.º mês de vida. Crianças com idade ≥ 18 meses são consideradas não infectadas se apresentarem amostras negativas em testes de detecção para anticorpos anti-HIV.

O Ministério da Saúde propõe um fluxograma (Fig. 7.1) para utilização dos testes de quantificação do RNA viral, que deverá ser seguido para confirmação ou exclusão do diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças até 24 meses de vida. Importante considerar que os critérios indicados para exclusão da infecção aplicam-se às crianças que não estejam sendo amamentadas pela mãe HIV-positiva. A amamentação, em qualquer período, é considerada como nova exposição ao HIV, e, se ela acontecer, a criança deve ser submetida a nova rotina de diagnóstico da infecção pelo vírus.

1. Manter o acompanhamento clínico nas crianças consideradas como provavelmente não infectadas, de acordo com as recomendações estabelecidas, e fazer sorologia anti-HIV entre 18 e 24 meses de idade, conforme Portaria n.º 488/98/SVS/MS. Caso a criança tenha sido amamentada, o presente algoritmo deve ser iniciado dois meses após a suspensão do aleitamento materno, visando minimizar a ocorrência de resultados falso-negativos.
2. Este fluxograma foi elaborado para o uso de testes de detecção quantitativa de RNA, e o resultado do exame

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

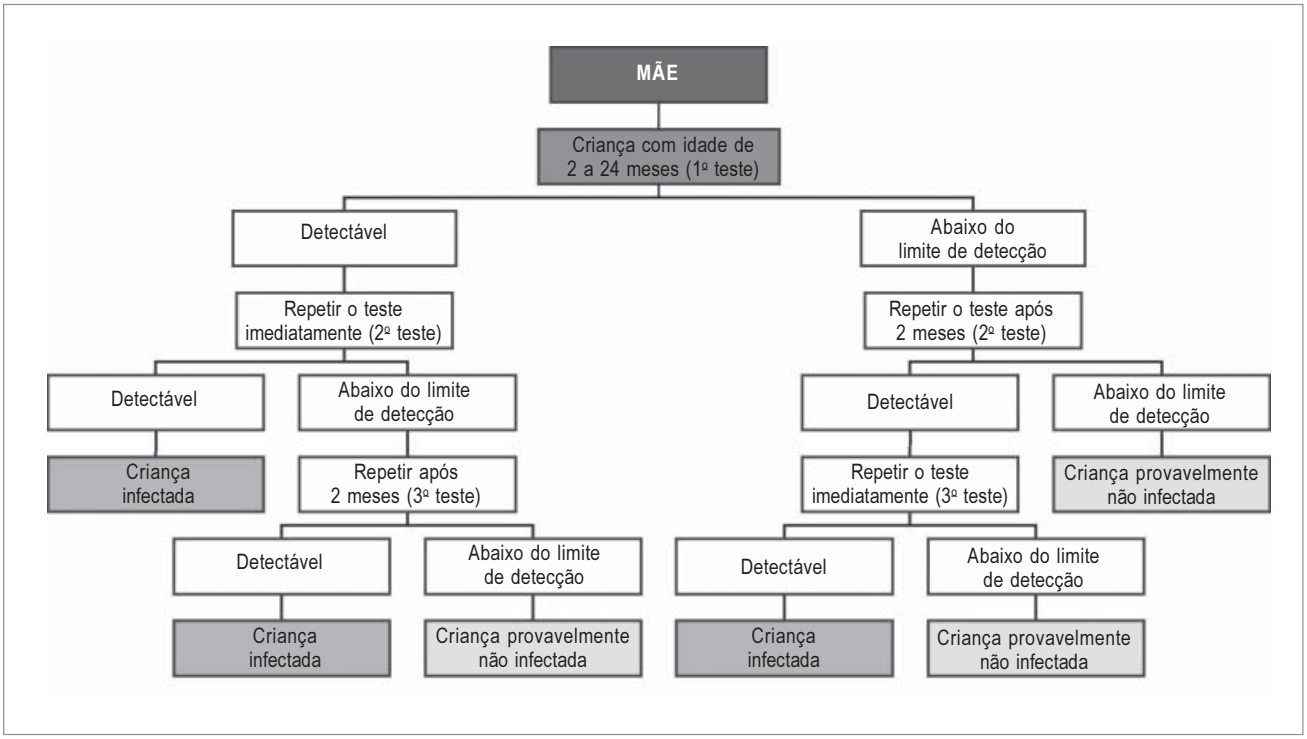


Fig. 7.1 – *Fluxograma para utilização de testes de quantificação de RNA visando à detecção da infecção pelo HIV em crianças com idade entre dois meses e dois anos, nascidas de mães infectadas pelo HIV*

deve expressar o valor de carga viral encontrado na amostra. Valores até 10.000 cópias/mL sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação em um intervalo de quatro semanas.

3. Iniciar o tratamento, considerando os parâmetros clínicos e laboratoriais, de acordo com as recomendações estabelecidas.
4. Para garantir a qualidade dos procedimentos e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e a priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.

Classificação da Infecção pelo HIV em Crianças

As crianças infectadas devem ser classificadas segundo parâmetros clínicos e imunológicos utilizando-se um sistema alfa-numérico, proposto pelos Centers for Disease Control and Prevention (Tabela 7.2). As letras (N, A, B ou C) correspondem às categorias clínicas e os números (1, 2 e 3) correspondem às categorias imunológicas:

Categorias Clínicas

Categoria N – Assintomáticos:

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A;

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de duas ou mais das condições a seguir, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (> 0,5 cm em mais de duas cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite;
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemias (Hb < 8 g/dL), neutropenia (< 1.000/mm^3) ou trombocitopenia (< 100.000/mm^3) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de dois meses;
- miocardiopatia;
- infecção por citomegalovírus (CMV) antes de um mês de vida;
- diarréia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV), recorrente (mais que dois episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de um mês de vida;
- herpes-zoster, com dois episódios ou mais de um dermátomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 7.2
Classificação da Infecção pelo HIV na Criança (Menores de 13 Anos)

	Categorias Clínicas/Sinais ou Sintomas			
	N *Ausentes*	*A* *Leves*	*B* *Moderados*	*C* *Severos*
Categorias Imunológicas				
1. Sem supressão	N1	A1	B1	C1
2. Supressão moderada	N2	A2	B2	C2
3. Supressão severa	N3	A3	B3	C3

- febre persistente (> um mês);
- toxoplasmose antes de um mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves:

Crianças com quaisquer das condições listadas a seguir, com exceção de LIP:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, dois episódios em intervalo de um ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarréia (> um mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de um mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de dois meses), em razão de:
  - déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
  - evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio, e
  - déficit motor simétrico com dois ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que um mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > um mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii;*
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após 1.º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada em:
  - perda de peso > 10% do peso anterior, ou queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade, ou
  - peso abaixo do percentil cinco, em duas medidas sucessivas, e diarréia crônica (duração maior que 30 dias), ou
  - febre por 30 dias ou mais, documentada;
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primária do cérebro e outros linfomas.

TRATAMENTO

O tratamento anti-retroviral em crianças tem várias semelhanças com o tratamento do adulto, mas as peculiaridades da infecção pelo HIV na criança exigem do médico

Tabela 7.3
Categorias Imunológicas

	Idade *< 12 meses* *número/µl (%)*	*1 a 5 anos* *número/µl (%)*	*6 a 12 anos* *número/µl (%)*
Categorias imunológicas			
Categoria 1 sem supressão	≥ 1500 (≥ 25)	> 1000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Categoria 2 supressão moderada (15 a 24)	750 a 1.499 (15 a 24)	500 a 999 (15 a 24)	200 a 499
Categoria 3 supressão severa	< 750 (< 15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

conhecimentos adicionais para tratar a criança: as manifestações clínicas e os marcadores virológicos e imunológicos (Tabela 7.3) são diferentes na criança, a farmacocinética das drogas é diferente e pouco conhecida, o crescimento da criança requer modificações freqüentes das doses e esquemas terapêuticos, nem todas as drogas estão disponíveis em solução, o sabor (tolerabilidade) das drogas é ruim e a aderência ao esquema depende de todos esses fatores, além da disponibilidade de um adulto em oferecer as drogas de forma persistente e correta.

Há evidências demonstrando que a introdução da terapia anti-retroviral potente na criança se associa a enorme melhora na qualidade de vida, redução importante da mortalidade e menor incidência de doenças complicando a infecção pelo HIV. Entretanto, utilizar corretamente a terapia não é fácil, e as complicações de seu uso, tais como efeitos metabólicos adversos, dificultam a manutenção da terapia.

Embora o propósito maior da terapia seja diminuir a replicação viral até níveis de indetecção, isso não é sempre possível, e, algumas vezes, preservar ou recuperar a resposta imune em níveis que previnem ou retardam a progressão da doença é o alvo da terapia.

Os alvos da terapia anti-retroviral são duas enzimas do HIV, a transcriptase reversa e a protease. Há atualmente sete drogas da classe dos inibidores da transcriptase reversa (ITR) disponíveis para uso em pediatria, e três drogas da classe dos inibidores da protease (IP). Entre os ITR, temos os análogos de nucleosídeos: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), estavudina (D4T) e abacavir (ABC) e os não-análogos de nucleosídeos: nevirapina e efavirenz. Os inibidores da protease disponíveis são o ritonavir (RTV), o nelfinavir (NFV) e mais recentemente a associação Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), droga muito potente e com menor probabilidade de seleção de variantes resistentes.

A indicação de início do tratamento anti-retroviral proposta pelo Ministério da Saúde em 2001 baseia-se na classificação clínica e imunológica da infecção pelo HIV. Nas categorias N1 e A1, recomenda-se acompanhamento clínico e laboratorial regulares, sem uso de drogas anti-retrovirais. Nas categorias N2 e B1, pode-se considerar tratamento dependendo da evolução clínica e laboratorial (Tabela 7.4). Nas demais categorias o início imediato da terapia está indicado.

Os esquemas terapêuticos recomendados para os pacientes virgens de tratamento podem ser vistos na Fig. 7.2.

a. Nas crianças menores de um ano de idade, classificadas como B2, deve-se considerar com cuidado a escolha do regime terapêutico, na medida em que, nessa faixa etária, essa categoria configura gravidade na evolução, justificando a opção pela terapia tríplice. Em crianças maiores, com quatro a cinco anos de idade, classificadas como A1, A2 ou B1 e que, evolutivamente, apresentam-se como B2, entende-se que é progressão lenta e a conduta é terapia dupla.
b. Quanto aos esquemas alternativos para terapia dupla, deve-se considerar que precisam ser poupadas drogas que terão utilidade na composição da terapia tríplice quando esta for necessária, especialmente a lamivudina (3TC), em virtude de características de seu perfil, ou seja, indução rápida de resistência quando associado ao AZT.
c. A inclusão do abacavir para compor o esquema duplo baseia-se em suas características de boa penetração em sistema nervoso central, potência anti-viral, menor indução de resistência, administração em duas tomadas diárias e disponibilidade de solução oral. Apesar da escassez de dados da literatura, comum a muitas das drogas citadas e indicadas neste consenso, os resultados do estudo PENTA V demonstram a eficácia desta droga associada a outro inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (AZT ou 3TC).
d. Além dos esquemas tríplices utilizando 2 ITRN + 1 IP ou 2 ITRN + 1 ITRNN, esse consenso introduz a opção de regime contendo 3 ITRN (AZT + 3TC + ABC).
e. Dados sobre efavirenz em crianças são limitados e informações sobre biodisponibilidade e dose em menores de três anos de idade não estão disponíveis.
f. O LPV/r está indicado como componente da terapia tríplice inicial em crianças menores de dois anos de idade com progressão rápida da doença.

Mudanças na Terapia Anti-retroviral

O esquema terapêutico inicial deve ser modificado quando houver intolerância, toxicidade ou falha terapêutica. A adesão ao tratamento deve ser investigada e estimulada em cada visita, pois as falhas do tratamento se associam freqüentemente às dificuldades de adesão ao esquema terapêutico proposto.

Tabela 7.4
Indicações para Início de Terapia Anti-retroviral em Crianças Infectadas pelo HIV

Alteração imunológica	*N*	*A*	*B*	*C*
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Legenda
Não tratar, observar
Considerar tratamento
Tratar

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

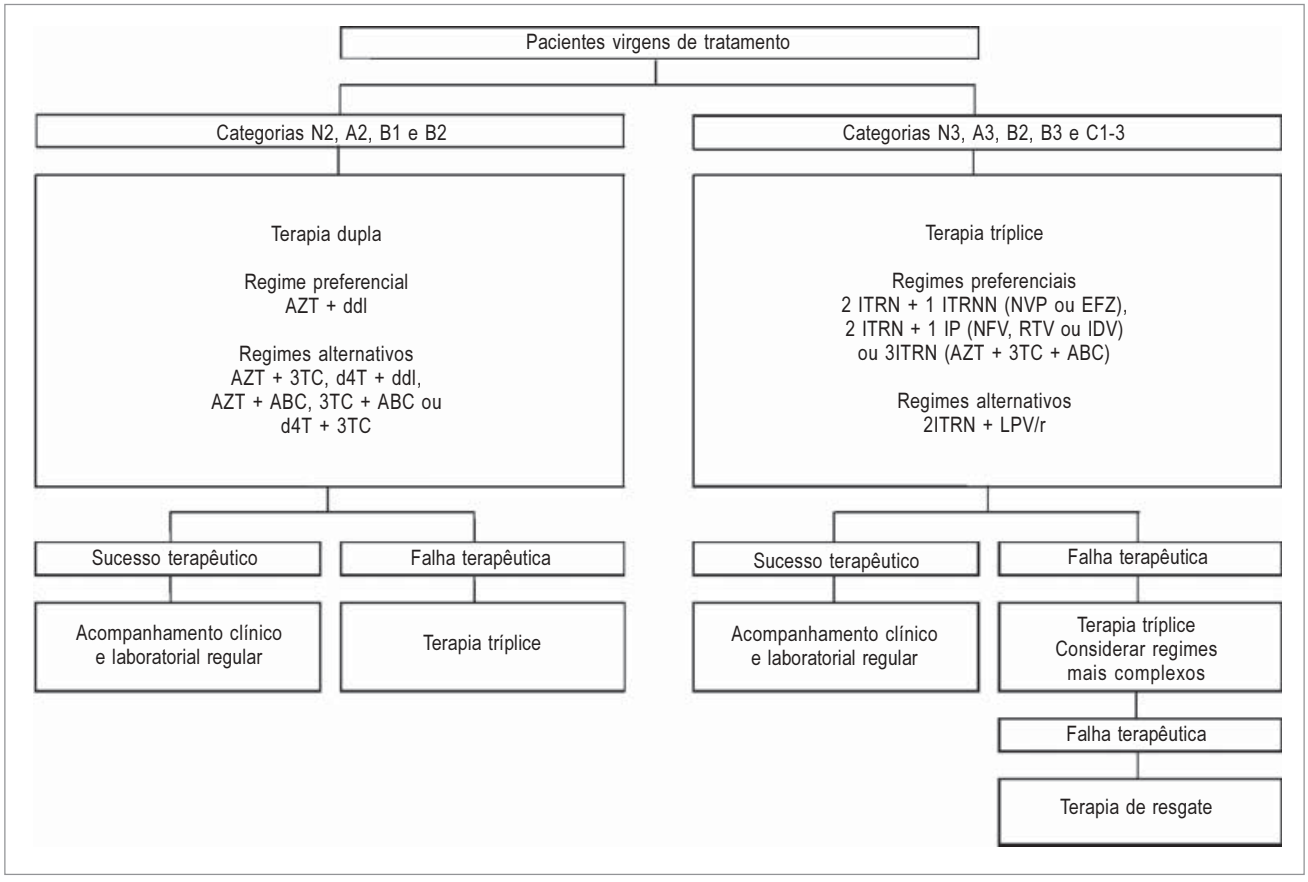


Fig. 7.2 – *Fluxograma para terapia anti-retroviral em crianças.*

Tabela 7.5
Esquemas de Tratamento Anti-retrovirais para Pacientes com Falha Terapêutica

Tratamento Anterior	*Esquema de Tratamento Recomendado*
2 ITRN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + IP(2)
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + IP(2)
3 ITRN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + IP(2)
2 ITRN + Nelfinavir Ritonavir Indinavir	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + APV ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo)(1) + LPV/r
2 ITRN + APV	2 ITRN (pelo menos 1 novo)(1) + 1 ITRNN + IP(2)
2 ITRN + LPV/r (2.ª falha)	2 ITRN (pelo menos 1 novo)(1) + 1 ITRNN + IP(2)
2 ITRN + LPV/r (em primeiro esquema)	2 ITRN (pelo menos 1 novo) + APV ou 2 ITRN (pelo menos 1 novo) + ITRNN

ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
AZT = zidovudina, ddI = didanosina, d4T = estavudina, 3TC = lamivudina e ABC = abacavir
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
NVP = nevirapina e EFZ = efavirenz
IP = inibidor da protease
NFV = nelfinavir, RTV = ritonavir, IDV = indinavir, APV = amprenavir e LPV/r = lopinavir + ritonavir
1. Sempre que possível, os dois ITRN deverão ser novos.
2. IP, exceto APV e LPV/r.
Utilizar, preferencialmente, um IP ao qual o paciente não tenha sido exposto.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Antes de indicar mudança terapêutica baseada em sinais de intolerância, deve-se considerar que os sintomas mais freqüentes, como náuseas, vômitos, dor abdominal e cefaléia, são leves e geralmente desaparecem após as primeiras semanas de uso.

A eficácia da terapia anti-retroviral (para fins de mudanças na terapia) deverá ser avaliada após oito a 12 semanas de uso, através da avaliação clínica e da quantificação da carga viral do HIV e do número de células CD_4+.

Consideram-se sinais clínicos de falha terapêutica: deterioração neurológica, falha no crescimento e/ou desenvolvimento neuropsicomotor e mudança de categoria clínica. A mudança de categoria clínica com estabilidade imunológica e viral nem sempre implica necessidade de mudança de terapia.

Considera-se falha imunológica: mudança de categoria imunológica ou redução de > 20% na contagem absoluta ou percentual de células T-CD4+, em, pelo menos, duas determinações seriadas. Para criança na categoria imunológica 3 (CD4 < 15%), decréscimo persistente igual ou maior que 5% (por exemplo: de 15 para 10%, ou de 10 para 5%).

Considera-se boa resposta virológica a diminuição de carga viral superior a cinco vezes (0,7 log) em crianças menores de dois anos, e de pelo menos três vezes (0,5 log) nas maiores de dois anos de idade. Os testes devem ser confirmados em 2.ª determinação e deve ser considerada como falha virológica apenas a resposta virológica inferior a minimamente aceitável depois de oito a 12 semanas de tratamento:

a. crianças em uso de 2 ITRN + 1 IP, 2 ITRN + 1 ITRNN ou 3 ITRN: redução < 1,0 log em relação ao nível inicial.
b. crianças em uso de 2 ITRN: redução < 0,7 log em relação ao nível inicial.
c. Aumento persistente da carga viral depois do início do tratamento: > 0,7 log em crianças < 2 anos, e > 0,5 log em crianças ≥ 2 anos.

A carga viral indetectável nem sempre é alcançada em crianças, não sendo indicação absoluta de falha terapêutica; a diminuição persistente de 1,5 a 2 log, associada com boa evolução clínica e estabilidade da resposta imunológica, é considerada boa resposta, e não justifica a troca. As crianças que apresentaram supressão virológica e posteriormente voltaram a apresentar carga viral detectável em níveis inferiores aos de pré-tratamento devem ser avaliadas com cuidado, nem sempre implicando mudança de terapêutica (Tabela 7.5).

Tratamento de Infecções Associadas

Considerando-se que os agentes etiológicos das infecções bacterianas são os mesmos usualmente encontrados em crianças não infectadas pelo HIV, a conduta antimicrobiana segue o já preconizado para cada situação.

Algumas infecções virais, habitualmente não tratadas de rotina em pacientes imunocompetentes, como varicela, herpes-zoster e citomegalovirose, recebem a terapia es-

Tabela 7.6
Tratamento de Infecções Associadas ao HIV

Infecção	*Indicação*	*Regime 1.ª Escolha*	*Regime Alternativo*
Varicela-zoster e herpes-zoster	Exposição, sem história de varicela	Aciclovir 30 mg/kg/dia, EV, 8/8 h, 7-10 dias ou 80 mg/kg/dia, 5×/dia, 7-10 dias	Foscarnet 180 mg/kg/dia, por 14-28 dias
Herpes simples		Idem à varicela	Foscarnet EV, 180 mg/kg/dia, 21 dias
Citomegalovirose		Ganciclovir 10 mg/kg/dia, EV, 2×/dia, por 14-21 dias e profilaxia após	Foscarnet EV, 180 mg/kg/dia, 21 dias e profilaxia após
Pneumocistose	Suspeitar: insuficiência respiratória aguda, PaO2 < 70 mmHg e DHL, usualmente > 500 U/L	SMX 100 mg/kg/dia ou TMP 20 mg/kg/dia EV, 6/6 h, 21 dias. Associar prednisona ou hidrocortisona	Pentamidina 4 mg/kg/dia, EV, 1×/d, por 21 dias
Toxoplasmose		Sulfadiazina 100 mg/kg/dia, VO, 6/6 h + Pirimetamina 1 mg/kg VO + ácido fólico 5-10 mg/dia, por 4-6 semanas	Clindamicina 40 mg/kg/dia, VO/EV, 6/6 h + Pirimetamina + ácido fólico por 4-6 semanas
Criptosporidiose		Paramomicina 30 mg/kg/d VO e/ou Azitromicina 10 mg/kg/d	
Isosporidiose		SMX 40 mg/kg/dia ou TMP 8 mg/kg/dia VO, 6/6 h, 10 dias, seguido de 12/12 h, até o 28.º dia	
Tuberculose		Isoniazida (INH) + Rifampicina (RMP) + Pirazinamida (PZA), 2 meses Isoniazida + Rifampicina, 4 meses	INH + RMP + PZA + Etambutol, 2 meses INH + RMP + EMB, 4 meses
Micobacteriose atípica (MAI)		Claritromicina 15 mg/kg/dia, VO, 2×/dia + Azitromicina 20 mg/kg/dia, VO, 2×/dia + Etambutol 15-20 mg/kg/dia, VO, 1×/dia	

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

pecífica. O mesmo se aplica para as infecções oportunistas, conforme a Tabela 7.6.

As manifestações não-infecciosas como a pneumonia intersticial linfocítica (LIP) e a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) devem ser tratadas. A LIP, em pacientes com pO_2 < 65 mmHg, deve receber prednisona 1 a 2 mg/kg/dia, VO, por três a quatro semanas. Na PTI, indica-se imunoglobulina endovenosa humana (Ig), 400 mg/kg por cinco dias. Dependendo da evolução utilizar prednisona 1 a 2 mg/kg/dia, VO, duas semanas, com redução progressiva, dependendo da evolução. A manutenção é feita com Ig endovenosa, 400 mg/kg mensal.

Profilaxia para Infecções Oportunistas (Primária e Secundária)

Considerando a imunossupressão decorrente à doença, como é indicado para outros pacientes imunossuprimidos, também adota-se condutas profiláticas primárias ou secundárias (recidivas) contra infecções oportunistas (Tabelas 7.7 e 7.8).

A suspensão das profilaxias para as infecções oportunistas está baseada em estudos realizados em adultos, nos pacientes com evidência de reconstituição imunológica, considerada com níveis T CD_4+ ≥ 25%, mantidos no período mínimo de seis meses. A suspensão da profilaxia secundária, segundo esses critérios, só pode estender-se para *P. carinii* e citomegalovírus.

SEGUIMENTO

O seguimento clínico de rotina das crianças infectadas ou com a doença já instalada é importante, no sentido da detecção precoce de sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença com pronta orientação profilática e terapêutica.

No acompanhamento inicial da criança nascida de mãe soropositiva pelo HIV, deve-se proceder a investigação para outras doenças infecciosas passíveis de transmissão intrauterina ou perinatal, como sífilis, hepatites B e C, herpes simplex, toxoplasmose e citomegalovirose. Considerando a história familiar dos pais investigar outras doenças cuja transmissão poderiam ocorrer para a criança, como por exemplo a tuberculose.

Sugerimos consultas mensal ou bimensal nos primeiros seis meses e trimestral a partir do segundo semestre de vida para avaliações nutricionais, aderência terapêutica, efeitos colaterais da medicação utilizada, intercorrências infecciosas, eventuais internações, desenvolvimento neuropsicomotor e resultados de exames laboratoriais.

Pode-se estabelecer controles laboratoriais para a avaliação de carga viral e contagem de CD4/CD8, a cada três meses, ou mais precoce quando eventualmente ocorrer uma alteração desfavorável. Recomenda-se repetir o(s) exame(s) com uma semana de intervalo para a confirmação da alteração ou após um mês, se houver uma intercorrência infecciosa ou vacinação no período do exame. Controles hematológicos e bioquímicos devem ser efetuados nesse período para monitorar toxicidade medicamentosa.

Com relação às imunizações, sabe-se que a eficácia da resposta vacinal em crianças infectadas pelo vírus HIV varia de acordo com o grau de imunossupressão. Portanto deve-se indicar todas as vacinas necessárias antes que haja um comprometimento significativo do sistema imune.

As crianças infectadas pelo HIV devem receber todas as vacinas do calendário oficial, com exceção da BCG, em

Tabela 7.7
Profilaxia Primária para Infecções Oportunistas em Crianças Infectadas pelo HIV

Patógeno	*Indicação*	*Regime 1ª escolha*	*Regime Alternativo*
Pneumocystis carinii	Crianças de 6 semanas a 12 meses 1-5 anos: CD4 < 500 (15%) 6-12 anos: CD4 < 200	SMX/TMP, 750mg (SMX) m^2/dia, 2 doses, 3×/semana	Pentamidina 4 mg/kg, EV, a cada 2-4 semanas Crianças > 5 anos: pentamidina aerossol 300 mg, 1×/m ou dapsona 1 mg/kg/dia
M. tuberculosis	Contato com doença ativa intradomiciliar	Isoniazida 10 mg/kg/dia, 9 meses	
Vírus varicela zoster	Exposição, sem história de varicela	VZIG 1,25 mL/10 kg IM, até 96 horas da exposição	Aciclovir 20 mg/kg/ dose, VO, 6/6 horas, do 9.º ao 14.º dia da exposição
Vírus do sarampo	Exposição em paciente susceptível	Ig humana IM, 0,5 mg/kg, até 6 dia do contato	
Toxoplasma gondii	Sorologia positiva (Ig G) e CD4 < 100	SMX/TMP, 750 mg (SMX)m^2/d, 12/12 horas	Sulfadiazina 75 mg/kg/dia, VO, 2×/dia + Pirimetamina 1 mg/kg + ácido fólico 5-10 mg/dia 3×/semana
Doença bacteriana invasiva	Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos	Imunoglobulina humana endovenosa 400 mg/kg/mês	SMX/TMP, 750 mg (SMX) m^2/d, 2 doses, 3×/semana
Micobacteriose atípica (MAI)	< 12 m: CD4 < 750 1-2 a: CD4 < 500 2-6 a: CD4 < 75 ≥ 6 a: CD4 < 50	Claritromicina 15 mg/kg/dia, 2×/dia ou azitromicina 20 mg/dia, 1×/semana	

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 7.8
Profilaxia Secundária para Infecções Oportunistas em Crianças Infectadas pelo HIV

Patógeno	*Indicação*	*Regime 1ª Escolha*	*Regime Alternativo*
I. Por tempo indeterminado			
P. carinii	Pneumocistose prévia	SMX/TMP, 750 mg (SMX)m^2/d, 2 doses, 3×/semana, dias consecutivos ou alternados	Pentamidina 4 mg/kg, EV, a cada 2-4 semanas Crianças > 5 anos: pentamidina aerossol 300 mg, 1×/m ou dapsona 1 mg/kg/dia
Cryptococcus *neoformans*	Doença prévia	Fluconazol 5 mg/kg/dia	Itraconazol 5 mg/kg/dia, 3× /semana Anfotericina B 1 mg/kg, EV, 3× /semana
Histoplama capsulatum	Doença prévia	Itraconazol 5 mg/kg/dia, a cada 24-48 horas	Anfotericina B 1mg/kg, EV, 3x /semana
Citomegalovírus	Doença prévia	Ganciclovir 6 mg/kg/dia, EV, 5×/semana ou 10 mg/kg/dia, EV, 3x/semana	Foscarnet 80 a 120 mg/kg/dia
Toxoplasma gondii	Encefalite por Toxoplasmose prévia	Sulfadiazina 75 mg/kg/dia, VO, 2×/dia + pirimetamina 1 mg/kg + ácido fólico 5-10 mg/dia 3×/semana	Clindamicina 20 - 30 mg/kg/dia, 4 doses + pirimetamina + ácido fólico
Micobacteriose atípica (MAI)	Doença prévia	Claritromicina 15 mg/kg/dia, 2×/dia + etambutol 25 mg/kg/dia	
II. Em casos de episódios recorrentes freqüentes e graves			
Infecções bacterianas	Infecções graves, definidas nas categorias B e C	Imunoglobulina humana endovenosa 400 mg/kg/mês	SMX/TMP, 750 mg (SMX) m^2/dia, 2 doses, 3×/semana
Herpes simplex	Recorrente/grave	Aciclovir 20 mg/kg/dia, 4 doses	
Candidíase	Recorrente/grave	Cetoconazol 5 mg/kg/dia ou fluconazol 5 mg/kg/dia	

crianças sintomáticas. As vacinas contra o sarampo e a tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola) não devem ser aplicadas em crianças com grave comprometimento da imunidade (classificação imunológica 3). A imunização com BCG ao nascimento tem sido empregada nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, onde a tuberculose é endêmica, considerando que os benefícios da prevenção sobrepõem-se ao pequeno risco das complicações como: linfadenite, fístula, osteomielite e disseminação. A revacinação aos sete anos não está indicada.

Com relação à imunização contra a poliomielite, sempre que possível utilizar a vacina de vírus mortos (IPV), no entanto, se esta não for disponível utilizar a vacina antipólio oral (OPV). Os contatos domiciliares da criança com HIV também devem receber a IPV. As demais vacinas do calendário devem ser administradas dentro do período preconizado (DPT, hepatite B, Hib). Indica-se um reforço de Hib a cada cinco anos.

Algumas vacinas não incluídas no calendário oficial são disponibizadas às crianças com HIV, considerando a maior susceptibilidade e gravidade das doenças. Elas são: a vacina pneumocócica conjugada 7-valente a partir de dois meses, seguindo o esquema habitual e vacina 23-valente a partir de dois anos de idade, com reforço a cada cinco anos; a vacina contra o vírus influenza, aplicada anualmente, a partir dos seis meses de idade; e a vacina antivaricela para crianças N1 e A1. Quanto a vacina da febre amarela, considerar a condição imunológica e situação epidemiológica local, uma vez que a eficácia e a segurança para pacientes com HIV não foram ainda estabelecidas. A vacina antimeningocócica pode ser utilizada em surtos epidêmicos, e a vacina contra hepatite A não tem sua imunogenicidade conhecida em imunodeprimidos.

PROGNÓSTICO

Com o avanço nas estratégias de diagnóstico e tratamento da doença, a qualidade e a sobrevida dos pacientes vêm melhorando. A redução na taxa de mortalidade por AIDS tem sido acompanhada no Brasil, reduzindo de 12,2 casos/100.000 pessoas em 1995 para 6,3 casos/100.000 em 1999. A letalidade em indivíduos maiores de 13 anos foi de 57,8% em 1995 para 19,6% em 2001 e em crianças menores de 13 anos foi de 40% e 15,8%, respectivamente.

A evolução da AIDS na criança é mais rápida do que no adulto, sendo portanto fundamental o diagnóstico precoce e instituição da terapia apropriada, garantindo uma melhor sobrevida para o pequeno paciente.

Alguns trabalhos têm demonstrado essa evolução. Uma publicação sobre o registro nacional de crianças com HIV, na Itália, no período de 1980 a 1999, demonstrou uma letalidade de 39,9% com uma mediana de 3,3 anos de idade. Outro estudo americano demonstrou uma redução em

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

67% no risco de morte com a utilização dos inibidores da protease na terapia combinada. No Brasil, Matilda *et al*. efetuaram uma análise de sobrevida de AIDS em menores de 13 anos, no período de 1993 a 1998, com seguimento até 2000. Após a data do diagnóstico, a mediana de sobrevida foi de 52,8 meses de idade. Os autores concluíram, frente aos resultados encontrados, que as seguintes situações são importantes como fatores para a sobrevivência: acesso ao diagnóstico e ao acompanhamento clínico-laboratorial; acesso à terapêutica (anti-retroviral, específica para diferentes situações, profilática) e acesso a cuidados multidisciplinares.

O acompanhamento dessas crianças exige uma ação integrada da família ou dos que ficam responsáveis por elas, com a equipe que presta a assistência multidisciplinar, de forma que se obtenha a confiança das mesmas, tornando mais amenas as dificuldades que encontram no percurso da doença. Assim, a maior sobrevida deverá ser benéfica e com qualidade e não significar apenas um maior tempo em vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12): 1-10.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons. MMWR 2002; 51 (RR-8): 1-52.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Counseling and voluntary testing for pregnant women. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44:1-15.
4. Connor EM, Sperling RS, Gerber R. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type I with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trias Group Protocol 076 Study Group. N Engl Med 1994; 331: 1173-80(2).
5. Coordenação Nacional de DST/AIDS, Brasil. Boletim Epidemiológico- Ano XII, N.º 02, 1999.
6. Coordenação Nacional de DST/AIDS, Brasil. Boletim Epidemiológico- Ano XV, N.º 01, 2002.
7. de Martino M, Tovo P, Balducci MD, Gallil L, Gabiano C, Pezzotti PD for the Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. JAMA 2000; 284: 190-97.
8. Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, McKinney R, Lim W, Rupar D et al. Trends in human immunodeficiency virus (HIV) counseling, testing, and antretroviral treatment of HIV-infected women amd perinatal transmission in north Carolina. J Infect Dis 1999; 180(1): 99-105.
9. Fowler MG & Newell ML. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource- limited settings. JAIDS 2002; 30: 230-39.
10. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Song LY et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. N England J Med 2001; 375: 1522-8.
11. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. NEJM 1996; 334(25): 1617-23.
12. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. AIDS 2002, 16: 631-41.
13. Lindegren ML, Byers RH Jr, Thomas P. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. JAMA 1999; 282:531-538.
14. Matilda LH, Marcopito LH et al. O aumento do tempo de sobrevida das crianças com AIDS – Brasil. In: Brasil – Coordenação Nacional de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico, Ano XV, N.º 01 2002; 49-56.
15. Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L et al. Acceptability and impact of zidovudine for mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe. Br j Obstet Gynaecol 1998; 105: 704-09.
16. Ministério da Saúde. Portaria Técnica Ministerial n.º 709/99 de 10 de junho de 1999, publicada no D.O.U. de 11/06/99.
17. Ministério da Saúde. Portaria Técnica Ministerial n.º 874/97 de 03 de julho de 1997, publicada no D.O.U. de 04/07/97.
18. Ministério da Saúde/ Coordenação Nacional de DST e AIDS/ Comitê assessor para terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo HIV.Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças 2001.
19. Mussi-Pinhata MM, Marques SR. Infecções e aleitamento. In: Bricks LF, Cervi MC. Atualidades em Doenças Infecciosas – Manejo e Prevenção. Ed. Atheneu, 1.ª ed. 2002; 6:117-31.
20. Sherry L, Simonds RJ, Steketee RW, St. Louis ME. Determinants of perinatal HIV-1 transmission. Clin Obstet Gynecol 1996; 39: 386-95.
21. Succi RCM, Rufino AM, Gouveia A, Hornke L, Machado DM. Transmissão vertical do HIV em São Paulo – Experiência de 11 anos. XXXI Congresso Brasileiro de Pediatria. Fortaleza (CE), outubro de 2000.
22. Succi RCM. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/ AIDS). In: Tonelli E & Freire LMS. Doenças infecciosas na infância e adolescência. MEDSI- Ed. Médica e Científica Ltda, 2.ª ed. 2000; 79: 1199-1210.
23. UNAIDS- December 2002. AIDS epidemic update. Website: http//www.unaids.org.
24. Vayssiere C, Mazaubrun C, Gerard B. Human immunodeficiency virus screening among pregnant women in France: results from the 1995 national perinatal survey. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 564-70.
25. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV- infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. August 8, 2001. Website: HIV/AIDS Treatment Information Service (http//www.hivatis.org).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

8 Dengue

Gustavo Kourí
José Luis Pelegrino
Maria Guadalupe Guzmán

INTRODUÇÃO

A febre do dengue (FD) e sua forma mais severa, a febre hemorrágica do dengue/síndrome de choque do dengue (FHD/SCD), constituem hoje um sério risco para a humanidade com elevadas taxas de morbimortalidade. Quarenta por cento da população mundial estão em risco de infecção (2,5 bilhões de pessoas), por viverem em áreas onde o dengue é endêmico. Mais de 100 paises reportam transmissão endêmica de FD, e a FDH/SCD tem-se notificado em 60 desses.

Dependendo da atividade endêmica, uma estimativa de 50-100 milhões de casos de FD e 250.000-500.000 de FHD/SCD são notificados anualmente, o equivalente a aproximadamente um caso de FHD por minuto.

Segundo os relatos à Organização Mundial da Saúde (OMS), as regiões mais afetadas pelo número de casos encontram-se nas Américas, no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental, porém a doença é endêmica na África e no leste do Mediterrâneo.

A situação do dengue nas Américas tem piorado a partir de 1989, com uma tendência crescente que atingiu seu pico máximo em 1998. Em relação a esse ano teve um decréscimo no número de casos de 1999 voltando a ascender a incidência nos anos 2000 e 2001. Até a 38.ª semana epidemiológica de 2002, tinham reportado 866.000 casos, cifra sem precedentes na região das Américas (Fig. 8.1). O dengue hemorrágico tem mantido uma tendência similar.

Quando se compara a incidência entre as regiões das Américas, o Sudeste Asiático e o Pacífico Ocidental, observamos que a região das Américas supera em grande medida as demais regiões (Fig. 8.2).

O dengue, mais do que uma doença tropical, está associado a fatores macrodeterminantes de caráter econômico, educacional e social. Mudanças demográficas e sociais, como o crescimento da população e urbanização não planejada, produzem grandes conglomerados que vivem em centros urbanos marginais com um abastecimento de água inadequado, sem esgoto, ao que se junta uma elevada migração de pessoas procedentes de áreas endêmicas.

A tendência à privatização dos serviços de saúde pública com recursos financeiros e humanos limitados tem determinado uma deterioração dos mesmos e, conseqüentemente, das medidas eficazes de controle do mosquito. Estes constituem alguns dos fatores mais importantes envolvidos na emergência e re-emergência do dengue.

O VÍRUS

Ambas as síndromes, FD e FHD/SCD, são causadas por qualquer um dos quatro sorotipos do vírus (Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3 e Dengue 4) que pertencem à família Flaviviridae. Os vírus do dengue são esféricos, com uma envoltura lipídica que contém uma cadeia de RNA de polaridade positiva. Seu genoma de aproximadamente 10.200 nucleotídeos codifica para três proteínas não estruturais (capsídeo, membrana e envoltura) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). A proteína da envoltura (E) está envolvida em processos como a introdução de resposta imune protetora, a fusão de membrana, o encaixe do vírion e a imunoam-plificação.

ETIOPATOGENIA

A infecção por um sorotipo produz imunidade homóloga pelo resto da vida e proporciona proteção heteróloga por um período não maior de seis meses. Os anticorpos heterólogos não são capazes de neutralizar numa segunda infecção por outro sorotipo de vírus, ao contrario, o vírus

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

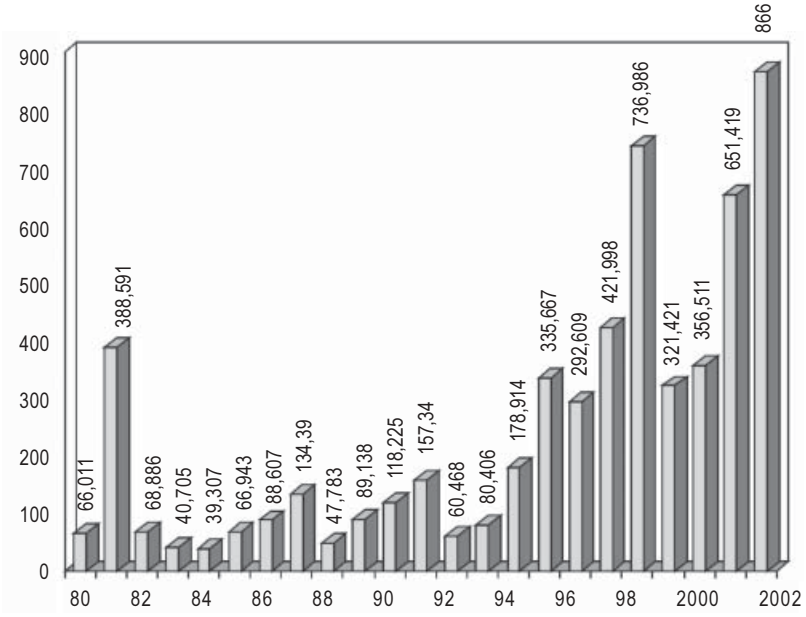


Fig. 8.1 – *Dengue e dengue hemorrágico na região das Américas 1981 – setembro 2002.*

junta-se ao anticorpo formando um imunocomplexo que pela região Fc das IgG se junta aos receptores Fc da célula alvo, que é infectada, produzindo níveis elevados de replicação viral, muito superiores aos títulos produzidos na infecção primária. Esse mecanismo, denominado amplificação dependente de anticorpos, determina uma cascata de citocininas e mediadores que levam a um aumento da permeabilidade vascular e alterações na coagulação.

EPIDEMIOLOGIA E MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

O *Aedes aegypti* é considerado o principal vetor do dengue. É um mosquito diurno, com uma categoria de vôo corto, quase exclusivamente antropofílico que acompanha o homem em seu hábitat. Para sua oviposição e desenvolvimento, ocupa águas limpas acumuladas para o

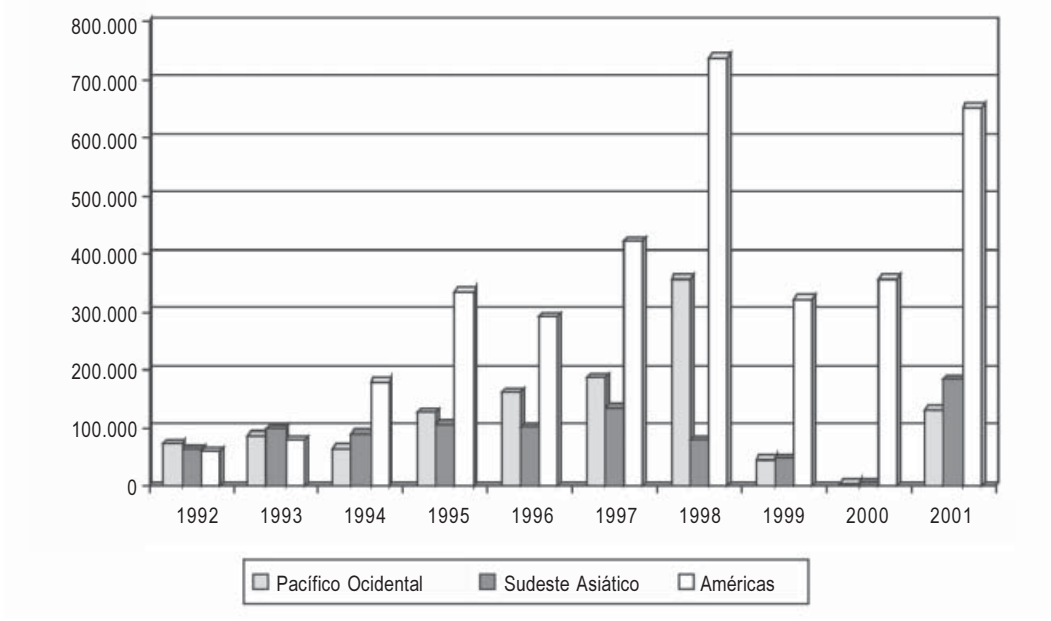


Fig. 8.2 – *Dengue e FHD nas regiões das Américas, no Pacífico Ocidental e no Sudeste Asiático.*

consumo humano nos domicílios, centros de trabalho, escolas etc.

Na atualidade, existe um grande número de criadouros potenciais, como latas, garrafas, plásticos não biodegradáveis, que são jogados no meio ambiente e, com a acumulação de água chuva, tornam-se criadouros adequados.

Um problema crescente é o dos pneus usados e deixados na intempérie, que são ótimos criadouros para o mosquito. Os microvertebrados e vertebrados constituem, se não estão bem tratados, focos disseminadores extradomiciliários que mantêm a permanência do vetor.

O *Aedes albopictus* tem sido reportado como o transmissor de dengue no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental, e não acompanha o homem em seu hábitat e não é preferencialmente antropofílico. Embora esteja presente nas Américas não tem sido reportado como agente transmissor em nenhuma epidemia até agora.

O ciclo de transmissão é homem-mosquito-homem, relatando-se dois períodos: um no vetor denominado extrínseco e outro intrínseco, no homem. O período de incubação extrínseco tem uma duração de 12 a 14 dias durante o qual o vírus se multiplica no vetor até chegar às glândulas salivais o tornando infectante. Ao picar um homem susceptível, começa o período de incubação intrínseco, que pode durar em média de cinco a dez dias.

CONTROLE

Não existe até agora uma vacina disponível para o dengue, e por isso a única alternativa é o controle do vetor. Os princípios para o controle do vetor são: a vontade política, a coordenação intersetorial (associação entre os doadores, o setor público, a sociedade civil, as ONGs e os setores privados e comerciais), a ativa participação comunitária (deve ser iniciada uma mudança de comportamento na população para eliminar sistematicamente os criadouros em suas residências e ao redor) e o reforçamento da vigilância sanitária. As secretarias de saúde devem dirigir, controlar e estabelecer a vigilância integrada com um enfoque de ecossistema saudável. Os componentes da vigilância integrada são: ambiental (criadouros potenciais), entomológico e clínico-epidemiológico, com apoio de laboratórios.

A DOENÇA

A maior parte das infecções por dengue é assintomática; destes um número importante pode produzir um quadro febril indiferenciado e, em menor número, o dengue clássico, e ainda, excepcionalmente, casos do dengue hemorrágico. Também existem as chamadas formas "atípicas", ou formas "predomínio visceral", que são infreqüentes e resultam da afetação especialmente intensa de um órgão ou sistema (Fig. 8.3).

Descrição Clínica da Febre do Dengue

É uma doença febril aguda caracterizada por cefaléia frontal, dor retrorbitária, mialgia, artralgia e exantema predominantemente maculopapular. Eventualmente manifestações hemorrágicas menores, como cutâneas, gingivorragias e sangramento nasal, podem ocorrer.

Critérios de Laboratório para o Diagnóstico

Devem ter pelo menos um deles:

- Isolamento do vírus do dengue do soro, plasma, linfócitos de sangue periférico ou de amostras de tecidos;
- Confirmação de um aumento de quatro vezes dos títulos recíprocos de anticorpos IgG contra um ou vários antígenos do dengue em amostras séricas pareadas;
- Demonstração de antígenos do vírus do dengue em tecidos de autopsia mediante provas de imunoquímica ou fluorescência ou em amostras séricas mediante ELISA;
- Detecção de seqüências genômicas virais em tecidos de autopsia, do soro ou amostras de LCR por Reação em Cadeia da Polimerase (RCP).

Classificação de Casos

Caso Presumível: Todo caso compatível com a descrição clínica.

Caso Provável: Caso compatível com a descrição clínica com uma ou duas das seguintes características:

- Estudos sorológicos (títulos recíprocos de anticorpos por inibição da hemoconcentração igual ou maior de 1.280);
- Título comparável de IgG por ELISA;
- Prova positiva de anticorpos IgM na amostra de soro da fase aguda tardia (mais de cinco dias) ou de convalescença;
- Aparição no mesmo lugar e ao mesmo tempo de casos confirmados do dengue.

Caso Confirmado: Caso compatível com a descrição clínica que é confirmada pelo laboratório.

Devemos esclarecer que quando se faz referência à compatibilidade com a clínica isto inclui as formas clínicas de febres indiferenciadas.

Em paises ou áreas não endêmicas, a presença de casos febris com uma IgM positiva deve ser considerada como caso confirmado sempre que for demonstrado que o paciente não tenha visitado áreas endêmicas.

Todos os casos prováveis ou confirmados devem ser relatados.

Critérios para o Dengue Hemorrágico

Um caso de dengue hemorrágico define-se com um caso provável ou confirmado de dengue que apresenta uma ou mais das seguintes manifestações hemorrágicas:

- Prova do laço positivo;
- Petéquias, equimoses ou púrpura;
- Hemorragia das mucosas do aparelho digestivo, sítios de infecção ou outros sítios;
- Hematêmese ou melena.

Deve-se comprovar trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas por mm^3 e alguma manifestação de extravasamento de plasma devida a um aumento da permeabilidade vascular que pode-se manifestar por:

- Aumento de mais do 20% do valor médio do hematócrito para a idade e sexo;

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

- Diminuição de mais do 20% do hematócrito após o tratamento de reposição;
- Sinais de extravasamento de plasma (derrame pleural, ascite, hipoproteinemia).

Síndrome de Choque por Dengue

Define-se como um caso que apresenta todos os critérios anteriores, mais indícios de insuficiência circulatória com as seguintes manifestações:

- Pulso rápido, fino e diminuição da pressão do pulso (menos de 20 mmHg) ou hipotensão para a idade;
- Pele fria e úmida;
- Transtornos da consciência.

Graus de Severidade da FHD/SCD

Grau 1: Febre acompanhada de sintomas gerais não específicos; a única manifestação hemorrágica é uma prova do laço positivo.

Grau 2: Hemorragia espontânea além das manifestações do grau 1, habitualmente em forma de hemorragia cutânea, de outras localizações ou ambas.

Grau 3: Insuficiência circulatória que se expressa por pulso rápido e fino, pressão do pulso diminuída 20 mm ou menos, ou hipotensão com pele fria, úmida e agitação.

Grau 4: Choque profundo com pressão arterial e pulso imperceptível.

A Síndrome de Choque por Dengue é mais freqüente em crianças que em adultos e aparece, geralmente, no transcurso de uma infecção secundária, existindo fatores genéticos que determinam a aparição da doença grave em alguns pacientes de acordo com a qualidade da resposta imune. Além disso, tem fatores virais, observando-se que em alguns sorotipos as seqüências virais de infecção e ainda as características genéticas das cepas podem aumentar o risco do dengue hemorrágico, além do que esta é uma doença multifatorial que inclui fatores virais, humanos e epidemiológicos.

Habitualmente, o quadro do dengue hemorrágico evidencia-se no período crítico da doença, que nas crianças observa-se entre o terceiro e o quinto dia e nos adultos pode chegar até o sexto ou sétimo dia, e começa com a diminuição da febre.

Durante este período a vigilância clínica deve ser extrema, devendo-se buscar os denominados sinais de alarme:

- Dor abdominal intensa e constante;
- Vômitos repetidos;
- Lipotimia;
- Letargia;
- Irritabilidade.

Esses sinais de alarme devem alertar o médico ou pessoal de saúde de que o paciente pode estar desenvolvendo a forma severa da doença e, ao mesmo tempo, indicam a necessidade imediata de iniciar o tratamento de hidratação por via endovenosa. Se essas ações são oportunas é possível abortar o quadro de FHD/SCD e salvar a vida do paciente. Na experiência cubana, a aparição de qualquer dos sinais de alarme nos pacientes de dengue era considerado um caso grave e levava ao procedimento imediato, iniciando a terapêutica com líquidos. Essa conduta, sem dúvida, salvou muitas vidas.

Diagnóstico Diferencial

Levando em conta o amplo espectro da doença, é evidente a complexidade para o diagnóstico clínico diferencial do dengue.

A febre indiferenciada do dengue só pode ser diagnosticada com certeza utilizando o diagnóstico do laboratório de virologia diante da suspeita de um início de epidemia ou relacionando este diagnóstico com a presença de doentes com o quadro clínico de dengue clássico.

O quadro de dengue clássico confunde-se com influenza e habitualmente dizemos que é uma influenza sem manifestações catarrais. Tem-se que diferenciar de outros quadros febris principalmente de etiologia viral. O mais importante é a diferenciação do dengue, na sua variante hemorrágica, da leptospirose, da malária, da febre amarela e de outras febres hemorrágicas, pois nesses casos a conduta terapêutica é diferente.

No entanto é imprescindível o suporte do diagnóstico do laboratório de virologia em particular durante as etapas iniciais das epidemias.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

O diagnóstico de dengue é útil como apoio para o diagnóstico clínico, como suporte da vigilância, aos estudos de patogenia e para a investigação de possíveis imunógenos contra este vírus. Permite realizar a confirmação clínica (febre do dengue ou febre hemorrágica do dengue/síndrome de choque por dengue) assim como para o diagnóstico diferencial com outras doenças como a leptospirose, rubéola e outras infecções por flavivírus.

Como apoio à vigilância, permite, junto com a vigilância clínica e epidemiológica, a detecção precoce da circulação do dengue ou um aumento na circulação, o que proporciona uma informação precoce e precisa para as autoridades de saúde sobre os sorotipos do vírus e a severidade da doença.

O diagnóstico de dengue pode ser realizado pelo isolamento do vírus, da detecção genômica, da detecção do antígeno e por estudos sorológicos, que são os mais amplamente aplicados no diagnóstico de rotina. Certamente, os dados clínicos e epidemiológicos do paciente são de muita importância ao avaliar um resultado do laboratório.

Diagnóstico Sorológico

Devido à existência de quatro sorotipos do vírus do dengue, as infecções seqüenciais são possíveis. A infecção num indivíduo não infectado previamente produz uma resposta primária caracterizada por níveis baixos de anticorpos. Segundo os Guias para Prevenção e Controle de Dengue e Dengue Hemorrágico nas américas da Organização Panamericana de Saúde, a partir do quinto dia da doença, 80% dos casos desenvolvem anticorpos IgM detectáveis, que podem persistir durante mais de 90 dias.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

As IgG antidengue aparecem mais tardiamente, com títulos baixos. Recomenda-se para a detecção desta imunoglobulina tomar uma amostra de soro entre 15 e 21 dias posteriores ao começo dos sintomas.

Ao contrário, durante uma infecção secundária (infecção por dengue num doente com antecedentes de infecção por dengue ou outro flavivírus), os títulos de anticorpos se elevam muito rápido; os anticorpos reagem amplamente com muitos flavivírus. Observam-se algumas reações falso-negativas de tipo IgM em infecções secundárias. Em geral, tem-se observado um 10% de falso-positivos e 1,7% reações falso-negativas.

Num caso suspeito de dengue, a presença de anticorpos IgM faz pensar numa recente infecção. A detecção de IgM não é útil para a determinação do sorotipo de dengue devido às reações cruzadas do anticorpo (incluído durante uma infecção primária). As reações cruzadas podem acontecer em alguma magnitude com outros flavivírus, como a encefalíte japonesa, encefalite de São Luiz, encefalite do Nilo Ocidental e febre amarela.

A deteção de IgM como critério de infecção recente é, na atualidade, o marcador mais utilizado no diagnóstico e na vigilância epidemiológica.

A demonstração de uma soroconversão ou o incremento de quatro vezes o título de anticorpos do segundo soro em relação ao primeiro, em soros pareados mediante inibição da hemaglutinação (IHA), fixação do complemento (CF), neutralização por redução de placas (NtRP) ou ELISA é critério de confirmação do diagnóstico. Devido à existência de reações cruzadas entre os flavivírus, o diagnóstico específico só é possível com a NtRP.

Recentemente, alguns autores têm demonstrado a utilidade da detecção de anticorpos IgA como um marcador de infecção recente.

Detecção do Vírus

A viremia é curta e normalmente pode se manter entre quatro e cinco dias após do começo da febre, pelo que se devem tomar amostras para isolamento do vírus neste período.

O soro é a amostra de eleição para o isolamento viral, ainda que o vírus também possa ser detectado no plasma, em leucócitos e em tecidos obtidos em autopsia com fígado, baço, gânglios linfáticos, pulmão e o timo. Por o vírus do dengue ser termolábil é necessário um tratamento apropriado das amostras para ter sucesso no isolamento viral. Para o armazenamento rápido (24 a 48 horas), as amostras devem permanecer a 40°C, embora para a conservação por períodos maiores de tempo temperaturas mais baixas sejam as recomendáveis (-70°C).

Os sistemas empregados para o isolamento viral são:

- A inoculação de mosquitos (é o sistema mais sensível; os mosquitos do gênero Toxorhynchites são preferíveis por seu grande tamanho e não ser hematófagos). Esta técnica só está disponível em alguns laboratórios;
- Cultivos celulares. É o sistema mais utilizado. Empregam-se culturas contínuas de células de mosquitos e de vertebrados. As linhas celulares mais sensíveis e empregadas são a C6/36 obtidas de *Aedes albopictus*, ainda na linha de *Aedes pseudoscutellaris* (AP61), também têm sido indicadas;
- O método mais velho e menos sensível para o isolamento do vírus é a inoculação intracerebral de ratos lactantes;

A identificação viral realiza-se utilizando a técnica de imunofluorescência empregando anticorpos monoclonais específicos a cada sorotipo.

Detecção de Antígenos de Dengue

A detecção de antígenos é sem dúvida muito útil para o diagnóstico precoce da doença. Ainda que nos últimos anos tenham sido publicados vários estudos nesse sentido, até o momento não existe um método disponível e acessível para o diagnóstico nos países em desenvolvimento.

A técnica de imuno-histoquímica tem demonstrado ser útil para a detecção de antígenos de dengue em amostras de tecido de falecidos.

Detecção do Genoma

Nos últimos anos, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) tem-se convertido numa ferramenta útil para o diagnóstico precoce e rápido do dengue. Permite a identificação em sorotipo. É uma técnica de alto custo que requer treinamento específico e portanto não está disponível em todos os laboratórios. Esta técnica é útil como suporte aos estudos de epidemiologia molecular do dengue.

Mais recentemente, os novos protocolos de PCR permitem a detecção rápida e a quantificação do RNA (carga viral), o que poderia ter impacto na atenção ao paciente e nos estudos e patogenia.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da FDH/SCD deve ser precoce, de suporte e supressão fisiológica intensiva.

Conduta a Ser Seguida

Indicar o tratamento ambulatorial aos pacientes que se consultam durante as primeiras 48 horas com o quadro clínico inicial, assim como aos pacientes que nos dias seguintes apresentem um estado geral conservado e não tenham perdas ostensíveis de líquido, manifestações hemorrágicas, dor abdominal intensa nem outro sinal de alarme.

Deve-se orientar o paciente e os familiares que, em caso de aparecimento de qualquer desses sintomas ou sinais, devem retornar de imediato ao hospital ou ao centro de saúde correspondente. Pode ser muito útil entregar aos familiares acompanhantes uma folha impressa na qual são informados os aspectos que se deve vigiar no doente.

A terapêutica nos pacientes ambulatórios consiste em medidas antitérmicas (exceto aspirina) e na administração de líquidos por via oral em quantidade abundante nos que toleram essa via, incluída a ingestão de sais de re-hidratação oral se for necessário, assim com é feito para o tratamento da diarréia aguda, com ênfase no período da redução da febre.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Critérios de Hospitalização

- Pacientes com hemoconcentração;
- Vômitos numerosos;
- Sudorese profusa, lipotimia, hipotensão arterial, frieza dos membros;
- Manifestações hemorrágicas, independentemente da cifra de plaquetas observada;
- Dor abdominal intensa ou outro sinal de alarme;
- Dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou qualquer sinal que oriente comprometimento ventilatório;
- Cianose, que sempre indica gravidade.

Uma vez determinado o ingresso, de acordo com o quadro clínico do paciente, este será encaminhado, segundo o caso, a uma sala de dengue não complicado, a uma sala de terapia semiintensiva ou a uma sala de terapia intensiva.

No Serviço de Pacientes com Dengue Não Complicado

Estes doentes hospitalizam-se para uma observação cuidadosa e vigilância clínica, com a anotação de seus sinais vitais. Isso é indispensável, já que o paciente pode piorar de forma brusca.

Se há febre alta, indicam-se medidas físicas de banhos, antipiréticos ou ambos (exceto aspirina) e administra-se abundante líquido por via oral. Se há vômitos e é necessário suspender esta via, utiliza-se a hidratação parenteral, de acordo com a idade e o peso do paciente, assim como a intensidade das perdas e sinais clínicos.

Os líquidos a serem administrados através de infusão intravenosa são soluções glicofisiológica (glicose a 5% em soro salino fisiológico) e, em crianças, glicose a 5% misturada com a metade ou um terço de solução salina fisiológica, de acordo com a idade. Nunca administrar apenas dextrose a 5% sem solução eletrolítica.

Alguns pacientes desenvolvem derrames em cavidades serosas, que costumam ser pouco abundantes. Se eles são tolerados, não tem que se aplicar nenhuma medida terapêutica (nem punção nem diuréticos), pois a tendência é serem reabsorvidos espontaneamente em pouco tempo.

Se no consultório ou serviço de emergência algum paciente apresenta hemoconcentração associada a sinais iniciais de choque, é indicada infusão intravenosa de soluções cristalóides, e encaminha-se imediatamente ao serviço de doentes graves, onde receberá o tratamento e cuidados mais apropriados.

A contagem plaquetária não tem sempre relação com a hemorragia, pois há pacientes com contagens baixas que não sangram e outros cuja hemorragia não é proporcional à diminuição das plaquetas. Sabe-se que as manifestações hemorrágicas no dengue devem-se a um conjunto de fatores além da trombocitopenia. Não obstante, a diminuição progressiva das plaquetas constituem um marcador importante e indicam que o doente está evoluindo para a gravidade.

As hemorragias, segundo sua magnitude, podem-se classificar em leves, moderadas e graves, entendendo por leves as lesões purpúricas, as epistaxes e as gengivorragias, que tratamos mediante compressão por serem alarmantes e molestas. Em casos excepcionais, os sangramentos pela mucosa nasal e bucal podem ser muito abundantes e requererem outras medidas terapêuticas mais enérgicas.

No Serviço de Cuidados Semiintensivos ou Intensivos

As hematêmeses e enterorragias sem alterações na cifra de hemoglobina e hematócrito incluem-se entre as hemorragias moderadas. Nesses pacientes, e sempre *segundo critério clínico*, utilizam-se os concentrados de plaquetas à razão de 10 mL por quilo de peso por dose, que pode ser repetida até que pare a hemorragia, com um estrito controle da hemoglobina e do hematócrito. A utilidade da transfusão de plaquetas não tem sido devidamente avaliada. A tendência atual é utilizar cada vez menos estas transfusões.

A forma hemorrágica mais severa é a hemorragia digestiva com queda das cifras de hemoglobina e do hematócrito. Se há sinal de choque hipovolêmico associado, além das soluções cristalóides, emprega-se sangue (preferencialmente recém-extraído) a razão de 10 mL por quilo de peso de forma inicial e, após, pode-se continuar a administração da mesma, se for necessário, até estabillizar a hemoglobina em cifras superiores a 10 g/dL. Se não há sinais de choque, prefere-se a transfusão de concentrados de hemácias.

Tratamento do Choque por Dengue

O choque é a complicação mais grave, quase sempre pode prevenir-se sem se identificar precocemente os sinais de alarme e inicia-se a terapia de reposição de líquidos. Quando o anterior não for possível e já existirem sinais de *instabilidade hemodinâmica*, o paciente requer tratamento imediato com soluções eletrolíticas por vía intravenosa, antes de se instaurar a hipotensão arterial franca.

Os sinais de alarme são sintomas e sinais da doença que anunciam a iminência do choque e indicam o momento em que se deve iniciar o tratamento com soluções cristalóides por via intravenosa, ainda que a hemoconcentração seja discreta e a tensão arterial não esteja afetada. As soluções cristalóides são de eleição no tratamento do choque por FHD.

Dentre os sinais de choque, o primeiro é a diminuição da pressão do pulso, ou seja, a tensão arterial diferencial menor de 20 mmHg. Este dado clínico pode preceder a outros como a frieza dos segmentos distais do corpo, o enlentecimento do enchimento capilar ou a cianose. Posteriormente, o quadro clínico do choque será mais fácil de diagnosticar, e a hipotensão arterial, taquicardia, taquisfigmia e taquipnéia seriam evidentes, embora tenha-se perdido um tempo precioso.

Na etapa inicial do choque, o médico devera ordenar sem temor a quantidade necessária de líquidos para recuperar o equilíbrio hemodinâmico do paciente, evitar o dano renal e fazer profilaxia da coagulação intravascular disseminada.

Alguns recomendam o uso de lactato de Ringer ou acetato de Ringer. Costumamos orientar ao médico que utili-

ze a solução cristalóide que, no seu hospital, tem usado tradicionalmente para a re-hidratação de pacientes com diarréia aguda e choque, de forma que a equipe médica e o paramédico aproveite sua experiência e conhecimento neste sentido. A quantidade de líquido será de 400 mL x m^2 de superfície corporal ou 20 mL x kg de peso na primeira hora de tratamento.

Em qualquer caso, deve-se continuar uma terapia de manutenção à razão de 2.000 mL x m^2 por dia. Deve-se utilizar a via oral assim que o paciente melhore e não exista afetação da consciência ou outra condição que o impeça. A evolução específica de cada caso será o que determinará as mudanças no esquema de re-hidratação, tudo o que deve ser dinâmico e particularizado. Se o choque persiste, apesar desta reanimação líquida inicial, ou reaparece, pode-se repetir a quantidade referida de solução cristalóide. Mediante monitoração gasométrica deve-se identificar a tempo a acidose metabólica, freqüente nesses pacientes, e corrigi-la administrando bicarbonato a 4% à dosagem estabelecida.

A utilização de soluções colóides no tratamento do choque por dengue deve ser mínima e estritamente necessária quando se precisa uma rápida recuperação do paciente, e continuar após com soluções cristalóides. Pode-se utilizar o plasma, albumina humana, as gelatinas ou amidos que estão hoje no mercado. A dosagem das soluções colóides é de 10 a 20 mL/kg para passar em uma hora aproximadamente. A indicação do colóide depende da necessidade apurada de elevar a tensão arterial e de perfusão tissular, num período curto ou quando o paciente apresenta choque profundo embora tenha utilizado suficiente quantidade de soluções cristalóides. Os colóides não devem ser considerados a forma ideal do tratamento da síndrome do choque por dengue, apesar de terem demostrado sua eficiência na normalização do hematócrito e melhora do índice cardíaco.

Não se tem demonstrado a vantagem de algum tipo particular de solução (cristalóide ou colóide). Nesta doença a causa do choque hipovolêmico é o aumento da permeabilidade vascular. Além da fuga capilar de água e eletrólitos, na FHD/SCD pode existir extravasamento de albumina e outros colóides. A administração exagerada dos colóides pode elevar a pressão osmótica extravascular e contribuir para o aumento do líquido extravasado, dos derrames em cavidades serosas e para a irreversibilidade do choque.

Quando o choque persistir, apesar da adequada reanimação líquida, e produzir-se uma rápida diminuição do hematócrito, deve-se suspeitar de uma hemorragia interna importante, pelo que estará indicada a transfusão de sangue ou hemácias.

Nesses casos de *choque prolongado ou recorrente*, o objetivo do médico terapeuta é manter a diurese do paciente em um mínimo de 30 mL/m^2/hora. Ainda que a tensão arterial não seja ótima e certamente seja capaz de manter a diurese do paciente, deve-se ser cauteloso e não se exceder desnecessariamente no aporte de líquidos, com o objetivo de prevenir, ou não aumentar, o edema pulmonar.

Lembrar que o choque no dengue é autolimitado e em quase 90% das vezes sua duração é inferior a 24 horas. A responsabilidade do médico é manter vivo o paciente durante esse tempo e evitar complicações futuras, pois a solução definitiva do choque dependerá do fim da ação dos mediadores e outras substâncias químicas liberadas durante essa doença.

A recuperação da grande maioria dos pacientes com choque por dengue se produzirá pela ação dos seus próprios mecanismos de regulação, se o médico não interferir nesta recuperação com medidas muito agressivas. Durante o choque por dengue, principalmente se é prolongado ou recorrente, é comum que se produzam os *grandes sangramentos* dessa doença, como são os da mucosa digestiva e do pulmão. É necessária a vigilância de ambos e manter uma sonda de Levin na cavidade gástrica para identificar precocemente a hemorragia gastrointestinal, antes que a hematêmese surpreenda. O monitoramento do estado de consciência do paciente e a busca de sinais neurológicos permitirá suspeitar de complicações, tais como edema cerebral e hemorragia intracraniana.

É muito reduzida a experiência em relação à utilização de poligelatinas (Hemacel, Gelofussine) ou amidos isotônicos (Hetastarch) no tratamento da síndrome do choque por dengue. As primeiras são as consideradas apropriadas para substituir perdas sangüíneas de até um litro. Os segundos têm sido indicados em pacientes com perda sangüínea leve ou moderada e são mais custosos, mas têm uma vida média mais longa (12 a 14 horas) na circulação. Consideramos que, em geral, esses substitutos do plasma devem estar submetidos às mesmas indicações e cuidados que o resto das substâncias colóides mencionadas.

Se existissem a pronta reposição de volumes de líquidos e a correção da acidose metabólica, seriam as melhores medidas *para a prevenção da coagulação intravascular disseminada* (CID) e para seu tratamento. Evitar o choque ou tratá-lo bem e a tempo é evitar a CID. Se a CID é comprovada, o tratamento continua sendo o aporte adequado de líquidos. Além de desnecessária, a heparina não está indicada por enquanto na prática, sua utilização tem-se associado à evolução prolongada e tórpida de algum paciente e está praticamente proibida, já que alguma substância semelhante à heparina, como o heparan sulfato, tem sido achada na superfície das células e serve como receptor do vírus do dengue, através da união com a proteína da envoltura.

Possibilidade de Drogas Antivirais contra o Dengue

Não se tem, na atualidade, uma droga antiviral de confirmada eficácia contra o dengue.

A ribavirina tem sido capaz de suprimir a produção de partículas virais *in vitro* em culturas de células do rim do macaco, mas não teve efeito sobre a replicação viral mediada por anticorpos em leucócitos periféricos humanos nem nos do macaco; entretanto a rimatadina era capaz de diminuir a replicação imuno-amplificada do vírus do dengue.

In vitro, os quatro sorotipos do dengue são sensíveis à ribavirina, mas seu emprego profilático da infecção por DEN-1 no macaco rhesus não teve efeito na duração nem na intensidade da viremia.

Tem-se apreciado uma ação sinergística entre a ribavirina e a 6-mercaptopurina, droga que inibe especifica-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mente a hipoxantina guanina fosforribosil transferase; o tratamento combinado com ambas drogas causou uma marcada supressão da replicação de vírus do dengue em leucócitos periféricos humanos *in vitro*.

Administração de Interferon Leucocitário

O interferon (INF) leucocitário de produção cubana foi utilizado em pacientes com FHD/SCD em 1981; primeiramente, nos pacientes mais graves, quando as complicações já estavam presentes e existia compromisso multivisceral; nesse grupo de pacientes não se observou melhora atribuível a esse agente biológico. Contudo, quando se aplicou a crianças em etapa febril, observou-se uma diferença significativa na ausência de complicações e na evolução final.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark DH, Cassalss J. Techniques for Hemagglutination and Hemagglutination Inhibition with Arthropode-Borne virus. Am J Trop Med and Hyg 1958; 7: 561-573.
2. Danis-Lozano R, Rodríguez M, Hernández M. Gender-related family head schooling and *Aedes aegypti* larval breeding risk in Southern Mexico. Salud Pública de Mexic 2002; 44 (3):237-242.
3. Fernandez RJ, Vazquez S. Serological diagnosis of dengue by an ELISA Inhibition Method (EIM). Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 1990; 85 (3): 347-351.
4. Gubler DJ, Clark CG. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. Emerg Infect Dis 1995; 1 : 55-57.
5. Gubler DJ, Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. CAB International Wallingford. Oxon OX10 8DE, ISBN 0-85199-134-3. UK; 1997.
6. Guzmán MG, Kourí G, Bravo J, et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infectious. Int J Inf Dis 2002; Junio 6(2): 118-124.
7. Guzmán MG, Kourí G, Halstead SB. Do escape mutants explain rapid increases in dengue case-fatality rates within epidemics? Lancet May 2000; 27, 355 (9218): 1902-1903.
8. Guzmán MG, Kourí G, Valdes L, Bravo et al. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rate in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. Rev Panam Salud Pub 2002; 11(4):223-227.
9. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. The Lancet Infectious Diseases 2002; 4:33-42.
10. Henchal EA, Putnak R. The dengue viruses. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 376-396.
11. Kouri G, Guzman MG, Bravo J, Triana C. Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. Bull World Health Organization 1994. Scientific publication N.º 548.
12. Kouri G, Guzmán MG, Bravo J. Why dengue haemorrhagic fever in cuba? 2. An integral analysis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1987; 81: 821-823.
13. Kuno G, Gomez I, Gubler GJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infection. J Virol Methods 1991; 33: 101-113.
14. Kurane I, Takasaki T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever: challenges of controlling an enema still at large. Reviews in Medical Virology 2001; 11:301-311.
15. Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico. Editorial Universidad de Quilmez. Buenos Aires, Argentina. 1998.
16. Monath TP. Flaviviruses. In: Field BN, Knipe D M, Chanock R M, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP et al. Virology, 2 ed. New York: Raven Press 1990; 763-814.
17. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica 548. Washington DC. 1995.
18. Organización Panamericana de la Salud. Marco de referencia. Nueva Generación de Programas de Prevención y Control del Dengue en las Américas. OPS/HCP/HCT/206/02. Washington DC, 2001.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

9 Febre Amarela

Luiz Jacintho da Silva

CONCEITO

É uma doença viral sistêmica, febril, aguda, de gravidade variável. De enorme importância na história da África e da América, ainda hoje é um sério problema de saúde pública nesses dois continentes. A febre amarela é o arquétipo da febre hemorrágica viral.

HISTÓRIA

As epidemias de febre amarela trouxeram pânico às cidades das Américas desde o século XVI até o início do século XX. A primeira epidemia norte-americana teria sido em 1690, em Nova York, e última foi em Nova Orleans em 1905. Nem mesmo a Europa ficou livre da febre amarela, tendo ocorrido surtos e epidemias nas cidades portuárias até o século XIX.

No Brasil, existem registros confiáveis da ocorrência da febre amarela desde meados do século XVII, mas foi somente a partir da epidemia de 1849 e 1850 que a febre amarela se estabeleceu como problema, determinando epidemias em praticamente todas as cidades brasileiras, até o início do século XX, quando ações de saúde pública interromperam seu ciclo epidêmico urbano. A última epidemia urbana de febre amarela no Brasil foi no Rio de Janeiro, em 1928 e 1929, e o último caso urbano de febre amarela foi em 1942, em Sena Madureira, Acre. Em 1955 foi erradicado o *Aedes aegypti* do Brasil, no entanto, ele foi reintroduzido e novamente erradicado em diferentes momentos até o início da década de 1970, quando não mais foi eliminado.

Apesar do desaparecimento da febre amarela urbana como problema, persiste no Brasil e em outros países da América do Sul o risco de urbanização da doença devido à infestação pelo *Aedes aegypti*, encontrado em todos os estados da Federação e no Distrito Federal. Além desse risco, a febre amarela silvestre persiste em seu ciclo enzoótico, determinando casos humanos numa vasta extensão do território nacional.

ETIOLOGIA

O vírus da febre amarela é um RNA vírus de filamento simples e senso positivo pertencente à família Flaviviridae. Não existem sorotipos, mas já foram identificados pelo menos três, possivelmente quatro, genótipos, dois na África e outro, talvez dois, na América, não havendo diferenças significativas de virulência ou antigenicidade entre eles. Recentemente foi descrita uma maior quantidade de genótipos na África.

A família Flaviviridae tem mais de 68 vírus diferentes, dos quais cerca de 29 causam doença humana, ainda que nenhum deles seja primariamente um vírus humano. A maioria é transmitida por artrópodes, mosquitos ou carrapatos, e nenhum é transmitido diretamente de humano a humano.

Os vírus dessa família foram anteriormente agrupados como arbovírus do grupo B e determinam diferentes quadros clínicos:

- febres hemorrágicas;
- doença exantemática com artralgia;
- doença febril indiferenciada; ou
- doença do sistema nervoso central (encefalite ou meningoencefalite).

O vírus da febre amarela pode causar qualquer um desses quadros, exceto o de doença exantemática com artralgia.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

A febre amarela é uma zoonose de macacos que existe em áreas silvestres da África e da América do Sul, transmitida por mosquitos culicídeos. Diferentes espécies de macacos mantêm a doença na natureza. A susceptibilidade à infecção varia conforme a espécie de macacos, podendo ocorrer epizootias com elevada letalidade. Se a infecção for introduzida numa região infestada por *Aedes aegypti*, pode ocorrer transmissão inter-humana, mas sempre através do vetor. Existem, portanto, dois contextos de transmissão da febre amarela: o silvestre, em que humanos são acometidos incidentalmente, e o urbano, em que humanos fazem o papel de reservatórios.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em 200 mil o número de casos anuais em todo o mundo e em 30 mil os óbitos, a imensa maioria dos quais na África. A febre amarela é atualmente endêmica em 34 países da África que têm uma população total de mais de 450 milhões de pessoas. Na América do Sul a maior incidência é no Brasil e no Peru, mas casos têm sido notificados na Venezuela, na Colômbia, no Equador e na Bolívia, e, recentemente, epizootias foram registradas no norte da Argentina.

Vetores da Febre Amarela

O vetor da febre amarela urbana é o *Aedes aegypti*, o mesmo da dengue, não sendo conhecido outro. Os vetores silvestres são muitos e variam conforme a paisagem natural, e mesmo dentro de uma mesma paisagem diferentes vetores são encontrados de acordo com a altura das árvores em que se faz a captura.

América do Sul

Haemagogus spp. e Sabethes spp.: no Brasil as espécies mais freqüentemente associadas à transmissão da febre amarela silvestre são o *H. janthinomys* e o *H. leucocelaneous*.

África

Na floresta, o vetor mais freqüente é o *Aedes africanus*; já nas savanas e matas ciliares temos:

África ocidental: *Ae. furcifer, Ae. vittatus, Ae. luteocephalus, Ae. Africanus.*

África oriental: *Ae. africanus, Ae.bromeliae*.

Transmissão

A transmissão é sempre vetorial e se inicia com a ingestão de sangue, pela fêmea do mosquito, do reservatório mamífero que esteja na fase virêmica. O limiar de infecção para o mosquito é uma concentração viral de aproximadamente 3,5 $\log_{10}$ de vírus por mL de sangue.

A ingestão de sangue com vírus leva à infecção do epitélio do intestino médio do mosquito, de onde se dissemina para a hemolinfa e atinge outros órgãos, notadamente as glândulas salivares e o sistema reprodutivo.

O período entre a ingestão de sangue contaminado e a eliminação de vírus pela saliva é de sete a dez dias, sendo inversamente proporcional à temperatura ambiente. Esse é o chamado período de incubação extrínseco.

O mosquito é capaz de transmitir o vírus congenitamente. Isso se demonstra pelo encontro tanto de machos como de ovos infectados. A importância epidemiológica dessa transmissão congênita não é bem-determinada.

PATOGENIA, PATOLOGIA E IMUNIDADE

A patogenia da febre amarela é resultado de lesão celular direta pelo vírus e do processo inflamatório decorrente; não existe processo mediado imunologicamente, como na dengue.

A lesão celular da febre amarela é aguda, não havendo processo crônico nem persistência do vírus. O paciente evolui ou para óbito ou para cura sem seqüelas.

O vírus tem ampla disseminação, podendo ser isolado ou ter sua presença demonstrada em praticamente qualquer tecido. Os órgãos mais freqüentemente acometidos são os vasos sangüíneos, o fígado, o coração, os rins e o encéfalo.

A lesão celular se dá por lise determinada pela liberação dos vírus. O processo inflamatório é reduzido. A ocorrência ou não de lesão mediada pelo sistema imune não parece ter importância na determinação da doença.

A hepatite é o acometimento mais típico e freqüente da febre amarela. Trata-se de uma hepatite aguda, com necrose médio-zonal, muitas vezes fulminante. É suficientemente característica para permitir o diagnóstico histológico, porém muitas vezes é difícil diferenciá-la de outras hepatites agudas, inclusive a da dengue. O processo inflamatório é caracteristicamente reduzido, possivelmente pela ocorrência de apoptose.

Os corpúsculos de Councilman já foram considerados como patognomônicos da febre amarela. Hoje sabe-se que são apenas característicos, ocorrendo em outras hepatites virais.

A insuficiência renal se dá tanto por diminuição do fluxo sangüíneo como por necrose tubular.

A coagulação intravascular disseminada pode ocorrer e as manifestações hemorrágicas se dão também por plaquetopenia, alteração funcional das plaquetas e por insuficiência hepática.

A miocardite é demonstrada histologicamente e deve contribuir para o choque e para a falência múltipla dos órgãos.

Na encefalite da febre amarela encontramos hemorragias, edema e um processo inflamatório perivascular, que é o achado histológico mais freqüente. Esta não se distingue de outras encefalites por flavivírus, como as determinadas pelos vírus Rocio, da encefalite japonesa ou da encefalite de Saint Louis. A encefalite propriamente dita é pouco freqüente, sendo difícil demonstrar que não se trata apenas de encefalopatia.

A febre amarela induz imunidade permanente específica, havendo, porém, evidências experimentais e epidemiológicas de que a imunidade a outros flavivírus ofereceria certa proteção, levando a uma viremia de menor intensidade e duração.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Anticorpos neutralizantes, anticorpos citolíticos, citotoxicidade anticorpo-dependente e células T citotóxicas promovem o clareamento viral. IgM é detectada na primeira semana e desaparece rapidamente, em 30 a 60 dias, sendo menor ou mesmo ausente em pacientes com imunidade a outros flavivírus. A resposta imune parece ser essencialmente humoral, não se conhecendo bem a resposta imune celular na febre amarela.

QUADRO CLÍNICO

O espectro de manifestações clínicas da febre amarela é bastante amplo, indo de infecção subclínica, doença inespecífica com quadro gripal até formas sistêmicas, graves, com febre, icterícia, insuficiência renal e hepatite fulminante. Aceita-se que cerca de 15% dos pacientes evoluem para formas ictéricas. A relação infecção-doença é estimada em 20:1.

Classicamente, a evolução clínica da febre amarela é dividida em três fases, que se iniciam após um período de incubação de três a seis dias, quais sejam:

Período de Infecção

Corresponde ao período de viremia e dura de três a quatro dias. Caracteriza-se por febre, calafrios, cefaléia intensa, mialgia generalizada, dor lombossacral, mal-estar intenso, fotofobia e prostração. Os casos graves, fatais, parecem ter uma viremia mais prolongada do que a dos sobreviventes. O pico da viremia ocorre no segundo ou terceiro dia de doença, com títulos de 5,6 $\log_{10}$ por mL.

Ao exame físico o paciente costuma aparentar toxemia com hiperemia cutânea e enantema, dor abdominal e hepatomegalia. Inicialmente verifica-se taquicardia que pode ser sucedida por bradicardia mesmo na vigência de febre (sinal de Faget). Classicamente a língua encontra-se afilada, com a extremidade e as laterais eritematosas.

Período de Remissão

Ocorre melhora significativa com o paciente chegando mesmo a ficar afebril. Esse período é curto, não mais do que 48 horas, porém pode ser suficientemente fugaz para a enfermidade passar despercebida. Nas formas abortivas o quadro clínico se resolve nessa fase, com melhora do paciente.

Período de Intoxicação

Essa denominação é atávica, remontando a uma época em que se acreditava haver uma toxina circulante, o que não ocorre. A viremia cessa e surgem anticorpos circulantes. Nessa fase, que se inicia entre o terceiro e o sexto dia, temos o retorno da febre, uma piora progressiva e o surgimento de icterícia, albuminúria, oligúria, manifestações hemorrágicas (gengivorragia, sufusões hemorrágicas, hematêmese, melena), delírio, estupor, coma e mesmo choque. Nos pacientes ictéricos, que compreendem cerca de 15% dos pacientes com febre amarela, a letalidade é de 20% a 50%, com o óbito ocorrendo entre o sétimo e o décimo dia. A morte se dá por falência múltipla dos órgãos.

Entre as complicações descritas estão a sépsis bacteriana, a pneumonia bacteriana e a parotidite. Óbito tardio pode ocorrer, na convalescença, possivelmente por arritmia, conseqüência da miocardite. Esses óbitos não são bem documentados.

A duração das manifestações clínicas é de 15 a 20 dias, em média. Quando há sobrevida, não há seqüela.

Alterações Laboratoriais

Exames laboratoriais inespecíficos não têm valor diagnóstico, devendo ser utilizados tão somente para avaliar a gravidade do quadro e orientar o manuseio do paciente. Alterações dos parâmetros laboratoriais são freqüentes e muitas vezes extremadas. Leucopenia com neutropenia relativa é comum. Enzimas hepáticas indicativas de lesão hepatocítica, aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT) costumam se elevar no início da segunda semana de doença, sendo a AST mais elevada do que a ALT, ambas muito elevadas, refletindo a lesão de miocárdio e de músculo estriado. As enzimas hepáticas canaliculares, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase costumam estar pouco elevadas ou mesmo normais.

O comprometimento renal se evidencia por albuminúria, geralmente entre 3 g/L e 5 g/L, que pode chegar a 20 g/L, oligúria e uremia. A creatinina sérica pode estar entre três a oito vezes acima dos valores normais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A forma febril indiferenciada da febre amarela é praticamente impossível de ser diagnosticada clinicamente com segurança. Sempre que houver suspeita do diagnóstico dessa forma, este deve ser confirmado laboratorialmente, pois as implicações sanitárias da ocorrência da febre amarela são sérias.

As formas ictéricas, geralmente graves, têm como diagnósticos diferenciais mais freqüentes a leptospirose, a malária, a febre tifóide e as hepatites virais agudas, particularmente as hepatites B e delta. Um diagnóstico diferencial importante, ainda que pouco freqüente, é o de evento adverso grave à vacina de febre amarela, com visceralização do vírus vacinal (veja adiante). A suspeita se faz pela história de vacinação recente contra a febre amarela, geralmente dentro dos últimos 20 dias. O quadro clínico desse evento é indistinguível da febre amarela, clínica e laboratorialmente, havendo necessidade de isolamento viral.

O diagnóstico específico se faz através do isolamento viral e da detecção da presença de anticorpos específicos. É freqüente ocorrer reação cruzada com outros flavivírus ("pecado antigênico original").

O isolamento viral se faz por inoculação em animal de laboratório ou em cultivo celular, e como a viremia é de curta duração, não é um bom meio diagnóstico na prática clínica.

Os métodos mais utilizados para a detecção de anticorpos são os de enzima imunoensaio (ELISA) e ELISA de captura de IgM (MaC-ELISA).

Outros métodos, bastante sensíveis e específicos, porém trabalhosos, são os de neutralização, inibição da he-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

maglutinação, fixação do complemento, e imunofluorescência indireta, atualmente utilizados apenas em situações especiais.

Não se deve aguardar a confirmação diagnóstica para orientar a conduta e deve-se ter sempre em mente que, eventualmente, um paciente com febre amarela poderá ter plasmódios no sangue periférico ou ter o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg) sem que isso implique, necessariamente, o diagnóstico de malária ou de hepatite B clinicamente manifestas.

Como em qualquer febre hemorrágica viral, é importante que, ocorrendo o óbito, seja realizada necrópsia ou pelo menos conservados fragmentos de vísceras (idealmente fígado, pulmões, rins e baço) para exame anatomopatológico e isolamento viral.

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória, devendo sua suspeita ser imediatamente comunicada às autoridades sanitárias.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico. A ribavirina já foi testada *in vitro*, mas a concentração necessária para a inativação inviabiliza seu uso *in vivo*.

Os pacientes que desenvolvem icterícia têm pior prognóstico, com uma letalidade de 20% a 50%, e devem sempre ser hospitalizados, mantidos sob observação e ter possibilidade de rápida remoção para uma unidade de terapia intensiva caso necessário.

Nas formas graves de febre amarela, os pacientes evoluem para insuficiência renal e insuficiência hepática e, muitas vezes, para coagulação intravascular disseminada. Nos pacientes ictéricos, portanto, o acompanhamento laboratorial desses parâmetros é fundamental.

Os pacientes com as formas não-ictéricas geralmente apresentam uma boa evolução, devendo apenas receber medicação sintomática e ficar sob observação.

PROFILAXIA E CONTROLE

O controle da febre amarela urbana se faz através do controle do *Aedes aegypti*, já o da febre amarela silvestre somente se consegue pela vacinação dos expostos. No Brasil, diante da ampla disseminação do *Aedes aegypti*, aventou-se a vacinação de toda a população, buscando reduzir o risco de urbanização da doença. Essa estratégia chegou a ser implementada a partir de 1999, mas a ocorrência de eventos adversos graves secundários ao uso da vacina (veja adiante) fez com que essa estratégia fosse eliminada.

A vacina contra a febre amarela foi a primeira vacina de vírus vivo atenuado a ser empregada em humanos. Introduzida em 1937, seu uso, principalmente no Brasil, em outros países da América do Sul e na África subsaariana, contabiliza-se em centenas de milhões de doses aplicadas. Somente no Brasil, desde 1937 e principalmente nos últimos anos, já foram aplicadas mais de 100 milhões de doses.

Apesar de ter sido desenvolvida há quase 70 anos, é uma vacina extremamente eficaz e bastante segura.

Foi produzida a partir da cepa 17D, obtida originalmente de um paciente com febre amarela no Senegal, em 1927; porém atualmente existem duas cepas sendo utilizadas mundialmente, a cepa 17DD e a cepa 17D-204. A primeira é disponibilizada em frascos de cinco e 50 doses da vacina liofilizada e é empregada em doses de 0,5 mL, após a reconstituição com solução salina. A aplicação é subcutânea, nunca em menores de seis meses. Em dose única, a validade do certificado internacional de vacinação é de dez anos, mas sabe-se que a proteção de uma única dose é de mais de 20 anos.

A eficácia da vacina é muito boa, sendo superior a 95%, não se conhecendo casos de falha vacinal com vacinas aplicadas sob condições recomendadas. Reações colaterais são comuns, principalmente dor local, mialgia, febre e cefaléia. Reações adversas eram tidas, até recentemente, como incomuns, havendo alguns raros casos de encefalite registrados na literatura internacional, particularmente em lactentes. Ainda que não recomendada, a vacinação na gravidez não apresenta problemas para o feto ou para a gestação. Da mesma maneira, a vacinação de pacientes infectados pelo HIV pode levar a complicações, não sendo recomendada. Não há contra-indicação ao uso simultâneo de outras vacinas, mesmo de vírus vivo.

Desde 1999, no entanto, diversos casos de óbito secundário à vacinação foram notificados e comprovados, parecendo ser uma resposta não usual do vacinado, ocorrendo a visceralização do vírus vacinal que leva a um quadro de febre amarela vacinal.

A recomendação atual do uso da vacina contra a febre amarela é de incluir a vacina na rotina para todas as crianças a partir dos seis meses de idade nas áreas consideradas endêmicas (ocorrência usual) ou de transição (ocorrência eventual) para febre amarela silvestre, assim como manter a população adulta vacinada. Nos demais locais, a vacina deve ser aplicada apenas em pessoas que se dirigem a locais de risco de aquisição da febre amarela silvestre.

O risco de urbanização da febre amarela pode ser reduzido mediante o controle da infestação pelo *Aedes aegypti*, já conduzido para o controle da dengue. Ainda que objeto de muita discussão, esse risco não é quantificável e, ainda que aparentemente eminente, parece ser reduzido se considerarmos o curto período de viremia da infecção humana. Não obstante, em 1999, durante um surto de febre amarela silvestre na região de Santa Cruz de la Sierra, Bolívia, teria ocorrido transmissão urbana.

BIBLIOGRAFIA

1. Adu FD, Omotade OO, Oyedele OI, Ikusika O, Odemuyiwa SO, Onoja AL. Field trial of combined yellow fever and measles vaccines among children in Nigeria. East Afr Med J 1996; 73:579-82.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2002. MMWR 2002; 51(RR17):1-10.
3. Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W. Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? Med Microbiol Immunol (Berl) 2002; 190:199-202.
4. Anon. Fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17D-derived yellow fever vaccination 1996-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(30): 643-5.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

5. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. Clin Lab Med 2002; 22:981-1020.
6. Boulos M, Segurado AA, Shiroma M. Severe yellow fever with 23-day survival. Trop Geogr Med 1988; 40:356-8.
7. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358:121-2.
8. Datasus. Informações de Saúde. Imunizações – Doses aplicadas. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/pni/dpnimap.htm [acessado em 24/08/2002].
9. Dennis LH, Reisberg BE, Crosbie J, Crozier D, Conrad ME. The original haemorrhagic fever: yellow fever. Br J Haematol 1969; 17:455-62.
10. Figueiredo LT. The Brazilian flaviviruses. Microbes Infect 2000; 2:1643-9.
11. Franco O. História da febre amarela no Brasil. Rev Bras Malariol Doenç Trop 1969; 21:315-520.
12. Ishak KG, Walker DH, Coetzer JA, Gardner JJ, Gorelkin L. Viral hemorrhagic fevers with hepatic involvement: pathologic aspects with clinical correlations. Prog Liver Dis 1982; 7:495-515.
13. Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. J Med Assoc Thai 2002; 85:131-4.
14. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. Am J Trop Med Hyg 1999; 60:1045-50.
15. Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, Le Cam N, Bentejac MC, Adamowicz L, Marie FN, Fritzell B. Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. J Biol Stand 1989; 17:9-15.
16. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, Cetron MS. GeoSentinel yellow fever working group. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. Emerg Infect Dis 2001; 7:945-51.
17. Ministério da Saúde. FUNASA. Imunizações. Calendário básico de imunizações 2001/2003. Disponível em: http://www.funasa.gov.br/imu/imu02.htm [acessado em 24/08/2002].
18. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clin Infect Dis 2002; 34:1369-78.
19. Monath TP. Yellow fever. *In*: Plotkin AS, Orenstein WA (eds.). Vaccines. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders 1999; p. 815-79.
20. Monath TP. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis 2001; 1:11-20.
21. Mutebi JP, Barrett AD. The epidemiology of yellow fever in Africa. Microbes Infect 2002; 4:1459-68.
22. Osinusi K, Akinkugbe FM, Akinwolere OA, Fabiyi A. Safety and efficacy of yellow fever vaccine in children less than one-year-old. West Afr J Med 1990; 9:200-3.
23. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. Bull World Health Organ 1981; 59:895-900.
24. Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. Vaccine 1999; 17:283-5.
25. Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, Yamamura AM, Vasconcelos PF, Oselka GW, Weckx LW, Salgado MF, Noale LF, Souza VA. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. Vaccine 1999; 17:1042-6.
26. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Cespedes J, Lora J, Peredo C, Pelegrino JL, Vorndam V, Boelaert M. Urbanization of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. Lancet 1999; 353:1558-62.
27. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, Monath TP, Rodigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MF, Santos CL, Papaiordanou PM, Alves VA, Andrade LD, Sato HK, Rosa ES, Froguas GB, Lacava E, Almeida LM, Cruz AC, Rocco IM, Santos RT, Oliva OF, Papaiordanou CM. Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; Jul 14; 358 (9276):91-7.
28. Vieira WT, Gayotto LC, de Lima CP, de Brito T. Histopathology of the human liver in yellow fever with special emphasis on the diagnostic role of the Councilman body. Histopathology 1983; 7:195-208.
29. World Health Organization. Division of Emerging and other Communicable Diseases Surveillance and Control. Global Programme for Vaccines and Immunization and Expanded Programme on Immunization. Yellow fever. Geneva World Health Organization, 1998. Disponível http://www.who.int/gpv-documents [acessado em 23/12/2002].
30. Xiao SY, Zhang H, Guzman H, Tesh RB. Experimental yellow fever virus infection in the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*). II. Pathology. J Infect Dis 2001; 183:1437-44.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

10 Hepatites Virais

10.1. Hepatites por Vírus (A, B, D)

Marcelo Simão Ferreira
Aércio Sebastião Borges

INTRODUÇÃO

As hepatites por vírus são causadas por cinco agentes, verdadeiramente hepatotrópicos: o vírus da hepatite A (VHA), da hepatite B (VHB), da hepatite C (VHC), da hepatite D (ou Δ-VHD) e da hepatite E (VHE). As hepatites A e E são doenças agudas, autolimitadas, de transmissão predominantemente fecal-oral; já as hepatites B, C e delta são enfermidades transmitidas por via parenteral, com potencial de evolução para a cronicidade. Indubitavelmente existem outros vírus, candidatos potenciais a serem acrescentados na atual lista de patógenos causadores de hepatite, tais como o vírus G (VHG), o TTV e o SEN-V, embora, até o momento, nenhum deles ainda possa ser considerado como tal. Diversas outras viroses causadas por vírus dos grupos herpes, arbovírus, togavírus, paramixovírus e outros, podem agredir o parênquima hepático dentro do contexto de um processo sistêmico, que pode comprometer diversos outros órgãos. Mesmo com todo o avanço tecnológico aplicado à virologia, sabe-se que em cerca de 5 a 30% dos pacientes com hepatite aguda ou crônica nenhum agente virótico tem sido identificado, sendo esses casos ainda considerados como portadores de hepatites não A–E ou hepatite criptogênica. A importância das hepatites virais dentro do contexto da saúde pública é indubitável. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 10% da população do planeta é portadora apenas dos vírus B e C (cerca de 600 milhões de pessoas!), particularmente nas zonas tropicais, menos desenvolvidas do globo. Mesmo nos países desenvolvidos, como nos Estados Unidos ou nos países europeus, esses agentes virais atingem milhões de pessoas, causando hepatite aguda e crônica, hepatite fulminante, cirrose hepática e hepatocarcinoma. Nos Estados Unidos, por exemplo, a causa mais comum de transplante hepático permanece sendo a cirrose pelo VHC. A Tabela 10.1.1 mostra algumas das características virológicas das hepatites causadas pelos vírus hepatotrópicos.

HEPATITE A

Etiologia

A etiologia viral da hepatite A foi estabelecida por Krugman *et al*. no final dos anos 1950, ao analisarem surtos de hepatites em crianças portadoras de deficiência mental, que freqüentavam o mesmo ambiente escolar, definindo, então, a transmissão fecal-oral do vírus. Cerca de 20 anos depois, em 1973, o agente foi identificado pela primeira vez, através da imunomicroscopia eletrônica, nas

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 10.1.1
Aspectos Virológicos e Clínicos das Hepatites Virais Humanas

	VHA	*VHB*	*VHC*	*VHD*	*VHE*
Genoma	RNA (fita simples)	DNA (fita dupla)	RNA (fita simples)	RNA (fita simples)	RNA (fita simples)
Família	Hepatoviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae (hapacivírus)	Deltaviridae	Caliciviridae
Tamanho	27 nm	42 nm	50-60 nm	35 nm	32 nm
Envelope	Não	Sim	Sim	Sim (AgHbs)	Não
Transmissão	Fecal-oral	Parenteral, sexual, vertical	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Fecal-oral
Incubação	15-45 dias	45-180 dias	2-12 semanas	21-45 dias	2-9 semanas
Icterícia	5-30%	10-20%	< 20%	Comum	Comum
Cronicidade	Não	Adultos: 5% Neonatos: 90%	85%	Co-infecção: 5% Superinfecção: 70 a 95%	Não
Sorologia (fase aguda)	IgM-anti VHA	HBSAg IgM–anti-Hbc	RNA–VHC Anti-HCV (tardio)	IgM anti-VHD	IgM anti-VHE
Tratamento	Sintomático	Fase crônica: IFα Lamivudina	IFα + rivavirina (fases aguda e crônica)	IFα (altas doses – fase crônica)	Sintomático
Profilaxia (imunização)	Vacina	Vacina	Nenhuma	Vacina (contra o VHB)	Nenhuma

fezes de pacientes com essa virose, e a doença pôde, então, ser reproduzida em animais de laboratório e, posteriormente, o vírus cultivado em células de primatas.

Originalmente considerado como pertencente ao grupo dos *Enterovirus* (enterovírus 72), este patógeno, de 27 nm de diâmetro e capsídeo icosaédrico, não envelopado, foi recentemente classificado no gênero *Hepatovirus*, da família *Picornaviridae* (*pico* = pequeno, *rna* = ácido ribonucléico). Consiste em um genoma de RNA linear, com hélice simples, com aproximadamente 7.478 bases que codificam uma proteína de 2.227 aminoácidos que, após clivagem, originará as proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3 e VP4) e não estruturais (2A-2D). Existe apenas um sorotipo do VHA, embora seja possível detectar, através de clonagem de seu genoma, pequenas variações, não mais do que 10%, na sua seqüência gênica, entre os isolados virais em diferentes partes do mundo. Em 1990, Jansen *et al*. compararam mais de 150 isolados do VHA através da AC-PCR (*antigen-capture polymerase chain reaction*), concluindo que todas as cepas humanas e símias podem ser agrupadas em sete genótipos com diversidade entre 15 e 25% em seu seqüenciamento genético.

O VHA pode ser isolado em cultura de células de primatas, em que apresenta pouco efeito citopático e, diferentemente de outros *Picornavirus*, como o poliovírus e o rinovírus humano, apresenta replicação lenta, somente sendo identificado após semanas a meses. Esse fato inviabiliza o uso do seu cultivo na prática clínica como método propedêutico.

Por não possuir envelope lipídico, resiste aos meios ácidos (pH = 3), facilitando sua transmissão oral, ao éter e aos detergentes não iônicos. O vírion maduro pode ser inativado em formol a 1:4.000, durante três dias a 37º C, em água clorada a 1:1.000.000, durante 30 minutos, pela irradiação ultravioleta, em autoclave a 120º C e 15 ppi durante 30 minutos e pelo calor de 100º C durante um minuto.

Epidemiologia

Com distribuição mundial, a hepatite A ocorre de forma esporádica ou epidêmica e apresenta incidência variável de acordo com a área geográfica. Sua prevalência encontra-se diretamente relacionada às condições socioeconômicas e de higiene da população avaliada. Em áreas urbanas, percentuais variáveis de 13% (Suécia) a 97% (Iugoslávia) da população adulta apresentam evidências sorológicas de infecção pregressa pelo VHA. Em países em desenvolvimento, 90% das crianças com menos de 10 anos de idade já foram expostas ao vírus, tendo a maioria apresentado a forma subclínica ou anictérica da doença.

Tem-se observado uma redução na incidência geral da hepatite A nos últimos anos, através de campanhas de educação sanitária e melhoria das condições de saneamento básico. Com isso, houve aumento do número de indivíduos adultos susceptíveis à infecção, tal como ocorre hoje em países desenvolvidos, como os EUA, onde a maioria dos casos acomete a faixa etária acima de 20 anos de idade, particularmente aqueles indivíduos com história de viagens para áreas endêmicas, homossexuais masculinos (através do contato oral-anal), usuários de drogas endovenosas e pelo contato interpessoal.

A principal via de transmissão do VHA é a fecal-oral, sendo o vírus excretado em altas concentrações nas fezes (> 10^8 partículas/mL), principalmente durante a última

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

semana do período de incubação e a primeira semana de doença clínica. Excreção prolongada por mais de duas semanas após o início dos sintomas pode ocorrer em cerca de 11% dos casos, e períodos ainda mais longos, como três meses, já foram demonstrados através da reação em cadeia da polimerase (PCR), porém com significado epidemiológico discutível. Uma vez excretado, o vírus pode permanecer viável por até 30 dias no meio ambiente, mesmo após ressecamento das fezes ou tratamento com formaldeído ou cloro. Em meio aquoso pode sobreviver de 12 semanas a dez meses.

A transmissão parenteral apresenta menor importância epidemiológica, uma vez que o período virêmico é curto, de sete a dez dias e a concentração viral sérica muito abaixo da concentração fecal. Estudos recentes, entretanto, têm demonstrado, através de técnicas moleculares, que a viremia pode ser mais longa, com duração de até oito semanas. A transmissão vertical, pelo contato sexual e através da saliva, não é verdadeiramente comprovada, embora já se tenha demonstrado partículas virais na saliva e na mucosa da orofaringe de chimpanzés 18 dias após inoculação experimental. Em uma grande proporção de casos (até 45%), a via de transmissão não é estabelecida, e é, provavelmente, relacionada ao contato com pessoas com infecção assintomática ou subclínica.

Patogenia

A transmissão do VHA ocorre predominantemente por via fecal-oral e o período de incubação varia de 15 a 45 dias, com média de 28 dias, sendo esse tempo inversamente proporcional à quantidade de inóculo. O VHA é, então, absorvido pelo trato gastrointestinal e transportado até o fígado, por mecanismos ainda pouco conhecidos, onde ocorrerá a replicação viral. Liga-se ao hepatócito através de receptores celulares em sua superfície e as proteínas virais são sintetizadas ao nível do citoplasma, não ocorrendo integração do genoma da célula hospedeira, sendo as partículas virais completas posteriormente transportadas do interior de vesículas até os canalículos biliares, e, gradativamente, excretadas com as fezes durante a fase inicial da infecção. Acredita-se que haja replicação viral em outros tecidos, uma vez que já se demonstrou partículas do VHA em células da mucosa duodenal e a presença de anticorpos IgA, contra antígenos virais, nas fezes.

Tanto em cultura celular quanto em modelos experimentais, o VHA não exerce efeito citopático direto, não se observando necrose importante dos hepatócitos infectados. O dano celular decorre principalmente da resposta imune celular mediada por células T. A inoculação endovenosa de altas cargas virais, em modelos experimentais, resulta em elevada concentração viral ao nível celular e discretas alterações nos testes de função hepática até por volta da terceira semana de infecção, quando se nota rápido aumento dos níveis enzimáticos, coincidindo com o surgimento de anticorpos anti-VHA. Linfócitos obtidos de pacientes na fase de convalescença da hepatite A demonstram citotoxicidade contra linhagem de células epidérmicas autólogas, infectadas pelo VHA, e clones de linfócitos T CD8+ têm atividade citotóxica contra fibroblastos infectados por esse vírus. Além disso, em material obtido por biópsia hepática de pacientes com hepatite A aguda, pode-se observar a presença desses linfócitos T específicos contra o VHA. Esses dados corroboram a idéia de que são células T CD8+ as grandes responsáveis pelo dano hepatocelular na hepatite A. Complexos imunes circulantes, contendo VHA e imunoglobulina IgM, são detectados na fase aguda da infecção e podem estar relacionados com as manifestações extra-hepáticas do VHA. Com relação à resposta imune humoral, os anticorpos IgM, IgG e IgA podem ser detectados precocemente por volta de dois dias após o início da doença.

Quadro Clínico

O quadro clínico da hepatite A pode se apresentar sob diversas modalidades: infecção assintomática, doença subclínica demonstrada apenas laboratorialmente, hepatite clínica ictérica ou anictérica e, menos freqüentemente, pode haver evolução para a forma fulminante, que ocorre em até 0,3% dos casos, com taxa de letalidade de 30 a 40%. Idosos e hepatopatas crônicos estão sob maior risco de desenvolver essa forma grave de hepatite A, que raramente ocorre na infância. A forma clássica da hepatite A ictérica em geral é de curta duração, e suas manifestações clínicas e laboratoriais resolvem-se em poucas semanas. A idade do paciente é o principal fator preditivo de severidade dos sinais e sintomas, sendo freqüentemente a infecção assintomática ou subclínica na faixa etária infantil e exuberante e arrastada no indivíduo adulto.

Os pacientes que desenvolvem doença sintomática geralmente referem uma fase prodrômica, que ocorre cerca de 28 dias após a exposição ao vírus (variável de 15 a 45 dias) e que se apresenta com sintomas inespecíficos, de curta duração, caracterizado por mialgias, anorexia e febre. Cefaléia, artralgias, dor abdominal com alteração do hábito intestinal, náuseas, vômitos e erupção cutânea transitória são manifestações também descritas nesse período. Raramente observa-se icterícia em crianças com menos de três anos de idade (< 5%); já entre quatro e seis anos esse sinal ocorre em cerca de 10%, e acima de seis anos surge em 40 a 50% dos casos. No adulto, a icterícia está presente em 70 a 80% dos pacientes, e o primeiro sinal clínico de sua presença é a colúria, seguida por acolia fecal, sendo sua duração média de duas a três semanas. Prurido, causado pela colestase, ocorre em menos de 50% dos casos, podendo ser intenso em alguns doentes e requerer tratamento específico. Manifestações atípicas tais como diarréia, tosse e artrite são mais comuns na faixa etária infantil. Dentre os sinais clínicos mais encontrados estão a hepatomegalia, que ocorre em cerca de 78% dos casos, e a icterícia. Esplenomegalia pode ser palpada em 5 a 15% dos pacientes e mais raramente adenomegalia, em cerca de 4%. Após três ou quatro semanas do início da sintomatologia ocorre remissão clínica e laboratorial completa, na grande maioria dos casos. Astenia e depressão, porém, podem persistir por um período mais prolongado de até alguns meses após resolução clínica, caracterizando a chamada "síndrome pós-hepatite". Estigmas periféricos de doença hepática, como *spiders*, eritema palmar e ascite, são excepcionais na hepatite A e não são marcadores prognósticos.

As complicações da hepatite pelo VHA são raras. Em uma série de 59 pacientes observados por autores chineses, 11,9% apresentaram recaída. Os sintomas e sinais

recidivaram, acompanhados de novo aumento dos níveis das aminotransferases, quatro a sete semanas após melhora clínica e laboratorial inicial. Nessa mesma série, colestase prolongada de duração entre 12 e 16 semanas, com níveis séricos de bilirrubinas entre 8 a 38 mg/dl, foi observada em 7% dos pacientes, acompanhada de prurido intenso, astenia e perda de peso. Períodos mais arrastados de colestase com duração de até 15 meses já foram descritos. A biópsia hepática nesses casos evidenciou hepatite em resolução em alguns ou hepatite "crônica" (> seis meses) em outros, mas com remissão completa após cinco a 12 meses de acompanhamento. Não há casos documentados de hepatite crônica não resolvida ou de cirrose atribuída ao VHA.

Insuficiência hepática aguda fulminante ou hepatite fulminante é a complicação mais grave da hepatite A. Caracteriza-se por icterícia intensa e deterioração progressiva da função hepática, além do surgimento de encefalopatia, distúrbios da coagulação e coma. Embora evento raro, como já referido, apresenta elevada taxa de letalidade. Nos EUA estima-se que 8% dos 2.000 casos/ano de hepatite fulminante são atribuídos à hepatite A. Em Shanghai, durante epidemia descrita em 1988, das 47 mortes, 25 foram atribuídas à hepatite A fulminante; 15 ocorreram em pacientes com doença hepática crônica e os outros dez faleceram de causas não associadas ao fígado.

Manifestações extra-hepáticas podem estar presentes e incluem envolvimento cardíaco, com miocardite (com bradicardia, prolongamento do seguimento P-R e depressão da onda T ao ECG), pancreatite aguda, nefrite intersticial, encefalite pós-viral, síndrome de Guillain-Barré, anemia hemolítica, agranulocitose, plaquetopenia ou pancitopenia, vasculite e crioglobulinemia, que felizmente são de ocorrência rara nessa virose.

Ao contrário da infecção pelo vírus da hepatite E, não há diferença na apresentação e evolução clínicas da hepatite A em mulheres grávidas, não tendo sido observado casos de transmissão fetal. Da mesma forma, o curso clínico não parece se alterar em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Entretanto, têm-se descrito casos de hepatite A com apresentação mais grave em pacientes previamente infectados pelo vírus C, inclusive com casos de hepatite fulminante.

Diagnóstico

Os testes utilizados para avaliação da função hepática são sensíveis para documentar o dano hepatocelular, mas não são específicos da hepatite A que, clinicamente, também é indistinguível das outras causas de hepatites virais. Linfocitose moderada com linfócitos atípicos pode ser observada no hemograma desses pacientes. Freqüentemente as aminotransferases encontram-se bastante elevadas, com níveis em geral superiores a 1.000 UI/mL; comumente, os valores de ALT superam os de AST.

O diagnóstico da hepatite A aguda é firmado basicamente pela sorologia, através do encontro de anticorpos IgM anti-VHA, detectados em quase 100% dos casos já no início da sintomatologia. Persiste por até seis meses, e em cerca de 25% dos pacientes por até 12 meses. O anti-VHA IgG permanece positivo por toda vida e confere imunidade duradoura (Fig. 10.1.1). A pesquisa do vírus nas fezes e em cultura de células não é utilizada como propedêutica

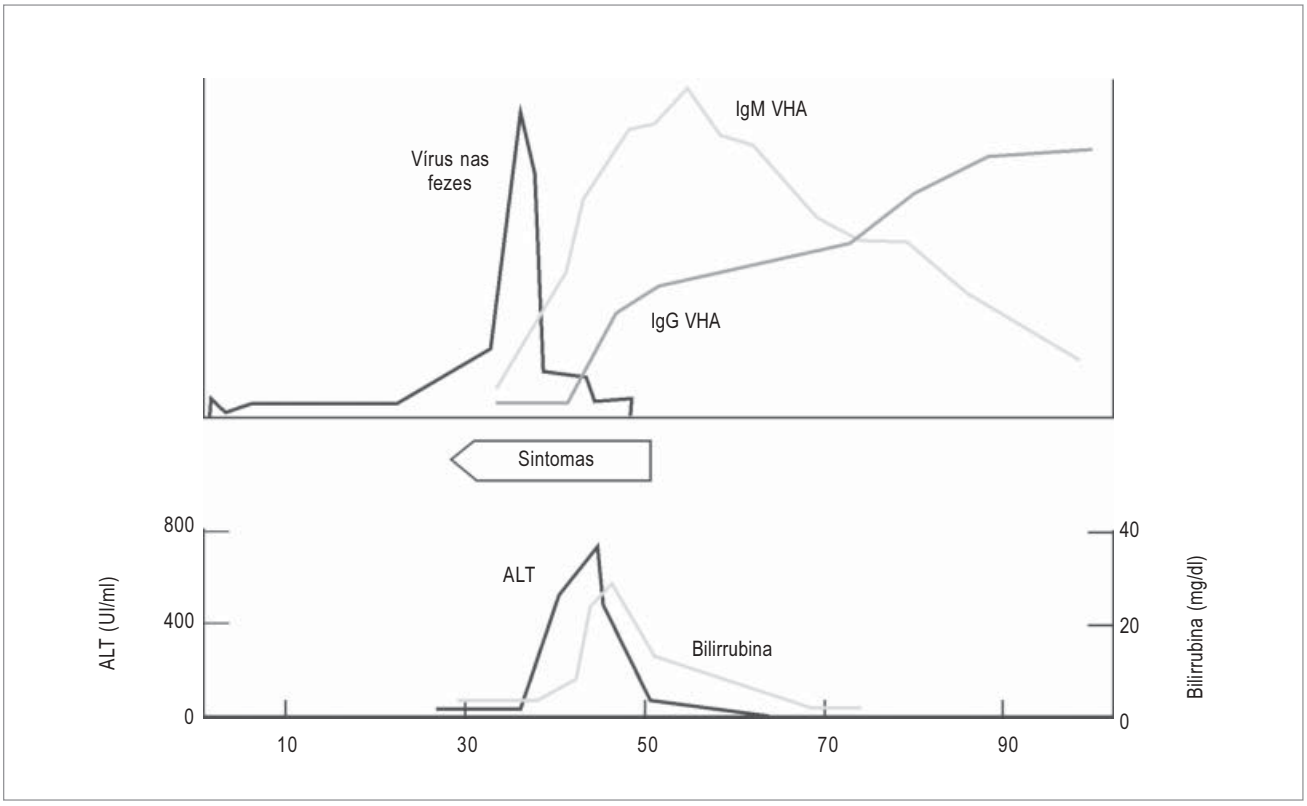


Fig. 10.1.1 – *O curso da hepatite aguda A.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

laboratorial na prática clínica. Através da PCR, pode-se detectar o RNA viral desde duas semanas antes do pico sérico da ALT até 391 dias (média de 95 dias) após, de acordo com estudos mais recentes. Antígenos virais podem ser detectados no tecido hepático por imunofluorescência, imuno-histoquímica e PCR, porém a biópsia hepática raramente é indicada no curso da hepatite pelo VHA.

Profilaxia

Medidas de higiene e saneamento básico são as principais recomendações para prevenção da hepatite A. Imunoprofilaxia ativa com vacina contendo VHA inativado confere proteção em mais de 95% dos casos após esquema de duas doses oferecidas nos tempos zero e seis ou 12 meses, aplicadas por via intramuscular. Anticorpos IgG podem ser detectados em aproximadamente 90% dos indivíduos após 30 dias da primeira dose. A imunidade dura por pelo menos dez anos e o principal efeito adverso é a dor no local de aplicação. Cefaléia, febre e mialgias são sintomas referidos em menos de 10% dos casos, e efeitos colaterais graves como reação anafilática e síndrome de Guillain-Barré já foram descritos e são extremamente raros. Recomenda-se a vacinação para determinados grupos de risco tais como: crianças acima de dois anos de idade em áreas endêmicas; viajantes para áreas de alta prevalência; trabalhadores de creches, laboratórios e profissionais de saúde ligados a neonatologia; homossexuais ou bissexuais masculinos; usuários de drogas endovenosas; receptores regulares de hemoderivados e hepatopatas crônicos.

A imunização passiva com soro humano contendo imunoglobulina G anti-VHA confere proteção temporária, por até seis meses após aplicação, e é indicada como profilaxia pré e pós-exposição, devendo ser utilizada, nesse último caso, para indivíduos com menos de duas semanas de contato. A profilaxia pré-exposição é recomendada para contatos de casos de hepatite A, crianças e/ou outros indivíduos institucionalizados, bem como profissionais de creches, berçários e UTI neonatal, onde ocorreram casos de hepatite A, e também para indivíduos com viagens rápidas para áreas endêmicas. Sua aplicação na prática clínica tem se tornado cada vez mais restrita, uma vez que dispomos de vacinas altamente eficazes.

Tratamento

Não há tratamento específico. Para os casos de hepatite colestática grave tem-se recomendado o uso de corticoterapia por um curto período de tempo, com prednisona, na dose de 30 mg/dia, ocorrendo melhora rápida dos sintomas da colestase além de redução considerável dos níveis séricos de bilirrubinas. O transplante hepático é recomendado para casos selecionados de insuficiência hepática fulminante.

HEPATITE B

A hepatite B continua sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo. Cerca de 350 milhões de pessoas, ou seja, 5% da população do planeta, são portadoras do vírus VHB. A maioria dos indivíduos infectados concentra-se em determinadas áreas geográficas, tais como o Sudeste Asiático, a África Central e a região Amazônica, onde a prevalência de marcadores sorológicos do VHB varia de 10 a 95%. Um elevado percentual de pessoas que portam cronicamente esse agente não apresenta doença hepática ativa (portadores sãos), mas a infecção persistente pode resultar também em cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Durante as últimas décadas, estudos clínicos e experimentais expandiram os conhecimentos sobre a hepatite B e seus diferentes aspectos e, hoje, dispõe-se de sofisticadas técnicas para o seu diagnóstico e de drogas eficazes para o seu tratamento. A aplicação da biologia molecular permitiu também notáveis avanços no conhecimento do próprio VHB e na demonstração da sua importância como agente etiológico de hepatopatias crônicas e do hepatocarcinoma. A imunização ativa utilizando as modernas vacinas recombinantes constitui, na atualidade, a arma mais importante no combate a essa virose.

Etiologia

Pertencente à família *Hepadnaviridae*, o VHB, de 42 nm de diâmetro e DNA circular de dupla hélice, é constituído por um envoltório lipídico e por um *core*, ou núcleo central. Seu genoma, composto de 3.200 nucleotídeos, possui quatro regiões principais denominadas S, P, C e X, abertas para leitura (*open reading frames*). O gene S, que é dividido em três sítios de iniciação, codifica as proteínas de superfície: P25 ou S, proteína predominante, de cadeia curta e que representa o antígeno de superfície do VHB-AgHBs; p33 ou pré-S2, de cadeia média; e a p39 ou pré-S1, de cadeia longa. As regiões pré-S1 e pré-S2 induzem a produção de anticorpos neutralizantes e a pré-S1 é responsável pela ligação do VHB a um receptor específico na membrana dos hepatócitos, através da formação de pontes de ligação. O gene P codifica a DNA-polimerase, enzima com função de transcriptase reversa que permite a produção de DNA a partir de RNA precursor, sendo, portanto, responsável pela replicação viral. O gene C codifica a proteína do nucleocapsídio, que é composta pela fração *core* (AgHbc), não secretada, e a fração *pré-core* (AgHbe), marcador indireto de replicação viral e infectividade. Ambas as frações induzem à produção de anticorpos específicos (anti-AgHbc e anti-AgHbe). O gene X codifica a produção de uma proteína reguladora de replicação viral, a proteína X (AgHbx), também implicada na indução do hepatocarcinoma pelo VHB. O AgHbs possui, pelo menos, cinco determinantes antigênicos denominados *a*, *d*, *y*, *w* e *r*, que definem, através de suas combinações, oito subtipos virais, sendo o *adw*, *adr* e *ayr* os mais encontrados.

Ocorrida a ligação viral à membrana da célula hepática, seu genoma é lançado no citoplasma, onde perde seu envoltório e o DNA é, então, transportado ao núcleo do hepatócito. Aí chegando, sofre ação do DNA-polimerase, perde sua disposição original, servindo, então, de molde para síntese de RNAs pré-genômicos. No núcleo são sintetizados o DNA viral, as enzimas de replicação, o AgHbc e o AgHbe, enquanto no citoplasma são formados os componentes do envelope, ou seja, o AgHbs, e as frações pré-S1 e pré-S2. No organismo humano são produzidas cerca de 10^{11}-10^{12} partículas virais por dia e 10^{9} hepatócitos infectados são destruídos diariamente, na dependência da resposta imune do hospedeiro.

Epidemiologia

Com distribuição mundial e taxa de prevalência variável, na dependência da região estudada, estima-se que existam mais de 300 milhões de pessoas infectadas pelo VHB no mundo. No Sudeste da Ásia, China, África Tropical, Bacia Amazônica e Oriente Médio encontram-se as maiores taxas de prevalência (8 a 20%), e, nessas áreas, a transmissão vertical ou horizontal entre familiares assume grande importância epidemiológica. Na América do Sul, a positividade para o AgHbs varia de 0,5 a 1,2% no Chile, Argentina, Uruguai e Sul do Brasil, até 15% na Amazônia Brasileira (Fig. 10.1.2).

O VHB encontra-se presente em altas concentrações no sangue e secreções serosas e em quantidades menores no fluido vaginal, sêmen e saliva, podendo ser transmitido através de diversas formas, tais como: a. exposição perinatal (durante o parto, pelo sangue ou líquido amniótico, canal vaginal, amamentação e, menos freqüentemente, pela via transplacentária); b. exposição sexual e a sangue ou derivados; c. através de seringas compartilhadas por usuários de drogas ilícitas endovenosas; d. transplante de órgãos ou tecidos e acidentes ocupacionais com agulhas ou instrumentos cortantes contaminados com material biológico infectado. O rigoroso controle realizado nos bancos de sangue praticamente eliminou a transmissão transfusional em algumas áreas geográficas e, na atualidade, a aquisição parenteral ocorre, com poucas exceções, apenas em viciados em drogas injetáveis, acidentes ocupacionais com agulhas contaminadas ou, mais raramente, através de acupuntura e tatuagens. Portanto, profissionais de saúde, hemodialisados, prostitutas, hemofílicos, toxicômanos e deficientes mentais são considerados de alto risco para aquisição do VHB. A infecção também se mostra altamente prevalente em familiares de portadores crônicos do VHB e em tribos indígenas da Região Amazônica.

História Natural

Admite-se que a infecção aguda pelo VHB evolui para cura em 90 a 95% dos casos e para o estado de portador crônico nos restantes 5 a 10%. Metade desses portadores não apresenta doença hepática (portadores sãos), mas a outra metade mostra sinais de atividade inflamatória no fígado, de variada intensidade, podendo desenvolver cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma nas fases mais tardias da enfermidade. Nos recém-nascidos de mães portadoras do VHB, a cronicidade da infecção é a regra e cerca de 98% das crianças persistem com marcadores sorológicos de infecção ativa durante várias décadas da vida.

Nos pacientes com hepatite crônica B (definida sorologicamente pela persistência do antígeno de superfície – AgHbs – por mais de seis meses) pode-se observar, durante sua longa evolução, duas fases bem distintas e de duração variável; na primeira, em geral, correspondendo a períodos mais precoces da doença, o VHB demonstra intensa replicação, comprovada pela presença no soro do AgHbs, do antígeno e (AgHbe), do próprio DNA viral, detectado por técnica de PCR, além dos anticorpos contra o *core* viral (anti-HBc) da classe IgG e, ocasionalmente, da classe IgM. A biópsia hepática nesses pacientes demonstra atividade inflamatória, portal e periportal, que pode variar de leve a intensa, na dependência do grau imunitário do indivíduo. O VHB, nessa fase, ainda não se encontra integrado ao genoma do hepatócito, existindo sob forma episomal. A expressão de antígenos virais na superfície do hepatócito é abundante, facilitando a ação de linfócitos T citotóxicos. Esse período pode persistir por vários anos. Ao longo do tempo, entretanto, esses pacientes tendem a se tornar positivos para o anti-Hbe (10 a 20% ao ano), indicando que o grau de replicação reduziu, trazendo como conseqüência a diminuição da reação inflamatória no fígado. Vale salientar, contudo, que a replicação viral não se encontra totalmente abolida, uma vez que técnicas mais sensíveis (PCR) podem comprovar a presença do DNA viral no soro e tecido hepático. Infelizmente, a soroconversão Hbe/anti-Hbe ocorre em fases avançadas da hepatopatia crônica em um substancial número de doentes, e os benefícios que dela advêm pouco alteram o prognóstico desses indivíduos. A soroconversão Hbe/anti-Hbe é, em geral, precedida por elevação abrupta das aminotransferases e exacerbação dos fenômenos histológicos de inflamação indicando que está havendo clareamento imune das partículas virais no fígado. Esse fenômeno pode adquirir caráter fulminante em alguns casos. É possível que essa soroconversão se antecipe com o emprego de drogas, tais como interferon e lamivudina, trazendo benefícios aos pacientes, antes que a doença evolua para cirrose hepática.

Nesse período de brusca elevação das aminotransferases, torna-se necessário afastar a possibilidade de que outros agentes (drogas, vírus delta, A, C) possam estar exarcerbando as lesões inflamatórias preexistentes no fígado.

Após a soroconversão, podem surgir fenômenos de reativação, caracterizados pelo reaparecimento dos marcadores de replicação e exacerbação das atividades bioquímica e histológica. Essa reativação pode ocorrer de forma espontânea ou após o emprego de drogas imunossupressoras (corticóides, quimioterápicos, antineoplásicos etc.), podendo adquirir caráter fulminante em alguns casos. Diversos fatores podem modificar a história natural da infecção pelo VHB. Co-infecções com outros vírus, como o HIV, VHC e VHD, alcoolismo crônico, uso concomitante de drogas hepatotóxicas e imunossupressão são condições que podem alterar o curso clínico da doença e/ou exacerbar a replicação do VHB. Nos estados de imunossupressão, por exemplo, apesar do aumento da carga viral do hospedeiro, observa-se uma menor agressão do sistema imune aos hepatócitos infectados pelo vírus, resultando em níveis de aminotransferases séricos pouco expressivos e ausência de inflamação e fibrose à biópsia hepática; também o percentual de portadores crônicos do vírus se torna maior após a infecção primária pelo VHB, devido à incapacidade desses indivíduos com déficit imunitário em clarear esse patógeno. Em determinadas regiões do mundo, como a do Mediterrâneo, cepas mutantes do VHB podem infectar um percentual elevado dos portadores. A mutação mais conhecida é a que ocorre no segmento pré-*core* do genoma viral, gerando um códon que indica parada de transcrição (*stop codon*). Nessa situação, o AgHbe não é mais produzido, embora a replicação viral continue inalterada. A infecção humana por essa mutação parece associar-se a formas graves de hepatopatias, inclusive fulminantes.

A cirrose hepática instala-se progressivamente na hepatite B, muitas vezes de forma oligo ou assintomática; a re-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

plicação pode estar presente nessa fase, embora seja mais freqüente o encontro do anti-AgHbe; períodos de exacerbação da doença nesses pacientes podem deteriorar substancialmente a função hepática remanescente. O risco de aparecimento do hepatocarcinoma é grande e os pacientes devem submeter-se a um protocolo de vigilância a cada três ou quatro meses, com dosagem da alfafetoproteína sérica e realização de ultra-sonografia de alta resolução, objetivando detectar precocemente a presença de lesões neoplásicas de pequeno tamanho (< 2 cm), passíveis de tratamento cirúrgico ou por alcoolização. Há evidências de que a terapia antiviral com interferon pode prevenir o surgimento do hepatocarcinoma em pacientes com cirrose pelo VHB.

Quadro Clínico

O VHB pode causar doença hepática aguda e crônica. Aqui, como na hepatite A, o quadro clínico é variável, podendo ocorrer infecção assintomática ou subclínica, que representa a maioria dos casos, hepatite ictérica propriamente dita, que ocorre em cerca de 20% dos pacientes, e, mais raramente, hepatite fulminante. Os pacientes sintomáticos, após um período de incubação que dura em média 75 dias (45 a 180 dias), desenvolvem manifestações clínicas inespecíficas, correspondendo ao chamado período prodrômico. Astenia, mal-estar geral, náuseas, vômitos, dor abdominal, intolerância alimentar, exantema, artralgias e artrites podem ser relatados. Febre e diarréia aparecem com menor freqüência do que na hepatite A. Manifestações associadas a vasculite sistêmica ou a deposição de imunocomplexos, com comprometimento renal, podem ocorrer; também pericardite, pleurite, meningoencefalite, polineuropatia e síndrome de Guillain-Barré podem, excepcionalmente, acompanhar os quadros de hepatite B aguda. O surgimento da icterícia, que ocorre em torno de 20 a 30% dos adultos e adolescentes, é seguido de resolução das manifestações prodrômicas e dura cerca de 20 dias. Acolia, colúria e prurido podem acompanhar a fase ictérica. Hepatomegalia dolorosa é o achado mais comum do exame físico abdominal, e esplenomegalia ocorre em menos de 20% dos casos. Formas crônicas da doença são freqüentemente assintomáticas, sendo detectadas em exames rotineiros ou durante doações de sangue. Essa virose, de curso prolongado, é caracterizada por uma série de exacerbações e remissões; as exacerbações são o resultado da resposta imune de linfócitos T citotóxicos contra antígenos do VHB contidos nos hepatócitos. A soroconversão AgHbe/anti-Hbe, que pode eventualmente ocorrer em alguns desses episódios, é um acontecimento importante na história natural da doença, porque, em geral, esse episódio é seguido de remissão clínica, bioquímica e histológica e de um bom prognóstico. Os pacientes que apresentam níveis de aminotransferases mais elevados ($\geq 5 \times$ VLN) possuem uma resposta imune contra o VHB mais rigorosa e, portanto, têm uma maior chance de soroconversão espontânea durante a evolução da enfermidade. A freqüência, a magnitude e a duração dos períodos de exacerbação da hepatite são determinantes para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. Nos pacientes cirróticos, surtos repetidos e intensos de exacerbação podem levar a descompensação da doença. Obviamente, o clareamento do vírus ou a redução na replicação viral constitui a chave para prevenir a progressão da doença. Em doentes cirróticos, aparecimento de queda progressiva do estado geral, perda de peso, icterícia, dor abdominal e febre sugerem o aparecimento de hepatocarcinoma.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais Inespecíficos

Tais achados são semelhantes aos encontrados nas outras formas de hepatites virais agudas. Observa-se elevação das aminotransferases, com níveis acima de 500 UI/L e, em geral, ALT predominando sobre AST; a hiperbilirrubinemia é moderada (5 a 10 mg/dL), principalmente à custa da fração direta. Prolongamento do tempo de protrombina e queda abrupta nos níveis das aminotransferases podem indicar evolução para as formas mais graves, inclusive para a hepatite fulminante. O hemograma pode revelar, na fase aguda, linfocitose com linfócitos atípicos. Nas formas graves pode ocorrer leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda. Elevações da fosfatase alcalina e da gama-glutamiltranspeptidase ocorrem nas formas colestáticas da doença.

Diagnóstico Sorológico

O diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se por meio de técnicas sorológicas. Tais técnicas revelam-se fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também se mostram muito úteis no seguimento da infecção viral, na avaliação do estado clínico do paciente e na monitorização da terapêutica específica. As importantes descobertas realizadas nas áreas da virologia e da biologia molecular desses vírus, nos últimos anos, foram progressivamente sendo incorporadas à rotina diária dos laboratórios, permitindo aos médicos acesso às modernas técnicas capazes de avaliar a carga viral presente no indivíduo, o índice de replicação do agente infeccioso e a eficácia de novas medicações utilizadas no tratamento dessa virose.

Hepatite Aguda

A fase aguda da hepatite B caracteriza-se por intensa replicação viral, que ocorre tanto nas fases assintomática, anictérica da doença, quanto nas ictéricas e sintomáticas. O período de incubação varia de dois a seis meses. Cerca de seis semanas após a contaminação, o AgHbs já se encontra presente no soro, podendo permanecer positivo nos casos agudos por até 180 dias, quando então desaparece e dá lugar ao surgimento do anticorpo anti-HBs, algumas semanas ou meses depois, período esse denominado de janela imunológica. O surgimento do anticorpo anti-HBs indica sempre resolução do processo, conferindo imunidade duradoura à infecção pelo VHB. Cerca de 5 a 10% dos pacientes persistem com AgHbs no soro além de seis meses, tornando-se, portanto, portadores crônicos do vírus.

Um estudo recente realizado no Japão demonstrou em um número pequeno de casos de hepatite aguda pelo VHB (14 casos), seguidos, após a cura, por um período de dois a 9,5 anos, que a despeito da presença do anti-Hbs (12/14 casos), alguns doentes permaneceram com o DNA-VHB

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

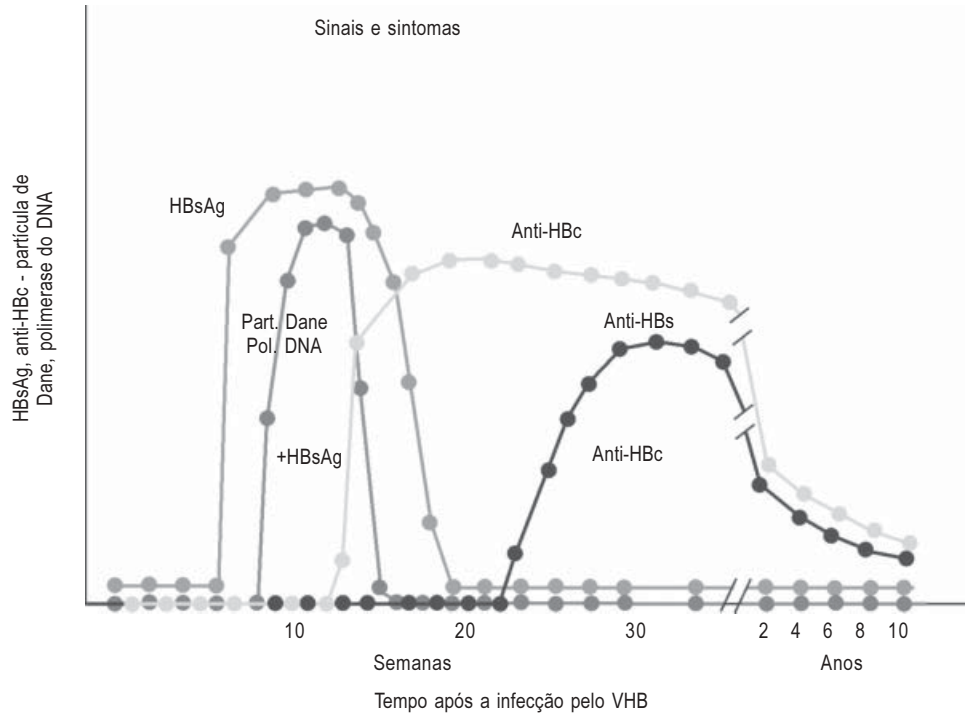


Fig. 10.1.3 – *Os marcadores da hepatite B no sangue dos indivíduos com a infecção primária típica (positivos para AgHbs) pelo vírus da hepatite B.*

presente no soro em baixos títulos (nove anos após o episódio agudo!) e também no tecido hepático obtido por biópsia (nove casos), além de documentarem nesse material inflamação parenquimatosa leve e fibrose (oito casos). Nos casos biopsiados, pôde-se também comprovar a presença no núcleo dos hepatócitos, dos minicírculos de DNA covalentemente fechados, responsáveis pela persistência do vírus nos hepatócitos. Esse estudo comprova que a cura completa da virose, com erradicação do vírus B, pode não ocorrer em grande número de indivíduos infectados, mesmo após o desenvolvimento do anti-Hbs.

Durante o período de incubação detectam-se, poucos dias após o surgimento do AgHbs, anticorpos dirigidos contra o AgHbc (antígeno *core*); inicialmente surge a fração IgM (anti-HbcIgM), marcador considerado diagnóstico para a fase aguda da hepatite B, embora esteja presente também em alguns indivíduos com forma crônica da doença, particularmente nos períodos de reativação. O anticorpo anti-HbcIgG também está presente na vigência de infecção aguda, quando aumenta progressivamente seus títulos no soro, permanecendo positivo em valores mais baixos na maioria dos indivíduos pelo resto da vida, mesmo após a cura da virose. O anti-HbcIgG constitui o marcador clínico e epidemiológico mais importante da infecção pelo VHB. Detecta-se o antígeno Hbe (AgHbe) na fase inicial da infecção, pouco antes do surgimento do quadro clínico da doença aguda. Constitui um marcador indicativo de alta replicação viral. Sua duração nessa fase revela-se efêmera, desaparecendo em poucas semanas, dando lugar ao aparecimento do anti-Hbe. Sua persistência, além de três meses no soro, pode indicar evolução para a cronicidade (Fig. 10.1.3). Embora obviamente estejam presentes na vigência da fase aguda, o DNA do VHB e a atividade da DNA polimerase não são marcadores utilizados nessa fase. A detecção do AgHbs, anti-Hbc (IgM e IgG) e AgHbe/anti-Hbe faz-se, na atualidade, utilizando-se técnicas imunoenzimáticas (ELISA) e, mais raramente, radioimunoensaio. Detecta-se o DNA viral por PCR, e a atividade da DNA polimerase através da incorporação de ATP marcado com 3H.

Hepatite Fulminante

Nas formas graves, fulminantes, da hepatite B, o AgHbs desaparece rapidamente, em geral, dentro de quatro semanas após o surgimento do quadro clínico. Nessa modalidade da doença, o diagnóstico baseia-se no encontro de anti-HbcIgM, que indica infecção aguda pelo VHB; o DNA viral mostra-se sempre presente na fase inicial do processo e deve ser solicitado rotineiramente nesses doentes. Se o indivíduo sobrevive ou é submetido ao transplante hepático, o anti-Hbs pode surgir precocemente, denotando resolução da virose.

Hepatite Crônica

O perfil sorológico na hepatite crônica B já foi mostrado na história natural do VHB. Nesses casos torna-se necessário documentar se está ocorrendo ou não replicação viral, ou seja, o indivíduo será AgHbe positivo com DNA-VHB presente no soro em caso de replicação ativa ou, por

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

outro lado, se não houver replicação, anti-Hbe positivo com pesquisa de DNA-VHB negativa. A presença de anti-Hbe e do DNA-VHB indica infecção pela mutante pré-*core* do vírus e tem grande importância na abordagem terapêutica, uma vez que a resposta ao interferon nesses casos não é satisfatória (Fig. 10.1.4). Co-infecções com outros vírus podem ser documentadas sorologicamente. Na associação com o vírus delta, o antidelta (anti-HD) total encontra-se presente, conjuntamente com o RNA do vírus, detectado por PCR. Na co-infecção com o vírus C, o anti-VHC (ELISA de 3.ª geração) é o exame de triagem, sendo a infecção confirmada pelo *immunoblot* (RIBA) ou PCR, com detecção do RNA do VHC. A biópsia hepática encontra a sua indicação na avaliação dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB. Nela pode-se graduar a magnitude do processo inflamatório e da fibrose e, ainda, através de técnicas de imuno-histoquímica, documentar a presença dos antígenos S e *core* do VHB no tecido. Também na co-infecção pelo vírus delta, a imuno-histoquímica pode revelar o antígeno da hepatite delta (AgHD) no núcleo dos hepatócitos.

Infecção Oculta pelo VHB

A infecção oculta pelo VHB é caracterizada pela presença da infecção por esse vírus com o AgHbs indetectável. Os níveis do VHB no soro, detectados por técnicas moleculares (PCR), são baixos, usualmente menores que 104/mL. Essa técnica de detecção requer uma elevada sensibilidade. A prevalência dessa modalidade de infecção pelo VHB ainda é desconhecida e suas implicações clínicas envolvem diferentes aspectos. Os mecanismos implicados no seu desenvolvimento são obscuros, embora várias hipóteses tenham sido formuladas para explicar sua ocorrência. Entre elas, vale a pena destacar a ocorrência de mutações na seqüência do DNA-VHB, a integração do DNA viral nos cromossomos humanos, a formação de imunocomplexos e a interferência de outras viroses. Obviamente existe risco potencial de transmissão através de transfusão de sangue, hemodiálise, transplante de órgãos ou relação sexual. Muitos desses doentes apresentam doença hepática crônica que pode evoluir para a cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. É importante destacar que alguns indivíduos apresentam anti-Hbc positivo no soro isoladamente, fato que corrobora a necessidade de avaliação, através da PCR, de todo indivíduo portador desse marcador sérico, de forma isolada.

Cirrose Hepática

Na cirrose pelo VHB pode haver ou não evidências de replicação viral. A presença do AgHbe e do DNA-VHB deve ser utilizada para distinguir as duas formas. Nos casos com replicação, a atividade necroinflamatória revela-se maior e pode levar mais rapidamente à descompensação da doença. Como já mencionado, a maioria dos doentes cirróticos exibe a presença de anti-Hbe. A infecção pela mutante pré-*core* parece condicionar a uma evolução mais rápida para cirrose hepática e portanto deve ser detectada precocemente.

Hepatocarcinoma

Nos hepatocarcinomas relacionados ao VHB, o AgHbs e o anti-Hbc encontram-se, em geral, presentes no soro,

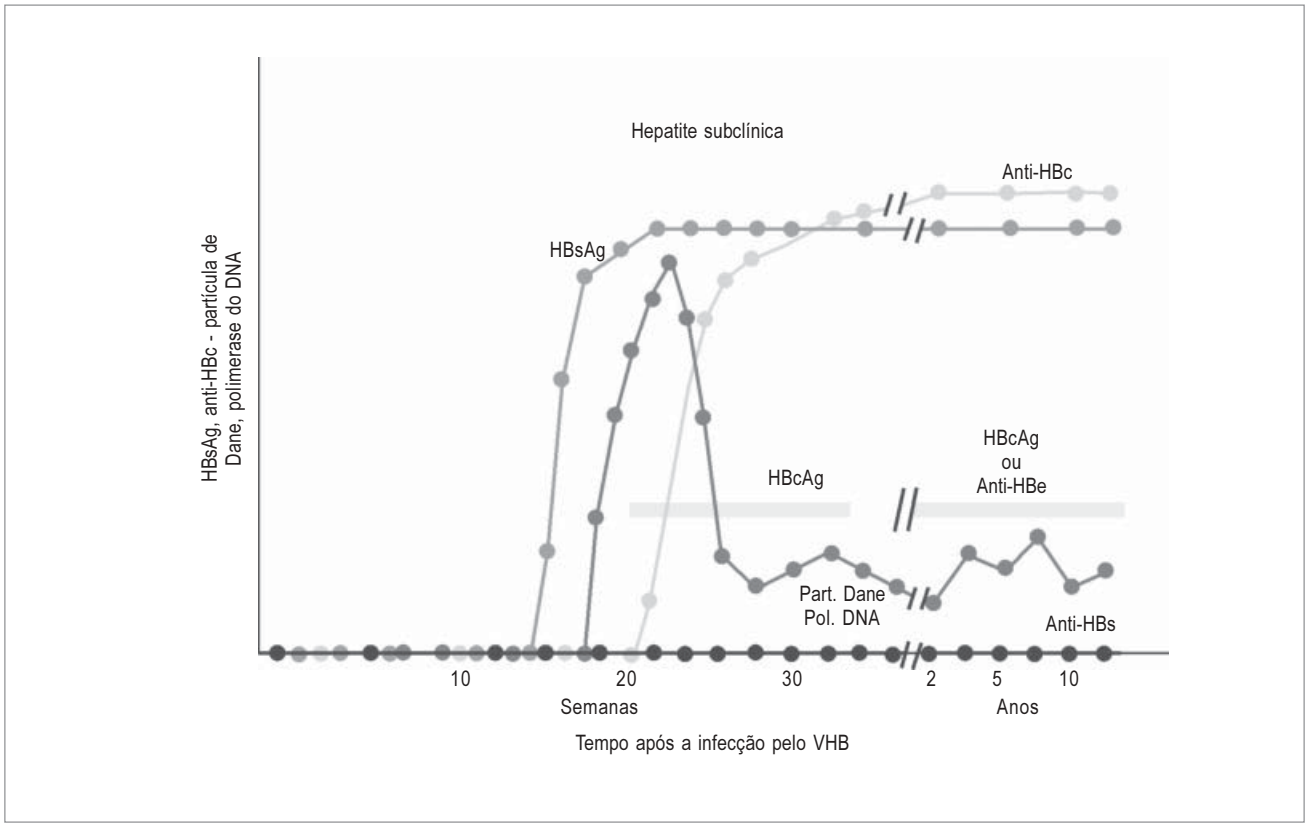


Fig. 10.1.4 – *Os marcadores da hepatite B no sangue dos indivíduos com a infecção pelo vírus da hepatite B que se torna persistente.*

embora em alguns pacientes o AgHbs sérico possa estar ausente ou em baixos títulos, porém, mantendo-se a positividade do anti-Hbc. A integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira parece ser o evento inicial que induz alterações celulares, gerando processos mutagênicos e carcinogênicos. As seqüências do DNA do VHB podem ser identificadas por PCR em tecidos tumorais de pacientes AgHbs negativos, mas com anti-Hbc, e mesmo anti-Hbs, séricos positivos.

Portador Crônico Assintomático do VHB

Portadores sãos do VHB mostram, em geral, a presença do AgHbs no soro por mais de seis meses e dosagens das aminotransferases séricas persistentemente normais. Em geral, não há sintomas ou sinais relacionados à infecção crônica. Os marcadores de replicação podem estar presentes, embora a maioria dos casos seja AgHbe negativo e anti-Hbe positivo. Quando biopsiados, a histologia hepática não revela sinais de atividade inflamatória. Não há indicação de terapia antiviral para esses pacientes, pois raramente apresentam resposta às medicações (<10%), devido a imunotolerância secundária à exposição precoce ao vírus.

Terapia

Nenhuma forma de tratamento específico encontra-se indicada nas formas agudas sintomáticas da hepatite B. Como já referido, cerca de 95% dos pacientes evoluem para a cura espontânea da infecção com aparecimento de anticorpos anti-Hbs, indicando resolução do processo. Aproximadamente dois a três pacientes por 100 infectados desenvolvem hepatite fulminante e subfulminante, formas com elevada letalidade (> 80%) e que precisam ser tratadas em unidades de terapia intensiva, devido às múltiplas complicações decorrentes da insuficiência hepática aguda. A forma de tratamento mais adequada para esses pacientes é através do transplante hepático. A sobrevida após cinco anos de transplante encontra-se em torno de 80%. A recorrência da infecção, nesses casos, revela-se improvável, uma vez que a replicação cessa rapidamente, inclusive com desaparecimento do AgHbs e surgimento do anti-Hbs.

O grande contingente de indivíduos infectados pelo VHB com indicações para tratamento específico é representado pelos doentes com hepatite crônica e cirrose hepática. Muitas drogas têm sido avaliadas no tratamento dessa virose nos últimos 10 anos, e a eficácia de cada uma delas em estudos controlados apresenta resultados bastante variáveis. O principal objetivo do tratamento é suprimir a replicação viral antes que ocorra dano irreversível ao fígado. Detalhadamente podemos dividir os objetivos a serem alcançados em três tópicos:

- supressão sustentada da replicação do VHB que pode ser demonstrada por: 1. DNA-VHB indetectável no soro, 2. soroconversão AgHbe/anti-Hbe e 3. soroconversão AgHbs/anti-Hbs;
- remissão total ou parcial da doença hepática detectada por: 1. normalização das aminotransferases séricas; 2. supressão da atividade necroinflamatória à biópsia hepática;
- diminuição do risco de desenvolvimento tardio de cirrose hepática e hepatocarcinoma, com conseqüente aumento da sobrevida.

O interferon α (IFNα) foi a primeira droga aprovada para tratamento da infecção crônica pelo VHB. O IFNα possui atividade antiviral e imunomoduladora e ambas as ações mostram-se importantes no tratamento dessa virose. A maioria dos estudos clínicos foi realizada com essa medicação, embora o IFNβ, que possui efeito antiviral predominante, também seja ativo. A terapia com IFNα deve ser considerada em pacientes com hepatite crônica B, com evidências de replicação viral (AgHbe e DNA-VHB positivos) e doença hepática ativa (aminotransferases elevadas e atividade necroinflamatória à biópsia do fígado). Os cirróticos compensados com evidências de replicação viral devem também ser considerados candidatos ao tratamento. Ao contrário, hepatopatas crônicos com icterícia, ascite ou sinais de encefalopatia não devem receber tratamento com IFNα, devido ao risco de agravamento da insuficiência hepática e do surgimento de infecções bacterianas graves. A dose comumente recomendada é de cinco milhões de unidades diárias ou dez milhões de unidades três vezes por semana, por via subcutânea, durante quatro a oito meses.

Uma metanálise dos estudos controlados e randomizados mostrou que essa citocina é benéfica para esses indivíduos, e observou-se uma diferença significativa entre pacientes tratados e controles, quando avaliados após seis a 12 meses de seguimento pós-tratamento. O clareamento do AgHbe ocorreu em 33% dos tratados, comparado com 12% dos não tratados. O VHB-DNA desapareceu em 37% dos tratados e em 17% dos controles e o AgHbs tornou-se negativo em 8% dos que receberam a droga contra 1,8% dos que não a receberam. Os respondedores desenvolveram anti-Hbe, normalizaram as aminotransferases e mostraram sensível diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática. Cerca de 70% dos doentes que se beneficiaram com o tratamento mostraram exacerbação da atividade necroinflamatória hepática precedendo a soroconversão. Aumentos, por vezes consideráveis, das aminotransferases séricas foram documentados nesse período. Esse fato decorre, provavelmente, de lise, imunomediada, dos hepatócitos infectados, ressaltando-se, entretanto, que em pacientes cirróticos esses fenômenos de reativação enzimática podem precipitar a descompensação clínica. Em alguns indivíduos, a soroconversão AgHbe/anti-Hbe pode ocorrer tardiamente, cerca de três a seis meses após o tratamento. A vasta maioria (80 a 90%) dos que soroconverteram costuma manter a resposta à terapia por muitos meses depois do tratamento. A erradicação completa da infecção pelo VHB tem sido raramente documentada, embora um clareamento tardio do AgHbs encontre-se reportado em 25 a 65% dos respondedores após vários anos de seguimento. Os pacientes que não responderam a um primeiro curso de tratamento com IFNa podem ser retratados, com o mesmo esquema, por seis meses. Um estudo recente mostrou que um terço desses doentes apresentou remissão da doença após o novo tratamento.

Vários fatores têm sido identificados como preditivos de boa resposta ao tratamento com IFNα. Entre eles podemos ressaltar: altos níveis de aminotransferases (> 100 UL) séricas pré-tratamento, baixos níveis de DNA-VHB pré-tra-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tamento no soro (< 200 pg/mL), sexo feminino, histologia hepática com atividade necroinflamatória moderada a grave, infecção pelo VHB adquirida na fase adulta, ausência de co-infecções com outros vírus (HIV, VHC e VHD) e comportamento heterossexual.

A resposta ao tratamento da infecção crônica pelo VHB com IFNα não se mostra uniforme em todos os grupos de doentes tratados. Naqueles que são AgHbe e DNA-VHB positivos, mas com aminotransferases normais, a resposta é ruim (< 10%), provavelmente porque há tolerância imunológica ao vírus, secundária à exposição precoce (neonatal) ao VHB. Nos portadores de mutantes pré-*core*, ou seja, AgHbe negativos, anti-Hbe positivos e DNA-VHB positivos, com aminotransferases elevadas, o tratamento com IFNα mostra-se eficaz inicialmente, mas as recidivas tornam-se muito comuns após a suspensão da medicação. Esses pacientes podem, em alguns casos, se beneficiar com tratamento mais prolongado (18 a 24 meses). A eficácia e a tolerância ao tratamento com IFNα em crianças com infecção pelo VHB revelaram-se similares às observadas nos adultos.

Vários efeitos adversos encontram-se associados ao uso prolongado do IFNα. Os mais comuns são os relacionados à chamada síndrome *flu-like*, em que febre, mialgias, mal-estar geral e cefaléia estão presentes. Perda de peso, alopécia, distúrbios neuropsíquicos, incluindo depressão profunda que pode levar ao suicídio, e queda do número de leucócitos e plaquetas são também freqüentemente encontrados. Os portadores de afecções auto-imunes não devem fazer uso dessa medicação, devido ao risco de exacerbação da doença durante a terapêutica.

Diversos medicamentos têm sido recentemente avaliados no tratamento da infecção crônica pelo VHB. A descoberta de que esse vírus utiliza a enzima transcriptase reversa no seu ciclo de replicação celular motivou vários autores a empregar medicações inibidoras dessa enzima, habitualmente indicadas no tratamento do HIV. A lamivudina (3-tiacitidina-3TC), um análogo de nucleosídeo, de potente ação contra a transcriptase reversa viral, mostrou ser a droga mais promissora desse grupo no tratamento da hepatite B. Ela inibe a síntese do DNA-VHB, a partir do RNA pré-genômico, bloqueando, portanto, a síntese de novas partículas virais. Na maioria dos estudos realizados, a dose utilizada foi de 100 mg diárias, por via oral, por, no mínimo, 12 meses. A droga mostrou-se bem tolerada e produziu rápido decréscimo nos níveis do DNA-VHB no soro, porém, após suspensão, houve reaparecimento do ácido nucléico viral em níveis similares aos basais. A soroconversão AgHbe/anti-Hbe ocorreu em 15 a 20% dos pacientes tratados, resposta similar àquela obtida após um curso de quatro meses com IFNα. Constatou-se a melhora bioquímica e histológica em aproximadamente 50 dos doentes, incluindo alguns que não haviam alcançado a soroconversão. A progressão da fibrose hepática foi retardada significativamente em todos os indivíduos tratados com lamivudina, comparados com o placebo, independentemente da resposta sorológica.

O alto índice de recidivas observado após o término da terapêutica com lamivudina pode estar relacionado à persistência do DNA-VHB circular (cccDNA) no núcleo do hepatócito. Esses ácidos nucléicos servem de molde para transcrição do RNA pré-genômico. A maioria dos antivirais ativos sobre o VHB possui pouco ou nenhum efeito sobre o DNA-VHB circular do núcleo do hepatócito, e isso parece ser a causa do rápido reaparecimento do ácido nucléico viral no soro após o término da terapia. Teoricamente, o clareamento viral poderia ser alcançado se as drogas fossem utilizadas por tempo prolongado, até que se esgotasse o *pool* do cccDNA, cuja meia-vida revela-se muito prolongada e o seu desaparecimento parece ser dependente da eliminação progressiva dos hepatócitos infectados. Um estudo recente demonstrou que o prolongamento da terapia com lamivudina para 18 meses levou à perda do DNA-VHB em 100% dos casos, além de normalização das aminotransferases séricas em 43% dos pacientes tratados. A perda do AgHbe manteve-se sustentada após a interrupção da droga, sugerindo que a medicação possa ser suspensa após a negativação desse marcador sorológico. Outros estudos, entretanto, não comprovaram tais observações.

A lamivudina encontra-se indicada na terapia de pacientes portadores de hepatite crônica pela mutante pré-*core* do VHB. Como esses indivíduos não possuem AgHbe, o objetivo final da terapêutica recai sobre o desaparecimento do DNA-VHB, além da melhora bioquímica e histológica. Dois estudos demonstraram a eficácia virológica, bioquímica e histológica dessa droga nesses pacientes, comparada com o placebo, embora em um deles o índice de recidiva pós-tratamento tenha sido elevado.

Os pacientes com cirrose hepática pelo VHB, em fase replicativa, também demonstraram melhora significativa nos seus parâmetros bioquímicos e virológicos, bem como na evolução e na sobrevida, quando tratados com a lamivudina.

Ao contrário do interferon, poucas variáveis têm demonstrado valor preditivo na resposta ao tratamento com lamivudina. Um trabalho conduzido no Sudeste Asiático demonstrou que altos níveis de alanina aminotransferase pré-tratamento constituem fortes determinantes para a soroconversão AgHbe/anti-Hbe durante a terapia, e esse parâmetro, portanto, deve ser considerado na seleção dos pacientes que irão ser tratados. Os níveis de DNA-VHB séricos e a presença de fibrose à biópsia correlacionaram-se menos com a perda do AgHbe nesse estudo.

A eficácia da lamivudina no tratamento de pacientes que não responderam à terapêutica com IFNα foi recentemente avaliada em estudo multicêntrico que envolveu 238 pacientes. Nesse trabalho, avaliou-se também o efeito da terapia combinada IFNα + lamivudina, comparando com o uso isolado desta. Na monoterapia com lamivudina na dose de 100 mg/dia, durante um ano, observou-se soroconversão AgHbe/anti-Hbe em 18%, normalização das aminotransferases em 44% e melhora histológica em 52% dos casos tratados. Curiosamente a terapia combinada, por 16 semanas, não mostrou eficácia superior à monoterapia; soroconversão ocorreu em 12%, aminotransferases normais em 18%, e melhora histológica em 32%. Mais recentemente, outro estudo comparou esses dois regimes terapêuticos, randomizando 151 pacientes para utilizarem ou IFNα 2b (9 milhões de unidades 3 ×/semana) + lamivudina (100 mg/dia por via oral) durante 24 semanas ou lamivudina, na mesma dose, isoladamente durante 52 semanas. Os pacientes foram seguidos por 48 semanas pós-tratamento. Resposta sustentada, com soroconversão AgHbe/anti-Hbe e DNA-VHB negativo, foi observada em 25/76

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

(33%) dos pacientes tratados com terapia combinada, comparados com 11/75 (15%) do grupo da lamivudina (p = 0,014). Melhora histológica foi observada em 35/76 pacientes do primeiro esquema (46%) e em 20/75 (27%) dos que receberam monoterapia com lamivudina (p = 0,021). Novos estudos, entretanto, mostram-se necessário para melhor avaliar a eficácia da terapia combinada para tratamento da hepatite crônica B.

O maior problema resultante do tratamento prolongado com lamivudina é o desenvolvimento da resistência por mutação induzida na polimerase do VHB. A mais importante delas resulta em uma substituição de metionina por valina ou isoleucina no *locus* YMDD da molécula de DNA-polimerase. Essa substituição de aminoácidos confere resistência de cerca de 10.000 vezes, sugerindo que a resposta antiviral não pode ser restabelecida aumentando-se a dose da medicação. Essa mutação ocorre em cerca de 15 a 25% dos pacientes tratados por um ano e em 40% dos que recebem tratamento por dois anos. O índice de mutações parece ser maior e mais precoce os pacientes portadores do HIV, uma vez que praticamente 100% deles desenvolvem mutantes após três a quatro meses de terapia. O desenvolvimento de resistência deve ser suspeitado quando, durante o período de administração da droga, o DNA-VHB reaparece e as aminotransferases voltam a se elevar. Hepatite grave ou descompensação de cirrose hepática já foram observadas, em raros casos, em pacientes que desenvolveram mutações. Já se demonstrou, também, que os efeitos benéficos da administração continuada de lamivudina em indivíduos que já desenvolveram mutações foram demonstrados, e esse fato se deve, provavelmente, à baixa replicação dessas mutantes. A retirada da droga foi seguida de rápido desaparecimento dessas cepas, com surgimento da cepa primitiva, existente no pré-tratamento.

A Tabela 10.1.2 resume as principais condutas, hoje recomendadas, no tratamento das várias formas de apresentação da hepatite B crônica.

Poucos efeitos colaterais têm sido observados durante o uso da lamivudina, mesmo em doses mais elevadas (300 mg/dia). Diarréia, dor abdominal, anemia, neutropenia e pancreatite já foram descritas. Em pacientes com insuficiência renal a dose deve ser corrigida quando o *clearance* de creatinina for menor que 50 mL/minuto.

Outros agentes antivirais já foram empregados no tratamento da hepatite crônica B. O fanciclovir, um análogo de nucleosídeo, muito utilizado na terapêutica de infecções herpéticas, mostrou-se muito ativo em inibir a replicação do VHB, embora seu efeito sobre os níveis de DNA-VHB tenha sido menos pronunciado e de caráter apenas transitório. Sua ação, entretanto, já foi comprovada em pacientes com cirrose descompensada e na hepatite B recidivante, após transplante hepático. A dose regularmente empregada é de 500 mg, por via oral, a cada oito horas, durante quatro a seis meses. As mutantes resistentes já foram identificadas em pacientes submetidos a longos cursos de tratamento, inclusive com resistência cruzada com lamivudina. Menos de 2% dos pacientes tratados mostram efeitos colaterais com o uso do fanciclovir. Entre eles, náuseas, dor abdominal, diarréia, cefaléia, fadiga e sonolência são os mais comuns.

O adefovir dipivoxil, outro análogo nucleosídeo, mostrou-se potente inibidor da replicação do VHB em estudos preliminares, reduzindo os níveis de DNA-VHB séricos e promovendo soroconversão Hbe/anti-Hbe em grande proporção dos pacientes tratados. Existem evidências da ação dessa droga em cepas mutantes resistentes à lamivudina.

Novas abordagens terapêuticas têm sido avaliadas no tratamento da hepatite crônica B. Moléculas *anti-sense* ou *ribozymes*, que impedem a transcrição do DNA-VHB, interleucina 2 e 12, interferon gama, levamisol, timosina e terapêutica imunomoduladora já foram utilizados, porém estudos adicionais são necessários para avaliar o verdadeiro papel dessas modalidades terapêuticas na infecção crônica pelo VHB.

Profilaxia

A OMS recomendou a introdução da vacina contra hepatite B aos programas nacionais de imunização básica e defende a imunização universal a todos os recém-nascidos, crianças e adolescentes.

Tabela 10.1.2
Estratégias Utilizadas no Tratamento da Infecção Crônica pelo Vírus da Hepatite B

AgHbs	*AgHbe/ anti-Hbe*	*DNA -VHB*	*ALT/AST*	*Histologia*	*Conduta*
+	+/-	+	Normais	Normal	IFNα ineficaz; lamivudina pode ser benéfica? Vigilância para hepatocarcinoma necessária
+	-/+	-	Normais	Normal	Expectante; vigilância para hepatocarcinoma necessária.
+	+/-	+	Elevadas	HC	IFNa por 4 a 8 meses; lamivudina por 1 ano (mínimo)
+	-/+	+	Elevadas	HC	IFNα ou lamivudina; elevado índice de recidivas (mutante pré-*core*)
+	+/-	+	Elevadas	Cirrose compensada	Lamivudina; vigilância para hepatocarcinoma; duração da terapia desconhecida
+	+/- ½ -/+	+/-	Normais ou Elevadas	Cirrose descompensada	Lamivudina nos AgHbe/DNA positivos (?); vigilância para hepatocarcinoma; transplante hepático

VHB = vírus da hepatite B; HC = hepatite crônica; ALT/AST + aminotransferases; IFNα - interferon alfa.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os primeiros estudos com a vacina em humanos datam de 1970 e foram realizados por Krugman *et al.*, utilizando soro contendo HbsAg inativado pelo calor e aplicado em crianças com retardo mental. O AgHbs utilizado é obtido de plasma purificado ou por técnica de DNA recombinante. A dose recomendada para as vacinas disponíveis atualmente no comércio é a de três aplicações com intervalo de zero, um e seis meses. A aplicação deve ser feita por via intramuscular na região do deltóide. Esse esquema confere imunidade (anti-AgHbs) em mais de 95% de indivíduos imunocompetentes por mais de dez anos. Em 40% dos casos, entretanto, o anti-Hbs pode desaparecer após dez anos, embora não haja hoje recomendação universal para reforços periódicos. Deverão ser vacinados os profissionais da área de saúde, profissionais do sexo, viciados em drogas injetáveis, receptores de sangue ou derivados, nefropatas, militares, pessoas institucionalizadas, contatos sociais e familiares de portadores crônicos do VHB, imunossuprimidos, crianças menores de um ano e recém-nascidos de mães AgHbs positivas.

A imunização passiva, com gamaglobulina hiperimune anti-Hbs (GHAHB), está indicada para recém-nascidos com baixo peso, prematuros ou imunossuprimidos, cujas mães são AgHbs positivas, contatos sexuais de indivíduos com infecção aguda, pós-exposição parenteral e para indivíduos AgHbs positivos submetidos ao transplante hepático. A GHAHB é obtida de indivíduos com altos títulos de anticorpos e é eficaz em cerca de 70%, quando aplicada precocemente, no máximo, sete dias após o contágio. A dose recomendada é de 0,05 a 0,07 mL/kg, aplicada por via intramuscular.

HEPATITE D (DELTA)

Virologia

O vírus delta foi descoberto em 1977 na Itália, por Rizzetto *et al*., após a observação de um novo antígeno (AgHD) no fígado de portadores do VHB. Estudos posteriores confirmaram ser esse antígeno, um componente de um novo vírus hepatotrópico, o vírus delta (VHD). Esse agente é constituído por uma partícula de 36 nm que contém um envelope protéico (AgHD) e um RNA circular de hélice única. É um vírus defectivo, que se apresenta recoberto pelo AgHbs e, portanto, dependente do VHB para a sua sobrevivência, síntese e replicação. Na verdade, o VHB passa a exercer a função de fornecedor de moléculas do AgHbs ao VHD, para servirem de invólucro e proteção a esse agente. Há uma semelhança estrutural e biológica muito grande do VHD aos viróides de plantas. Ambos os agentes infectam os hepatócitos, mas, ao contrário dos hepadnavírus, o VHB parece não infectar outros órgãos além do fígado. O genoma do VHD pode ser detectado, em tecido hepático, no interior do núcleo dos hepatócitos, através de técnicas de imuno-histoquímica. Sua replicação é extremamente eficaz e até 300.000 cópias do genoma viral podem ser achadas nos hepatócitos infectados. Infecções experimentais podem ser obtidas em chimpanzés cronicamente infectados pelo VHB.

Epidemiologia

A hepatite delta ocorre em praticamente todos os continentes, com prevalência maior em áreas tropicais da América do Sul e da África Subsaariana, onde a infecção pelo VHB é bastante elevada. Na América do Sul, surtos epidêmicos ocasionados pelo VHD têm ocorrido na Venezuela (índios Yucpa), na Colômbia (hepatite de Santa Marta) e no Brasil (febre negra de Lábrea); nesses locais, essas epidemias, em geral, decorrem de superinfecção do VHD em portadores crônicos do VHB, ocorrendo elevado número de formas fulminantes da doença. A forma de transmissão do VHD aos portadores do VHB, ainda é motivo de especulação, mas provavelmente decorre da transmissão por insetos, acupuntura (entre índios) e da exposição percutânea inaparente com material biológico contaminado.

A doença parece predominar na Amazônia Ocidental, ocorrendo principalmente entre crianças e adultos jovens. A expressão da hepatite delta em outras regiões do Brasil parece ser pequena e desprovida de importância epidemiológica.

Na Europa, áreas endêmicas de hepatite delta ocorrem nos países mediterrâneos, tais como Itália e Grécia. No Japão, a infecção é detectada esporadicamente em doentes crônicos, que adquiriram o vírus por superinfecção; curiosamente, a doença não se disseminou pelo país. Nos Estados Unidos e nos países da Europa Setentrional, a infecção pelo vírus delta é rara e está praticamente confinada a grupos de alto risco de aquisição do VHB, particularmente toxicômanos. Em todos esses países, graças à vacinação contra o VHB, a infecção pelo VHD tem mostrado substancial queda na sua prevalência.

A transmissão do VHD é fundamentalmente parenteral, portanto semelhante à do VHB. As principais vítimas desse patógeno são os viciados em drogas injetáveis, cujos índices de prevalência, entre os portadores de AgHbs, variam de 20 a 90%. O risco de transmissão através de transfusões sangüíneas hoje é bastante baixo, graças ao controle rigoroso que tem ocorrido nos bancos de sangue. Transmissão nosocomial também tem sido rara, embora possa ocorrer em hemodialisados e no pessoal médico e paramédico esporadicamente. Contatos não parenterais com portadores do VHD podem resultar em transmissão, particularmente quando ocorrem dentro de casa ou em prisões e instituições para deficientes mentais. Evidências de transmissão sexual têm sido comprovadas, principalmente entre prostitutas. A prevalência, ao contrário, não é elevada entre homossexuais. As transmissões vertical e perinatal dessas viroses já foi documentada em algumas regiões do norte da Itália.

Patogenia

Estudos experimentais em chimpanzés co-infectados ou superinfectados pelo VHD têm demonstrado que esse agente é altamente patogênico e parece ser, por si só, citopático para hepatócitos. Entretanto, as expressões clínicas da infecção delta mostram variações dependendo do local do mundo onde se estudou o comportamento da virose; nas ilhas gregas (Rhodes) e na Samoa Americana, um grande número de portadores do VHB estão infectados pelo VHD, e nesses indivíduos não se observam sinais bioquímicos de dano hepático. Em comunidades nas quais a circulação do vírus é relativamente lenta, há um predomínio de casos assintomáticos, enquanto em áreas onde a disse-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

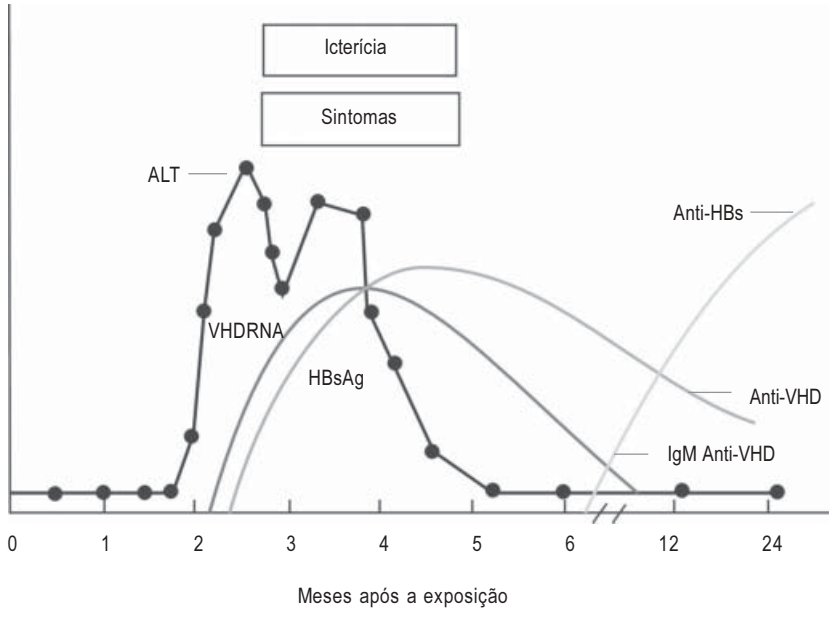


Fig. 10.1.5 – *Alterações sorológicas e bioquímicas séricas associadas a co-infecção delta aguda. ALT, alamina aminotransferase.*

minação do vírus é ampla e rápida (como na região Amazônica), ocorre um grande número de casos de hepatite fulminante e doença hepática crônica. Apesar do reconhecimento de que o VHD seja citopático para as células parenquimatosas do fígado, a presença de uma extensa inflamação nos espaços portais observada nos casos crônicos parece refletir um papel do sistema imune na patogenia da doença, semelhantemente ao que ocorre na própria infecção pelo VHB. A elevada agressividade do VHD determina o aparecimento de uma doença crônica inflamatória, por vezes de rápida evolução, em portadores sãos do VHB que se superinfectaram, ou, se a doença já se encontrava presente, há um agravamento da mesma com um curso acelerado para a cirrose hepática.

História Natural

A infecção pelo VHD ocorre, como já mencionado, somente em pessoas infectadas pelo VHB; portanto, portadores do anti-Hbs ou indivíduos submetidos à vacinação estão protegidos contra o VHD. Duas formas de infecção humana por esses vírus podem ocorrer: a. a co-infecção VHB/VHD, quando ambos são adquiridos simultaneamente, seja por transfusão sangüínea, contato sexual ou uso de drogas ilícitas; b. a superinfecção, quando o VHD é adquirido por um portador crônico do VHB. No primeiro caso, após aquisição simultânea das viroses, o VHD não pode replicar até que o VHB infecte grande número de hepatócitos. Se a disseminação intra-hepática do VHB for maciça e rápida, pode ocorrer hepatite fulminante com insuficiência hepática grave. Essa catastrófica destruição dos hepatócitos pode manifestar-se em cerca de 2 a 20% dos indivíduos co-infectados. Na maioria das vezes, a doença hepática aguda resultante da co-infecção é autolimitada, e a evolução para a cronicidade de ambas as viroses é similar à observada na hepatite aguda B não complicada (2 a 7%). Na superinfecção, a infecção crônica pré-existente pelo VHB no fígado constitui-se em um terreno fértil para a instalação e replicação do VHD. A hepatite aguda delta nessa situação também mostra elevada tendência ao desenvolvimento de formas fulminantes (10 a 20%). Ao contrário do que se observa na co-infecção, a superinfecção usualmente resulta em doença crônica (80 a 90%), freqüentemente ocorrendo exacerbação da doença pré-existente e aceleração do seu curso para a cirrose hepática. Durante a superinfecção delta, a replicação do VHB tende a ser suprimida pelo VHD, provavelmente por uma interação competitiva entre os vírus; a grande maioria dos doentes crônicos portadores de ambas as viroses são anti-Hbe®. Excepcionalmente, a hepatite aguda delta, conseqüente à superinfecção, pode resultar em *clearance* permanente do AgHbs do soro, com resolução completa da atividade da doença hepática.

Quadro Clínico

O quadro clínico da hepatite aguda resultante da co-infecção VHB/VHD é indistinguível do observado na hepatite aguda B isolada. A doença aguda tende a ser mais grave, com maior número de casos fulminantes. As aminotransferases se elevam a níveis acima de 1.000 UI/L e a icterícia é uma feição comum dessas viroses. Viciados em drogas injetáveis costumam mostrar, durante a co-infecção, um curso bifásico, com necrose hepática e elevação

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

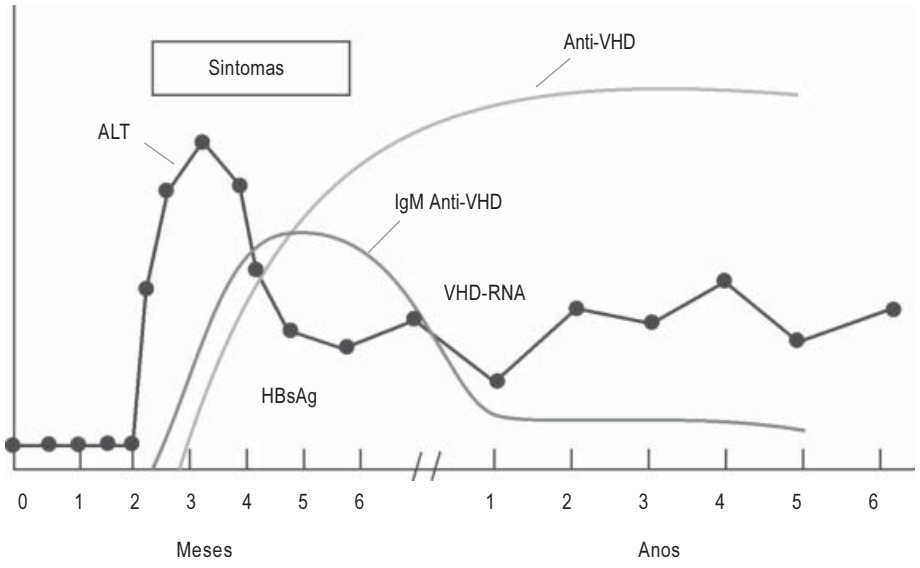


Fig. 10.1.6 – *Alterações sorológicas e bioquímicas séricas associadas a superinfecção delta aguda. ALT, alamina aminotransferase.*

enzimática ocorrendo em dois picos, com um intervalo de poucas semanas entre eles. O diagnóstico de ambas as infecções é sorológico, sendo a resposta anticórpica ao VHD relativamente lenta. O quadro clínico na superinfecção depende de já existirem sintomas relacionados à hepatite crônica B ou de o indivíduo ser apenas um portador crônico assintomático do VHB. A superinfecção pode ser confundida com uma descompensação ou exacerbação aguda da doença hepática crônica causada pelo VHB. Somente a presença de anticorpos específicos antidelta pode revelar a verdadeira natureza da doença. Portadores do VHB com hepatite crônica demonstrando intensa atividade inflamatória ou cirrose estão mais comumente infectados pelo VHD do que os portadores sãos do vírus B, sem aparente doença histológica (Figs. 10.1.5 e 10.1.6). A progressão para a cirrose hepática é rápida em cerca de 15% dos superinfectados; no restante o curso é mais lento e pode haver um intervalo de dez a 20 anos até o desenvolvimento de cirrose. Na epidemia ocorrida entre os índios Yucpa na Venezuela houve rápida progressão da forma aguda para a cirrose em um elevado percentual dos casos. Embora raras, as formas mais graves de doença hepática pelo VHD são observadas quando a infecção concomitante pelo VHB encontra-se ainda na fase replicativa (HbeAg®, DNA – HBV®). A grande maioria dos pacientes portadores de hepatopatia crônica pelo VHD queixa-se de fadiga, mal-estar, podendo-se observar, nos casos avançados, estigmas cutâneos de doença crônica (*spiders*, eritema palmar), icterícia, ginecomastia, ascite e hemorragia digestiva alta. Cerca de 20% desses doentes mostram a presença de uma grande esplenomegalia desproporcional ao grau de hipertensão portal. Os exames laboratoriais demonstram, em geral, pancitopenia, elevação moderada das aminotransferases, hipoalbuminemia e queda na atividade da protrombina. Cerca de 20% dos portadores de hepatopatia crônica delta possuem anticorpos antimicrossomais de fígado e rim. Dados epidemiológicos indicam que infecção pelo VHD não leva a um risco maior de desenvolvimento de hepatocarcinoma quando comparados aos da infecção pelo VHB isoladamente. Nos casos em que ocorreu o aparecimento dessa neoplasia, a idade por ocasião do diagnóstico era mais baixa do que a observada nos portadores do VHB sem marcadores de VHD. É possível que a rápida evolução da enfermidade para a cirrose, insuficiência hepática e óbito dos pacientes impeça um desenvolvimento tardio do hepatocarcinoma. Quando se examina histologicamente fígados de pacientes com cirrose delta e câncer hepático, o AgHD, em geral, não é detectado no tecido tumoral, embora possa ser achado, abundantemente, no tecido parenquimatoso circunjacente ao tumor.

Uma forma pouco comum de infecção aguda pelo VHD, caracterizada por febre, icterícia intensa, vômitos hemorrágicos e insuficiência hepática aguda tem sido descrita na região Amazônica do Brasil, Colômbia e Venezuela. No Brasil é conhecida como febre de Lábrea, e na Colômbia, hepatite de Santa Marta. A análise de material de biópsia coletado desses pacientes tem confirmado a presença do vírus delta no núcleo dos hepatócitos. Histologicamente, observa-se a presença de alterações características, tais como esteatose microvesicular (células em mórula) e necrose eosinofílica dos hepatócitos; o quadro clínico deve ser diferenciado de outras infecções prevalentes nessas regiões, tais como febre amarela e leptospirose. Não se sabe o por quê desse comportamento da infecção pelo VHD nessas áreas tropicais do planeta. É possível que esses casos representem superinfecção do VHD em portadores crônicos do VHB, cuja prevalência em áreas tropicais é bastante elevada.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção delta pode ser feito por métodos diretos e indiretos. O diagnóstico por método direto pode ser realizado quando o antígeno delta (AgVHD) ou o RNA do VHD (RNA–VHD) são detectados no soro ou no tecido hepático. As técnicas utilizadas nesses procedimentos são o radioimunoensaio e o enzimaimunoensaio (ELISA). O AgVHD é detectado no soro somente durante um curto período, no estágio precoce da infecção primária, quando os anticorpos ainda não estão presentes. Quando estes aparecem, o AgVHD persiste sob a forma de imunocomplexos, e, portanto, não pode mais ser detectado por qualquer ensaio. No tecido hepático, o AgVHD pode ser demonstrado no núcleo dos hepatócitos através de técnicas de imunohistoquímica ou por imunofluorescência. Antigenemia também é detectada na infecção delta crônica, através de imunoblots que não são afetados pela presença de anticorpos. Mais recentemente, o RNA–VHD passou a ser facilmente demonstrado no soro ou tecido pelas técnicas de hibridização molecular e PCR, esta último com maior sensibilidade. Estudos recentes mostram que a persistência do RNA-VHD após a fase aguda da doença é indicativa de evolução para a cronicidade. Nessa fase crônica, os níveis da viremia são bastante elevados, com cargas virais que atingem mais de 10^{12} partículas virais por mililitro.

Indiretamente, o diagnóstico de infecção delta é realizado através da presença de anticorpos específicos. Na hepatite aguda delta (na co-infecção ou superinfecção) é fundamental, para o diagnóstico, a detecção do anticorpo da classe IgM, através de técnica ELISA. Essa resposta é, em geral, rápida e transitória nas infecções agudas autolimitadas, mas essa fração IgM costuma tornar-se persistente nos casos que evoluem para a cronicidade. Na doença crônica pelo VHD, o perfil sorológico mostra a presença de ambas as frações IgM e IgG, esta última em títulos elevados, além da presença no soro e no tecido hepático do antígeno delta e do RNA-VHD. A Tabela 10.1.3 resume os principais testes diagnósticos nos vários momentos da infecção pelo VHD.

Terapêutica

Nenhuma terapêutica específica está disponível para o tratamento da doença hepática aguda pelo VHD; felizmente, na forma adquirida por co-infecção, a grande maioria dos pacientes evolui de forma benigna, com curso autolimitado. Na Suécia, três pacientes com hepatite fulminante resultante da co-infecção VHB/VHD foram tratados com o fosfonoformato trissódico (forcanet), uma droga inibidora da polimerase do DNA viral, incluindo a do VHB. A droga foi administrada por uma média de dez dias, por via endovenosa, e levou à cura os três pacientes. O número de casos tratados é pequeno para se indicar essa terapia em larga escala. Na doença crônica pelo VHD, a terapêutica de escolha recai sobre o IFNα, uma vez que a lamivudina e outros análogos de nucleosídeos não têm nenhuma atividade sobre o vírus delta. Autores italianos utilizaram o IFNα em 26 pacientes com hepatite crônica delta, na dosagem de 5 milhões de unidades/m^2, administradas três vezes por semana durante quatro meses, seguidos por 3 milhões de unidades/m^2, por mais oito meses e obtiveram, ao final do segmento, negativação do RNA-VHD em 45% dos pacientes e normalização das aminotransferases em apenas 3% dos casos. Em outro estudo, também realizado na Itália, 14 pacientes foram tratados com 9 milhões de unidades, três vezes por semana por dez meses, não se obtendo cura em nenhum paciente após longo seguimento. Diversos outros estudos se seguiram e nenhum deles demonstrou eficácia comprovada dessa droga na hepatite crônica delta. O IFNα pode normalizar ou diminuir os níveis das aminotransferases em alguns pacientes, mas o efeito terapêutico não persiste após a retirada da medicação. Os dados virológicos mostraram não haver correlação entre a melhora bioquímica e o *clearance* do RNA-VHD do soro ou tecido. Pacientes pediátricos também não demonstraram resposta satisfatória à terapêutica com IFNα. Doentes com cirrose toleram mal a medicação e não devem ser tratados regularmente.

O advento do transplante hepático trouxe grande esperança aos pacientes com doença avançada pelo VHD. Embora esse procedimento seja marcado pelo

Tabela 10.1.3
Sumário dos Principais Testes Diagnósticos na Infecção pelo Vírus Delta

	Hepatite Aguda Delta	*Hepatite Crônica Delta*	
Teste (sérico)	Co-infecção	Superinfecção	
AgHbs	Positivo	Positivo	Positivo
Ag VHD	Transitório	Prolongado	Presente
Anti-VHD (total)	Transitório (baixos títulos)	Positivo (em ascensão)	Positivo (altos títulos)
Anti-VHD (IgM)	Transitório (baixos títulos)	Positivo (persistente)	Presente
RNA-VHD	Transitório	Positivo (persistente)	Presente
IgM-antiHbc	Positivo	Negativo	Negativo

risco consistente de reinfecção do enxerto pelo VHD, esse processo parece ser mais limitado e o curso da infecção após a recorrência parece ser mais benigno do que aquele observado com o VHB. Após o transplante, o vírus delta estabelece uma infecção hepática, sem a participação aparente do VHB, permanecendo, então, subclínica, a menos que a infecção pelo VHB também sofra recorrência. Se isso ocorrer, a expressão da doença torna-se evidente e a biópsia hepática, nesses casos, mostra um quadro histológico compatível com a forma aguda da hepatite delta. O uso da imunização passiva contra o VHB com imunoglobulina anti-Hbs, após transplante hepático, foi capaz de diminuir substancialmente a recorrência da hepatite delta nesses pacientes.

Profilaxia

A vacinação contra a hepatite B é a profilaxia mais eficaz contra a hepatite delta. Nenhuma ação profilática está disponível para o portador do VHB, a não ser evitar contatos sexuais ou parenterais com possíveis portadores do VHD (viciados em drogas, politransfundidos etc.). Na Amazônia Ocidental, a vacinação de crianças contra a hepatite B em áreas onde ocorria grande número de casos de infecção pelo VHB e VHD fez decrescer sobremaneira os casos de doença induzida por esses patógenos.

BIBLIOGRAFIA

1. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology for hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1942-1956.
2. Brunetto MR, Oliveri F, Columbatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-Hbe-positive hepatitis B with interferon-alpha. J Hepatol 1995; 22:42-44.
3. CDC Hepatitis A vaccination programs in communities with high rates of hepatitis A. MMWR 1998; 47:708-711.
4. Chien RN, Lian YF, Atkins M. For Asian hepatitis lamivudine trial group. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 1999; 30:770-774.
5. Di Marco V, Lo Iacono O, Camna C, Vaccaro A, Guinta M, Matorana G, Fushi P, Almasio PL, Craxi A. The long-term course of chronic hepatitis B. Hepatology 1999; 30:257-264.
6. Dienstag JL, Perrilo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 1995; 333: 1657-1661.
7. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrilo RP, Hann HWL, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA and US Lamivudine Investigator Group. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341: 1256-1263.
8. Fonseca JCF, Simonetti SRR. Prevalence of infection with hepatitis deltavirus among carries of hepatitis B surface antigen in Amazonas state, Brazil. Trans Roy Soc Trop-Med Hyg 1988; 82:469-471.
9. Fugiwara K, Yokosuka O. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during early convalescent phase of acute hepatitis A. Hepatology 1997; 26:1634-1639.
10. Gayotto LCC, Quarentei AA, Cabral GL. Soroepidemiologia das hepatites A e B nas regiões dos rios Biá e Alto Juruá, Amazonas Ocidental. Gastroenterol e Endosc 1984; 3:106-116.
11. Gilson RJC, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, Tedder RS, Toole J, Jaffe HS, Weller IVD. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hep 1999; 6:387-395.
12. Hoofnagle JH, Di Biesceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Sem Liver Dis 1991; 11:73-83.
13. Hoofnagle JH. Chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983; 84:422-424.
14. Hoofnagle JH. Serodiagnosis of acute viral hepatitis. Hepatology 1983; 3:267-268.
15. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995; 13 (supl 1):547.
16. Ke-Qin Hu. Occult hepatitis B infection and its clinical implications. J Viral Hep 2002; 9:243-257.
17. Koff RS. Hepatitis A. Lancet 1998; 351:1643-1649.
18. Lau JY, Wright TI. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342:1336-1338.
19. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337:1733-1745.
20. Liaw YF. Current trends in therapy for chronic viral hepatitis. Journal Gastroenterol Hepatol 1997; 12:346-353.
21. Lok ASK. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. J Hepatol 2000; 32:89-97.
22. Lok ASK. Treatment of chronic hepatitis B. J Viral Hep 1994; 1:105-124.
23. Malik AH, Lee WM. Hepatitis B therapy: the plot thickens. Hepatology 1999; 30:579-581.
24. Mylley AG, Silverstein MDD, DienstagJL. Indications for use hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis. N Engl J Med 1982; 307:644-652.
25. Naoumov NV, Schneider R, Groetzinger T, Jung MC, Miskas S, Pape GR. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. Gastroenterology 1992; 102:538-543.
26. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439-445.
27. Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and disease. J Hepatol 1990; 11:145-148.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

28. Rizzetto M. The delta agent. Hepatology 1983; 3:729.

29. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2 in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. Hepatology 1998; 28:388A.

30. Tong MJ, El-Farra NS. Clinical manifestations of hepatitis A: Recent experience in a community teaching hospital J. Infect Dis 1995; 171:15-18.

31. Villeneuve JP, Condreay LD, Willens B, Pomier-Layrargues G, Fenyvers D, Bilodeau M, Ledua R, Peltekian K, WongF, Margulies M, Heathcote EJ. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 31:207-210.

32. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med 1993; 119:312-323.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

10.2. Hepatite C

Evaldo Stanislau Affonso de Araújo

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma das doenças infecciosas mais desafiadoras da atualidade. A velocidade com que novos conhecimentos são acrescidos ao rol das informações hoje disponíveis torna impossível a tarefa que me cabe: descrever condutas atualizadas para conduzir casos de hepatite C. No entanto, evidentemente, há uma base suficiente para iniciarmos uma orientação de condutas recomendando, no entanto, que o leitor sempre recorra às fontes mais recentes – como os consensos, freqüentemente atualizados.

O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC): VIROLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Embora já se suspeitasse da existência de um agente responsável por uma hepatite pós-transfusional – hepatite não A-não B – desde a década de 1970, apenas em 1989 foi possível a identificação desse patógeno, o VHC. A partir de 1990 os testes sorológicos de primeira geração começaram a ser utilizados nos Estados Unidos e, somente nesse ano, 111 novas infecções foram diariamente evitadas.

O VHC é um RNA vírus, pequeno, com aproximadamente 9.000 nucleotídeos, pertencente à família *Flaviridae*. Embora hepatotrópico, pode ser encontrado em sítios extra-hepáticos, como por exemplo nas células mononucleares periféricas e em um grande *pool* plasmático. Sua dinâmica é intensa, sendo gerados e destruídos, em um ciclo de aproximadamente três horas, 10^{12} vírions por dia (Fig. 10.2.1).

De forma semelhante ao HIV, cuja dinâmica se assemelha ao VHC, essa velocidade de replicação acarreta freqüentes mutações, conferindo uma capacidade ímpar de escape aos mecanismos de defesa do hospedeiro, dificultando a obtenção de uma vacina eficaz e levando ao aparecimento de *quasispécies* e diferentes subtipos e tipos virais, numerados de um a seis, segundo a classificação de Simmonds. Dessa forma temos os genótipos 1a, 1b e 1c; 2a, 2b e 2c; 3a e 3b; 4, 5 e 6a (Fig. 10.2.2).

Do ponto de vista prático a relevância dessa informação diz respeito à predição de resposta à terapia e à definição do tipo de interferon a ser empregado.

O VHC possui transmissão predominantemente parenteral através da exposição ao sangue contaminado. Assim, pessoas que receberam transfusão de sangue ou derivados até o início da década de 1990, fizeram uso de substâncias lícitas ou ilícitas pela via injetável ou inalatória, compartilhando artefatos para tal fim, estiveram expostas a material médico-hospitalar não descartável e inadequadamente esterilizado e, de forma semelhante, a objetos usados em rituais religiosos, para tatuagens, em manicures ou

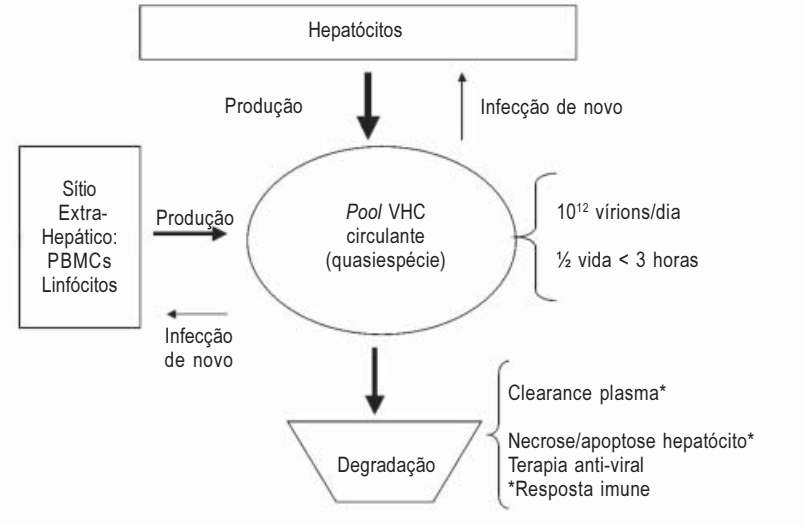


Fig. 10.2.1 – *"Steady State" VHC: infecção crônica.*

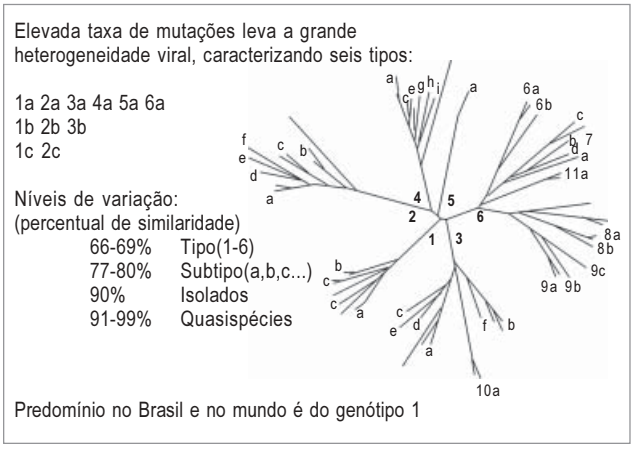


Fig. 10.2.2 – *Tipos do VHC.*

podólogos, barbeiros, dentistas, entre outras possíveis fontes mais ou menos evidentes de exposição parenteral, estão sob risco de infecção pelo VHC e devem ser testadas. Além disso, pacientes em hemodiálise, prisioneiros e institucionalizados em geral, pessoas socialmente excluídas (sem teto, usuários de drogas etc.) e profissionais da saúde constituem grupo de risco acrescido.

A transmissão sexual do VHC seja na relação heterossexual ou homossexual é menos eficaz e geralmente está associada à promiscuidade e doenças sexualmente transmissíveis, que atuam como facilitadores. Da mesma forma, o HIV aumenta a possibilidade de transmissão do VHC pela via sexual em relações heterossexuais, mas notadamente eleva de forma significativa a transmissão vertical – o que é infreqüente nas gestantes não co-infectadas pelo HIV e VHC. Por essas razões, até o momento, não se contra-indica a gestação, o aleitamento natural e o parto vaginal para as mulheres infectadas pelo VHC. De forma semelhante, excetuando-se situações de risco acrescido – período menstrual ou feridas genitais – o uso do preservativo não é obrigatório nas relações sexuais. No entanto o aconselhamento deve ser feito expondo as incertezas ainda existentes e facultando aos parceiros sexuais o uso do preservativo.

Muitos dos meios de contaminação, ainda hoje passam despercebidos, o que constitui motivo de preocupação para as autoridades sanitárias. Além disso, a falta de percepção de risco em tantas práticas cotidianas, principalmente entre os idosos (em que a prevalência de infecção é até 100% maior que em faixas etárias menores), cujo tempo de exposição foi maior e mais provável pela falta de conhecimento à época e práticas de assistência médico-odontológicas inseguras se comparadas aos dias de hoje, torna imperioso que a população seja educada a respeito da hepatite C e que os testes de detecção estejam amplamente disponíveis. Finalmente, devemos destacar que no Brasil aproximadamente 30 a 40% dos infectados não possuem uma epidemiologia definida, o que reforça a importância do contágio inaparente.

Embora não existam números absolutamente confiáveis, estimamos que aproximadamente 1,5 a 2% da população brasileira possua anticorpos para o VHC. No mundo, a OMS calcula em aproximadamente 200 milhões os infectados, número cinco a seis vezes maior que o de infectados pelo HIV. Além disso, devo ressaltar que a maioria dos infectados desconhece sua condição, ou seja, ainda lidamos com uma pequena parcela dos infectados – vemos a ponta do *iceberg*. Tal fato dá a falsa impressão de que temos uma "epidemia" de hepatite C, quando na verdade temos uma "epidemia de novos diagnósticos". A transmissão do VHC ocorre apenas entre grupos específicos, como os usuários de drogas e populações marginais, pois hoje os materiais médicos-hospitalares, objetos de uso parenteral e o sangue e derivados são adequadamente – ou pelo menos deveriam ser – controlados. Assim as novas infecções são pouco significativas e podem ser evitadas com práticas de redução de dano em populações específicas. No entanto os novos diagnósticos são preocupantes e numericamente epidêmicos.

As conseqüências do quadro exposto são nítidas. A hepatite C é a maior indicação para transplante hepático e principal causadora de cirrose no mundo. Além disso, tornou-se a principal causa de morte entre os pacientes portadores de infecção pelo HIV e, na cidade de São Paulo, no ano de 2001, foi potencialmente a quinta causa de óbito na população adulta. No Brasil, as doenças hepáticas crônicas – com ênfase para a hepatite C – são a sétima causa de anos perdidos de vida entre os homens e a 12.ª entre as mulheres. Foram analisados 400 agravos à Saúde. Tanto em São Paulo quanto no Brasil, as mortes decorrentes da hepatopatia crônica superam as decorrentes do HIV. Devemos considerar ainda o impacto econômico decorrente das perdas acarretadas pela doença e pelos gastos envolvidos na assistência em suas diversas fases evolutivas.

HISTÓRIA NATURAL

Após a infecção pelo VHC, aproximadamente 75 a 85% dos expostos tornam-se portadores crônicos do vírus. Os demais, provavelmente devido a uma resposta celular potente e rapidamente compartimentalizada no fígado, eliminam o VHC após uma "hepatite aguda" ou de forma inaparente. A grande maioria dos portadores evoluirá de forma assintomática e histologicamente branda; no entanto, 25% poderão desenvolver cirrose e desses, 25% desenvolvem insuficiência hepática ou hepatocarcinoma, que determinam a morte ou a necessidade de um transplante hepático.

Pelo que observamos, a hepatite C, do ponto de vista do indivíduo, é uma doença branda. O impacto, no entanto, é evidente aos pacientes que evoluem desfavoravelmente, mas principalmente quando analisamos coletivamente, afinal, como vimos, temos 200 milhões de infectados no mundo.

Uma vez infectado, o tempo médio para o aparecimento das primeiras alterações histológicas (inflamação portal) é de dez anos, sendo de trinta para o surgimento da cirrose, etapa em que é possível permanecer de forma estável por décadas. Ainda nos baseando em estudos histológicos, estima-se que seja de sete anos e meio o tempo médio para progressão de uma fase para outra em termos de fibrose hepática (ver adiante). A evolução da hepatite C é portanto lenta, permitindo uma análise de cada caso e uma boa tomada de decisão.

Entre os fatores que podem interferir com a progressão da doença temos fatores cronológicos, genéticos, metabólicos, infecciosos e comportamentais. A idade na infecção

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

– após os 40 anos de idade – e a doença, também após os 40, são determinantes de evolução mais acelerada. O gênero masculino associa-se a doença mais severa. Alterações do metabolismo glicídico e lipídico podem interferir na lesão hepática, quer por fatores virais quer por fatores dietéticos ou genéticos. Assim, a dislipidemia e a hiperglicemia devem ser evitadas sob pena de acarretar esteatose hepática que pode piorar a evolução histológica. O papel do metabolismo do ferro ainda é motivo de debate, porém, pacientes com ferritina elevada, refletindo uma alta concentração de ferro no fígado, podem se beneficiar da redução dos seus níveis. O contágio de susceptíveis por outros vírus causadores de outras hepatites pode provocar uma superinfecção de conseqüências severas; porém, notadamente, a infecção pelo HIV é potencialmente devastadora, podendo acelerar o aparecimento da cirrose hepática para até seis anos. Entre os fatores comportamentais, além dos comportamentos de risco que acarretem novas infecções, destacamos a ingestão de álcool que, de forma continuada, mesmo em pequenas quantidades ou em grandes volumes, relaciona-se com maior agressão hepática e acelera a progressão histológica da hepatite C.

Intervenções não medicamentosas sobre os fatores passíveis de controle são recomendáveis e podem assegurar uma modificação da história natural da moléstia que evite a progressão; segundo Leonard Seef, em palestra proferida durante o recente Consenso do *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos, em até 50 a 70% dos pacientes. Além disso, análises recentes, baseadas em modelos de progressão, reafirmam que pacientes com formas brandas de doença podem ser monitorados, pois a terapia atual não se mostra custo-efetiva. Na Fig. 10.2.3 apresentamos um modelo esquemático do que foi discutido, destacando os fatores externos capazes de acelerar a progressão.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é muito limitado, uma vez que a doença possui evolução assintomática, mesmo em fases avançadas. Quando sintomática é inespecífica – geralmente astenia – e confunde-se com outras hepatopatias crônicas. A forma aguda é pouco freqüente, e também indistinta de outras hepatites. Assim o diagnóstico é laboratorial na maioria dos casos.

A maior parte de nossos pacientes provém de bancos de sangue, porém parcela considerável tem sido encaminhada a partir de exames realizados rotineiramente, em campanhas de detecção ou por suspeita epidemiológica. Tal fato deve-se à maior divulgação da doença feita pela mídia e, principalmente, pela Sociedade Civil Organizada, além, é claro, do maior conhecimento da classe médica.

Entre os exames inespecíficos destacam-se alterações no hemograma, leucopenia e plaquetopenia, como possíveis indicadores da hepatite C. As transaminases, quando alteradas, também podem ser úteis, no entanto em 70% dos casos elas são normais ou pouco elevadas, além de possuir padrão cíclico de elevação, o que pode acarretar uma dosagem em período de normalidade aparente. Dessa forma, o uso da dosagem de transaminases como método de triagem é inadequado e não deve ser encorajado.

O diagnóstico sorológico é feito através da detecção de anticorpos pelos diversos ensaios imunoenzimáticos existentes. Atualmente utilizamos métodos de segunda e terceira gerações com sensibilidade elevada e especificidade variável, dependendo da população estudada. Assim, em populações de baixo risco, podemos ter a ocorrência de resultados falso-positivos. Na prática diária devemos atentar para o índice entre a leitura e o corte da reação ("DO/CO"). Quando estivermos diante de relação elevada, em geral maior que dois, provavelmente o resultado será positivo real. Testes para detecção de anticorpos de maior especificidade, como o "RIBA", são hoje pelo custo-benefício relegados a um segundo plano. Para casos não elucidados ou para a confirmação da sorologia recomenda-se a utilização de métodos biomoleculares que permitam a detecção do RNA viral. Na prática o método mais usado é o da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR – *polymerase chain reaction*).

Na PCR, uma região conservada do genoma viral – 5'NC – é amplificada a partir de um *primer* específico. Isso pode ser feito por métodos *in house* ou por *kits* comerciais. O importante nessa etapa de confirmação diagnóstica é tra-

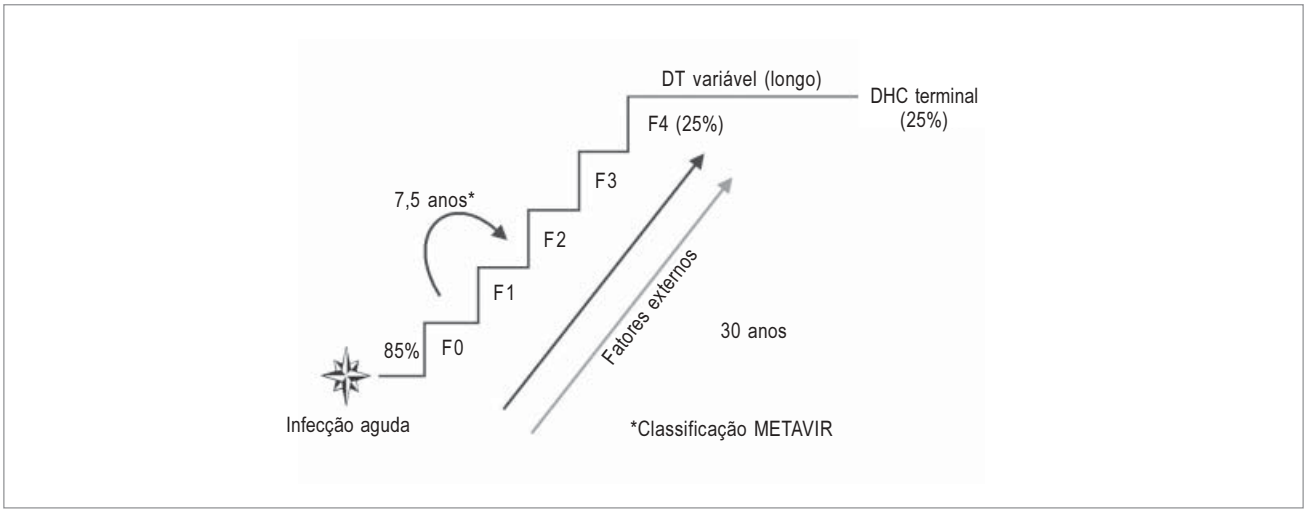


Fig. 10.2.3 – *História natural do VHC.*

balhar com metodologia *qualitativa*, ou seja, com um limite de detecção pequeno (50-100 UI/mL), evitando o falso-negativo decorrente de viremias baixas, não detectadas em função de um limite de detecção elevado, o que pode ocorrer com métodos *quantitativos* (600 UI/mL), totalmente incorretos nessa fase diagnóstica. Existem outras técnicas de detecção em vias de regulamentação no Brasil, como o TMA (*transcription mediated amplification*).

Além dos exames específicos, outros fazem parte de uma avaliação inicial *mínima* do paciente com hepatite C e devem ser solicitados na primeira consulta para avaliar a função hepática, os graus de comprometimento geral e para indicar medidas de prevenção em relação a outras hepatites virais:

- Hemograma completo com contagem de plaquetas;
- Tempo de protrombina;
- Bilirrubinas, ALT, AST, fosfatase alcalina e gama GT;
- Dosagem de albumina plasmática ou eletroforese de proteínas;
- Anti-HVA total ou IgG;
- Anti-HBc total ou IgG, HBsAg e Anti-HBs;
- Anti-HIV;
- Ultra-sonografia de abdômen superior;
- Alfafetoproteína (para pacientes com sinais de cirrose).

Podemos estratificar a conduta, a partir da primeira consulta, em níveis de decisão de complexidade e custos – diretos ou decorrentes dessas – progressivamente maior. Na verdade a primeira decisão já foi tomada quando foi solicitado o teste para detecção do RNA viral (PCR ou TMA). A seguir citamos os passos subseqüentes.

Primeira Decisão: Biópsia Hepática

Confirmando-se a presença de uma hepatite crônica (ausência de quadro agudo, anticorpo e RNA do VHC detectados), na ausência de uma contra-indicação clínica (doença descompensada) ou hematológica (plaquetopenia severa, TAP alterado, etc.) ao procedimento, a biópsia deve ser indicada. Isso independe da alteração de transaminases – que como discutimos está normal, ou quase normal, na maioria dos casos –, embora recomendações oficiais, e mesmo alguns médicos, prefiram biopsiar apenas os pacientes com elevação de transaminases. A segurança da biópsia e o grau de informações decorrentes desse procedimento justificam plenamente sua execução. A despeito de várias correntes (que advogam métodos não-invasivos, ainda não comprovadamente eficazes e irrefutáveis, ou a não realização da biópsia para determinados pacientes) ainda é incontestável o valor de uma boa biópsia hepática para a tomada de decisão.

O procedimento recomendado é a punção percutânea guiada por ultra-sonografia. Trata-se de cirurgia ambulatorial com anestesia local e índice desprezível de intercorrências quando se respeitam as condições de segurança previamente discutidas. A indicação de biópsia sob visão direta ou em ambiente hospitalar reserva-se aos pacientes com coagulopatias ou nódulos que possam representar risco de sangramentos se inadvertidamente lesados. Na rotina a maioria dos pacientes pode utilizar a via percutânea.

A decisão pela terapia é totalmente dependente da biópsia. Assim, é fundamental que o fragmento seja adequado para uma decisão tão importante como essa. O espécime ideal deve ser cilíndrico, não-fragmentado, ter de 1 a 1,5 cm de comprimento e apresentar no mínimo seis espaços porta, sendo corados para a visualização do infiltrado inflamatório (HE), fibrose (Masson) e presença de ferro (Perls). O laudo deve ser descritivo e, se possível, com pelo menos uma das classificações disponíveis (p.ex., Ishak, METAVIR ou Sociedade Brasileira de Patologia).

Independentemente das alterações inflamatórias, o fator determinante para a indicação de terapia é a presença de expansão e fibrose portais. A partir dessa alteração histológica a terapia é recomendada. Existe uma correlação nítida entre o tempo de infecção e o grau de fibrose, além de uma linealidade entre a idade do paciente e a intensidade da fibrose esperada. Dessa forma, quanto maior a idade do paciente, em particular após os 40 anos, maior o grau de fibrose hepática. A Fig. 10.2.4 representa o que foi exposto.

Devemos, finalmente, ter em mente que as complicações hepáticas decorrentes da hepatite C – cirrose, insuficiência hepática, hipertensão portal e hepatocarcinoma – originam-se basicamente da fibrose extensa, podendo existir uma participação do VHC nos mecanismos de carcinogênese. Portanto, apesar de ser uma doença infecciosa e decorrente de um vírus, nossa ótica deve ser histológica, pelo menos enquanto não houver uma terapia segura, de baixo custo e de elevada eficácia, o que ainda não existe na atualidade, pelo menos agregando em um mesmo fármaco esses três atributos: custo, segurança e eficácia.

Segunda Decisão: Terapia

Estando indicada a terapia sob a ótica histológica, devemos decidir se a mesma será instituída e qual deve ser a medicação empregada. Antes de solicitar mais exames, no entanto, devemos nos ater às questões referentes à segurança do tratamento. Podemos dividir a segurança em três aspectos: clínico-laboratorial, psicológico e social.

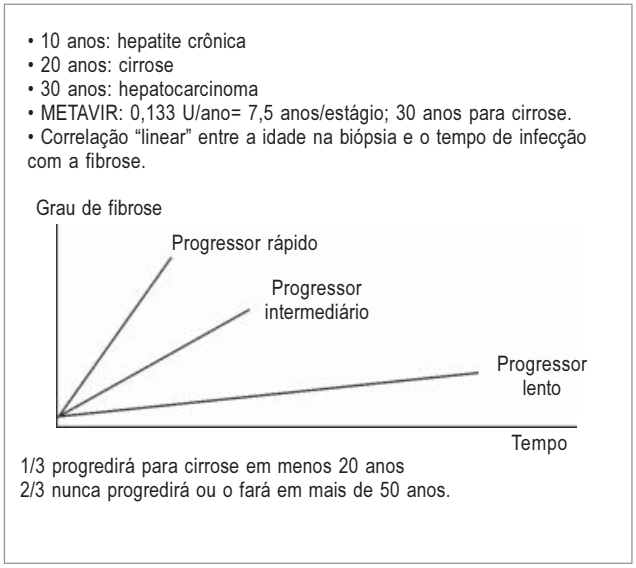


Fig. 10.2.4 – *Progressão da fibrose pelo VHC. Seef, 2000.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Do ponto de vista *clínico*, devemos ter um paciente estável, sem qualquer possibilidade de descompensação hepática (encefalopatia, hemorragia digestiva, ascite etc.) iminente ou fora de controle, bem como com outras eventuais doenças sistêmicas adequadamente compensadas e/ou passíveis de controle. Não sendo esse o caso, a terapia com interferon e ribavirina estará contra-indicada e o melhor será acompanhar o caso até uma indicação para procedimentos de suporte (escleroterapia, *shunts* etc.) ou o transplante hepático. Provavelmente um paciente com esse perfil já terá sido "barrado" na triagem para a biópsia hepática, e tal conduta foi adotada anteriormente.

Do ponto de vista laboratorial, devemos nos ater principalmente ao hemograma. De acordo com a vivência e experiência individual, cada médico estabelece um limite mais ou menos flexível para manusear as citopenias prévias ou secundárias à terapia. Riscos devem ser considerados individualmente e discutidos de maneira aberta com o paciente e familiares, estabelecendo-se a freqüência de monitoramento e possíveis estratégias para seu controle (ajuste posológico, transfusões, estimuladores da medula óssea, etc.). Assim, fica claro que não há uma regra rígida nesse aspecto. No entanto, não se recomenda iniciar a terapia para pacientes com menos de 70.000 plaquetas/mm^3 ou 1.500 neutrófilos/mm^3. Em particular devemos destacar o monitoramento dos neutrófilos. Estando sua contagem abaixo de 500/mm^3 há indicação para o uso de fatores estimuladoras de granulócitos ou suspensão da terapia. Não há um esquema padrão, porém habitualmente uma dose semanal é suficiente para elevar a contagem de neutrófilos para patamares de segurança. Complicações infecciosas decorrentes da neutropenia não são comuns, podendo, no entanto, ocorrer paradoxalmente com valores acima de 500 neutrófilos. Assim a faixa de atenção situase entre 500 e 1.000 neutrófilos/mm^3. Existem relatos de plaquetopenias severas, refratárias à suspensão da medicação. Há que se considerar a possibilidade de um componente auto-imune e o uso de corticóide em doses elevadas para reverter tais quadros potencialmente fatais. A ribavirina desencadeia hemólise que pode gerar anemia severa. O uso de doses adequadas e/ou reduzidas – eventualmente com a suspensão temporária – é suficiente para manter em níveis aceitáveis a hemoglobina da maior parte dos pacientes. No entanto, pode ser necessário recorrer ao uso de eritropoietina ou transfusão de concentrado de hemácias para casos mais severos.

O Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Hepatite C recomenda o esquema de monitoramento laboratorial mostrado na Tabela 10.2.1.

Além de possíveis citopenias, alterações psiquiátricas são freqüentes durante a terapia com interferon, provavelmente pela interferência desse fármaco com o metabolismo cerebral da serotonina. Assim, pacientes com doença mental devem ser acompanhados por psiquiatra e medicados se necessário. Isso é fundamental para aqueles com histórico de depressão grave, sendo a terapia indicada com muita cautela aos que já tentaram o suicídio. O paciente e seus familiares devem ainda ter capacidade plena de compreensão da terapia e de seus potenciais efeitos adversos. O uso de antidepressivos é recomendável e muito eficaz no controle dos efeitos desencadeados pelo interferon. Sua utilização não deve ser postergada tendo em vista a relevância da adesão para o sucesso da terapia.

Em relação a problemas socioeconômicos, devemos garantir adequadas condições de higiene no local de aplicação do interferon e condição para mantê-lo sob refrigeração. Devemos considerar ainda que o custo elevado desse medicamento pode suscitar o furto e o mau uso da medicação. O paciente deve ter também um local adequado para dormir e descansar além de suporte familiar para os efeitos adversos da terapia. Se essas prerrogativas não forem cumpridas, devemos tentar reverter a situação adversa postergando a terapia, sob pena de uma adesão à terapia subótima e sem dúvida comprometedora para o sucesso da mesma.

Preenchidos os quesitos de segurança, mais dois aspectos devem ser considerados. Primeiro se o paciente está

Tabela 10.2.1
Monitorização Laboratorial

Exame	*Antes do Início do Tratamento*	*1º Mês 15/15 Dias*	*30º Dia*	*Mensal*	*Fim do 6º Mês*	*Fim do 12º Mês*	*6 Meses Pós-tratamento*
ALT	Sim		Sim	Sim	Sim	Sim	
AST	Sim		Sim	Sim	Sim	Sim	
VHC-PCR	Sim				Sim	Sim	Sim
Genotipagem	Sim						
Hemograma	Sim	Sim	Sim	Sim			
Plaquetas	Sim	Sim	Sim	Sim			
Protrombina	Sim						
Creatinina	Sim						
TSH	Sim		Sim		Sim		Sim

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

disposto a se tratar e manter contracepção efetiva no período da terapia, a fim de evitar a teratogenicidade associada à ribavirina e ao interferon. Finalmente, devemos considerar a idade do paciente. Estando o mesmo com mais de 60 anos e possuindo um grau mínimo de fibrose hepática, podemos não indicar tratamento, pois o risco de progressão histológica é baixo.

Após todas essas considerações, aos que realmente vão tratar, devemos solicitar a genotipagem e a quantificação do VHC. A genotipagem pode ser feita por seqüenciamento, hibridização ou por detecção de anticorpos tipo-específico (sorotipagem), método sorológico pouco usado, mas útil em casos de pacientes com viremia baixa ou já tratados – quando pretendemos conhecer o perfil epidemiológico de uma região, por exemplo. No Brasil há o predomínio do tipo 1, seguido dos tipos 2 e 3. Ao tipo 1 indicaremos terapia com interferon peguilado, enquanto para os tipos 2 e 3, essa pode ser feita com o interferon convencional, cujo resultado é equivalente ao do peguilado com custo mais acessível. Evidentemente que se o paciente dispõe de condições econômicas para utilizar o interferon peguilado, a comodidade da dose semanal poderá compensar o dispêndio financeiro para esses casos. No entanto, para a Saúde Pública essa é uma prática não aceita e que carece de suporte incontestável.

A quantificação é feita habitualmente por técnica de PCR *quantitativa* e é indicada particularmente aos que vão usar o interferon peguilado. Recentemente foi introduzido no Brasil um novo método de quantificação, bDNA, que também pode ser empregado. O valor de viremia basal servirá de comparativo ao da semana 12 de terapia, permitindo a predição de resposta e a eventual interrupção da terapia quando a preditividade for ruim (queda menor que 2 log). Na Fig. 10.2.5 esquematizamos a queda da viremia durante a terapia, destacando a fase 1, onde há uma queda acentuada e rápida, representando a eliminação da população viral circulante sendo dependente do interferon; e a fase 2, onde a redução é mais lenta e gradual, representando a eliminação das células infectadas, sendo dependente do interferon e da ribavirina, e uma eventual fase de *plateau*, que depende da ausência de resposta imunológica, havendo uma interrupção transitória da queda da viremia, em um patamar limítrofe entre 60 e 100.000 UI/mL até que a imunidade seja restaurada. Observa-se ainda na Fig. 10.2.5 os padrões desejáveis de redução logarítmica da viremia que se associam a erradicação do VHC.

Terceira Decisão: Como Tratar, como Monitorar e Seguimento dos Não Tratados

A terapia é feita com a associação de interferon alfa e ribavirina, duas drogas com ação anti-viral e imunomoduladora. O interferon, principal componente do tratamento, não exerce sua ação de forma direta, mas através de um sistema enzimático, após ligar-se a receptores nas células-alvo, induz um estado antiviral nas células infectadas e potencializa a ação do sistema imunológico do paciente. É portanto uma droga que dependerá de uma interação com o paciente, razão pela qual existirão diferenças de resposta individuais, sendo essa uma das causas plausíveis para o não sucesso em todos os casos. Além de fatores imunológicos, outras razões de origem genética são aventadas, inclusive a raça. Nos Estados Unidos é nítida a desvantagem dos afro-americanos, quando comparados aos caucasianos, em relação à resposta virológica ao tratamento.

Recentemente passamos a utilizar formulações peguiladas do interferon, formas de maior biodisponibilidade associadas a melhores resultados virológicos; particularmente no genótipo 1, sua indicação é indiscutível. Observamos na Fig. 10.2.6 que existe uma estabilidade de oferta do interferon peguilado, inexistindo os vales observados para a formulação convencional. Confrontando esse perfil com a cinética do VHC, observamos que é fundamental evitar períodos em que a oferta de interferon fique aquém do necessário para que ele exerça sua ação. Esse é o racional que justifica o uso das apresentações peguiladas. A grande questão é que apesar dos bem desenhados estudos que antecederam a liberação para uso dos interferons peguilados, há uma marcada dissociação entre a população avaliada em estudos clínicos da que encontramos na prática diária, fazendo supor que os resultados da rotina não

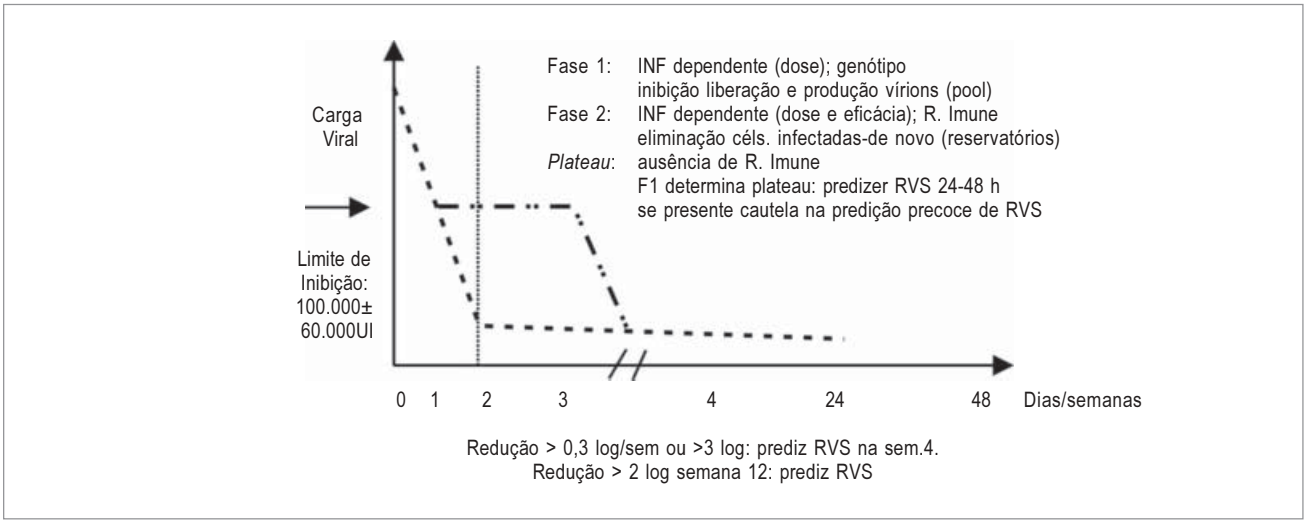


Fig. 10.2.5 – *Uso clínico da quantificação do RNA: cinética VHC (Resposta Virológica Sustentada – RVS).*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

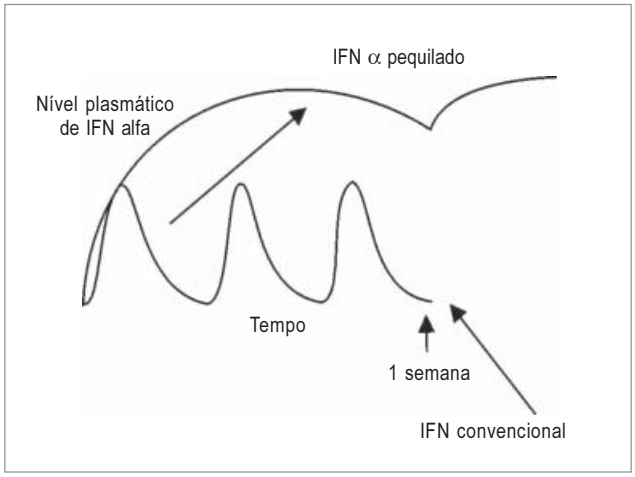


Fig. 10.2.6 – *Otimizando a Cinética do Interferon a.*

serão tão bons quanto os esperados por muitos, até mesmo pelos próprios pacientes. Assim, embora recomendados, seu custo ainda nos parece abusivo pelo que efetivamente podem ofertar. Além disso, apesar de um avanço considerável nos resultados obtidos, o tratamento antiviral do VHC ainda leva a um baixo índice de erradicação viral, em média 50% dos casos usando interferon peguilado. Por essa razão a individualização dos objetivos terapêuticos e a predição da resposta são fundamentais.

Ao indicar a terapia devemos ter objetivos claros e expectativas realistas. A principal meta deve ser a erradicação do VHC, porém freqüentemente obtém-se melhora histológica e redução na incidência do câncer de fígado e isso já é muito bom para determinados pacientes difíceis de tratar (fatores preditivos ruins). Recomendamos o diálogo franco, expondo os limites da medicação e não criando expectativas irreais. É fundamental ainda negociar a troca de uma doença assintomática por um período de sintomas, muitas vezes severos, que podem interferir com uma má adesão ao tratamento, reduzindo ainda mais as chances de resposta. A predição da resposta é fator decisivo nesse momento. Assim, consideramos fatores de má predição de resposta, em ordem decrescente:

- Genótipo 1;
- Carga viral basal elevada (acima de 850.000 UI/mL);
- Fibrose avançada;
- Sexo masculino;
- Raça negra;
- Idade acima dos 40 anos;
- Obesidade;
- Má adesão ao tratamento/ Esquema subótimo.

O oposto desses fatores associa-se a grande chance de êxito (genótipo 2 ou 3, carga viral baixa, pouca fibrose, sexo feminino, caucasianos, idade inferior aos quarenta anos, ausência de obesidade, plena capacidade de adesão e esquema ótimo); no entanto apenas o seguimento individual definirá quem realmente terá êxito, uma vez que existem múltiplas variáveis e percentuais de sucesso extrapolados de estudos clínicos que, como comentamos, nem sempre se reproduzem na prática clínica. Não é infreqüente nos depararmos com portadores de genótipo 3 que são não-respondedores, o que nos leva a falar que "quando o três é difícil, é difícil mesmo!"

DE FORMA PRÁTICA USAMOS O SEGUINTE ESQUEMA TERAPÊUTICO

Genótipo 1 e 4

Interferon peguilado alfa 2a ou 2b associado a ribavirina até a semana 12. Havendo queda na carga viral maior ou igual a 2 log, manutenção por 48 semanas.

Genótipo 2 e 3

Interferon alfa 2a ou 2b associado a ribavirina por 24 semanas, podendo, nos pacientes com preditividade ruim (idade maior que 40 anos, fibrose moderada, sexo masculino etc.) e que tenham PCR negativo, após 24 semanas de terapia, prolongar por mais 24 semanas.

A dose da ribavirina deve ser calculada pelo peso variando de 10,6 a 15 mg/kg/dia. Os comprimidos possuem, no Brasil, apresentação de 250 mg. O interferon alfa convencional deve ser usado na dose de 3.000.000 UI três vezes por semana em dias alternados. A apresentação disponível no Brasil é reconstituída nessa dosagem. O interferon peguilado de 12 kD é usado na dose de 1,5 mcg/kg/semana devendo ser titulado nas diferentes apresentações existentes – 80, 100 e 120 mcg/0,7 mL, enquanto o de 40 kD é usado em dose fixa de 180 mcg disponível em apresentação única pronta para o uso.

Não existe até o momento qualquer recomendação para se utilizar um ou outro interferon peguilado, porque os resultados obtidos nos estudos de Fried e Manns foram muito semelhantes. No entanto, a análise dos subgrupos genótipo 1 e carga viral alta e genótipo 2 e 3 demonstra que houve diferença estatística significativamente favorável à formulação de 40 kD quando comparada ao interferon convencional, fato inexistente para o de 12 kD. Recentemente foram apresentados alguns estudos que sugerem que a farmacocinética diferenciada dos dois produtos poderia justificar tais resultados, pois o uso de duas doses semanais *versus* uma dose (como preconizado) evitaria um rebote da carga viral com o Peg de 12 kD, bem como em pacientes submetidos a retratamento os resultados de 40 *versus* 12 kD seriam superiores. Por se tratar de informação ainda preliminar e não existir estudo comparativo direto, não podemos recomendar uma droga em detrimento da outra. Esse no entanto é um campo em progressão que deve ser especialmente acompanhado.

O monitoramento da eficácia deve ser feito na semana 12 para os pacientes em uso do interferon peguilado pela quantificação do RNA viral, ou na semana 24 para o interferon convencional, através do PCR qualitativo, como já discutimos. Ao término da terapia recomenda-se a realização de um PCR qualitativo. Se negativo caracteriza *resposta ao fim da terapia*. Se positivo, trata-se de *não respondedor*. Nos respondedores ao fim da terapia, 24 semanas após o término dessa, fazemos um novo PCR qualitativo. Se negativo temos os pacientes com *resposta virológica sustentada*. Se positivo caracteriza-se a *resposta virológica não-sustentada ou recidivantes.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Publicações recentes destacam a cautela ao tomarem-se decisões durante a terapia relacionadas a variações na quantidade de VHC detectado. É possível que pacientes com valores limítrofes aos esperados possam, se repetir a quantificação, apresentar-se dentro de parâmetros satisfatórios. Isso decorreria de variações dos métodos empregados para quantificação, que poderiam chegar a mais de 0,5 log. Outra evidência recente é de que a manutenção de indetectabilidade 12 semanas após o término da terapia com interferon está associada a resposta virológica sustentada, abreviando-se assim o período de seguimento pós-terapia. Isso carece de confirmação para a terapia de associação. Finalmente, sítios extra-hepáticos podem ser responsáveis por recidivas tardias. Essa é uma área em estudo e, portanto, nossa recomendação é que os pacientes com resposta sustentada sejam aconselhados a um monitoramento da função hepática anual, orientados sobre a possibilidade de re-infecção e, nos cirróticos, monitore-se a alfafetoproteína semestralmente, pois mesmo nesses o hepatocarcinoma pode se desenvolver.

Se a decisão for a de não tratar, seja porque a doença é branda ou porque o paciente não deseja, ou, ainda, devido a relação custo-benefício desfavorável, devemos monitorar o paciente de acordo com o exposto na Tabela 10.2.2. Além dos exames citados, habitualmente repetimos a biópsia a cada quatro anos – embora já se discuta e proponha-se na literatura métodos não-invasivos para monitoramento da histologia, particularmente aos portadores de uma primeira biópsia extremamente branda.

Terapia em Situações Especiais

A co-infeção com HIV é bastante freqüente. Considerando o potencial de hepatotoxicidade das drogas anti-retrovirais e a progressão histológica acelerada nessa população, além da possível interação tóxica da ribavirina com análogos nucleosídeos, é desejável evitar tais conseqüências. Para tanto, recomenda-se uma mudança de prioridade e sempre que for possível, postergar o uso de anti-retrovirais tratando incialmente a infecção pelo HCV. Em pacientes ainda imunocompetentes a resposta virológica será semelhante a dos não co-infectados. Considera-se a terapia para todo paciente co-infectado com CD4 acima de 200/mm^3, idealmente acima de 350/mm^3, com viremia do HIV indetectável ou baixa, sem infecções oportunistas e aderente à terapia anti-retroviral vigente. Diferentemente do mono-infectado, devido ao fato de a maior parte dos HIV positivos apresentarem alterações histológicas no fígado, a biópsia hepática começa a ser questionada, recomendando-se a terapia independentemente dela, que pode inclusive não ser feita. O esquema terapêutico é semelhante ao mono-infectado, sendo também recentemente avaliada a possibilidade de terapia para todos por 48 semanas, independentemente do genótipo. A preditividade da semana 12 parece também não ser a mesma que a dos HIV negativos, razão pela qual seu uso também é objeto de estudo. Finalmente, é necessário estar atento aos sinais clínicos e laboratoriais de distúrbios metabólicos (acidose lática), decorrentes da interação da ribavirina com análogos nucleosídeos. Embora descritos *in vitro*, na prática parecem desprovidos de maiores riscos; no entanto, há que se monitorar os pacientes.

Outra situação a cada dia mais comum é a necessidade de novo tratamento para pacientes submetidos à terapia prévia. Os princípios básicos são de submeter a um esquema mais potente que o anterior, incentivar a adesão e individualizar cada caso. Um aspecto fundamental é saber o tipo de resposta ao tratamento anterior, uma vez que pacientes não respondedores possuem, em estudos preliminares, resultados pífios com o retratamento com interferon peguilado (aproximadamente 10% de resposta virológica). Já pacientes com recidiva podem obter até 60% de resposta virológica sustentada, evidenciando uma população potencialmente beneficiada pela nova terapia. Outro aspecto a se destacar é a necessidade do retratamento sob a ótica do risco de progressão da doença. Pacientes com pouca fibrose e preditividade ruim ao re-tratamento (principalmente não respondedores) devem ser desencorajados a um novo ciclo terapêutico, não só oneroso como bastante desagradável também. Assim, um critério decisivo para indicar novo tratamento é o grau de fibrose hepática, sendo a terapia mais indicada quanto

Tabela 10.2.2
Seguimento de Pacientes Não Tratados

		ALT Elevada	
Seguimento	*ALT nl*	*Doença Leve*	*Fibrose Severa*
Freqüência	6-12 meses	6 meses	6 meses
Consulta	+	+	+
Exames rotina	+	+	+
Alfafet	–	–	+
USG	–	–	+
EDA**	–	–	+*

**Dois em dois anos.*
***Endoscopia Digestiva Alta.*

maior o grau dessa e o risco de progressão histológica nos próximos anos. Aos demais convém um bom monitoramento, terapia não medicamentosa e o aguardo do desfecho dos protocolos em andamento que trarão, provavelmente nos próximos cinco anos, novas opções e modalidades terapêuticas.

Para os que necessitam de nova terapia após monoterapia com interferon, recomenda-se a associação interferon convencional (ou peguilado, se genótipo 1) e ribavirina. Aos que já usaram interferon e ribavirina a alternativa é o interferon peguilado associado à ribavirina. Aos já falidos de interferon peguilado e ribavirina, as alternativas são exíguas. Atualmente existem protocolos em desenvolvimento objetivando novas drogas com ação antiviral específica, diferentes tipos de interferon peguilado, uso do interferon de consenso e, o que nos parece promissor para não respondedores com cirrose, o uso de doses menores de interferon peguilado a fim de lentificar a progressão da fibrose hepática.

Finalmente, uma situação bastante incomum é a hepatite C aguda. Habitualmente a fase aguda é assintomática ou inespecífica. Seu diagnóstico é feito em pacientes com histórico de exposição em que se documenta uma soroconversão e confirma-se a presença do RNA viral. Excepcionalmente pode-se diagnosticar também em um quadro típico de hepatite aguda, mas nesses casos, após uma terapia específica, temos dúvidas de se a cura decorre do tratamento ou da potente resposta imune acarretada pela infecção. Embora seja uma área cinzenta, o Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia recomenda a terapia para todos os pacientes com forma aguda diagnosticada que persistam com o RNA viral detectável após dois a três meses do diagnóstico inicial.

BIBLIOGRAFIA

1. Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: Is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? Hepatology 2003; 37:972-4.
2. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. Seminars In Liver Disease 2000; (20):17-33.
3. Alter MJ, Hutin YJF, Armstrong GL. Epidemiology of hepatitis C. In Hepatitis C,p.169-83, Academic Press 2000.
4. Araujo E et al. Hepatitis C therapy in elderly patients. Antiviral Therapy 2002; 7:L92.
5. Araújo ESA et al. Hepatitis C viral load does not predict disease outcome: going beyond numbers. Rev Inst Med Trop S Paulo 2002; (44):71-78.
6. Araújo ESA, Silveira O. Hepatites na cidade de São Paulo. In DST/AIDS. A nova cara da luta contra a epidemia na cidade de São Paulo. Ed. Raiz da Terra 2003; p. 55-68.
7. Araújo ESA. Correlação clínico-patológica da quantificação do RNA do vírus da hepatite C. São Paulo 2000; 149p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
8. Bergmann CC, Layden J, Levy-Drummer RS, Layden TJ, Haagmans BL, Neumann AU. Triphasic model of hepatitis C viral kinetics during IFN therapy due to restoration of immune response following high viral load dependent hyporesponsiveness. 8th International Symposium on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Abstract Book 2001; p.28,OP 01.
9. Bica I, Mcgovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. Clin Infect Dis 2001; 32:492-7.
10. Cavalheiro N P. Análise dos sorotipos do VHC identificados em pacientes da cidade de São Paulo, através de método imunoenzimático. São Paulo 1999; 97p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne noa-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989; v.244, p. 359-62.
12. Demaria N et al. Impaired response to high-dose interferon treatment in african-americans with chronic hepatitis C. Hepatogastroenterology 2002; (49):788-92.
13. DiBisceglie AM, Mchutchison J, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. Hepatology 2002; v. 35, p. 224-31.
14. DiBiscieglie AM. Hepatitis C and hepatocelular carcinoma. in Hepatitis C 2000; p.265-75, Academic Press.
15. Focaccia RF, Conceição OJ, Sette Jr H, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, Lomar AV, Lorenço R, Souza FV, Kiffer CRV, Santos EB, Gonzalez MP, Sáez-Alquézar A, Riscal JR, Fischer D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. Brazilian Journal of Infectious Diseases 1998; v. 2, p. 269-84.
16. Fried MW et al. Pegylated (40 KDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III randomized, actively-controlled, multicenter study. Gastroenterology 2001; (120)Suppl 1:A55.
17. Gale Jr M. Effector Genes of Interferon Action Against Hepatitis C virus. Hepatology 2003; 37:975-78.
18. Gong G-Z et al. HCV replication in PBMC and its influence on interferon therapy. World J Gastroenterol 2003; 9:291-4.
19. I Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C 2002. 3.º Congresso da Sociedade Paulista de Infectologia, Piracicaba 2002.
20. Layden je, layden tj. How can mathematics help us understand HCV? Gastroenterology 2001; v. 120, n. 6, p. 1546-1549.
21. Manns MP et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; (358):958-65.
22. Muir AJ, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. J Clin Gastroenterol 2002; (34):268-271.
23. Myers RP et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis and hepatitis C virus co-infected patients. AIDS 2003; 17: 721-25.
24. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002, June 10-12, 2002. Hepatology 2002; 36.
25. Pawlotsky JM. Hepatitis C: viral markers and quasispecies. in Hepatitis C 2000; p. 25-52, Academic Press.
26. Portaria 863/2002. Ministério da Saúde, Brasil.
27. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "à la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen sibile for the first line treatment in patients writ chronic hepatitis C? Hepatology 2000; v. 31, p. 211-8.
28. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, Mchutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2001; v. 34, p. 730-9.
29. Projeto Carga de Doença. FIOCRUZ 2003.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

30. Ramos-Casals M et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection clinical description of 35 cases. Medicine 2003; 82:87-96.

31. Renou C et al. Threshold for neutropenia in the adjustment of interferon treatment in HCV infection. Hepatology 2003; 37:949-50.

32. Russo WR, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2003; 124:1711-1719.

33. Salomon JA et al. Cost-effectiveness of treatment for Chronic Hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA 2003; 290:228-37.

34. Shiffmam ML. Management of interferon therapy non-responders. Clin Liver Dis 2001 (4):1025-43.

35. Shiffman ML et al. Comparison of three commercially available assays for HCV RNA using the International Unit Standard: implications for management of patients with chronic Hepatitis C virus infection in clinical practice. Am J of Gastroenterol 2003; 98:1159-66.

36. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S226-236.

37. Sulkowski MS et al. Hepatitis C in the HIV-infected patient. Clinics in Liver Disease 2003; 7: 179-194.

38. Zeuzem S et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2003; 39:106-111.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

11 Hantavirose

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo

CONCEITO

As hantaviroses são zoonoses de roedores e esses vírus, quando infectam acidentalmente o homem, podem causar doenças graves e de alta letalidade. A infecção humana por *Hantavirus* ocorre por inalação de aerossóis das excretas de roedores infectados. Os *Hantavirus* do continente americano, conhecidos a partir de 1993, são associados a roedores silvestres da subfamília *Sigmodontinae* e quando infectam o homem causam a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular, uma doença emergente no Brasil. Na Ásia e na Europa os *Hantavirus* são causa de febre hemorrágica com síndrome renal.

ETIOLOGIA

Os *Hantavirus* são um gênero na família *Bunyaviridae.* São vírus esféricos, de 80 a 120 nm, que possuem envelope lipoprotéico contendo projeções de glicoproteínas (proteínas G1 e G2) em sua superfície. Internamente, esses vírus possuem três segmentos de RNA (L, M e S) com fita simples e de polaridade negativa, conforme mostrado na Fig. 11.1.

O genoma viral, que possui aproximadamente 12.000 nucleotídios, encontra-se dividido em três segmentos de RNA (L, M e S), os quais se apresentam sob a forma circular, tendo as extremidades 3' e 5' ligadas por oito a 11 nucleotídeos complementares que, provavelmente, são iguais em cada segmento de RNA para todos os vírus do gênero. Os segmentos de RNA são envoltos pela proteína do nucleocapsídio (N) viral e carregam L, uma polimerase de RNA dependente de RNA que é necessária à síntese dos RNA mensageiros para a síntese protéica da progênie viral. G1 e G2, na superfície viral, atuam como ligantes a receptores da membrana celular iniciando o processo de infecção celular e, juntamente com N, são importantes antígenos contra os quais desencadeia-se a resposta imune do hospedeiro.

Desde o isolamento do primeiro *Hantavirus*, o vírus Hantaan, que ocorreu na Coréia, na década de 1970, dezenas de *Hantavirus* do velho mundo e do novo mundo têm sido isolados ou tiveram seus genomas detectados, conforme mostrado na Tabela 11.1.

EPIDEMIOLOGIA

Os *Hantavirus* americanos têm sua evolução em íntimo relacionamento com a evolução de seus animais reservatório, os quais são *Rodentia*, *Muridae* da subfamília *Sigmodontinae*, conforme mostrado na Tabela 11.1. Os roedores mantêm infecção inaparente persistente e os vírus podem ser detectados em diversos órgãos do animal, mesmo após meses do contágio.

Em 1993, uma epidemia inesperada de pneumopatia infecciosa grave na região sudoeste dos Estados Unidos foi pela primeira vez reconhecida como uma hantavirose. Desde então, essa doença vem sendo diagnosticada em todo o continente americano. Esses vírus passaram a ser isolados ou a ter seus genomas detectados em materiais provenientes tanto de pacientes como de roedores. Devido à pneumopatia grave associada a choque cardiogênico e acometimento vascular que acomete os pacientes, decidiu-se denominar essa doença *síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus* (SPCVH).

Um *Hantavirus* foi isolado no Brasil, pela primeira vez, no Pará, de um *Rattus norvegicus*, na década de 1980. Também, demonstrou-se presença de anticorpos para o vírus Hantaan, de origem asiática, em soros de ratos de Belém,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 11. 1
***Hantavirus* das Américas**

Vírus (tipos principais em negrito)	*Doença*	*Roedor Hospedeiro*	*Local de Detecção*	*Virus Isolado?*
Associados a roedores *Sigmodontinae*				
Sin Nombre	SPCVH	*Peromyscus maniculatus*	EUA e Canadá	S
Monongahela	SPCVH	*P. maniculatus*	EUA e Canadá	N
Nova York	SPCVH	*P. leucopus*	EUA	S
Blue River		*P. leucopus*	EUA	N
Bayou	SPCVH	*Oryzomys palustris*	EUA	S
Black Creek Canal	SPCVH	*Sigmodon hispidus*	EUA	S
Muleshoe		*S. hispidus*	EUA	N
Caño Delgadito		*S. alstoni*	Venezuela	S
Andes	SPCVH	*Oligoryzomys longicaudatus*	Argentina e Chile	S
Oran	SPCVH	*O. longicaudatus*	Argentina	N
Lechiguanas	SPCVH	*O. flavescens*	Argentina	N
Bermejo		*O. chacoensis*	Argentina	N
Hu39694	SPCVH	*Unknown*	Argentina	N
Pergamino		*Akadon azarae*	Argentina	N
Maciel		*Bolomys obscurus*	Argentina	N
Laguna Negra	SPCVH	*Calomys laucha*	Paraguai e Bolívia	S
Juquitiba (Juquitiba, Araraquara, Franca e Castelo dos Sonhos)	SPCVH	Desconhecido	Brasil	N
Rio Mamore		*O. microtis*	Bolívia e Peru	S
El Moro Canyon		*Reithrodontomys megalotis*	EUA e México	N
Rio Segundo		*R. mexicanus*	Costa Rica	N
Associados a *Arvicolinae*				
Prospect Hill		*Microtus pennsylvanicus*	EUA, Canada, México	S
Bloodland Lake		*M. ochrogaster*	EUA, Canadá, México	N
Prospect Hill-like		*M. pennsyl./montanus/ochrogaster*	EUA, Canadá, México	N
Isla Vista		*M. californicus*	EUA e México	N
Associado a *Murinae*				
Seoul	FHSR	*Rattus norvegicus*	Mundial	S

SPCVH: Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus; FHSR: febre hemorrágica com síndrome renal. S: sim; N: não.

PA, São Paulo, SP e Recife, PE. Numa série com 212 soros de pacientes da região Norte do Brasil com suspeita de leptospirose, encontrou-se IgG para Hantaan em 8,4% e IgM em 1,9%. Em São Paulo, em 1976, cinco de 409 doentes internados com diagnóstico clínico de leptospirose apresentavam IgM para Hantaan. Em 1993, três indivíduos moradores da área rural de Juquitiba, SP, tiveram enfermidade aguda caracterizada por febre, cefaléia, prostração, náuseas e vômitos. Dois dos pacientes evoluíram com insuficiência respiratória aguda e foram a óbito. Exames sorológicos destes casos confirmaram o diagnóstico de hantavirose, evidenciando o primeiro surto conhecido de SPCVH no Brasil. Desde então, até setembro de 2002, aproximadamente 200 casos desta grave doença foram notificados no país, com uma letalidade próxima a 40%. Observou-se SPCVH nos estados do Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Paraná. A grande maioria dos casos brasileiros ocorre nos estados do Paraná, São Paulo, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Minas Gerais. Vírus denominados Juquitiba, Araraquara, Franca e Castelo dos Sonhos tiveram genoma detectado em pacientes ou em roedores e são associados à SPCVH no Brasil.

O mecanismo habitual de infecção humana nas hantaviroses relaciona-se à inalação de aerossóis contendo excretas de roedores. Estudo efetuado no estado de São Paulo mostrou locais com grande densidade populacional de roedores silvestres e a pesquisa de anticorpos nos animais capturados evidenciou níveis elevados de anticorpos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

contra *Hantavirus* no "rato do mato ou rabo peludo" (*Bolomys lasiurus*), no "rato da mata" (*Akodon sp.*) e no "ratinho do arroz" (*Oligoryzomys sp.*), mostrados na Fig. 11.2. Acredita-se que esses três roedores silvestres sejam reservatórios dos *Hantavirus* que causam SPCVH no Brasil.

A transmissão interpessoal de *Hantavirus* foi descrita em surto argentino ocorrido na região de Bariloche, em 1996, causado pelo vírus Andes. Evidências irrefutáveis mostram que ocorreu transmissão interpessoal do vírus entre os pacientes com SPCVH. Nesse surto, cinco pacientes eram médicos e alguns outros funcionários de hospital, sendo que um médico e um familiar de paciente infectaram-se pelo contato com outros pacientes, em Buenos Aires. A transmissão interpessoal do vírus teria ocorrido por contato direto, ou inalação de aerossóis e fômites contaminados. Evidências moleculares observadas entre genomas virais detectados de diferentes casos confirmam a transmissão interpessoal ocorrida no surto argentino. A transmissão interpessoal de *Hantavirus* foi também descrita em surto ocorrido pelo vírus Andes no Chile.

Entre 1998 e 2002, na região de Ribeirão Preto, São Paulo, ocorreram 20 casos de SPCVH, com letalidade de 60%. Estes pacientes eram adultos de ambos os sexos e em sua grande maioria tinham atividade relacionada ao meio rural ou viviam na periferia de cidades.

Apesar de as infecções por *Hantavirus* registradas serem apenas aquelas associadas à SPCVH, formas de doença mais benigna e mesmo infecções assintomáticas ou oligossintomáticas devem ocorrer. Um inquérito sorológico para *Hantavirus,* realizado com 567 soros de moradores da região nordeste do estado de São Paulo, mostrou positividade de 1,23%. Seis dos sete indivíduos soropositivos foram questionados e negaram ter tido doença pregressa similar à SPCVH. Também inquérito sorológico realizado de forma planejada e aleatória no município de Jardinópolis teve 818 participantes de 15 a 70 anos, e destes, 117 apresentavam anticorpos para o *Hantavirus* Andes; positividade de 14,3%. Entretanto, diferentemente do observado nos casos de SPCVH da região, não se observou associação entre a positividade para *Hantavirus* e moradia ou atividade em meio rural. Também, neste estudo, todos negavam doença pregressa similar à SPCVH. Esses resultados sugerem que a infecção por *Hantavirus* seja comum nesse meio apesar de a SPCVH ser rara. Sendo assim, alguns questionamentos permanecem sem resposta: Onde ocorre a maioria das infecções por estes vírus: no meio urbano ou rural? Ao se infectarem, teriam estes indivíduos adoecido? Qual o quadro clínico causado por estas infecções? Haveria mais de uma espécie de *Hantavirus* circulando naquela localidade? Haveria uma predisposição individual (genética) para o desenvolvimento da SPCVH dentre os múltiplos indivíduos que se infectam com *Hantavirus*?

PATOGENIA

O exame anatomopatológico dos pulmões de casos fatais por SPCVH mostra edema alveolar difuso, membranas hialinas e infiltrado intersticial linfocitário, conforme mostrado na Fig. 11.3. O estado preservado em que se encontram as células endoteliais nos pulmões, associado à hemoconcentração e à presença, em alguns casos, de derrames pleurais, sugere que a SPCVH se manifesta com extravasamento de líquidos dos capilares para interstício, alvéolos e espaço pleural, o que levaria à grave insuficiência respiratória que estes doentes apresentam. Também encontram-se numerosas células semelhantes a linfócitos atípicos, denominadas imunoblastos, no sangue, nos interstícios pulmonares, nos espaços portais hepáticos e no baço.

Presença de partículas virais e antígenos de *Hantavirus* são descritas nas células endoteliais de seres humanos infectados bem como em roedores, ao nível dos pulmões, mas também no endotélio renal, cardíaco, hepático, esplênico e em tecido adiposo. Não se observam sinais de miocardite nos pacientes. Observa-se que altas cargas virais se associam a uma maior intensidade do edema pulmonar.

Os *Hantavirus* americanos utilizam β3 integrinas como receptores para infectar as células. Essas proteínas compõem as *tight junctions* que unem as células endoteliais e fecham a barreira alvéolo-capilar. A infecção viral, provavelmente, desencadeia intensa resposta imune humoral e celular, no endotélio vascular, principalmente ao nível pulmonar. Em conseqüência da infecção viral do endotélio capilar e desta agressão imune, ocorreria extravasamento de líquidos e edema pulmonar levando à insuficiência respiratória. Observa-se que o edema pulmonar coincide com queda rápida da viremia. As plaquetas, que também possuem β3 integrinas em membrana, são infectadas pelos *Hantavirus*, ocorrendo trombocitopenia e redução da adesividade plaquetária, o que explica, em parte, os fenômenos hemorrágicos que ocorrem nesses pacientes.

O quadro de choque que ocorre na SPCVH tem mecanismo fisiopatológico pouco conhecido. Observa-se ausência de fenômeno inflamatório em miocárdio de casos fatais. O quadro de choque associa-se a baixos níveis de anticorpos neutralizantes contra o vírus. Nos Estados Unidos, pacientes com SPCVH falecidos em estado de choque mostraram distribuição de freqüências fenotípicas associadas a alelos HLA-B, haplótipos MHC: B35 e DR14. Sabendo-se que a região dos genes MHC associa-se ao controle da liberação do TNF como alelo hipersecretor e que existem altos títulos de TNF no sangue dos pacientes com SPCVH, supõe-se que o TNF tenha relevante participação no choque cardiogênico que ocorre na SPCVH, atuando como depressor da função miocárdica

QUADRO CLÍNICO

Quatorze pacientes da região de Ribeirão Preto, SP, apresentando SPCVH, tiveram o quadro clínico estudado. Observou-se febre em todos os casos, estertores pulmonares, dispnéia, tosse e taquicardia acompanhada de hipotensão em 64,2%; cefaléia e sintomas digestivos em 57%; adinamia e indisposição geral em 50%; fenômenos hemorrágicos como hematúria, melena, hiperfluxo menstrual em 28,5%; mialgias em 21,4% e convulsão em um caso, 7,5%. Os sinais e sintomas mais freqüentemente observados são mostrados na Fig. 11.4.

Os 14 pacientes com SPCVH mostraram doença aguda grave, que nos primeiros dias não causa sintomas respiratórios, manifestando-se, principalmente, por febre alta, mialgias e cefaléia. Esse período prodrômico teve duração

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

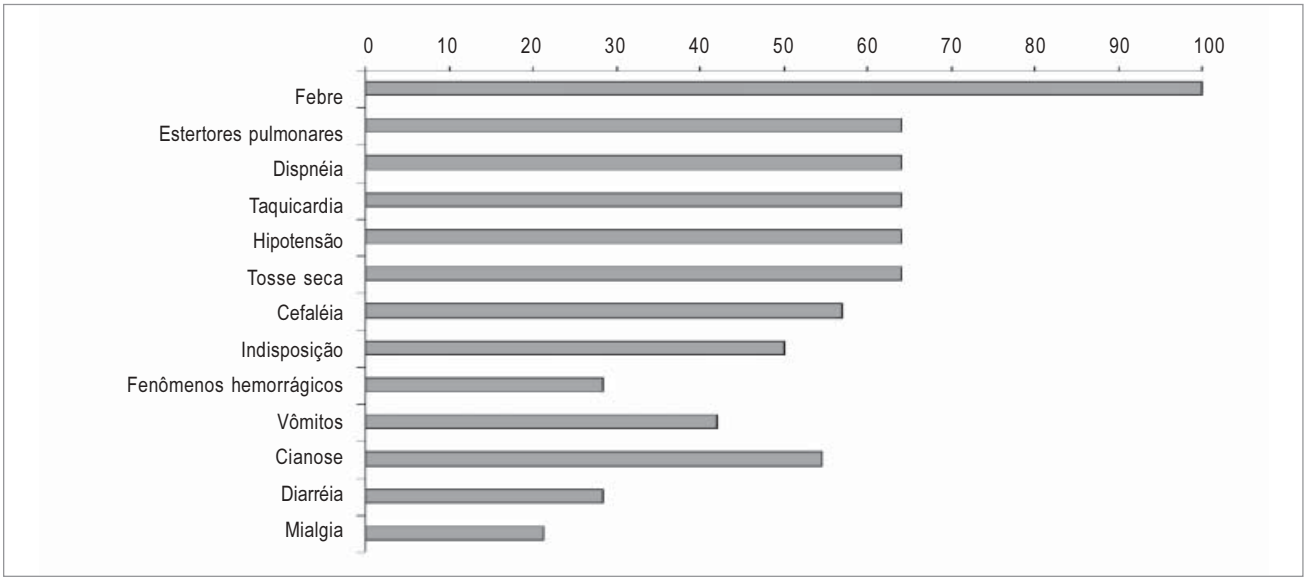


Fig. 11.4 – *Sinais e sintomas mais freqüentemente observados nos 14 pacientes com SPCVH.*

de três a sete dias. Nessa fase a SPCVH poderia ser confundida com outras doenças virais como o dengue. Por outro lado, seria interessante fazer a suspeita clínica de SPCVH ainda nessa fase, o mais precocemente possível, do que dependeriam melhores resultados com o tratamento. Observou-se que após o terceiro dia de doença surge tosse seca e dispnéia, prenunciando grave pneumonia intersticial e insuficiência respiratória. Ainda agravou-se o quadro com o aparecimento de choque cardiogênico concomitante à insuficiência respiratória. Descrições similares de quadros clínicos foram feitas nos Estados Unidos.

As alterações laboratoriais mais observadas entre 14 pacientes com SPCVH na região de Ribeirão Preto, SP, incluíram contagem de plaquetas no sangue abaixo de 130.000/mm^3 em todos os casos, hemoconcentração com hematócrito maior que 55% em 78,6% dos casos (uma das pacientes apresentava anemia associada a hipotireoidismo) e leucocitose com níveis acima de 15.000/mm^3 em 64,2%. Nesses leucócitos, observou-se neutrofilia superior a 7.000 células/mm^3 e incluindo mais de 600 bastonetes/mm^3 em 64,2% dos pacientes. Alterações de função renal detectadas por creatinina sérica acima de 1,5 mg/100 mL foram observadas em 63,6% dos pacientes estudados, e hipoxemia com PO_2 inferior a 70 mmHg foi observada em 54,5%. Portanto, no perfil laboratorial que acompanha a SPCVH, ressalta-se a hemoconcentração e a redução nos níveis de plaquetas do sangue. Informações sobre o quadro laboratorial encontram-se apresentadas na Fig. 11.5.

A evolução da SPCVH mostrou-se similar nos 14 pacientes da região de Ribeirão Preto, SP. No início a doença cursou com febre, astenia e cefaléia. Deve-se ressaltar que os pacientes, nesta fase inicial, não apresentavam tosse, coriza ou outros sintomas respiratórios. Após o terceiro dia de doença, surgiu dispnéia aos esforços moderados, tosse seca e os pacientes, em 24 a 48 horas, evoluíram para dispnéia em repouso e tosse com eliminação de escarro róseo. Acompanhou o quadro taquicardia e hipotensão arterial que se segue por choque cardiocirculatório. Também nessa fase ocorrem calafrios, náuseas e vômitos, não sendo incomum a dor abdominal e a diarréia. À insuficiência respiratória e ao choque associam-se as seguintes alterações laboratoriais: hipoxemia, elevação do hematócrito, plaquetopenia e elevação nos níveis de creatinina sérica. Alterações laboratoriais similares foram observadas na América do Norte em pacientes apresentando SPCVH. Quanto à função renal, elevação nos teores de creatinina sérica em torno de 2,0 a 2,5 mg/dL foi observada na maioria dos pacientes e apenas um apresentou creatininemia acima de 5 mg/dL. Na América do Sul, no Chile e na Argentina foram relatados casos de SPCVH com freqüente comprometimento renal e elevação proeminente da creatinina em mais da metade dos casos. A cronologia dos sinais e sintomas apresentados pelos 14 pacientes da região de Ribeirão Preto com SPCVH encontra-se na Fig. 11.6.

Pacientes com SPCVH, ao exame radiológico de tórax, apresentam, nos primeiros quatro dias de doença, infiltração intersticial bilateral difusa e progressiva, de início tênue, sugerindo pneumonia atípica. Após 48 a 72 horas a pneumopatia agrava-se e mostra-se ao exame radiológico como uma hipotransparência extensa que se difunde por todos os campos pleuropulmonares. Na Fig. 11.7 observa-se a evolução radiológica da paciente CB com SPCVH. Neste caso, imagens de velamento pulmonar bilateral intersticial que, progressivamente, passaram a infiltrar alvéolos acompanharam o surgimento da febre e da dispnéia, em torno do quarto dia de doença. Com o agravamento da insuficiência respiratória, o velamento pulmonar misto foi tornando-se progressivamente confluente e acometeu praticamente todos os campos pulmonares. Nessa fase, medidas terapêuticas de oxigenação, como intubação e ventilação mecânica, foram tomadas. Após aproximadamente três dias, o quadro radiológico começou a melhorar e esta remissão foi progressiva. Duas semanas após o aparecimento dos sintomas, a remissão dos velamentos foi quase completa mantendo-se no último exame, ainda, infiltrado reticular nas bases pulmonares. Na Fig. 11.8 observa-se a evolução radiológica de um caso fatal com SPCVH, que na

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

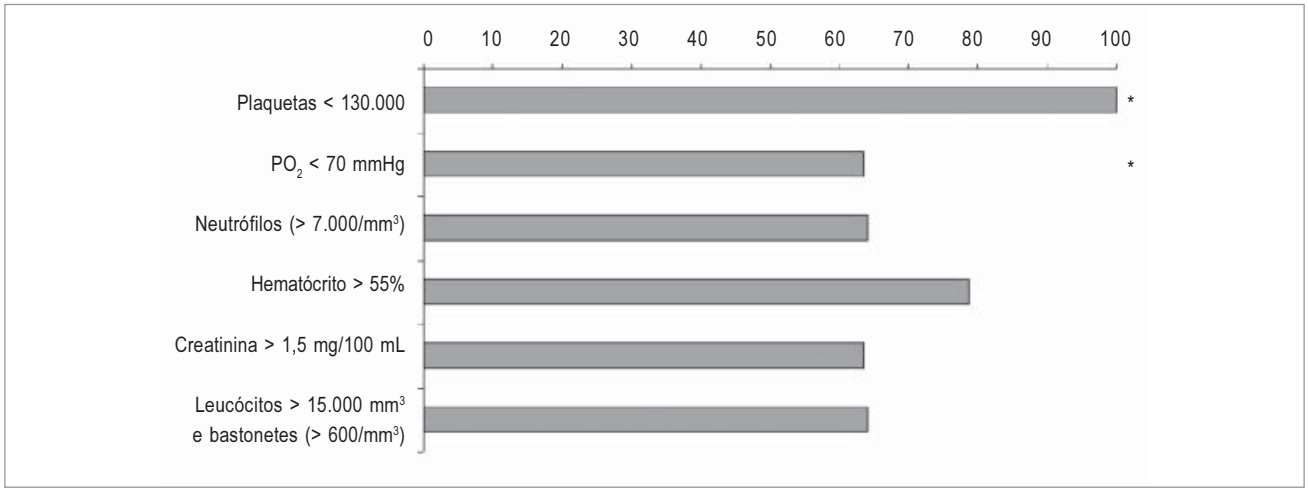


Fig. 11.5 – *Alterações mais observadas em exames laboratoriais dos 14 pacientes com SPCVH.*

fase final apresentava velamento praticamente completo dos campos pleuropulmonares, compatível com a gravíssima insuficiência respiratória que apresentava.

A evolução da SPCVH ao exame radiológico de tórax mostra-se típica e esse padrão radiológico é de importância para o diagnóstico.

Trabalho realizado no Canadá, analisando exames radiológicos do tórax de 20 pacientes, divide o quadro radiológico da SPCVH em formas *limitada* e *fulminante*. A forma limitada assemelha-se ao quadro radiológico que observamos em nossos pacientes no período prodrômico. A forma fulminante associou-se ao óbito em 46% dos casos e, provavelmente, corresponde às formas com condensação bilateral, quadro semelhante ao que observamos em nossos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica e que é semelhante à síndrome de angústia respiratória do adulto. Entretanto, é possível que os quadros radiológicos descritos como limitados, como nossos casos em fase prodrômica, possam evoluir para exames mostrando quadros fulminantes.

Os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos observados nos 14 pacientes com SPCVH da região de Ribeirão Preto foram semelhantes aos descritos em outras regiões do Brasil.

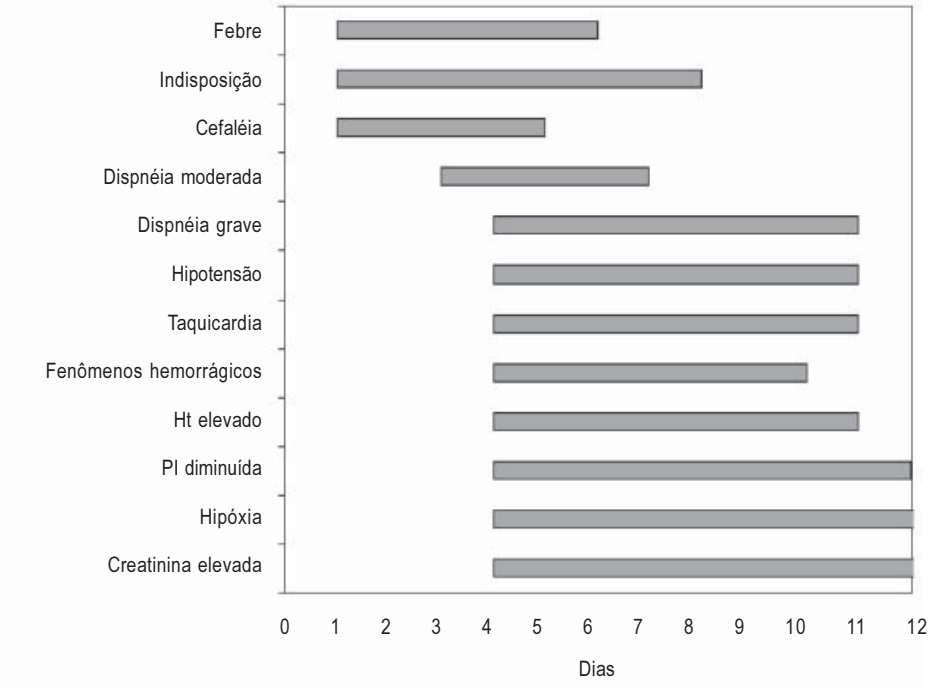


Fig. 11.6 – *Cronologia de sinais, sintomas e alterações laboratoriais observados nos 14 pacientes com SPCVH.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Com base na apresentação clínica observada nos 14 pacientes da região de Ribeirão Preto elaborou-se o organograma mostrado na Fig. 11.9, o qual indica procedimentos a serem efetuados visando ao diagnóstico clínico de casos prováveis da SPCVH, considerando fase da doença em que já existe acometimento pulmonar. Pacientes previamente saudáveis apresentando tosse e dispnéia, mostrando à radiografia torácica hipotransparência bilateral alveolar ou mista e ao exame hematológico plaquetopenia (< 130.000/mm^3) e hemoconcentração (hematócrito > 55%) são casos prováveis de SPCVH e deverão ser imediatamente internados em local com acesso a recursos de terapia intensiva.

Fazem diagnóstico diferencial com a SPCVH as infecções virais, como a influenza, as pneumonias atípicas por micoplasma, legionelose, leptospirose, febre Q, tularemia, peste septicêmica, histoplasmose, dengue hemorrágico e, nos pacientes imunocomprometidos, a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, e as infecções por citomegalovírus, *Cryptococcus* e *Aspergillus*. Em nosso meio a pneumonia por *Pneumocystis carinii* como primeira manifestação da AIDS e o dengue hemorrágico em casos com derrame pleural mostram-se importantes doenças para o diagnóstico diferencial com SPCVH.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial dos casos humanos de hantavirose no Brasil é comumente feito por método sorológico de ELISA que visa à detecção de anticorpos principalmente do tipo IgM, associados a infecção recente. O diagnóstico sorológico é possível, mesmo na fase aguda da doença, porque os anticorpos na SPCVH surgem com o aparecimento dos sinais e sintomas. Métodos sorológicos detectando anticorpos específicos do tipo IgG têm sido utilizados em inquéritos populacionais. Utiliza-se nesses testes antígenos dos *Hantavirus Sin Nombre* (EUA) ou do vírus *Andes* (Argentina). Esses antígenos são produzidos por purificação direta do material viral após inativação ou, preferencialmente, são proteínas recombinantes produzidas em bactérias, como a N ou a G1 da superfície viral. Ambas são importantes antígenos virais. Outros métodos sorológicos menos utilizados no diagnóstico das hantaviroses são a imunofluorescência indireta com células infectadas por *Hantavirus* em *spot-slides* e o *Westernblot*.

A metodologia de RT-PCR detectando o genoma de *Hantavirus* em materiais clínicos mostra-se extremamente útil e prática para o diagnóstico da SPCVH. Trata-se de metodologia simples, de rápida realização e que pode ser feita em laboratórios sem condições P3 de segurança, as quais são recomendadas para o isolamento de *Hantavirus* em culturas celulares. Para a RT-PCR, extrai-se o RNA do sangue total ou soro do paciente. Também, materiais de roedores podem ser processados dessa forma. Em seguida, utilizando o extrato de RNA do material clínico, guiado por iniciador (*primer*) específico para uma região do genoma de *Hantavirus* e com auxílio da enzima transcriptase

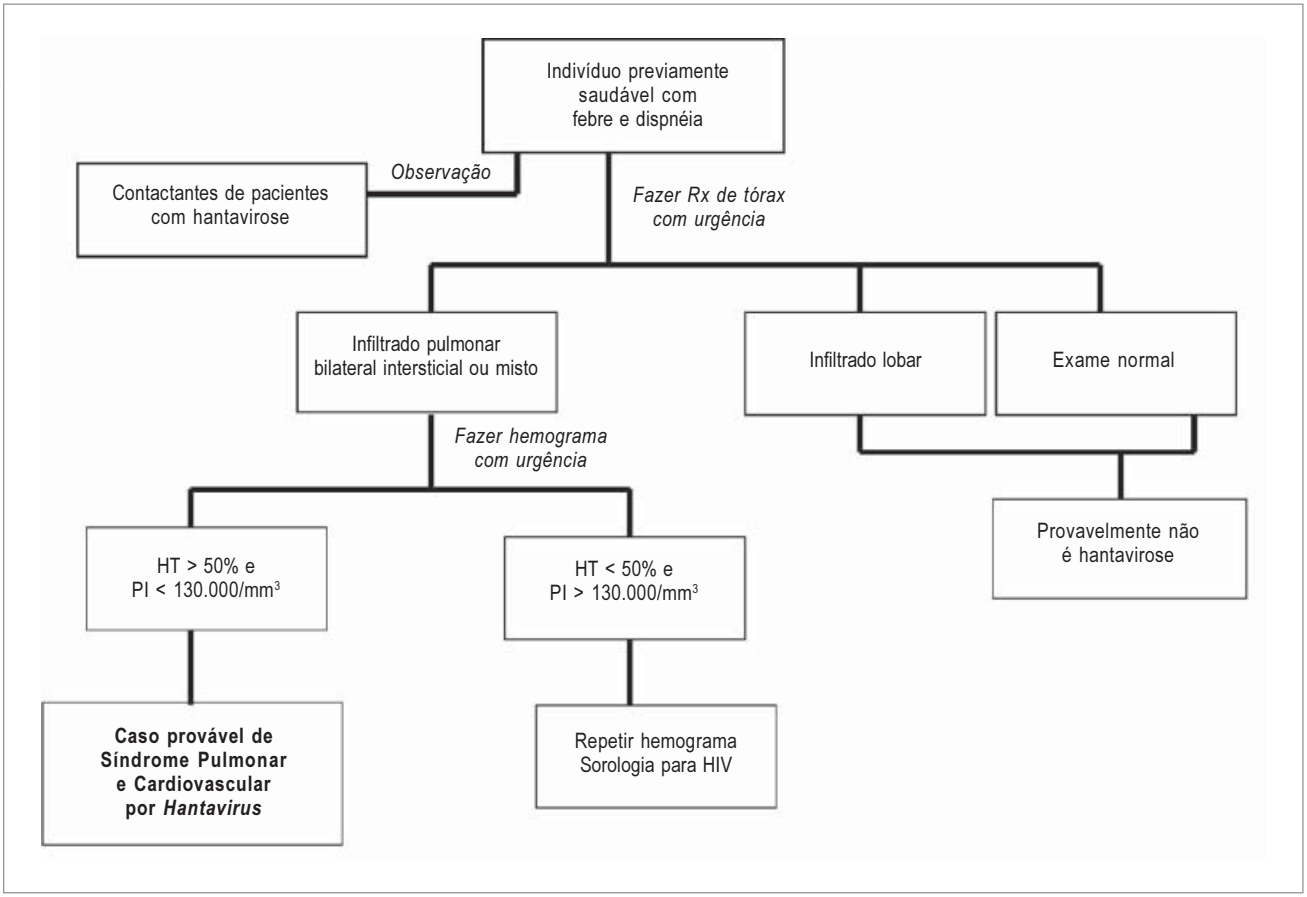


Fig. 11.9 – *Organograma para diagnóstico clínico de casos prováveis da SPCVH. HT= Hematócrito; Pl= Contagem de plaquetas no sangue.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

reversa (RT), transforma-se o fragmento de genoma viral em DNA complementar, e este, por sua vez, orientado por um par de *primers*, é amplificado milhões de vezes pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em ciclos térmicos que utilizam a enzima termorresistente TaqDNA polimerase. A presença do segmento genômico viral amplificado pode ser detectada por uma simples eletroforese conforme mostrado na Fig. 11.10. Para a RT-PCR deve-se encaminhar ao laboratório o material clínico em no máximo 12 horas após a coleta, e as amostras devem ser conservadas durante o transporte à temperatura de geladeira (4ºC). Também as amostras podem ficar armazenadas por longos períodos em nitrogênio líquido ou em refrigeradores a –70ºC.

Também, o produto amplificado da PCR pode ter seus nucleotídeos seqüenciados e, por comparação com genomas conhecidos de *Hantavirus*, pode-se obter informação sobre qual é o vírus causador do quadro ou pode-se determinar seu relacionamento filogenético com outros microrganismos do mesmo gênero, e inclusive permitindo inferências quanto a seus roedores-reservatório. Os *Hantavirus* causadores de SPCVH no Brasil tiveram todos os genomas detectados por RT-PCR, não tendo havido isolamento viral. Análise filogenética dos *Hantavirus* das Américas mostra que os vírus brasileiros Juquitiba e Castelo dos Sonhos, Franca e Araraquara são muito semelhantes a outros *Hantavirus* sul-americanos, particularmente ao vírus argentino Andes, conforme mostrado na Fig. 11.11.

O isolamento de *Hantavirus* deve ser realizado em laboratório de segurança de nível 3, que protege contra eventuais acidentes, nos quais o microrganismo saia do recinto onde os materiais contaminados estão sendo processados e também protege o pessoal que ali trabalha quanto a contaminação com esses microrganismos. O isolamento viral a partir de materiais clínicos de pacientes com SPCVH ou de roedores costuma ser feito por inoculação desses materiais em cultura de células de rim de macaco verde africano VERO-E6. Vírus eventualmente isolados podem ser identificados por métodos de imunofluorescência ou de RT-PCR.

Materiais da necrópsia de casos fatais da SPCVH, como fragmentos de pulmão e outros órgãos, podem ser processados por método imuno-histoquímico e de hibridação visando a detectar a presença do *Hantavirus* por visualização em microscópio. Também, pode-se detectar o genoma viral em tecidos por RT-PCR.

PROGNÓSTICO

As infecções por *Hantavirus* causando SPCVH são de mau prognóstico; a doença tem letalidade de aproximadamente 40% no Brasil. Sabendo-se que o quadro de choque e o de insuficiência respiratória na SPCVH podem instalar-se, ou tornar-se irreversíveis, em questão de horas, para melhorar o prognóstico destes pacientes é importante que a suspeita da doença seja precoce, que eles sejam atendidos em local com recursos de terapia intensiva e que no máximo em 12 horas sejam iniciadas medidas terapêuticas de suporte. No Brasil, até o presente, grande parte dos casos notificados de SPCVH tem diagnóstico suspeitado apenas à necropsia. Portanto, nesses casos fatais não se pensou em SPCVH e provavelmente medidas terapêuticas de suporte foram postergadas.

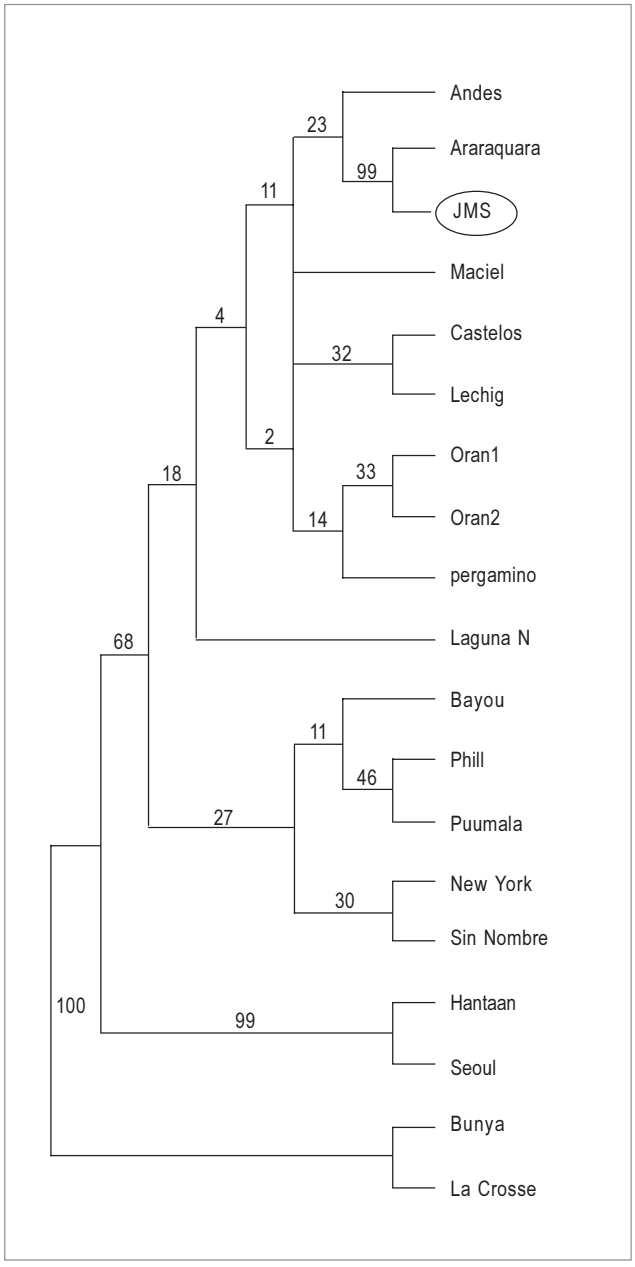


Fig. 11.11 – *Árvore filogenética por parcimônia, baseada em 264 nucleotídeos do gene N viral, mostrando o relacionamento entre os* Hantavirus *brasileiros Araraquara e aquele detectado no paciente JMS da região de Ribeirão Preto com SPCVH. Observa-se que esses vírus brasileiros são mais relacionados aos vírus argentinos Andes e Maciel. Outro* Hantavirus *brasileiro, o Castelo dos Sonhos de Mato Grosso, é mais relacionado ao vírus argentino Lechiguanas. Os vírus Hantaan e Seoul são* Hantavirus *asiáticos. Observa-se no galho separado em baixo os vírus Bunyamwera e LaCrosse que não são* Hantavirus.

Um exemplo de que a letalidade pode ser reduzida com o incremento de informações, aquisição de experiência e capacitação progressiva para diagnosticar casos de SPCVH cada vez mais precocemente ocorreu nos surtos causados pelo vírus *Sin Nombre* na América do Norte. A letalidade, que era superior a 50% em 1993, caiu para 40% em 1994-1996, e em 1997, de 20 casos notificados, apenas 20% morreram.

Os dados de inquéritos sorológicos permitem deduzir que ocorrem numerosas infecções por *Hantavirus* sem que

se manifeste a SPCVH. Nesses casos benignos, faz-se necessário estudar as manifestações clínicas e a eventual diferença entre vírus causadores das distintas doenças associadas à hantavirose.

TRATAMENTO

Bons resultados no tratamento da SPCVH dependem da precocidade da internação, antes que o paciente entre em franca insuficiência respiratória e choque. Por outro lado, considerando que ocorreu transmissão interpessoal de *Hantavirus*, inclusive acometendo pessoal médico, em surtos argentinos e chilenos pelo vírus Andes, é recomendável que os pacientes sejam isolados em quarto privativo e que a equipe médica adote precauções universais e respiratórias utilizando luvas, avental, óculos protetores e máscara até o desaparecimento do quadro respiratório e da febre.

Os pacientes internados devem receber cuidados precoces de terapia intensiva, monitoração cuidadosa da oxigenação, do balanço de fluidos, da pressão arterial e ventilação. Inicialmente, pode-se oxigenar o paciente com cânula nasal ou máscara de Venturi. Entretanto, se o edema intersticial progride com extravasamento de líquidos e inundação pulmonar deve-se intubar o paciente e iniciar ventilação mecânica, evitando distensão alveolar excessiva. Também, durante a ventilação, deve-se evitar colapsos e reexpansões alveolares repetidas, utilizando-se pressão expiratória final positiva elevada. Quanto ao choque cardiogênico, observa-se que este cursa com grande aumento da resistência vascular periférica e má perfusão dos órgãos. Para seu monitoramento, deve-se implantar no paciente cateter em artéria pulmonar ou cateter venoso que deverá, além de propiciar o monitoramento do choque (medida da pressão em artéria pulmonar ou da pressão venosa central), ser utilizado na infusão de líquidos e drogas. Entretanto o tratamento do choque na SPCVH deve ser muito cuidadoso quanto à infusão de líquidos, porque esta infusão agrava o edema pulmonar e a insuficiência respiratória. Recomenda-se: infundir não mais que dois litros de líquidos cristalóides; utilizar plasma fresco congelado para compensar as perdas plasmáticas no interstício pulmonar e não utilizar diuréticos para reduzir o edema pulmonar porque estes exacerbam o choque. Recomenda-se, também, o uso de aminas vasoativas como dobutamina (5 ug/kg/min) e/ou dopamina, visando a melhorar o débito cardíaco e a reduzir a resistência vascular periférica. A prevenção da instalação do quadro de choque utilizando precocemente aminas vasoativas, ainda quando o paciente é atendido na unidade de atendimento primário, tem sido recomendada pela Secretaria da Saúde do Estado do Paraná como importante para melhora do prognóstico nos casos de SPCVH. Alguns clínicos preconizam o uso de corticosteróides em altas doses como benéfico para tratamento do extravasamento capilar em casos de SPCVH com grave insuficiência respiratória. Entretanto trata-se de conduta sem estudo científico comprobatório.

A droga antiviral ribavirina tem ação *in vitro* sobre os *Hantavirus* americanos e tem sido utilizada, com redução da mortalidade em sete vezes, e em casos de febre hemorrágica com síndrome renal, na Ásia. A droga, na dose de 1 g 6/6 h, por quatro dias, seguida de 1 g 8/8 h, por três dias, pode ser utilizada no tratamento de casos de SPCVH. Entretanto, estudo não mostrou benefício clínico da droga, provavelmente, porque ela leva quatro dias para atuar e na SPCVH a doença grave já encontra-se instalada após este tempo.

Outra terapia possível, mas ainda não utilizada na SPCVH, refere-se à imunização passiva dos pacientes com *pools* de soros de convalescentes contendo altos níveis de anticorpos específicos. Uma indicação para esse tratamento seria a observação de que o quadro de choque associa-se a baixos níveis de anticorpos neutralizantes contra o vírus. Também, sabendo que existem altos títulos de TNF no sangue dos pacientes com SPCVH, o desenvolvimento de drogas bloqueadoras do Ffκβ, um precursor na síntese do TNF, seria uma esperança terapêutica para o futuro.

PROFILAXIA

A profilaxia de infecções por *Hantavirus* deve ser feita evitando ou protegendo o contato de seres humanos com excretas contaminadas dos roedores silvestres. Para tanto, deve-se evitar que fontes de alimentos domiciliares ou peridomiciliares sejam utilizadas pelos roedores, especialmente os silvestres, armazenando em recipientes fechados os alimentos e impedindo a penetração destes animais nos domicílios. Também, deve-se evitar que roedores façam ninhos e procriem nos domicílios e peridomicílios. Cuidados com a limpeza de locais fechados e com presença de roedores devem ser tomados. Os trabalhadores de limpeza devem utilizar máscaras de proteção, idealmente com filtros de ar tipo Hepa II. Deve preceder à limpeza, o arejamento e insolação desses locais. Deve-se evitar a formação de aerossóis potencialmente contaminados e que são produzidos com a varredura de poeira, lavando-se os locais. Não existem disponíveis, até o momento, vacinas que possam ser utilizadas na prevenção de hantaviroses americanas.

Pesquisas visando ao conhecimento das características biológicas e comportamentais das diferentes espécies de roedores reservatórios de hantaviroses fazem-se necessárias no Brasil, por poderem propiciar tomadas de medidas preventivas específicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Boroja M, Barrie JR, Raymong GS. Radiographic findings in 20 patients with Hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. AJR American Journal of Roentgenology 2002; 178: 159-63.
2. Campos GM. Estudo clínico-epidemiológico sobre a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavírus na Região de Ribeirão Preto, SP. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP 2002.
3. Castillo C, Sanhueza L, Tager M, Munoz S, Ossa G, Vial P. Seroprevalence of antibodies against hantavirus in 10 communities of the IX Region of Chile where hantavirus infection were diagnosed. Revista Médica Chilena 2002; 130: 251-8.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories 1999; 4th ed.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

5. Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus infection –Southwestern United States: interim recommendations for risk reduction. Morbidity and Mortality Weekly Report 1994.
6. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ et al. Intravenous ribavirin for Hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during one year of open label experience. Antiviral Therapy 1999; 4: 211-19.
7. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. New England Journal of Medicine 1994; 330: 949-55.
8. Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis S. Clinical manifestations of New World hantaviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology 2001; 256: 117-34.
9. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S, Spiropoulou CF, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST. Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. Virus Research 1993; 30:351-67.
10. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos OS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo 2000; 42: 41-6.
11. Figueiredo LTM, Forster AC, Fulhorst C, Rodrigues EMS, Koster F, Campos GM et al. Contribuição ao diagnóstico, ao tratamento, à epidemiologia e ao controle da síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus. Informe Epidemiológico do SUS 2000; 9:167-78.
12. Figueiredo LTM, Moreli ML, Almeida VSO, Félix PR, Bruno JC, Ferreira IB, Mançano FD. Hantavirus pulmonary syndrome in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 cases. Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo 1999; 41:131-7.
13. Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde do Brasil 2002.
14. Furtado G, Muller P. Hantavirose no Estado do Paraná. Secretaria da Saúde do Estado do Paraná 2001.
15. Gravilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. B3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA 1998; 95: 7074-9.
16. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, Levy H. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. Critical Care Medicine 1996; 24: 252-8.
17. Holmes RR, Boccanera R, Figueiredo LTM, Mançano SR, Pane C. Seroprevalence of Human Hantavirus Infection in the Ribeirão Preto Region of São Paulo State, Brazil. Emerging Infectious Diseases 2000; 6: 5-6 (Letters).
18. Iversson L. Doença humana por hantavirus. In: Veronesi R, Focaccia R, eds. Tratado de infectologia. São Paulo, Atheneu 1996; p. 219-28.
19. Iversson LB, Travassos da Rosa APA, Rosa MDB. Infecção humana por hantavírus nas regiões sul e sudeste do Brasil. Revista da Associação Médica Brasileira 1994; 40: 85-92.
20. Johnson AM, Souza LTM, Ferreira IB, Pereira LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ, Nichol ST. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. Journal of Medical Virology 1999; 59: 527-35.
21. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist A. Hantavirus infection and their prevention. Microbes and Infections 2001; 3: 1129-44.
22. Lazaro ME, Rosa AJ, Barclay CM, Calanni L, Samengo L, Martinez L, Padula PJ, Pini N, Lasala MB, Elsner B, Enria DA. Hantavirus pulmonary syndrome in southern Argentina. Medicina (B Aires) 2000; 60: 289-301.
23. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PFC, Rosa EST, Maiztegui J. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1985; 34: 810-15.
24. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic Fever. Journal of Infectious Diseases 1978; 137: 298-308.
25. Mendes WS, Aragao NJ, Santos HJ, Raposo L, Vasconcelos PF, Rosa ES, Elkhoury MR. Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhao, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo 2001; 43: 237-40.
26. Mertz GJ. Bunyaviridae: bunyaviruruses, phleboviruses, nairoviruses, and hantaviruses. In: Richmann DD; Whitley RJ, Hayden FG (eds). Clinical Virology, New York, Churchill-Livingstone 1997; p. 943-72.
27. Monroe MC, Morzunov SP, Johnson AM, Bowen MD, Artsob H, Yates T, Peters CJ, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Genetic diversity and distribution of Peromyscus-borne hantaviruses in North America. Emerging Infectious Diseases 1999; 5: 75-86.
28. Morelli M, Figueiredo LTM. Detection of the genome of Brazilian Hantavirus in human blood samples by nested-RT-PCR. Manuscrito submetido para publicação no Journal of Virological Methods 2002.
29. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, Merlin TL, McFeeley PJ, Umland ET, Zumwalt RE. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. Human Pathology 1995; 26: 110-20.
30. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, Lópes NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Vírus. Virology 1998; 241: 323-30.
31. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, Miguel SDL, Rabinovich RD, Segura EL. Development and evaluation of a solid-phase enzime immu-noassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. Journal of Medical Microbiology 2000; 49: 149-55.
32. Pereira LE, Ferreira IB, Souza RP et al. Serological research on rodents (Muridae, Sigmodontinae) infected by Hantavirus in the State of São Paulo, Brazil. Virus Reviews & Research 1998; 3 (S1): 42.
33. Pereira LE. A atual situação dos hantavírus. Vetores & Pragas 1999; 4: 28-30.

34. Peters CJ. HPS in the Americas. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM. Emerging Infections 2, Washington DC, ASM Press 1998. P. 17-64.

35. Schmaljohn CS, Hooper JW. Bunyaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001; p.1581-601.

36. Simpson SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. Heart & Lung 1998; 27: 51-7.

37. Sousa RLM, Moreli ML, Badra SJ, Pinto AA, Figueiredo LTM. Phylogenetic study of the S segment of hantavirus from patients having Cardiopulmonary Syndrome. Resumo publicado em Virus Review & Research, v.7 (Supplement 1 – XIII Encontro Nacional de Virologia, Águas de Lindóia, SP, 2002.) 2002; p.91 (EG9).

38. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE. An unusual outbreak in southern Argentina: person to person transmission? Emerging Infectious Diseases 1997;3: 171-4.

39. Xiao S-Y, LeDuc JW, Chu YK, Schmaljohn CS. Phylogenetic analyses of virus isolates in the genus Hantavirus, family Bunyaviridae. Virology 1994; 198: 205-17.

40. Zhao X, Hay J. The evolution of Hantaviruses. Immunological Investigations 1997; 26: 191-7.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

12 HTLV

Augusto César Penalva-de-Oliveira
Jorge Casseb

INTRODUÇÃO

Após ter sido identificado no início da década de 1980, o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-I) foi ofuscado pela descoberta do vírus causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), em 1983. Esse fato dificultou a pesquisa sobre o HTLV-I e doenças associadas, o que gerou, como conseqüência, um certo desconhecimento sobre esse vírus dentro da comunidade médica e também entre pesquisadores em geral.

As condutas adotadas nesse manual são baseadas na experiência dos autores no Ambulatório HTLV, criado em 1997, com as finalidades mais importantes relacionadas ao acompanhamento clínico-laboratorial e aconselhamento dos indivíduos assintomáticos e também àqueles que desenvolveram doenças associadas ao HTLV no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Também como objetivo secundário dessa coorte é a promoção do ensino para médicos (infectologista e neurologistas) e outros profissionais da saúde, como nutricionistas e fisioterapeutas, além da pesquisa nas áreas clínica, laboratorial, de tratamento e prevenção da infecção pelo HTLV em nosso meio.

ORIGEM E CICLO DE VIDA DO HTLV

Assim como o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), existem algumas evidências de que o HTLV-I também pode ser considerado uma zoonose, introduzida a partir de primatas não-humanos. De fato, existe uma grande homologia estrutural entre o vírus da leucemia de células T símia tipo 1 (STLV-I), encontrado em diversas espécies de macacos africanos, e o HTLV-I. Essa similaridade genômica entre o STLV-I e o HTLV-I permite que os testes sorológicos para detectar anticorpos anti-HTLV-I também possam reagir cruzadamente com anticorpos anti-STLV-I.

Os HTLV pertencem a uma extensa família de vírus RNA, chamada retroviridae, e têm sido implicados na patogenia de algumas enfermidades em seres vivos, sejam humanos ou outros animais. O HTLV-I foi isolado a partir de cultura de células mononucleares, obtidas do linfonodo de um paciente com linfoma cutâneo de células T, em 1980. Em 1982, um outro retrovírus isolado foi denominado HTLV-II por apresentar grande homologia genômica com o HTLV-I.

O ciclo de infecção do HTLV começa quando o vírus se liga à molécula CD4 presente nos linfócitos T auxiliares através de oligômeros de gp46. Logo após esse contato, ocorre a fusão da gp21 na membrana celular e o vírus é introduzido na célula. Até o momento, não existe um co-receptor determinado para a fusão do HTLV-I. O RNA viral, após a ação da transcriptase reversa, se transforma em DNA de dupla fita e, sob a ação da integrase, é incorporado ao genoma da célula hospedeira, podendo permanecer em estado de latência por longo tempo.

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELOS HTLV-I E II NO BRASIL E NO MUNDO

Estima-se que dez a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV em todo o mundo. No Brasil, considerando a prevalência de um caso positivo em 200 pessoas testadas em banco de sangue nas grandes cidades, acreditamos que cerca de um milhão de pessoas sejam portadoras de HTLV. Essas pessoas geralmente são assintomáticas e raramente irão desenvolver alguma doença associada a essa virose.

No Brasil, estudos nos últimos anos demonstram uma taxa elevada relativa de prevalência de anticorpos anti-HTLV-I em doadores de banco de sangue do Rio de Janei-

ro e de São Paulo (0,4 a 0,5%). As regiões Sul e Norte são consideradas de baixa prevalência, oscilando entre 0,08 e 0,5%. A maior taxa de prevalência de infecção pelo HTLV-I no Brasil está na cidade de Salvador, com cerca de 1,5% da população, sendo estimado que 40.000 baianos estejam infectados pelo HTLV-I.

O HTLV-II é endêmico entre os Ameríndios, principalmente na região Amazônica, onde foi possível chegar a hipótese de que o HTLV-II é originário de primatas do Novo Mundo, enquanto o HTLV-I é procedente de primatas do Velho Mundo. O HTLV-II também está presente em aproximadamente 20-30% dos usuários de drogas intravenosas em São Paulo.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELOS HTLV-I E II

A portaria do Ministério da Saúde determina que as amostras de soros sejam triadas para anticorpos anti-HTLV-I usando dois testes imunoenzimáticos autorizados, de fabricantes diferentes, preparados com antígenos do HTLV-I a partir do lisado total do vírus e da adição de algumas proteínas recombinantes. Esses ensaios variam na sensibilidade para detectar anticorpos para HTLV-II. Inicialmente, as amostras reagentes são retestadas em duplicata para minimizar a possibilidade de a reatividade ser devida a erro técnico. Espécimes que são reagentes em qualquer um dos testes duplicados são considerados reagentes repetidamente. Espécimes que não reagem em qualquer um dos testes repetidos em duplicatas são considerados não-reagentes. Menos corrente entre nós, um teste desenvolvido no Japão, utilizando partículas contendo antígenos, pode ser utilizado para triagem sorógica. Esse teste é chamado de partícula de aglutinação (PA).

Um dos testes confirmatórios mais utilizado na prática médica é o WB para HTLV-I e II (WB HTLV 2.4, Genelabs, EUA), que utiliza proteínas recombinantes específicas da região do envelope do HTLV-I (RGP46-I) e HTLV-II (RGP46-II) e mais uma região truncada da gp21 (RGD21), além de proteínas (p) comuns aos dois vírus. Assim, o critério de positividade ocorre quando o soro reage contra a proteína do core (p19 OU p24), RGD21, a recombinante específica do HTLV-I (RGP46-I) ou a recombinante específica do HTLV-II (RGP46-II). Qualquer outro padrão de bandas é considerado inconclusivo, ou quando não reage para a RG46-I ou RG46-II, mas há presença da RGD21, como HTLV-I/II.

As amostras soro indeterminadas ou em locais onde o WB não está disponível devem ser testadas para a detecção de DNA proviral, com uso de biologia molecular com a reação em cadeia de polimerase (PCR), usando iniciadores genéricos que amplificam seqüências genômicas do HTLV-I/II e posterior uso deste produto amplicado para a ação de enzimas de restrição que podem distinguir HTLV-I e II. Nossa experiência revela que há possibilidade de que casos indeterminados no WB sejam infecções pelo HTLV-II, principalmente entre usuários de drogas intravenosas. Entretanto, em pessoas de baixo risco de contaminação, a maioria dos casos indeterminados é negativa na PCR.

NOTIFICAÇÃO E DEFERIMENTO DE DOADORES DE SANGUE

Os doadores de sangue reativos repetidamente no teste de ELISA para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I/II e confirmados como soropositivos para HTLV-I e II pelos testes específicos adicionais discutidos anteriormente são notificados e permanentemente impedidos de doar sangue. Essa política de exclusão inclui doadores confirmados como positivos para a presença de anticorpos para HTLV-I, HTLV-II ou HTLV-I e II, se a diferenciação entre as infecções não foi realizada ou não foi bem-sucedida. Os doadores de sangue com soro espécimes repetidamente reativos, mas não confirmados como soropositivos para HTLV-I e II (uma categoria que inclui espécimes falso-positivos e indeterminados para HTLV), também deveriam ser notificados e excluídos como doadores, se o mesmo resultado foi obtido em duas doações separadas. Em alguns bancos de sangue tais doadores são excluídos depois da primeira doação. As pessoas que são repetidamante reativas na triagem sorológica para HTLV-I e II, mas não confirmadas como soropositivas, não devem ser informadas que estão infectadas com HTLV-I ou HTLV-II. Essas políticas anteriores para exclusão de doador estão baseadas em recomendações do Federal Drug Administration (FDA) dos EUA. Além disso, deveriam ser seguidas as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, relativas ao uso de componentes de sangue.

ORIENTAÇÃO AOS PORTADORES: INTERVENÇÕES DE ACORDO COM OS POSSÍVEIS MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

Amamentação

Devido ao elevado risco de aquisição (5 a 20%) de infecção pelo leite materno, mães sabidamente infectadas pelo HTLV-I devem evitar amamentar os seus filhos. Obviamente em regiões carentes, onde o leite materno é, às vezes, a única fonte de alimentação infantil, deve-se pesar os riscos e benefícios dessa política. Nos casos em que não se possa contra-indicar formalmente a amamentação, pode-se recomendar a sua redução a um período inferior a dois meses.

Relações Sexuais

Casais sorologicamente discordantes para HTLV-I (isto é, quando apenas um dos cônjuges é infectado) devem ser aconselhados a utilizar preservativos durante o ato sexual. Vale ressaltar que as mulheres podem ser mais facilmente infectadas pelos seus parceiros do que o contrário.

Uso de Drogas

As pessoas usuárias de drogas endovenosas deveriam utilizar seus próprios equipamentos e evitar compartilhá-los com outras pessoas.

Gestação

Em razão da relativa baixa patogenicidade do HTLV, as mulheres portadoras que desejarem engravidar não devem

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ser desencorajadas. Algumas medidas, entretanto, devem ser tomadas: uma clara exposição sobre os riscos de contaminação da criança, bem como o risco de ela vir a desenvolver manifestações clínicas relacionadas; orientação sobre a suspensão do preservativo apenas no período fértil, não devendo ser interrompido seu uso de modo absoluto; orientação sobre a amamentação – nos moldes anteriormente citados.

PATOGENIA

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-I) é um vírus de progressão lenta e com baixa virulência, visto que poucos indivíduos evoluem com paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM). Acredita-se que fenômenos imunológicos, como a presença de citocinas pró-inflamatórias na região da medula espinhal, possam causar danos à membrana de mielina, que inicialmente apresenta um processo inflamatório, e, com a cronicidade, que pode durar décadas, finalmente um processo mais intenso de desmielinização. Os sintomas e sinais podem estar associados tanto aos processos inflamatórios agudos quanto aos crônicos, e geralmente aparecem a partir da 4.ª década de vida do portador.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV

HTLV-I

A TSP/HAM, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e a uveíte associada ao HTLV-1 (HU) são, atualmente, as três entidades clínicas que de modo bem estabelecido estão associadas à infecção pelo HTLV-I. A TSP/HAM foi descrita independentemente no Japão e em países tropicais como uma desordem neurodegenerativa crônica, manifestando-se como uma paraparesia lentamente progressiva, com espasticidade, comprometimento esfincteriano vesical expressivo e por vezes retal, além de mínimas alterações sensitivas, predominando na esfera profunda, quando não associada ao comprometimento do sistema nervoso periférico. Variações na gravidade, ritmo de evolução e afecção de outros sistemas podem, entretanto, ser observados. Em 1988, um Encontro Científico no Japão definiu critérios para o diagnóstico da TSP/HAM, tomando como base aspectos clínicos e laboratoriais.

Quando relatada por pesquisadores japoneses, foi detectada em 14 de 1.464 indivíduos HTLV-I-infectados após um longo período de incubação, com idade aproximada de 43 anos. Estudos posteriores demonstraram que a TSP estava presente no Caribe, na Índia, na África e na América do Sul. O risco de desenvolver TSP/HAM nessas áreas endêmicas é de um para cada 1.000-2.000 portadores do vírus no Japão, enquanto no Caribe e na América do Sul varia de 1 a 5%, ou seja, um caso de TSP/HAM em 500 portadores do HTLV-I, na dependência de fatores genéticos, ambientais e virológicos. Desse modo, é importante enfatizar que a maioria dos indivíduos portadores desta infecção (95-99%) não desenvolverá sintomas relacionados ao HTLV-I ao longo da vida. As mulheres são mais acometidas que os homens, numa relação 2:1. O pico de doença é observado na 4.ª ou 5.ª década de vida. No Japão, cerca de 25% dos casos têm antecedentes de transfusão sangüínea, em que o risco de TSP/HAM, após receber produtos celulares contaminados com HTLV-I, é de 30% ao final de três anos. O prognóstico depende do tempo de evolução, sendo que o tratamento nos dois primeiros anos de doença permite uma melhor resposta.

As alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) são representadas por linfocitose e pleiocitose. A confirmação laboratorial faz-se pela presença de antígenos ou anticorpos para HTLV-I no sangue e/ou LCR e pelo isolamento viral a partir de espécimes obtidas do sangue ou LCR. É fundamental ainda a exclusão de processos expansivos através dos exames de imagem, como a tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, além de outras infecções, como sífilis e esquistossomose, e transtornos metabólicos, como as alterações tireoideanas e as deficiências vitamínicas, principalmente de B12 e folato.

Os principais achados patológicos consistem na reação inflamatória e no processo de desmielinização localizado na coluna vertebral. Possivelmente, o mecanismo envolvido é uma reação inflamatória induzida por antígenos do HTLV-I ao nível medular. De fato, a carga de DNA proviral parece ter um papel crucial na patogenia, assim como fatores genéticos podem influenciar a lesão inflamatória e, em última instância, o processo de desmielinização na medula tóraco-lombar.

A leucemia/linfoma de células T humanas (ATLL) é freqüente no sudeste do Japão, na ilha de Kyushu, onde foi descrita em 1977. A ATLL é uma neoplasia caracterizada por acometer tanto homens como mulheres na 5.ª e na 6.ª décadas de vida. A transformação neoplásica ocorre nos linfócitos T CD4+ que apresentam características morfológicas distintas de acordo com o estadiamento clínico da doença. Essas células podem apresentar-se morfologicamente quase normais ou até com elevadas taxas de atipia nos casos mais graves. Os achados no exame físico mais freqüentes são a hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. O curso clínico depende do perfil dos linfócitos acometidos. O mecanismo admitido para a transformação neoplásica seria a ativação ao nível transcripcional da LTR do provírus HTLV-I por ação da p40x, levando a redução da apotose das células T CD_4+, permitindo assim a transformação neoplásica. A incidência anual de ATLL no Japão nas áreas endêmicas é de 3,5 para cada 100 mil indivíduos. É importante salientar que entre os portadores do HTLV-I aproximadamente 1-4% poderão desenvolver ATLL ao longo de suas vidas, principalmente aqueles que o adquiriram na infância.

A uveíte associada ao HTLV-I é caracterizada por moderada infiltração do corpo vítreo, acompanhada por uma moderada irite e vasculite retiniana.

As manifestações dermatológicas mais freqüentes são a xerose, xerostomia e xeroftalmia. Vale ressaltar que a pele pode ser um dos primeiros sítos de aparecimento de um quadro de ATLL.

HTLV-II

A partir de um caso de leucemia de células T pilosas, o HTLV-II foi isolado pela primeira vez. Entretanto, inúmeras tentativas de novos isolamentos fracassaram. Apenas quatro isolados nos últimos anos foram obtidos, o que co-

loca em dúvida a etiopatogenicidade do HTLV-II nesta doença, que apresenta curso fatal. Outro quadro neoplásico do qual o HTLV-II foi isolado constitui a leucemia de células T CD_8+, tipo raro de leucemia. Uma doença crônica neurodegenerativa, associada ao HTLV-II, foi descrita em duas índias americanas do Novo México, EUA, que desenvolveram comprometimento neurológico progressivo semelhante a TSP/HAM. Por outro lado, o HTLV-II pode estar relacionado com o aparecimento de infecções bacterianas de repetição (trato urinário e abscessos intra-abdominais) em usuáros de drogas intravenosas. Indivíduos infectados pelo HIV-1 e co-infectados pelo HTLV-II podem ser mais susceptíveis ao aparecimento de TSP/HAM e neuropatia periféricas.

Co-infecção HTLV com Outras Viroses (HIV e HCV)

Devido aos retrovírus humanos apresentarem similares modos de transmissão, vários indivíduos podem estar co-infectados com HIV/HTLV-I e II. No Brasil, a co-infecção está presente em 10% dos pacientes com AIDS de São Paulo, e em 20% dos de Salvador. No Rio de Janeiro, 6% dos casos de pacientes infectados pelo HIV-1 estavam co-infectados com o HTLV-I. Parece existir a possibilidade de esta co-infecção acarretar um aumento da taxa de ataque de doenças associadas ao HTLV-I, como a TSP/HAM, passando de < 1% entre indivíduos não co-infectados ao longo da vida para aproximadamente 20 a 25% naqueles co-infectados. Devido às rotas de transmissão semelhantes, diversos indivíduos podem também se apresentar co-infectados com HTLV-I e HCV. Esta interação entre as viroses pode acarretar uma maior possibilidade de progressão de doença hepática, como cirrose e carcinoma hepatocelular, como foi observado em uma cidade do Japão. Assim, indivíduos co-infectados deveriam ser monitorados mais atentamente.

Em nossa coorte em São Paulo, cerca de 10% dos pacientes com HIV/AIDS estão infectados com HTLV. Entre julho de 1997 e fevereiro de 2002, 213 indivíduos foram estudados para avaliar a possibilidade de infecção por HTLV. Inicialmente, 146 foram positivos pelos testes de ELISA. Destes, 93 (44%) foram diagnosticados como tendo infecção pelo HTLV-I, 25 (12%) pelo HTLV–II concordantes por ambos os métodos e 14 amostras (7%) foram indeterminadas no WB e outras 14 (7%) aguardam confirmação sorológica ou molecular. Um total de 76 indivíduos (64 homens e 12 mulheres) foi identificado durante o estudo com risco de adquirir a infecção através do uso de drogas intravenosas. Também observamos 22 (12%) pacientes co-infectados com HTLV-I/HCV e 17 (9%) com HTLV-I/HIV. Finalmente, em oito casos notamos co-infecção com HIV/HCV/HTLV-I.

TRATAMENTO

Os critérios de tratamento da TSP/HAM são variáveis, porém os casos assintomáticos não devem ser tratados, considerando a baixa possibilidade do desenvolvimento da doença. Assim, apenas os pacientes com diagnóstico de entidades clínicas correlatas à infecção pelo HTLV-1 devem ser tratados especificamente. Uma vez configurado o diagnóstico de TSP/HAM, segundo critérios determinados, uma abordagem terapêutica deve ser considerada. Várias referências de estratégias terapêuticas permeiam a literatura, usando medicações de ação antiviral, imunomodulatória e imunossupressora, porém, a maioria com estudos não controlados e com pequeno número de indivíduos arrolados. Os efeitos positivos limitados e não duradouros, no entanto, são pontos de intersecção de quase todas as formas de tratamento hoje disponíveis. Diferentes drogas e com distintas formas de administração já foram testadas. Kataoka *et al*. (1993) encontraram efeito vantajoso no uso de vitamina C, na dose de 40 mg/kg, cinco dias por semana, em estudo envolvendo sete pacientes. Drogas antiretrovirais, como a zidovudina (AZT) e a zalcitabina (ddC), inibiram a replicação do HTLV-1 *in vitro*. Em estudos clínicos, no entanto, o AZT não se mostrou de valor, quando administrado na dose de 500 mg a 1. 000 mg/dia, em cinco pacientes estudados. Outro estudo, usando doses mais altas – 2 g/dia nas primeiras quatro semanas, seguidos de 1 g/dia por mais 20 semanas – mostrou melhora no escore global (EDSS), em 7/10 pacientes envolvidos. No entanto, 4/5 pacientes com melhora na marcha regrediram após a suspensão da medicação. Estudos *in vitro* revelaram que o AZT, DDI e D4T apresentaram ação anti-HTLV-I, não observada pela 3TC (lamivudina). Um dos poucos estudos locais de terapia anti-retroviral na TSP/HAM foi apresentado recentemente, mostrando uma melhor resposta do esquema AZT quando comparado com a vitamina C.

Com experiência um pouco mais vasta, porém ainda carentes de maiores estudos, randomizados e controlados, estão o interferon-alfa e os esteróides. O interferon-alfa mostrou-se eficaz na inibição da replicação viral *in vitro*, e em estudos clínicos pôde ser notada significativa melhora funcional dos pacientes, bem como uma inibição da anteriormente aumentada proliferação linfocitária espontânea, além de queda na carga viral do HTLV-1, na maioria dos pacientes tratados dessa forma. A dose, o intervalo de administração e a duração do tratamento não estão bem estabelecidos; porém, tratamentos com dose diária de três milhões de UI, por 28 dias, e mais longos seis milhões UI/dia nas primeiras duas semanas, seguidas da mesma dose, três dias por semana, alternados, por seis meses, parecem ter maior impacto e uma maior sustentação de resposta clínica e dos marcadores laboratoriais.

Os corticosteróides têm sido relatados como vantajosos, sobretudo para os pacientes em fase inicial da instalação dos sintomas, aqueles com histórico de transfusão de sangue anterior e não procedentes de países tropicais. A escolha da droga, a dose e o tempo de administração não estão bem estabelecidos, porém, é sugerido para os casos com recente instalação dos sintomas, apresentando líquor com padrão inflamatório, um pulso com metilprednisolona (1 g/d IV por três a cinco dias), seguido por prednisona (1 mg/kg/dia) por tempo indeterminado. Em nossa experência, a repetição mais freqüente da pulsoterapia poderia trazer benefícios maiores e melhor tolerância do que o uso prolongado e contínuo dos esteróides. Entretanto, o tempo de instalação do déficit neurológico parece determinar a resposta a essa modalidade de tratamento.

Importante ainda é avaliar a presença de co-infecções, que possam influir na evolução e/ou compartilhar opções de tratamento. Uma situação de destaque é na co-infecção

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

com o vírus da hepatite C, cujo tratamento, quando indicado, inclui o uso de interferon-alfa, contemplando assim os dois aspectos e não excluindo abordagens específicas. Situação semelhante é observada na co-infecção com o HIV, em que a mielopatia aparece de modo mais freqüente do que na infecção exclusiva pelo HIV (mielopatia vacuolar), bem como na infecção exclusiva pelo HTLV-1, com uma taxa de ataque até dez vezes superior. O uso de um esquema anti-retroviral de alta aficácia (HAART) tem impacto terapêutico clínico significativo nesses casos, como foi também observado em nossa experiência. Medidas terapêuticas coadjuvantes são de grande valia, como a fisioterapia e o uso de drogas no tratamento da espasticidade, em que destacamos o benzodiazepínico e o baclofeno. Técnicas auxiliares do funcionamento esfincteriano, bem como medicamentos específicos, como a oxibutina, a propantelina e a imipramina, podem ajudar nos distúrbios miccionais. Os tratamentos devem, preferencialmente, ser monitorados por escalas clínicas e medidas laboratoriais, que objetivem os resultados, visando a uma adequação e individualização da proposta terapêutica.

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) pode ser classificada em quatro formas: latente, crônica, linfomatosa e aguda, tendo alta letalidade nas formas mais agressivas, geralmente relacionada às infecções respiratórias e hipercalcemia. Os tratamentos das formas agudas e linfomatosas são constituídos de quimioterapia combinada (CHOP, VEPA ou COMLA), com resultados limitados. Parece que o AZT poderia ser um potencial medicamento nos casos de ATLL, porém inexistem ensaios clínicos para validar essa proposta. De fato, novos protocolos terapêuticos são necessários, como o uso de imunomediadores. O estabelecimento de marcadores laboratoriais que possam diferenciar as formas crônica e latente das formas aguda e linfomatosa é necessário para melhor tratamento clínico desses pacientes. A uveíte associada à infecção pelo HTLV-1 (HU) tem prevalência de 112/100.000 portadores da infecção no Japão, e como tratamento é proposto o uso dos corticosteróides tópicos e/ou sistêmicos. O prognóstico visual é favorável, porém, há tendência de recidiva após a suspensão das drogas.

Para as manifestações dermatológicas mais freqüentes, xerose, xerostomia e xeroftalmia, pode-se usar medidas de alívio de sintomas para os pacientes.

- *Xerose*: Creme de Uréia a 10% 1 a 2 vezes ao dia;
- *Xerostomia*: Manter elevada ingesta hídrica; saliva artificial;
- *Xeroftalmia*: Colírios de lágrima artificial.

Acompanhamento de Indivíduos Assintomáticos Infectados pelo HTLV

A maioria dos indivíduos infectados pelos HTLV-I/II não desenvolverá doença relacionada a esse vírus, permanecendo assintomática pelo resto de sua vida. Esse fato tem importantes implicações no aconselhamento e avaliação prospectiva dessa população. Portadores do vírus, uma vez identificados, devem ser submetidos a anamnese dirigida, exame físico geral e exame neurológico sensitivo-motor, objetivando a identificação de manifestações precoces de doença e prováveis vias de aquisição da infecção, devendo ser avaliados periodicamente a cada seis a 12 meses. Sobretudo nos usuários de drogas endovenosas, recomenda-se a testagem para outros patógenos comuns nessa população, como vírus das hepatites B e C, HIV. Nos indivíduos com vida sexualmente ativa recomenda-se a testagem para HTLV dos parceiros atuais e anteriores ao diagnóstico. Em mulheres infectadas pelo HTLV, os filhos deveriam ser testados.

Exames Laboratoriais Periódicos Aconselhados no Seguimento

Hemograma completo com contagem de plaquetas, DHL, exame parasitológico de fezes (pesquisa de estrongilóides), exame de urina e sedimento (infecção urinária) a cada seis a 12 meses. A carga proviral de HTLV-I está em avaliação para sua validação, porém existem alguns estudos que recomendam a sua quantificação anual;

Situações Especiais

Nos casos assintomáticos que apresentem algum indício de doença sistêmica, relacionada ao HTLV, como alteração dermatológica ou alterações no exame neurológico como hiper-reflexia ou clono:

- Dosagem de cálcio sérico, imunofenotipagem de linfócitos T (CD3, CD4, CD8, HLAdr, CD38, CD56); DHL, CPK, dosagem de folatos e vitamina B12, T4 livre e TSH, estudo de potenciais evocados somato-sensitivos;
- Indivíduos portadores do HTLV-I saudáveis devem ser aconselhados quanto aos mecanismos de transmissão da infecção e assegurados quanto à reduzida probabilidade de virem a desenvolver doença no futuro. Se necessário, devem ser encaminhados para acompanhamento psicológico especializado;
- No momento não há qualquer indicação – com base em evidências científicas – de que determinado tipo de intervenção farmacológica específica anti-HTLV-I desempenhe algum papel na profilaxia do desenvolvimento de doenças associadas aos HTLV. Deste modo, não há qualquer indicação para o uso de drogas imunomoduladoras, imunossupressoras ou anti-retrovirais nos portadores assintomáticos infectados pelo HTLV.

BIBLIOGRAFIA

1. Araújo AQC, Afonso CR, Leite ACB, Dultra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Arq Neuropsiquiatr 1993; 51(3): 325-328.
2. Blattner WA ed. Human retrovirology: HTLV. New York, Raven Press 1990.
3. Boschi-Pinto C, Stuver S, Okayama A, Trichopoulos D, Orav EJ, Tsubouchi H, Mueller N. A follow-up study of morbidity and mortality associated with Hepatitis C Virus infection and its interaction with Human T Lymphotropic Virus Type I in Miyazaki, Japan. J Infect Dis 2000; 181:35-41.
4. Brites C. Uso de anti-retroviral em pacientes com TSP/HAM. Apresentação Oral. VII Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. Belém – Pará – Brasil – 18 a 21 de agosto de 2002.
5. Casseb J, Penalva-De-Oliveira AC. The tropical spastic paraparesis/Human T cell leukemia type 1-associated

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

myelopathy (TSP/HAM). Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000; 33:1395-1401.

6. Caterino-De-Araujo A, De Los Santos-Fortuna E, Meleiro MC, Suleiman J, Calabro ML, Favero A, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infection among HIV-1 infected patients from Sao Paulo, Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:173-82.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. Annals of Internal Medicine 1993; 118.
8. Galvao-Castro B, Loures L, Rodriques LG, Sereno A, Ferreira Jr. OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. Transfusion 1997; v. 37, p. 242-3.
9. Gessain A, Francis H, Sinan T, Giordano C, Akani F, Piquemal M, Claudie C, Malone G, Essex M, De-The G. HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Africa. Lancet 1986; 2:698.
10. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). Ann Inter Med 1992; 117: 933-946.
11. Gessain A, Mahieux R. Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. Bull Soc Pathol Exot 2000; 93:163-71.
12. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Neurology 1996; 46: 1016-1021.
13. Kalaynaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi M, Golde D, Gallo RC. A new type of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy leukemia. Science 1982; 218:571-3.
14. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, Khabbaz RF, Janssen RSJ. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. Acquir Immune Defic Syndr 1990; 3: 1096-1101.
15. Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C theraphy in patients with HTLV-1 associated myelopathy. J Neurol Neuros Psych 1993; 56: 1213-1216.
16. Kuroda Y, Kurohara K, Fujiyama K, et al. Systemic interferon-alpha in the treatment of HTLV-I-associated myelopathy. Acta Neurol Scand 1992; 86: 82-86.
17. Matsushita S, Mitsuya H, Reitz MS, Broder S. Pharmacological inhibition of in vitro infectivity of human T lymphotropic virus type I. J Clin Invest 1987; 80: 394-400.
18. Menna-Barreto M, Rabolini G, Doval A, Bianchini O, Jardim C. Paraparesia espástica tropical (HAM): 71-88. Em: Retroviroses Humanas. Doenças Associadas ao HTLV. Eds. Veronese R, Focaccia R. São Paulo: Atheneu 2000.
19. Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Smith JW, Sacher RA, Nass CC, Ownby HE, Wright DJ, Nemo GJ. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II- and I-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. Arch Intern Med 1999; 159:1485-91.
20. Nakagawa M, Nakahara K, Kawabata M, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated nyelopathy/Tropical spastic paraparesis. J Neurovirol 1996; 2(5): 345-355.
21. O, Gessain A, Iba-Zizen M, et al. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1 (Letter). J Neurol 1991; 238: 108-109.
22. Oka T, Ohtsuki Y, Sonobe H, Furihata M, Miyoshi I. Suppressive effects of interferons on the production and release of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I). Arch Virol 1990; 115: 63-73.
23. Osame M, Igata A, Matsumoto M, Kohka M, Usuku K, Izumo S. HTLV-I associated myelopathy (HAM). Treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratory findings. Hematol Rev 1990; 3: 271-284.
24. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M. HTLV-I associated myelopathy: A new clinical entity. Lancet 1986; 1:1031-2.
25. Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. Pp. 191-197. In: Blattner W (ed). Human Retrovirology: HTLV. New York: Raven Press 1990.
26. Penalva de Oliveira AC, Annes M, Casseb J. In: Retroviroses Humanas – HIV/AIDS: Alterações Neurológicas: Veronesi R, Focaccia R, Lomar AV. Rio de Janeiro: editora Atheneu 1999.
27. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci (USA) 1980; 77:7415-19.
28. Sheremata WA, Benedict D, Squilacote DC, Sazant A, DeFreitas E. High-dose zidovudine induction in HTLV-I associated myelopathy: Safety and possible efficacy. Neurology 1993; 43: 2125-2129.
29. Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataki S. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy: Studies of clinical and immunological aspects. J Neurol Sci 1991; 106: 186-192.
30. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of the T-cell leukemia-lymphoma. Br J Hematol 1991; 79: 428-439.
31. Veronesi R, Focaccia R. In Retroviroses Humanas: Doenças Associadas ao HTLV. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
32. www.htlv.com.br. Acessado em 2004.
33. Yamaguchi K, Klyokawa T, Futami G, et al. Pathogenesis of T-cell leukemia from clinical pathologic features. Human retrovirology: HTLV, Blatner W (ed). New York: Raven Press 1990; 163-171.
34. Yamamoto JH. Uveíte associada ao HTLV-1: 89-92. Em Retroviroses Humanas. Eds. Veronesi R, Focaccia R. São Paulo: Atheneu, 2000.
35. Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, et al. Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. J Neurol Sci 1997; 147: 135-144.
36. Zehender G, Colasante C, Santambrogio S, De Maddalena C, Massetto B, Cavalli B, Jacchetti G, Fasan M, Adorni F, Osio M, Moroni M, Galli M. Increased risk of developing peripheral neuropathy in patients coinfected with HIV-1 and HTLV-2. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:440-7.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

13 Papilomavirose

Luiza Keiko Matsuka Oyafuso
Valeria Petri

INTRODUÇÃO

A infecção por papilomavírus ocorre universalmente, sem preferência por idade ou sexo. O papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus da família *Papoviridae*, gênero *Papillomavirus*. São conhecidos pelo menos 70 tipos de HPV, definidos pela análise da seqüência de DNA. O período de incubação da papilomatose humana pode variar de três semanas a oito meses, com média de quatro a 12 semanas. Verrugas vulgares podem ter período de incubação de até um ano.

Os HPV estão associados a um espectro amplo de doenças que variam desde a verruga vulgar até o carcinoma invasivo do trato genital. As manifestações clínicas dependem do subtipo viral, do estado imunitário do hospedeiro e dos co-fatores ou co-carcinógenos ambientais. A infecção com HPV é freqüentemente assintomática, tornando difícil a detecção do vírus. As lesões visíveis representam, portanto, apenas a "ponta do *iceberg*", e as infecções subclínicas constituem o grande contingente das papilomatoses, somente identificáveis por meio de técnicas especiais.

QUADRO CLÍNICO

O espectro clínico das lesões induzidas pelo HPV é amplo, e as lesões típicas se manifestam como verrugas de tamanho e aspecto variado, recebendo denominações diferentes: verruga vulgar, plana, filiforme, plantar ou genital (condiloma acuminado ou "crista de galo"), localizadas em qualquer ponto da superfície da pele e nas mucosas dos olhos, dos tratos respiratório, digestivo e anogenital.

Alguns tipos de HPV são capazes de induzir transformação carcinogênica e têm sido associados a tumores pré-malignos ou malignos, especialmente de cabeça e pescoço, do pulmão e, mais freqüentemente, da região anogenital. A infecção do trato genital por HPV, doença sexualmente transmissível (DST) comum, pode implicar a instalação de certos tipos de HPV que representam fatores de risco para neoplasias genitais femininas (câncer cervical) e masculinas (neoplasia intra-epitelial peniana).

Pacientes imunossuprimidos e gestantes podem apresentar lesões exuberantes, que recebem a denominação de condiloma acuminado gigante de Buschke-Löwenstein.

MECANISMOS DE TRANSMISSÃO E CONTÁGIO

O contágio pode se dar por meio do contato sexual ou perinatal com a pele infectada com HPV. As lesões do colo uterino podem contaminar o recém-nascido durante o trabalho de parto, originando a papilomatose respiratória recorrente (papilomas laríngeos) da criança.

As verrugas vulgares são lesões ricas em partículas virais e podem ser resultado da auto-inoculação, da inoculação direta entre pessoas ou indireta, por meio de objetos ou superfícies contaminados. Microtraumatismos podem ser responsáveis pelo aparecimento de verrugas vulgares, como, por exemplo, nas mãos dos açougueiros.

Os papilomas genitais são facilmente contagiantes e a transmissão pode se dar em curto período de tempo por contato direto com a pele e mucosa do trato genital, ou seja, cérvice uterina, regiões vaginal, vulvar, anal ou peniana.

A infecção com HPV oncogênico é a causa mais importante de câncer cervical. Passado longo período de latência (entre dez e 15 anos), o câncer cervical pode se manifestar em uma pequena porcentagem de mulheres

contaminadas. Homens e mulheres infectados pelo HIV estão mais sujeitos à infecção pelos tipos oncogênicos do HPV e têm maior probabilidade de desenvolver neoplasia intra-epitelial cervical e anal, que podem resultar em câncer invasivo. O risco de desenvolvimento de câncer nesses pacientes permanece elevado mesmo depois do advento do tratamento com medicamentos anti-retrovirais ativos combinados.

Portadores crônicos dos genótipos oncogênicos do HPV, associados aos demais co-fatores (exógenos e do hospedeiro), podem apresentar displasia severa e, em última análise, carcinogênese. A doença neoplásica cervical representa, em escala global, o segundo tipo de câncer mais comum nas mulheres, especialmente nos países em desenvolvimento.

A evolução das lesões genitais induzidas pelo HPV para neoplasia maligna está associada aos fatores de risco da atividade sexual, à imunidade celular reduzida e aos fatores genéticos do hospedeiro. As DST podem facilitar a progressão da infecção pelo HIV1. Em mulheres, a prevalência da infecção pelo HPV aumenta com a precocidade do início da atividade sexual, com o uso prolongado de anticoncepcionais orais ou corticosteróides. O tipo de HPV instalado na lesão é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de neoplasia maligna. Em mulheres jovens muitas displasias consideradas leves ou moderadas regridem espontaneamente e a progressão para a displasia grave está principalmente associada aos tipos 16, 18 e 45 do HPV.

O prejuízo da resposta imunológica celular é fator de risco para infecções genitais por HPV, principalmente em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esses pacientes têm maior probabilidade de apresentar verrugas atípicas, exuberantes, disseminadas e resistentes ao tratamento, bem como progressão de lesões induzidas pelo HPV para neoplasias malignas intra-epiteliais.

Ainda que o HPV não seja cultivável pelos métodos diagnósticos virológicos tradicionais, as técnicas de biologia molecular têm permitido o desenvolvimento de vacinas que se encontram em estudos fase II e III. Estratégias profiláticas estão sendo investigadas visando a induzir resposta imunológica humoral potencialmente protetora contra infecções subseqüentes por HPV.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1. *Exame clínico*: é a base do diagnóstico, e sendo úteis a lente manual simples e o colposcópio nos casos de lesões genitais.
2. *Citologia*: o encontro de células coilocitóticas e discarióticas superficiais e intermediárias pode sugerir a presença de lesão intra-epitelial na cérvice uterina.
3. *Colposcopia*: permite a identificação de áreas suspeitas por meio do teste de Schiller ou do ácido acético para coleta de material por curetagem endocervical ou biópsia (realizada com *punch*).
4. *Teste do ácido acético*: um preparado de ácido acético a 5% é aplicado no local suspeito, que depois de alguns minutos revela área bem delineada de tonalidade cinzenta ou esbranquiçada, denominada *região aceto-branca*. Testes falso-positivos podem ocorrer em pacientes com infecção por *Candida sp.* ou traumatismos locais.
5. *Exame histopatológico*: requer biópsia incisional ou por meio de *punch* e representa o recurso diagnóstico que define a natureza da lesão.
6. *Técnicas de hibridização*: a. *Southern blot:* representa o teste-padrão para a identificação do genoma do HPV. É uma técnica sensível e altamente específica; b. *Hibridização* in situ: permite verificar a topografia dos ácidos nucleicos virais em tecidos e células; c. *Reação em cadeia da polimerase (PCR)*: é um poderoso método de detecção de seqüências específicas de DNA-alvo de HPV, possibilitando a amplificação de quantidades diminutas de material. Permite a detecção de baixos níveis de infecção ou de infecções subclínicas com alto nível de sensibilidade.
7. *Sorologia*: há grande limitação para medir a resposta imunológica humoral, uma vez que os HPV não se desenvolvem em sistemas experimentais para gerar as quantidades de proteínas virais necessárias aos ensaios sorológicos. De qualquer modo, tem sido possível expressar proteínas de HPV em sistemas recombinantes por meio de técnicas de biologia molecular. Assim, anticorpos humanos direcionados contra proteínas de tipos específicos de HPV permitem detectar, por exemplo, os vírus 16 e 18, que não podem ser obtidos a partir das lesões macroscópicas.

TRATAMENTO

Os recursos terapêuticos disponíveis até o momento não promovem a erradicação completa da infecção pelo HPV, e as verrugas benignas do trato genital e neoplasias intra-epiteliais do trato genital freqüentemente sofrem recidiva após o tratamento. Os procedimentos visam eliminar as lesões detectáveis com o objetivo de prevenir a transmissão dos vírus e bloquear a evolução das lesões, especialmente aquelas capazes de sofrer transformação maligna.

Os métodos de tratamento são classificados em três tipos:

Método Químico

Com Agentes Ceratolíticos

1. *Ácido salicílico:* auxilia na remoção das vegetações ou verrucosidades, destruindo a coesão celular. São usados preparados clássicos com ácido salicílico em concentrações que variam de 10 a 15%, associando ácido lático (4 a 15%) e colódio elástico. Existem no mercado produtos prontos com essa composição;
2. *Vitamina A ácida (tretinoína):* tem efeitos antiproliferativos e está indicado seu uso em verrugas planas, em concentração de 0,1%;
3. *Cantaridina:* representa um tratamento alternativo para as verrugas plantares, atuando como indutor da necrose das células epidérmicas. A formulação pode ser feita com solução de cantaridina a 0,7% em acetona e colódio elástico, aplicada nas verrugas após raspagem, cobrindo com filme plástico ou celofane (curativo oclusivo) durante 24 horas. A bolha resultante é

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

desbridada e o procedimento pode ser repetido, se necessário, depois de pelo menos uma semana.

Com Agentes Antimitóticos/Citotóxicos

1. *Podofilina:* é uma substância que contém quantidades variáveis de agentes antimitóticos que interrompem a formação do eixo celular-metáfase. Usada com freqüência no tratamento de verrugas da genitália externa. A formulação clássica é podofilina a 25% em solução alcoólica ou tintura de benjoim. A aplicação deve ser feita somente pelo médico, duas ou três vezes por semana e o paciente deve lavar a área tratada depois de quatro horas;
2. *Podofilotoxina*: promove a destruição aguda dos tecidos da verruga genital em poucos dias, suprime as respostas imunes locais e inibe o metabolismo mitocondrial. O preparado comercial sob a forma de creme a 0,15% pode ser aplicado uma vez ao dia durante três dias, com intervalos de quatro a sete dias sem aplicação do produto;
3. *5-fluorouracil (5-FU)*: é um antimetabólito do DNA, ou seja, inibe a síntese de DNA e RNA. Apresentado comercialmente como creme a 5% (Efurix), é indicado nos casos de condilomatose uretral, intra-anal e vaginal, em geral duas vezes por semana. De início surge eritema, e entre uma e três semanas aparecem crostas e necrose da lesão.

Com Agentes Cáusticos

1. *Ácido tricloroacético (TCA):* é um agente ceratolítico empregado, em geral, nas concentrações de 30 a 80%, por médico, para a destruição das verrugas por desnaturação das proteínas. Pode ser usado em aplicações duas ou três vezes por semana durante três semanas seguidas;
2. *Ácido salpétrico (Solcoderm):* tem forte efeito cáustico no tecido verrucoso. As aplicações podem ser repetidas até a remissão do quadro.

Método Cirúrgico

1. *Curetagem*: a verruga é retirada por raspagem com cureta, sob anestesia com infiltração de xilocaína a 2%;
2. *Crioterapia*: com nitrogênio líquido, o tecido-alvo é submetido à queda de temperatura, com desidratação e colapso celular, desnaturação das proteínas e cristalização intra e extracelular;
3. *Eletrocirurgia*: é realizada com aparelhos mono ou bipolares e o resultado final é a coagulação do tecido, com corte e hemostasia simultâneos;
4. *Laserterapia*: diversos dispositivos de *laser* são utilizados para tratar de lesões de HPV, com as vantagens do controle do local para a destruição tecidual, reduzido risco de sangramento e melhor resultado na cicatrização.

Imunoterapia

1. *Interferon*: o mais utilizado é o interferon a, produzido comercialmente pela técnica de DNA recombinante e pela estimulação das células leucocíticas e linfoblásticas. As doses mais baixas de IFN administradas parenteralmente são mais eficazes do que altas doses para o tratamento das verrugas;
2. *Imiquimod*: é um composto químico que tem o objetivo de estimular a resposta imunológica por meio da indução do interferon e de outras citocinas. Assim, teria ação antiviral, antitumoral e intensificadora da resposta imunológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Akdeniz S, Yaldiz M, Akdeniz N. Cervical biopsy specimens and human papilloma virus positivity in patients with external genital warts. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23(5): 460-2.
2. Béjui-Thivolet F, Liagre N, Chignol MC, Chardonnet Y, Patricot LM. Detection of human papillomavirus DNA in squamous bronchial metaplasia and squamous cell carcinomas of the lung by in situ hybridization using biotinylated probes in paraffin-embedded specimens. Hum Pathol 1990; 21(1):111-6.
3. Coker AL, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. Cancer Detect Prev 2002; 26(2):121-8.
4. De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. Virus Res 2002; 89(2):201-11.
5. Finzer P, Aguilar-Lemarroy A, Rösl F. The role of human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 in apoptosis. Cancer Lett 2002; 188(1-2):15-24.
6. Garland SM. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. Pathology 2002; 34(3):213-24.
7. Ip SM, Wong LC, Xu CM, Cheung NA, Tsang PC, Ngan HY. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. Gynecol Oncol 2002; 87(1):104-11.
8. Lehtinen M, Pawlita M, Zumbach K, Lie K, Hakama M, Jellum E, Koskela P, Luostarinen T, Paavonen J, Pukkala E, Sigstad E, Thoresen S, Dillner J. Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed 1 to 20 years later. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(1):49-55.
9. Molano M, van den Brule AJ, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJ, Arslan A, Munoz N. Low grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. Br J Cancer 2002; 87(12):1417-21.
10. Porter WM, Francis N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. Br J Dermatol 2002; 147(6):1159-65.
11. Pugliese A, Andronico L, Gennero L, Pagliano G, Gallo G, Torre D. Cervico-vaginal dysplasia – papillomavirus-induced and HIV-1 infection: role of correlated markers for prognostic evaluation. Cell Biochem Funct 2002; 20(3):233-6.
12. Ringström E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res 2002; 8(10): 3187-92.
13. Soh LT, Heng D, Lee IW, Ho TH, Hui KM. The relevance of oncogenesis as prognostic markers in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2002; 12(5):465-74.
14. Steller MA. Cervical cancer vaccines: progress and prospects. J Soc Gynecol Investig 2002; 9(5):254-64.

15. Steller MA. Update on human papillomavirus vaccines for cervical cancer. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3(1):37-47.
16. Syrjänen KJ. HPV infections and lung cancer. J Clin Pathol 2002; 55(12):885-91.
17. Travis JW. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer. N Engl J Med 2002; 347 (18):1452-3.
18. Weismanová E, Weismann P, Vizváryová M, Lehotská V, Krizanová O, Repiská V, Kausitz J. New approach to human high-risk papillomavirus (HR-HPV) genotyping. Neoplasma 2002; 49(4):217-24.
19. Woodman CB, Collins S, Rollason TP, Winter H, Bailey A, Yates M, Young LS. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. Lancet 2003; 361(9351):40-3.
20. Zanotti KM, Belinson J. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. Cleve Clin J Med 2002; 69(12):948, 951-5, 956.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

14 Raiva

Jussara Marcondes-Machado
Alexandre Naime Barbosa

INTRODUÇÃO

A raiva é uma zoonose de origem viral que se manifesta como encefalite aguda. Se houver desenvolvimento de sintomas a raiva é fatal, tanto no homem quanto nos animais. O agente etiológico pertence à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*, tendo aspecto de cilindro em forma de projétil, com uma terminação arredondada e a outra, achatada. Mede 180 por 80 mm. No interior do nucleocapsídeo tubular, com simetria helicoidal, encontra-se o genoma com RNA de cadeia única e uma transcriptase. O vírus é dotado de envelope lipídico. Deste envelope, e recobrindo toda a superfície viral, menos a extremidade achatada, saem espículas ou espinhos, estruturas protéicas glicosiladas, que constituem o principal antígeno viral, responsável pela indução de anticorpos neutralizantes e pela proteção imune contra infecção (Fig. 14.1).

São descritos dois tipos de vírus: o de rua e o fixo. O primeiro corresponde à forma natural do vírus de animais, tendo afinidade por células nervosas, pelo epitélio respiratório e por tecido glandular seromucoso. É isolado de animais infectados em ciclos de transmissão natural, tanto em área urbana como silvestre, e induz, no cérebro, o corpúsculo de Negri. O vírus fixo, derivado do anterior, é uma variante laboratorial, obtida mediante passagens intracerebrais seriadas que exaltam sua virulência. Têm período de incubação mais curto e relativamente estável, entre quatro e sete dias. Não produz corpúsculo de Negri e perde a capacidade de invadir células salivares.

Após ser inoculado, o vírus pode levar dias a semanas para atingir o sistema nervoso central (SNC), o que torna possível a profilaxia pós-exposição. Acredita-se que haja multiplicação viral inicial nas células musculares que circundam a ferida, o que ocasiona ampliação do inóculo. O vírus passa, então, em algum momento, a progredir do sítio de inoculação para a medula espinhal, sendo transportado de maneira retrógrada pelo axônio, numa velocidade de 12 a 24 mm/dia. Os vírus da raiva são demonstrados nos gânglios dorsais, levando a edema das raízes dorsais, ocasião em que pode haver referência pelo paciente de dor ou parestesia no local da inoculação do vírus. A partir daí, ascende rapidamente para o cérebro, instalando-se em muitas estruturas da base e disseminando-se. As manifestações clínicas, então, são decorrentes da região cerebral comprometida: quando se trata do sistema límbico, há perda dos mecanismos de controle comportamental, principalmente dos de ordem sexual; se for o tronco cerebral, há perda do controle da temperatura corporal e alteração do padrão respiratório, chegando à parada respiratória. Do cérebro, o vírus volta, de maneira centrífuga, para a periferia, situando-se, então, em glândulas salivares, córnea, coração, rins, pulmões e trato gastrointestinal. É por isso que o transplante corneano é uma via de transmissão viral. As alterações patológicas encontradas na raiva são menos intensas do que se poderia esperar em uma doença com quadro clínico tão expressivo e muito semelhante às de outras encefalites virais.

Os mamíferos são responsáveis pela manutenção e transmissão do vírus em todo o mundo. Muitos animais reservatórios são espécies terrestres, principalmente os carnívoros selvagens. Na maioria dos países da África, Ásia e América Latina, os cães continuam a ser os principais hospedeiros e são responsáveis pela maioria das mortes por raiva relatadas no mundo. Muitas outras espécies de animais são vítimas, transmitindo o vírus raramente, como é o caso do gado bovino e do eqüino, dos veados. Mas, outras espécies de mamíferos são hospedeiros, transmissores e vítimas da raiva, como os morcegos, responsáveis pelo desenvolvimento da doença nos Estados Unidos, em alguns países da América Latina e da Europa, partes da África e, mais recentemente, Austrália.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Dados confiáveis sobre a raiva são escassos em muitas áreas do mundo, o que torna difícil compreender seu impacto real na saúde humana e animal. Estima-se que o número de mortes por ano em todo o mundo, determinado pela raiva, esteja entre 40.000 e 70.000, este último valor nos países densamente povoados da África e Ásia, onde a doença é endêmica. Nessas regiões, 30% a 50% dos casos de raiva são em crianças com menos de 15 anos de idade. O número estimado de indivíduos que recebem profilaxia anti-rábica, a cada ano, após exposição a animais suspeitos de terem a infecção, é de 10 milhões.

A raiva está presente em todos os continentes. Na Ásia, calcula-se a ocorrência de 35.000 a 55.000 casos por ano, com aproximadamente sete milhões de tratamentos vacinais. Na África, estimam-se 5.000 a 15.000 de mortes por ano e cerca de 500.000 pessoas são vacinadas contra a doença. Na América Latina, o número de casos de raiva está limitado a menos de 100 por ano, com 500.000 tratamentos anti-rábicos realizados. Na América do Norte e Europa, há menos de 50 casos humanos por ano, e 100.000 pessoas recebem profilaxia por exposição. Apenas um número pequeno de países, na realidade 45 em 145, era declarado livre da raiva até 1999. Muitos deles são ilhas do mundo desenvolvido, como Japão e Nova Zelândia, e do mundo em desenvolvimento: Barbados, Fidji, Maldivas e Seychelles. Regiões do norte e sul da Europa Continental, como Grécia, Portugal e países da Escandinávia, e da América Latina, como Chile e Uruguai, também estão livres da raiva.

No Brasil, a raiva é notificada em 22 estados, na maioria dos quais existe o mapeamento das áreas com epizootia, sem, no entanto, que isso signifique maior vigilância epidemiológica. No ano 2000, foram notificados 18 casos, sendo 38,6% no Maranhão, 16,4% em Rondônia, 11% no Acre e aparecendo Pernambuco, Pará, Ceará, Bahia, Mato Grosso e Goiás com 5,5% das notificações daquele ano. Nesse período, o cão foi responsável pela transmissão de 73,1% dos casos, seguido pelo morcego, com 10,3% e pelo gato, 4,6%. De 1995 a 1999, 44,1% dos casos eram da região Nordeste, 31,6% da região Norte, 12,5% do Centro-Oeste e 11,8% do Sudeste. A região Sul não registra casos desde 1987. No estado de São Paulo, o perfil epidemiológico da raiva está se alterando, com queda de casos nos animais de estimação (cão e gato), aumento crescente da doença em herbívoros e encontro cada dia mais freqüente do vírus em morcegos, hematófagos ou não. Até 2000, foram diagnosticados mais de cem casos em locais freqüentados por pessoas que tinham conhecimento do envolvimento deste animal na cadeia de transmissões da raiva.

As coberturas vacinais no país têm sido superiores a 80% nos últimos cinco anos, atingindo 88,13% em 1999. Apenas nas regiões Norte e Nordeste alguns estados não atingiram a meta nos últimos anos. Em 1999, foram vacinados, nas áreas de foco, 183.302 cães capturados e eliminados 12.571.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Infecção

Ocorre após a penetração do vírus pelas mucosas, solução de continuidade da pele ou trato respiratório. A velocidade de migração para o SNC dependerá da proximidade e do número de terminações nervosas no local, correspondendo ao período de incubação. Todos os esforços da profilaxia são para evitar que o vírus atinja essas terminações e progrida protegido pela bainha de mielina.

Doença

O período de incubação é variável, com extremos de menos de uma semana até 19 anos, mas 50% dos pacientes adoecem entre 30 e 90 dias após a exposição. Uma vez o vírus presente nos nervos periféricos, as condutas atuais não interrompem a subseqüente disseminação e evolução para as manifestações clínicas, que se dividem em Período Prodrômico e Doença Neurológica.

Período Prodrômico

Febre, anorexia, náuseas, vômitos, cefaléia e mal-estar são os primeiros sintomas a surgirem. Podem ocorrer simultaneamente dor e parestesia no local da exposição, que perdura até o óbito. Esta fase tem duração de dois a dez dias.

Doença Neurológica

Raiva furiosa: faceta da doença presente em cerca de 2/3 dos casos, os sintomas são de hiperatividade, cursando com alterações de comportamento, ansiedade, alucinações, salivação, sudorese, hidrofobia, convulsões, hiperventilação, diabetes insipidus, arritmias cardíacas, priapismo, ejaculação espontânea, midríase e anisocoria. A evolução para o coma ocorre entre uma e duas semanas e o óbito é inevitável, geralmente causado por arritmias. Cuidados de terapia intensiva podem aumentar a sobrevida, mas não alteram o prognóstico.

Raiva paralítica: em cerca de 1/3 dos pacientes o quadro clínico se inicia por uma paralisia ascendente progressiva, sendo mais evidente na região da exposição. Apesar da semelhança com a síndrome de Guillain-Barré há preservação de sensibilidade. Sinais de irritação meníngea podem ocorrer, mas com manutenção do estado de consciência. A progressão leva a confusão mental e coma. As terapias de suporte também são ineficazes na alteração do prognóstico.

Diagnóstico Diferencial

Os achados do período prodrômico são inespecíficos e semelhantes aos de muitas viroses, como a gripe. Na raiva furiosa, faz-se necessário excluir outras encefalites virais, principalmente quando a hidrofobia e a hiperatividade não são muito pronunciadas. A encefalite herpética tem alterações semelhantes de líquor e eletroencefalograma, situação que não ocorre no tétano que, eventualmente, é confundido com a raiva pela presença de opistótono. Hidrofobia é distinguível de comportamentos histéricos de recusa à ingestão de água e pelos espasmos faríngeos presentes no ato de beber. Encefalite por arborvírus amazônico e por outros rabdovírus, como Mokola, tem descrições de quadros clínicos compatíveis.

A raiva paralítica faz diagnóstico diferencial principalmente com polineuropatia progressiva inflamatória aguda

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

(síndrome de Guillain-Barré) e com mielite transversa; a investigação deve contar com estudos eletromiográficos e de imagem, que são normais nos pacientes com raiva. A poliomielite merece ser lembrada em regiões com baixa cobertura vacinal.

Aspectos Clínicos em Animais

Os cães mais novos são susceptíveis, iniciando o período prodrômico com alterações sutis de comportamento, como anorexia e desatenção ao dono. Após cerca de três dias, o animal polariza, a exemplo da raiva humana, para as formas furiosa ou paralítica. Na primeira há inquietude, excitação, tendência à agressão, alterações do latido (latido rouco), dificuldade de deglutição, sialorréia, evoluindo para coma e morte. Na última, estão presentes fotofobia e sintomas predominantemente paralíticos, que se iniciam pelos músculos da cabeça e pescoço, paralisia dos membros posteriores, estendendo-se por todo o corpo do animal, dificuldade de deglutição, sialorréia, coma e morte. O curso da doença dura, em média, dez dias e o cão pode estar eliminando vírus na saliva desde o 5.º dia antes de apresentar os primeiros sintomas.

Os gatos tendem a apresentar a forma furiosa e suas arranhaduras devem ser consideradas meio de transmissão, visto o hábito de lamber as garras. O morcego pode albergar o vírus rábico em sua saliva e ser infectante antes de adoecer por períodos maiores que os de outras espécies, devendo-se evitar a manipulação de animais doentes ou mortos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Durante o período de incubação, não há nenhum ensaio laboratorial eficiente no diagnóstico, sendo este então basicamente epidemiológico; a exposição a um animal potencialmente rábico deve ser rapidamente identificada, para que a profilaxia seja iniciada.

Diagnóstico Laboratorial em Animais

Em animais com suspeita clínica, não passíveis de observação ou já mortos, deve-se proceder à realização da imunofluorescência direta (IFD) em cérebro, exame rápido, bem padronizado, disponível e com sensibilidade próxima a 100%, que revela em poucas horas a presença ou não de antígenos rábicos (Fig. 14.2).

O exame histopatológico de tecido cerebral e meninges revela um padrão de encefalomielite com infiltração mononuclear, linfócitos e polimorfonucleares em região perivascular, pequenos nódulos de células gliais e os corpúsculos de Negri (Fig. 14.3). Essas estruturas são inclusões citoplasmáticas perinucleares, onde ocorre a replicação viral, porém o achado não é sensível o bastante (70 a 90%) e nem específico, já que tecidos não rábicos podem apresentar estruturas indistinguíveis.

A imuno-histoquímica, assim como a IFD, tem boa sensibilidade e especificidade e utiliza anticorpos para a detecção do vírus; é mais usada para estudar os subtipos virais, por meio de anticorpos monoclonais (Fig. 14.4).

A ultra-estrutura do vírus pode ser visualizada através de microscopia eletrônica, revelando seu formato de bala de revólver. Em situações em que a amostra a ser pesquisada é pequena e há dificuldade na identificação antigênica, pode-se amplificar a quantidade viral em cultura em células nervosas de camundongo, ou em rim de hamster, ou, ainda, utilizar-se de amplificação por reação de cadeia da polimerase (PCR), após transformar o RNA viral em DNA pela transcriptase reversa (RT-PCR).

Diagnóstico Laboratorial em Humanos

Após o início dos sintomas, exames empregados na investigação rotineira de uma encefalite não são específicos para determinar a etiologia; o líquor pode apresentar discreta pleiocitose (5 a 30 células/mm^3) e aumento de proteinorraquia (até 100 mg/mL) e níveis de glicose normais. Exames de imagem são normais, na sua maioria.

A IFD é o exame de escolha, sendo que, em vida, a biópsia deve ser colhida na nuca, região da linha dos cabelos, pois o vírus tende a se localizar nos folículos capilares. Saliva e líquor podem ser materiais para pesquisa através de RT-PCR.

O ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), inicialmente utilizado para detectar anticorpos neutralizantes, foi otimizado para detectar anticorpos dos nucleocapsídeos, denominado de *rapid rabies enzyme immu-nodiagnosis* (RREID). Apesar de uma boa correlação, tem sensibilidade menor que o IFD, não devendo substituí-lo em laboratórios que disponham deste último. Por ser simples e relativamente de baixo custo, é mais usado em inquéritos epidemiológicos ou em lugares que não disponham do IFD.

TRATAMENTO (PROFILAXIA)

A potencial exposição ao vírus da raiva deve ser identificada o mais rápido possível, sendo que a situação ideal ocorre quando ações preventivas são capazes de minimizar os riscos. Quando a prevenção falha e ocorre o acidente, é imprescindível que uma completa anamnese seja colhida com informações sobre a história vacinal pregressa, data, localidade, tratamento prévio e natureza da agressão, assim como o tipo e estado de saúde do animal, no momento do acidente e sua evolução após.

Como depois da instalação dos sintomas não há, atualmente, conduta terapêutica que altere o prognóstico, as medidas a serem tomadas são exclusivamente profiláticas.

Profilaxia Pós-Exposição

O ferimento deve ser lavado exaustivamente com água corrente e sabão ou outros detergentes, o mais rápido possível, sendo que, após, recomenda-se o uso de anti-sépticos (álcool iodado). Se houver riscos funcionais, estéticos ou de infecções, a sutura pode ser realizada, porém existe a possibilidade de infiltração mecânica do vírus nas terminações nervosas. A infiltração local com soro ou imunoglobulina anti-rábica ajuda a prevenir essa possibilidade. Não esquecer de avaliar a necessidade de profilaxia para tétano.

São consideradas lesões leves: mordedura, arranhadura ou lambedura de ferimento de pele em tronco, membros, excetuando mãos e pés, se único, superficial ou pequeno.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

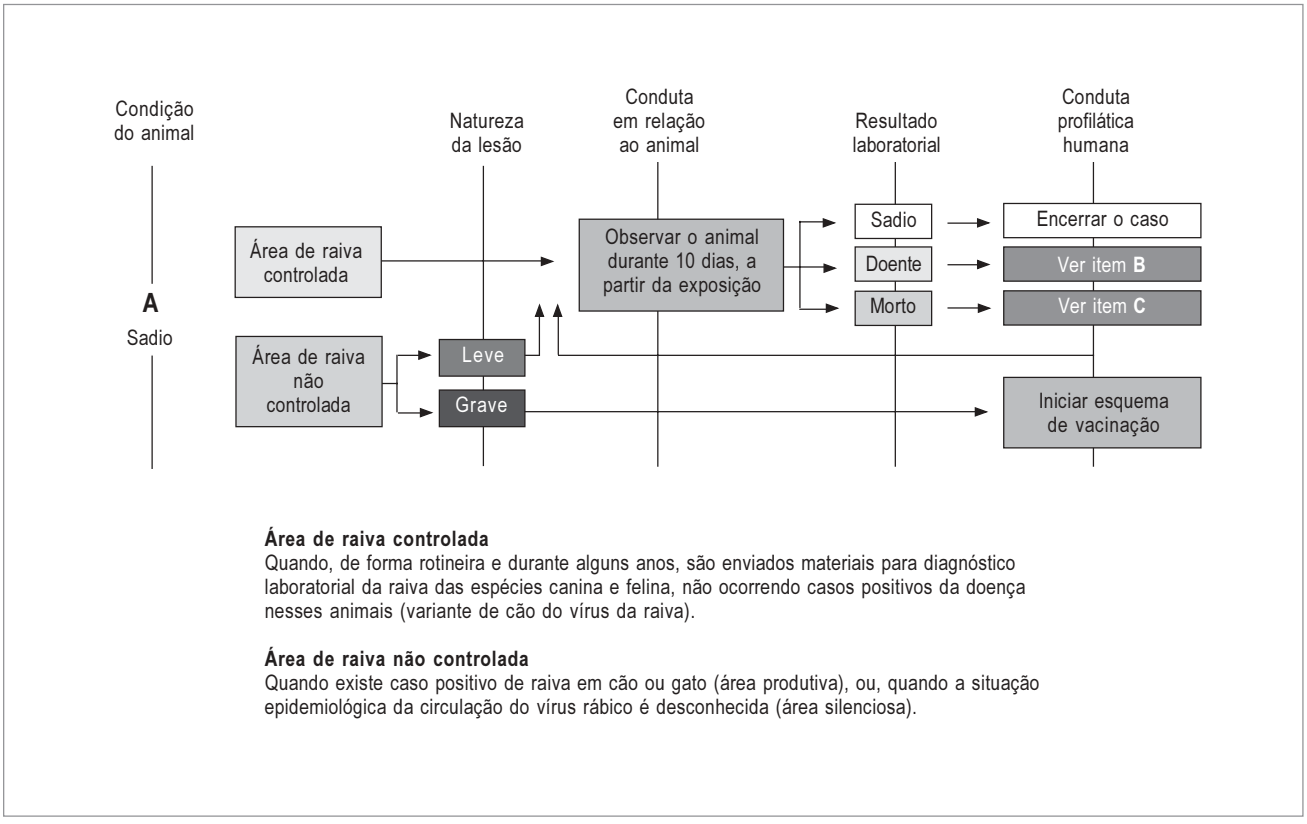


Fig. 14.5 A – *Acidente com cão ou gato.*

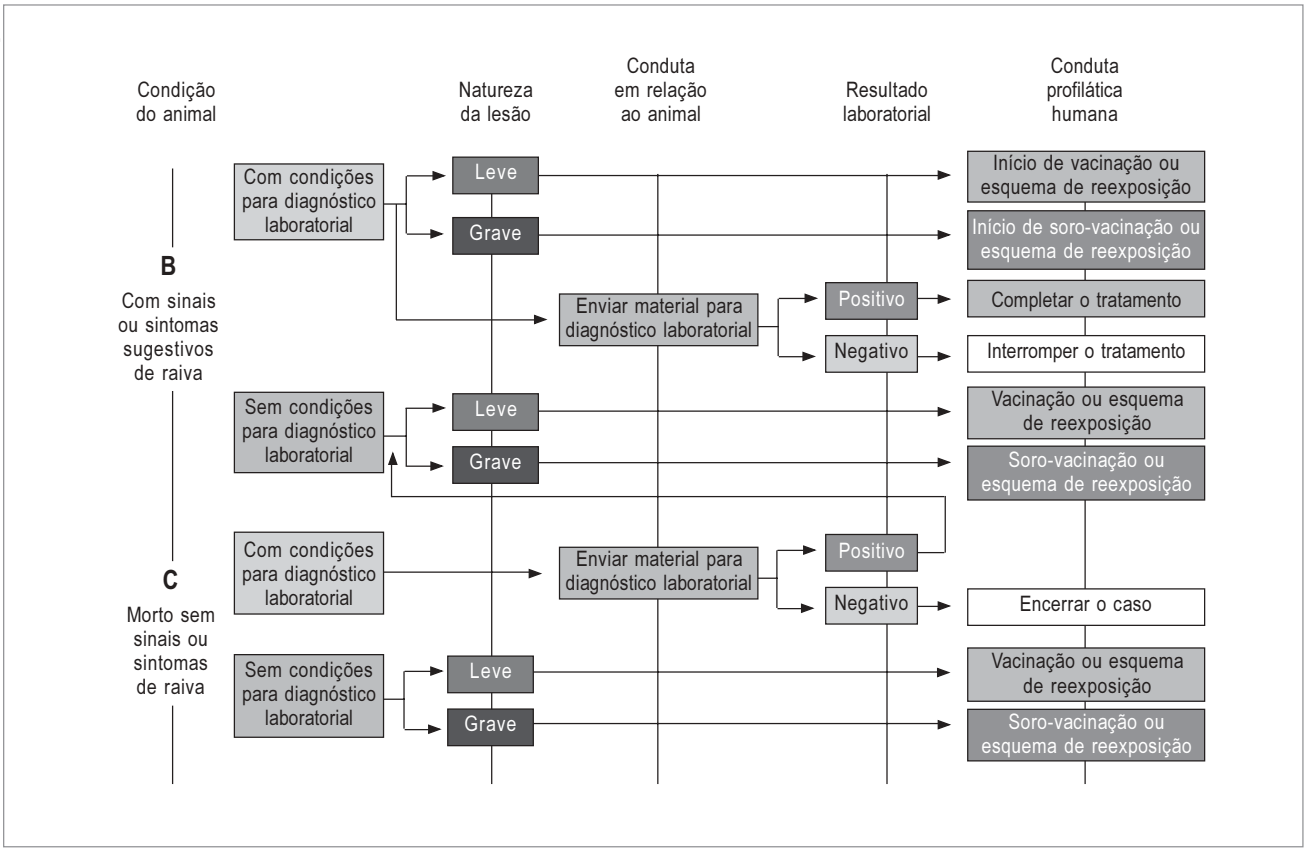
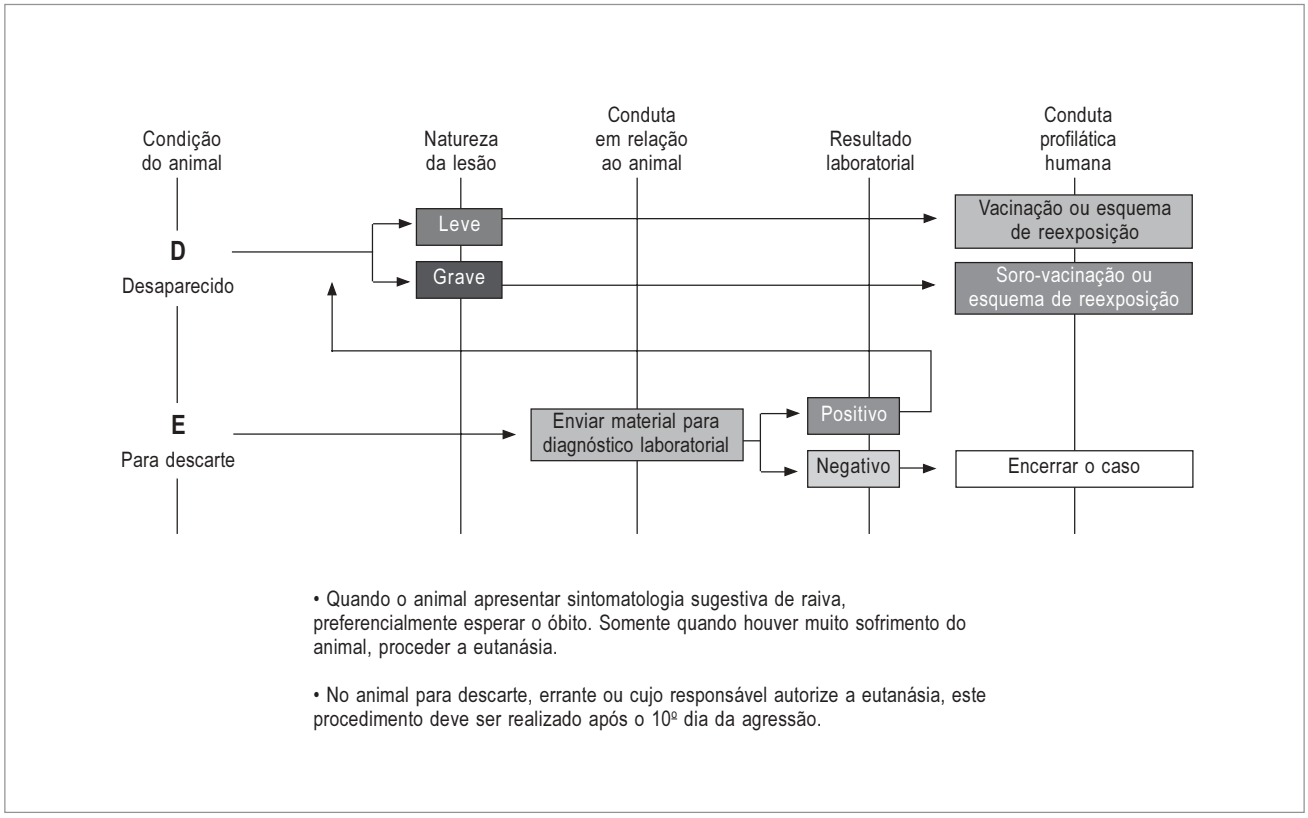


Fig. 14.5 B – *Acidente com cão ou gato.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



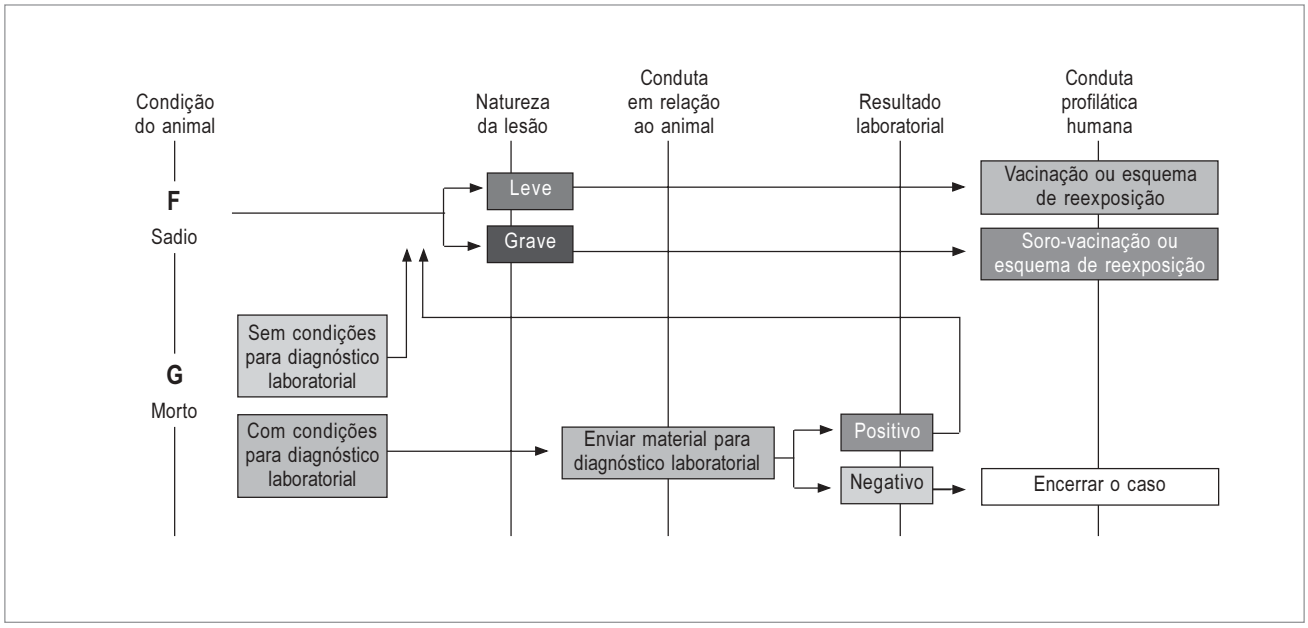
Figs. 14.5 C – *Acidente com cão ou gato.*

São consideradas lesões graves: mordedura, arranhadura ou lambedura de ferimento de pele em segmento cefálico, pescoço, pés ou mãos e também ferimento múltiplo, extenso ou profundo em qualquer parte do corpo.

Os esquemas profiláticos que se seguem são os propostos atualmente pelo Instituto Pasteur de São Paulo.

As modalidades de esquema de proteção pós-exposição em uso são as que seguem:

- Vacina Fuenzalida-Palacios modificada: dose de 1,0 mL, por via intramuscular, em região deltóide. A periodicidade de aplicação das doses de vacina é indicada pelo tipo de exposição:
  - observação do animal: dias 0, 2, 4;



Figs. 14.5 D – *Acidente com herbívoro.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

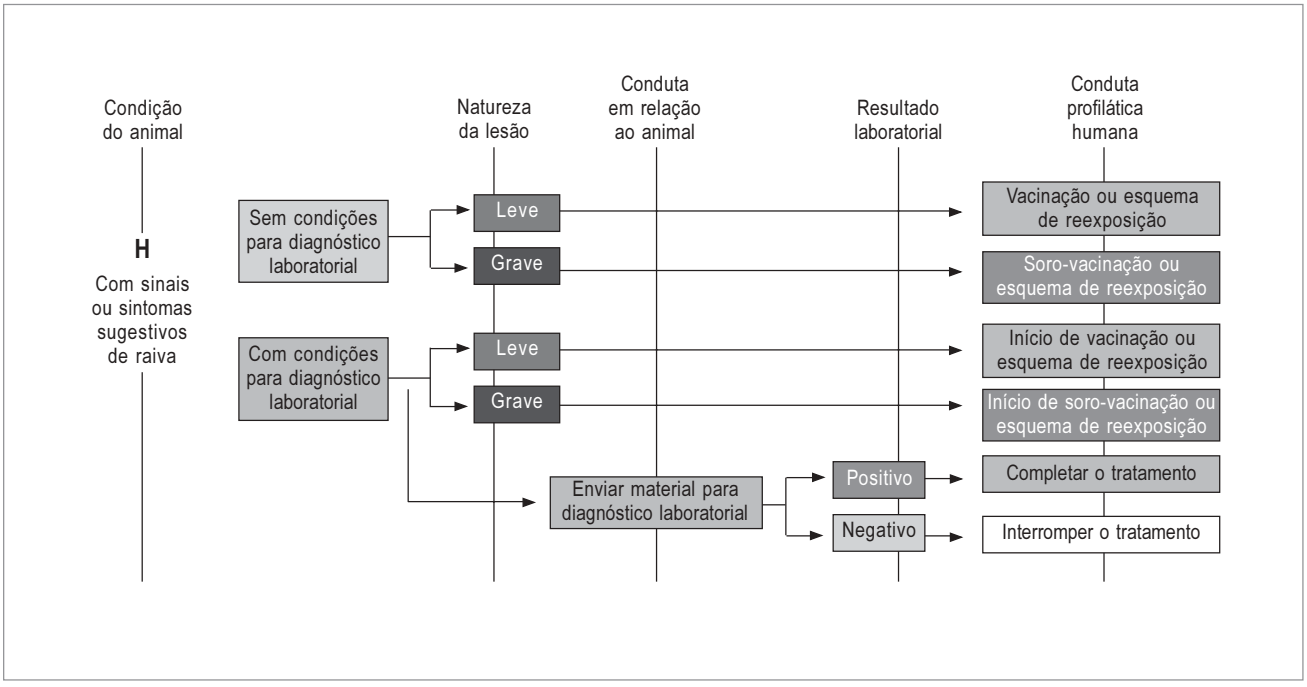


Fig. 14.5 E – *Acidente com herbívoro.*

– vacinação: diariamente, por sete dias consecutivos, duas doses de reforço dez e 20 dias após a 7.ª dose;
– soro-vacinações: diariamente, por dez dias consecutivos, três doses de reforço dez, 20 e 30 dias após a 10.ª dose;
– reexposição: considerar o tempo decorrido e o número de doses já aplicadas. Após 90 dias, três doses com dois a três dias de intervalo;

• Vacina de cultivo celular: doses de 0,5 ou 1,0 mL, dependendo do fabricante, por via intramuscular na região deltóide. A periodicidade de aplicação das doses de vacina é indicada pelo tipo de exposição:
  – observação do animal: dias 0, 3, 7;
  – vacinação: dias 0, 3, 7, 14, 28;
  – sorovacinação: dias 0, 3, 7, 14, 28;

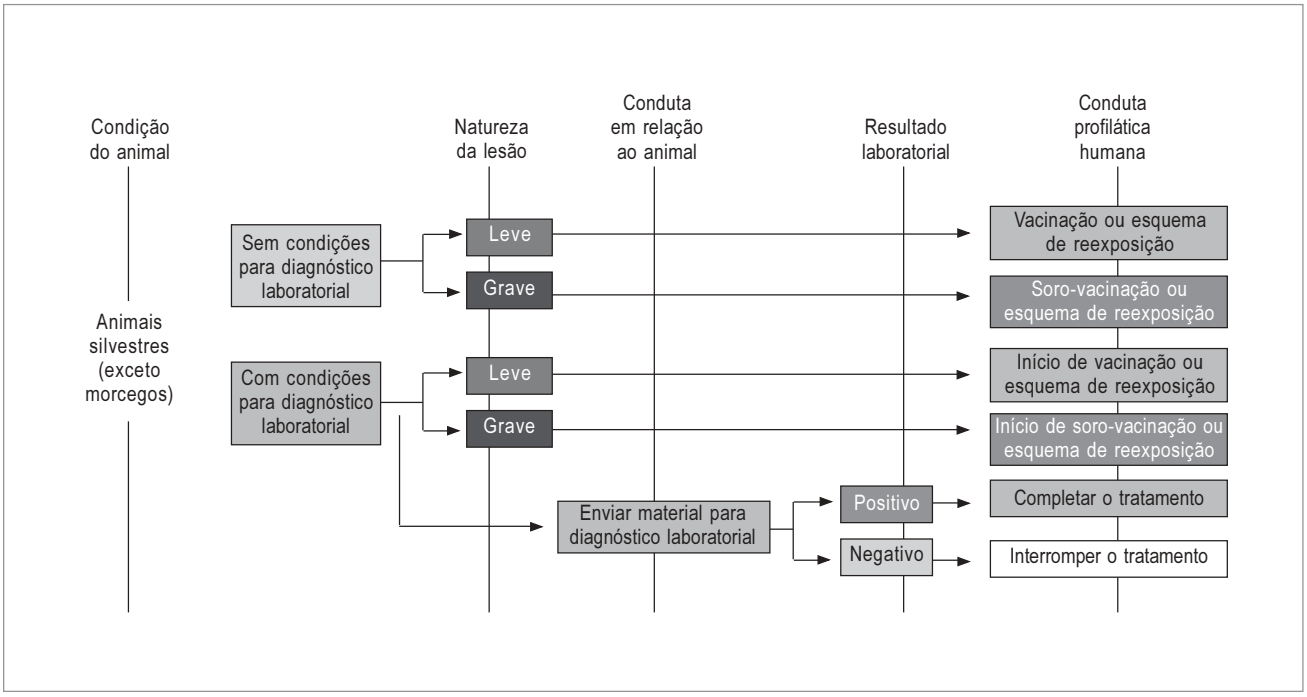


Fig. 14.5 F – *Acidente com animal silvestre.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

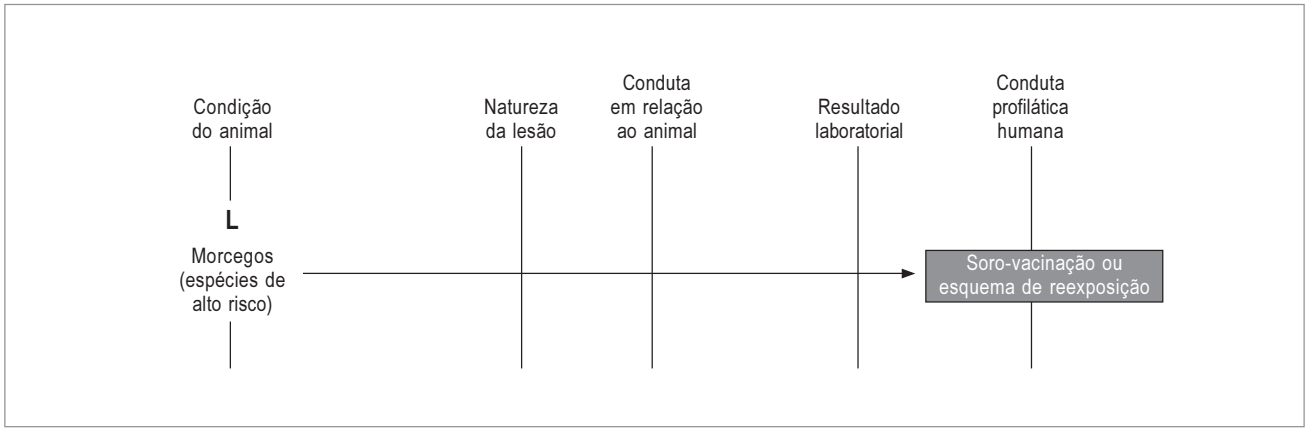


Fig. 14.5 G – *Acidente com morcego.*

– reexposição: considerar tempo decorrido, tipo de vacina e número de doses. Após 90 dias, aplicar nos dias 0 e 3.

A sorovacinação consiste em aplicar as doses de vacina previstas associadas ao soro ou imunoglobulina anti-rábicos; infiltrar em torno da ferida produzida pelo animal, de modo a cobrir toda sua extensão e profundidade. Se necessário, a dose indicada deve ser diluída, a fim de haver quantidade suficiente de material para os casos de lesões múltiplas e extensas. Se houver sobras, essas devem ser aplicadas, profundamente, na região glútea. As doses são as seguintes:

– soro (heterólogo) anti-rábico (SAR): 40 UI/kg;
– imunoglobulina humana anti-rábica (HRIG): 20 UI/kg.

A profilaxia deve ter início imediatamente, mesmo quando há demora na procura por assistência médica. Podem-se aguardar até 48 horas pelo exame diagnóstico em animais, desde que eles não estejam demonstrando sintomatologia sugestiva de raiva no momento da agressão. Gravidez não é contra-indicação de profilaxia. Toda vez que possível, indivíduos sob utilização de corticosteróides devem ter essa medicação suspensa, durante a aplicação da profilaxia pós-exposição indicada.

Profilaxia Pré-exposição

Indicada para indivíduos com mais chance de exposições de risco, como veterinários, vacinadores, laçadores e domadores de cães, profissionais que trabalham com o vírus no laboratório, espeleólogos e outros. Após a administração do esquema, é imprescindível a dosagem de anticorpos neutralizantes para confirmar o efeito da imunização. Após o 10.º dia, o título deve estar igual a ou acima de 0,5 UI/mL; a verificação deve ser anual ou, mesmo, semestral, se o risco for intenso. Utilizam-se os seguintes esquemas:

- Vacina Fuenzalida-Palacios modificada: doses de 1,0 mL, por via intramuscular em região deltóide. Aplicar nos dias 0, 2, 4, 28;
- Vacina de cultivo celular: doses de 0,5 a 1,0 mL, dependendo das especificações do fabricante, pela via intramuscular, em região deltóide.

CONDUTAS NO PACIENTE DOENTE POR RAIVA

Muitos tratamentos já foram estudados em casos de raiva; vacinas, imunoglobulina, interferon, ribavirina não obtiveram sucesso terapêutico. Os poucos pacientes que não evoluíram para o óbito tinham recebido algum tipo de profilaxia anterior, ou não eram casos de raiva confirmados.

Todos os cuidados então devem convergir para diminuir o sofrimento do doente e de seus familiares, além de promover o suporte básico de vida em Unidades de Terapia Intensiva.

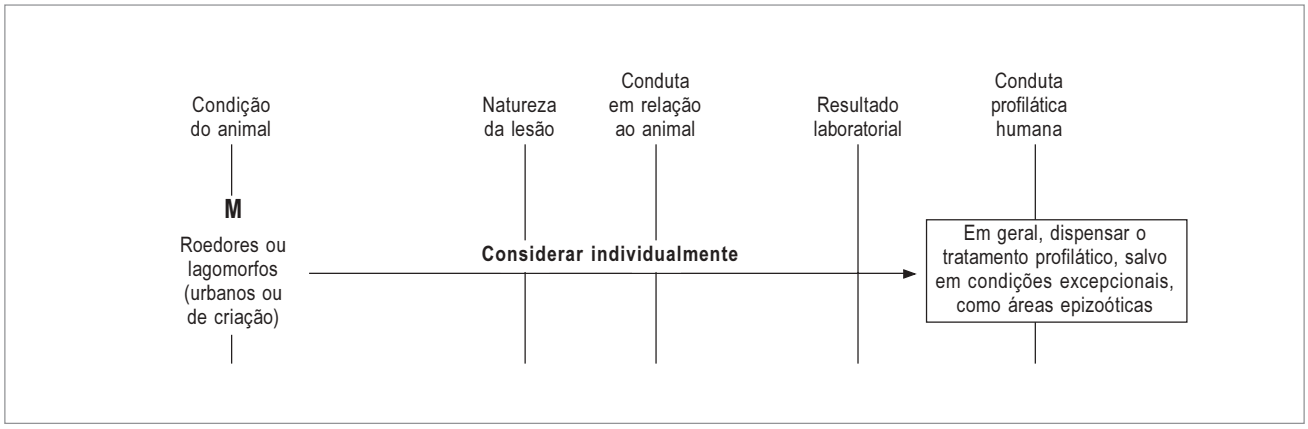


Fig. 14.5 H – *Acidente com roedor e lagomorfo.*

BIBLIOGRAFIA

1. Araújo FAA. A situação da raiva no Brasil. Disponível em: http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/informacoes/anais/seminario_internacional/resumo_2_2.htm. [Acessado em: 4 de fev de 2004].
2. Belotto AJ. Situação da raiva no mundo e perspectivas de eliminação da raiva transmitida pelo cão na América Latina. Disponível em: http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/informacoes/anais/seminario_internacional/resumo_21.htm. [Acessado em: 4 de fev de 2004].
3. Bleck TP, Rupprecht CE. Rabies Virus. Mandell D, and Benett´s Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 5th ed. 2000.
4. Centers for Disease Control. The Rabies: Diagnosis. Disponível em http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/diagnosis/diagnosi.htm
5. Costa WA. Profilaxia da raiva humana. Instituto Pasteur, Manuais Técnicos 2000. São Paulo, Brasil. Disponível em: http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/.
6. Fishbein DB. Rabies in humans. In: Baer GM, ed. The Natural History of Rabies. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press 1991; 519-549.
7. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Raiva. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: http://www.funasa.gov.br. [Acessado em: 9 de fev de 2004].
8. Takaoka NY. Alteração no perfil epidemiológico da raiva no estado de São Paulo. Disponível em: http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/informacoes/anais/seminario_internacional/resumo_2_3.htm. [Acessado em: 4 de fev de 2004].
9. Takaoka NY. Aspectos epidemiológicos e profiláticos da raiva humana. In: Anais de XXXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – 2002 – Foz do Iguaçu, Paraná. Disponível em: http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/informacoes/informacoes_apresentacoes.htm.
10. Warrel DA. The clinical picture of rabies in man. Trans R Soc Trop Med Hyg 1976; 701:188-195.
11. Whitley RJ. Rabies. In: Scheld WM; Whitley RJ & Durack DT. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; p. 181-198.
12. World Health Organization. Epidemiology. Geneva, 2004 [citado em 4 de fev de 2004]. Disponível em URL: http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/.
13. World Health Organization. Human and animal rabies. Geneva 2004 [citado em 4 de fev de 2004]. Disponível em URL: http://www.who.int/rabies/en/.
14. World Health Organization. Human rabies. Geneva, 2004 [citado em 4 de fev de 2004]. Disponível em URL: http://www.who.int/rabies/human/em/.
15. World Health Organization. Rabies. [citado em 4 de fev de 2004]. Disponível em URL: http://www.who.int/inf-fs/en/fact099.html.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

15 Vírus Varicela-zoster

Augusto César Penalva-de-Oliveira
Jorge Casseb

INTRODUÇÃO

O VZV é um vírus humano alfa-herpesvírus que causa varicela e herpes-zoster. A varicela resulta da infecção primária pelo VZV e é uma doença comum na infância, associada a febre e *rash* cutâneo vesicular pruriginoso generalizado. Como uma característica do alfa-herpesvírus, o VZV estabelece uma latência nas células na raiz do gânglio dorsal após a infecção primária. O herpes-zoster é uma erupção vesicular localizada e dolorosa envolvendo um ou mais dermátomos e causado por uma reativação do VZV. A incidência do herpes-zoster aumenta com a idade e imunossupressão.

O VZV consiste em um nucleocapsídeo envolvendo um *core* que contém um genoma DNA dupla-hélice; a proteína tegumentar que separa o capsídeo do envelope lípide contém a maioria das principais glicoproteínas virais. O VZV é encontrado em todas as regiões geográficas do globo, mas epidemias são mais comuns em climas temperados. Casos de herpes-zoster podem ser fontes de transmissão de VZV para contactantes susceptíveis. A transmissão do vírus ocorre rapidamente para outros susceptíveis, pois o VZV é transmitido por via respiratória. A taxa de ataque do VZV é em torno de 90% aos expostos susceptíveis intradomiciliares de pessoas com varicela, sendo que o período de contágio compreende um ou dois dias prévios ao aparecimento das vesículas até a presença exclusiva de lesões em crostas. O herpes-zoster apresenta menor índice de morbidade que a varicela, acometendo sobretudo indivíduos na idade adulta, principalmente após os 60 anos. O herpes-zoster não apresenta variação sazonal. A despeito das lesões mais localizadas, os pacientes com herpes-zoster também oferecem risco de contágio, com intervalos de tempo, no tocante à presença de lesões vesiculares, similares ao da varicela.

PATOGENIA

A patogenia da varicela começa pela entrada do vírus nas células localizadas na mucosa do aparelho respiratório; o vírus é então levado para linfonodos regionais, resultando na fase de viremia primária que carreia o vírus para o fígado e outras células do sistema fagócito-monocitário, durante o período de incubação. O período de incubação geralmente dura cerca de 14 dias. A viremia pode ser detectada durante os últimos quatro-cinco dias antes do pico dos sintomas por poucos dias do aparecimento do *rash*. A viremia associada celular permite ao vírus acesso às células da epiderme, e a replicação nessas células causa o *rash* característico da varicela.

QUADRO CLÍNICO DA VARICELA

A infecção primária do VZV é caracterizada por um período relativamente prolongado de incubação, variando de dez a 21 dias, com uma duração usual de 14 a 16 dias. Metade dos casos apresenta um pródromo de febre, malestar, cefaléia e dor abdominal. Esses sintomas aparecem durante 24 a 48 horas antes do início das lesões de pele e são mais comuns nas crianças mais velhas e adultos. Sintomas sistêmicos, como febre, fadiga e anorexia, persistem ou aparecem durante fases precoces do período exantemático da doença. Sintomas respiratórios graves ou vômitos são raros. As lesões cutâneas da varicela envolvem o couro cabeludo, a face ou o tronco e são pruriginosas. A fase eritematosa macular evolui para a fase vesicular, em um ou dois dias, durante a qual pequenas vesículas cheias de fluidos aparecem em lesões eritematosas. Após dois a quatro dias, as lesões vesiculares se transformam em crostas que permanecem por cerca de quatro a seis dias. Lesões ulcerativas e às vezes dolorosas aparecem.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Complicações da Varicela

A varicela usualmente evolui para completa resolução clínica; entretanto, várias complicações podem ocorrer, sobretudo em situações de vulnerabilidade do hospedeiro, como desnutrição, presença de imunossupressão e no primeiro ano de vida.

As complicações incluem a infecção bacteriana secundária pelo *Streptococcus pyogenes.* A celulite, a linfadenopatia regional ou o abscesso subcutâneo podem ocorrer nos locais próximos às lesões.

A disseminação para os pulmões é rara em crianças saudáveis, mas pode aumentar a morbidade e a mortalidade associadas a varicela em adultos, as quais estão relacionadas ao elevado risco de pneumonia nesses pacientes.

O VZV tem o potencial de causar uma infecção generalizada dos pulmões, fígado, sistema nervoso central e outros órgãos se o sistema imune do hospedeiro for incapaz de inibir a viremia inicial. A varicela pulmonar é caracterizada por aguda infecção das células epiteliais dos alvéolos pulmonares, infiltração mononuclear e edema do septo alveolar. O processo intersticial inflamatório, ao longo da acumulação de células septais descamadas nos alvéolos, leva a transferência inadequada de oxigênio dos alvéolos para os capilares pulmonares, hipoxia grave e falência respiratória. Hepatite transitória provavelmente ocorre na maioria dos indivíduos saudáveis acometidos pela varicela, mas a extensa replicação viral no fígado, com destruição hepatocelular generalizada devida à lise celular induzida pelo vírus, é a complicação de uma varicela progressiva, causando uma fulminante falência hepática. A encefalite, a ataxia cerebelar, a meningite asséptica e a mielite representam a maioria das complicações neurológicas da varicela, podendo representar até 10% de todos os óbitos associados a varicela. De comum patogenia obscura, entre invasão direta viral e mecanismo imunomediado, e instalação posterior ao *rash* cutâneo, as diferentes afecções dos sistemas divergem em gravidade e resíduos disfuncionais. A ataxia cerebelar é, por exemplo, de bom prognóstico funcional, modo evolutivo distinto da encefalite, usualmente mais grave, com taxa de mortalidade entre 5 e 35%. Outras complicações patológicas da infecção pelo VZV incluem trombocitopenia, que causa coagulopatia e hemorragia, particularmente quando associada à hepatite grave, complicações do globo ocular, artrite e miocardite e síndrome de Reye.

A varicela adquirida pela mãe durante a gestação, sobretudo nas 20 primeiras semanas, pode estar associada a transferência transplancetária de VZV e ocorrência de varicela congênita. O uso da imunoglobulina específica após a exposição pode reduzir o risco da infecção fetal. Essa patologia é caracterizada por microcefalia, com atrofia cortical e calcificações decorrentes da encefalite intra-uterina, hipoplasia límbica, defeitos cutâneos como cicatrizes e áreas hiperpigmentadas, baixo peso, lesões oftálmicas e dano no sistema nervoso autonômo. Já a varicela no período neonatal ocorre após infecção materna em torno do último mês da gestação, com extensão ao feto em cerca de 50% dos casos, tendo estes, em torno de 30%, expressão clínica mormente grave.

Varicela na População de Alto Risco

Antes da disponibilidade de drogas antivirais, cerca de 32 a 50% das crianças com tumores ou neoplasias linfoproliferativas desenvolviam varicela disseminada, 20% tinham pneumonia por varicela, e a infecção era fatal em 7 a 17% dos casos. Varicela em crianças imunocomprometidas é caracterizada por prolongada formação de novas lesões, aumento do número de lesões cutâneas e o risco de disseminação com pneumonia, hepatite, encefalite e coagulopatia.

QUADRO CLÍNICO DO HERPES-ZOSTER

O quadro clínico de herpes-zoster resulta da reativação de vírus latentes dos gânglios nervosos espinais dorsais ou cranianos e seu retorno, de modo retrógrado, à pele. Compromete sobretudo indivíduos a partir dos 60 anos de idade, em freqüência oito a dez vezes maior do que em outras faixas etárias. Os mecanismos desencadeadores de tal fenômeno podem ser físicos (cirúrgicas, manipulações invasivas e radiações) e, sobretudo, estados de imunossupressão de múltiplas origens (infecciosa, neoplásica, iatrogênica etc.).

A dor é sintoma capital e inicial na instalação do quadro clínico. Geralmente situada em trajeto radicular, tem caráter intenso, lancinante e progressivo, muitas vezes acompanhada de disestesias e hipoestesias locais. Compromete principalmente a região dorsal, seguida da face. O sintoma doloroso precede por dias as lesões cutâneas, acompanhado ou não por febre, cefaléia e mal-estar geral. Na evolução natural, em topografia coincidente à dor, aparecem as lesões cutâneas, inicialmente como pápulas eritematosas, evoluindo rapidamente para as características vesículas, com posterior evolução para crostas e resolução espontânea em torno de 15 a 20 dias. As lesões e a dor usualmente respeitam a linha média do corpo, mas, em circunstâncias de imunossupressão mais severas, as lesões podem se disseminar ou ter curso heterogêneo.

Complicações do Herpes-Zoster

A mais comum complicação da reativação do VZV, a nevralgia pós-herpética (NPH), é definida como dor persistente por mais de seis semanas após a erupção cutânea. A sua incidência é maior no gênero feminino e aumenta com a idade, sobretudo após os 50 anos, atingindo cerca de 40% dos indivíduos acima de 60 anos de idade, principalmente na topografia do trigêmeo. Ainda no tocante ao comprometimento da região trigeminal, o zoster oftálmico pode resultar em lesões de córnea, oftalmoplegia, principalmente por comprometimento do III par, e mais gravemente conduzir à osteonecrose nas divisões maxilar e mandibular. Ainda na região da cabeça, deve-se destaque à síndrome de Hamsay-Hunt, na circunstância do comprometimento do VII par craniano, quando o rash se apresenta na região do pavilhão auditivo. O prognóstico de recuperação funcional dessa apresentação costuma ser sombrio. A paralisia facial periférica idiopática – paralisia de Bell – também tem sido eventualmente reportada em associação com infecção por VZV. Na outra extremidade do neuroeixo, o zoster lombossacral pode ser acompanhado por

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

comprometimento multirradicular lombar e da cauda eqüina, com alterações vesicais e sensitivomotoras nos membros inferiores.

Em relação ao sistema nervoso central, assim como na varicela, no herpes-zoster podemos encontrar comprometimento por vários mecanismos, com distintas apresentações clínicas. Merece destaque a mielite, a qual pode comprometer indivíduos imunocompetentes de forma aguda transeccional em torno de uma a duas semanas após o *rash* cutâneo. Em pacientes com imunossupressão o curso pode ser mais insidioso e progressivo, por vezes fatal. O comprometimento supra-segmentar pode ter várias formas com diferentes gravidades, apresentando-se como meningite linfomonocitária apenas, por vezes meningoencefalite, até quadros graves de ventriculite necrotizante. Essas formas aqui descritas são mais recentemente aceitas como quadros de vasculopatia primária, acometendo pequenos ou grandes vasos, apresentando-se nos estudos de imagem padrão vascular, inflamatório ou desmielinizante. A encefalite de pequenos vasos é mais encontradiça entre pacientes com imunossupressão mais severa, como em pacientes transplantados, com câncer ou AIDS, enquanto a arterite granulomatosa pode acometer indivíduos sem imunossupressão evidente; ambas, além do quadro de encefalite, podem ter curso clínico agudo como acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico. Esses quadros podem ocorrer contíguos ao *rash* cutâneo ou guardar distância temporal de meses, bem como, no caso da encefalite de pequenos vasos, ocorrer na ausência da erupção cutânea. Isso toma maior importância com o início da epidemia de AIDS, quando o herpes-zoster passou a ser reconhecido como uma infecção freqüente em pacientes portadores de HIV, quando também formas crônicas de herpes-zoster têm sido relatadas, associadas ao isolamento de vírus resistente ao aciclovir.

Herpes-zoster sem *Rash*: *Sine Herpete*

A descrição de quadros dolorosos sem erupção cutânea associados à infecção pelo VZV é atribuída a Lewis, 1958. Clinicamente configura-se como um quadro de dor "tipo zoster" e sinais sensoriais em um dermátomo, sem a presença de erupção cutânea. Há outros relatos convergentes, sugerindo a possibilidade deste diagnóstico nas radiculopatias agudas, mesmo na ausência das clássicas lesões dermatológicas. Outras circunstâncias de ausência de *rash* são a denominada neuralgia pré-herpética, quando a dor pode ser intervalada da erupção cutânea por até 100 dias e a já anteriormente citada paralisia facial idiopática.

DIAGNÓSTICO

A confirmação rápida do diagnóstico nos casos suspeitos de varicela e herpes-zoster pode ser importante no tratamento clínico para guiar a prescrição da terapia antiviral. Testes sorológicos podem ainda ser úteis na monitorização de títulos de anticorpos de pessoas vacinadas. Os métodos sorológicos para o diagnóstico de infecção primária por VZV requerem testar soros na fase aguda e na fase convalescente para anticorpos contra VZV da classe IgM e IgG, através dos métodos de fixação de complemento, neutralização, imunofluorescência e imunoenzimático; são também importantes no diagnóstico do comprometimento do SNC. Apesar de esses testes serem de valor relativo na identificação de casos na fase aguda, podem ser extremamente úteis na identificação do *status* sorológicos de pessoas vacinadas.

Métodos virológicos, como a presença de vírus infecciosos, DNA viral ou proteína viral em espécimes clínicos, podem ser úteis para o diagnóstico na fase aguda, como o PCR, que tem sido recentemente empregado com sucesso para diagnóstico de infecção pelo VZ em LCR, sendo mais sensível que o isolamento viral, permitindo ainda diferenciar o vírus vacinal do vírus selvagem.

Para as afecções do SNC, tanto na varicela como no herpes-zoster, os exames de imagem, apesar de inespecíficos, podem corroborar na análise de conjunto com a clínica e outros métodos laboratoriais para o diagnóstico e seguimento na fase terapêutica.

TRATAMENTO

A terapia antiviral previne a progressão da varicela e a disseminação visceral e compensa a resposta imune diminuída das crianças imunocomprometidas com varicela. A mortalidade pela varicela pode ser diminuída primariamente porque a pneumonia por VZV não ocorre ou a pneumonia progressiva é prevenida. A terapia antiviral tem dramaticamente modificado o prognóstico da varicela em crianças de alto risco, diminuindo a mortalidade de 7 a 10% para poucas ou nenhuma fatalidade. Para ótima eficácia, o tratamento com aciclovir em crianças imunocomprometidas com varicela deveria ser iniciado dentro de 24 a 72 horas depois do início do *rash*. Devido à pobre absorção oral, a droga deve ser dada por via parenteral, na dose de 500 mg/m^3 por dose, a cada oito horas; a terapia é continuada por sete dias ou até que não apareçam novas lesões por pelo menos 48 horas. O tratamento não deve ser adiado até que a doença cutânea grave esteja evidente, pois a disseminação visceral freqüentemente ocorre dentro do mesmo período; a pneumonia por varicela se desenvolve dentro de quatro a oito dias em pacientes imunodeficientes. Terapia precoce com aciclovir também reduz a gravidade do exantema cutâneo da varicela, o que pode reduzir o risco de infecções cutâneas bacterianas secundárias. O tratamento com aciclovir intravenoso é indicado tanto para os pacientes clinicamente estáveis quanto para aqueles com alto risco que apresentam pneumonia, hepatites, trombocitopenia ou encefalites. A terapia de suporte, incluindo ventilação assistida e outros cuidados intensivos, melhora a sobrevida, uma vez que lesões no pulmão, fígado e outros órgãos e lesões causadas por VZV são reversíveis em muitos casos.

O aciclovir oral está licenciado para tratamento da varicela em crianças saudáveis e adultos com base em vários estudos clínicos (Tabela 1). Ele diminui a gravidade da infecção primária por VZV em outrora crianças, adolescentes e adultos saudáveis, contanto que o tratamento seja iniciado dentro de 24 horas após o início do aparecimento das primeiras lesões cutâneas. O aciclovir oral é dado na dose de 20 mg/kg, quatro vezes ao dia, por cinco dias, e isso reduziu o número de dias com febre ou número de dias com formação de novas lesões, total número de lesões cutâneas e o prurido em crianças saudá-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 15.1
O Uso de Aciclovir no Tratamento de Varicela

Indicação de aciclovir
Pacientes
Neoplasias, transplantes de órgãos e medula óssea e uso de terapia com altas doses de corticosteróides
Imunodeficiências congênitas de células T
Infecção pelo HIV
Varicela neonatal após varicela materna ter começado dentro de cinco dias antes ou dois dias após o parto
Pneumonia associada ou encefalite
Administração
Iniciar assim que possível após lesões iniciais aparecerem
• Administração intravenosa
Crianças <1 ano, 10 mg/kg dose de 8/8 horas em uma hora de infusão
Crianças >1 ano, 500 mg/m2/dose de 8/8 horas em uma hora de infusão
Adultos, 10 mg/kg dose de 8/8 horas em uma hora de infusão
Duração: sete dias ou até que novas lesões não tenham aparecido por 48 horas
Aciclovir opcional
Pacientes
Desordens cutâneas crônicas, doenças crônicas como fibrose cística, *diabetes mellitus* ou doenças que necessitam de uso crônico de salicilatos ou intermitentes de esteróides
Crianças saudáveis, especialmente aquelas > 12 anos ou contatos secundários intradomiciliares e adultos
Administração
Iniciar dentro de 24 horas após aparecimento inicial das lesões
• Via oral
Crianças, 20 mg/kg dose (máximo de 800 mg/dose), quatro vezes ao dia
Adultos, 800 mg/dose em cinco doses por dia
Duração: cinco dias

veis com a idade entre dois e 12 anos. Os efeitos colaterais mais freqüentes são sintomas gastrintestinais, erupção cutânea, insuficiência renal e confusão mental, sobretudo na presença de alterações renais. Pode ocorrer resistência ao aciclovir em pacientes imunodeprimidos, tendo como alternativa, nesta circunstância, o foscarnet, com destaque para atenção na sua manipulação, a sua importante toxicidade renal.

A eficácia de famciclovir e valaciclovir para varicela indica que essas drogas reduzem a febre, o tempo para formação de novas lesões, o tempo para completa descamação e o número total de lesões cutâneas quando são iniciados até 24 a 96 horas após o início do *rash*.

Além do tratamento antiviral, podem ser utilizados sintomáticos, sobretudo no tocante à analgesia e higiene preventiva das infecções secundárias de pele. Algumas drogas utilizadas para a dor são analgésicos comuns, codeína de 30 a 60 mg a cada seis horas, associados a coadjuvantes como a difenil-hidantoína – 300 a 400 mg/d, carbamazepina – 400 a 1.200 mg/d, amitriptilina ou nortriptilina – 25 a 75 mg/d, gabapentina – 900 a 2.400 mg/d, além de outras associações em quadros mais graves, podendo incluir mefenezina, clonazepam e clorpromazina.

A utilização de corticosteróides no herpes-zoster, com a finalidade de prevenir a neurite pós-herpética, tem sido objeto de diversos estudos, mas ainda não há consenso sobre o real valor dessa medida. Entretanto, em virtude do acometimento vascular, este pode ser utilizado, em cursos breves, nos quadros de comprometimento do SNC.

PREVENÇÃO

A transmissão de VZV para indivíduos suscetíveis é difícil de prevenir porque as pessoas infectadas são transmissoras por 24 a 48 horas antes dos sinais clínicos de varicela serem evidentes. Em função disso, restrições no convívio social e escolar, embora prática comum, não alteram a disseminação da varicela nestes ambientes. No ambiente hospitalar, entretanto, estão indicadas as medidas de isolamento.

Profilaxia Passiva com Anticorpos (VZIG)

A profilaxia com VZIG é indicada em indivíduos suscetíveis de alto risco, como crianças imunocomprometidas e mulheres grávidas, que tenham tido uma exposição próxima a indivíduos com varicela ou herpes-zoster e para quem pode ser ministrado VZIG dentro de 96 horas (preferencialmente dentro de 48 horas após a exposição).

Vacina contra Varicela

A vacinação, usando a vacina com vírus vivo atenuado, está indicada em várias situações. Os efeitos protetores são observados em 95% dos vacinados e por pelo menos sete anos. Grupos importantes para vacinação são os funcionários da área da saúde e crianças sob alto risco (Tabela 15.2). Em indivíduos idosos, pela elevada ocorrência de herpes-zoster, a vacinação contra varicela pode ser uma boa estratégia para prevenção.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 15.2
Indicações e Contra-indicações para o Uso de Vacina para Varicela com Vírus Atenuado

Indicações e Contra-indicações
Indicações
Idade 12 meses-13 anos
uma dose (suscetibilidade pela história)
Idade 13 anos e adulto jovem
duas doses, quatro a oito semanas de intervalo (considerar teste sorológico para checar susceptibilidade)
Contra-indicações
Imunodeficiências congênitas, discrasias sangüíneas
Leucemia, linfoma, outras neoplasias exceto leucemia linfocítica aguda em remissão
Infecção pelo HIV sintomática
Uso de corticosteróides sistêmico em altas doses
Gravidez
Exposição a varicela ou herpes-zoster dentro de 21 dias
Alergia a neomicina
Doença intercorrente
Uso de imunoglobulina e outros produtos sangüíneos dentro de cinco meses
Uso de salicilatos dentro de seis semanas

BIBLIOGRAFIA

1. Aitken RS, Brain RT. Facial palsy and infection with zoster virus. Lancet 1933; 1:19-22.
2. Ampofo KK, Annunziato P. Varicella and Zoster. Current Treatment Options in Infectious Diseases 2002; 4:51-5.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clinical Microbiology Reviews 1996; 9: 361-381.
4. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. J Pediatr 1990; 116:633-9.
5. Bastain FO, Rabson AS, Yee CL et al. Herpesvirus varicellae: isolated from human dorsal root ganglia. Arch Pathol 1974; 97-331.
6. Brunell PA. Fetal and neonatal varicella-zoster infections. Semin Perinatol 1983; 17:47-56.
7. Burke DG, Kalayjian RC, Vann VR, Madreperla SA, Shick HE, Leonard DGB. Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus – infected patients. The Journal of Infectious Diseases 1997; 176:1080-4.
8. Carvalho LHFR, Focaccia R et al. Varicela. Estudo de 167 casos. Comunicação no II Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, São Paulo 1980.
9. Demmler G, Steinberg S, Blum G et al. Rapid enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibody to varicella-zoster virus. J Infect Dis 1988; 157:211-212.
10. Dunkle LM, Arvin LM, Whitley RW et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in the normal host. N Engl J Med 1991; 325:1539-44.
11. Editorial Foscarnet. Méd Lett 1992; 34:3-4.
12. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes-zoster in pregnancy: prospective study of 1.739 cases. Lancet 1994; 343:1548-1551.
13. Esiri MM, Tomlinson AH. Herpes-zoster: Demonstration of virus in trigeminal nerve and ganglion by immunofluorescence and electron microscopy. J Neurol Sci 1972; 15:35.
14. Esmann V, Kroon S, Petersblund NA et al. Prednisolone does not prevent post-herpetie neuralgia. Lancet 1987; 2:126-9.
15. Feldman C. Varicela/Herpes-zoster; 534-541. In: Veronesi R & Focaccia R. Atheneu, 2.a Ed. São Paulo 2002.
16. Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E et al. Herpes-zoster: a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high risk individuals. J Am Acad Dermatol 1986; 14:1023-8.
17. Gilden DH, Bennett JL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Song DD, Yee AS, Steiner I. The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus. Journal of the Neurological Sciences 1998; 159:140-4.
18. Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschimidt-DeMasters BK, Mahalingam R. Preherpetic neuralgia. Neurology 1991; 41:1215-8.
19. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. The New England Journal of Medicine 2000; 342:635-45.
20. Gilden DH, Mahalinzen R, Dueland AN. Herpes-zoster pathogenesis and latency. In: Melmick JL. Prog Med Virol, Brasil 1992; vol. 39:19-75.
21. Grandien M, Appelgren P, Espmark A. Determination of varicella immunity by the indirect immunofluorescence test in urgent clinical situations. Scand J Infect Dis 1976; 8:65-69.
22. Gray F, Bélec L, Lescs MC, Chrétien F, Ciardi A, Hassine D, Flament-Saillour M, Truchis P, Clair B, Scaravilli F. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. Brain 1994; 117:987-99.
23. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of herpes-zoster in children and adolescents: a population-based study. Pediatrics 1985; 76:512-7.
24. Hilt DC, Bachhotz D, Krumholz A et al. Herpes-zoster ophtalmicus and delayed contralateral hemipoiesis caused by cerebral angivitis: Diagnosis and management approaches. Ann Neurol 1983;14:543-553.
25. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. JR Coll Gen Pract 1975; 25:571-5.
26. Hope-Simpson RE. The nature of herpes-zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965; 58:9.
27. Huff JC, Bean B, Balfour HH et al. Therapy of herpes-zoster with oral acyclovir 1988; 85(2A):84-9.
28. Izumi AI, Edwards J. Herpes-zoster and nevrogenic bladdes disfunction. J Am Med Assoc 1973; 224:1748-49.

29. Johnson R, Milbourn PE. Central nervous system manifestation of chickenpox. Can Med J 1970; 102:831.
30. Kido S, Ozaki T, Asada H et al. Detection of varicella-zoster virus (VZV) DNA in clinical samples from patients with VZV by the polymerase chain reaction. J Clin Micróbio 1991; 29:76-79.
31. LaRussa P, Steinberg S, Waithe E et al. Comparison of five assays for antibody to varicella-zoster virus and the fluorescent-antibody-to-membrane-antigen test. Clin Microbiol 1987; 25:2059-2062.
32. Levin MJ. Use of varicella vaccines to prevent herpes-zoster in older individuals. Archives in Virology 2001; 17:151-160.
33. Lewis GW. Zoster sine herpete. BMJ 1958; 2:418-21.
34. Linnemann CC, Shea L, Partin JC et al. Reye´s syndrome: epidemiologic and viral studies. Am J Epidemiol 1975; 101:517.
35. Manz HJ, Canter HG, Melton J. Trigeminal herpes-zoster causing mandibular osteonecrosis and spontaneous tooth exfoliation. South Med J 1986; 79:1026-8.
36. McCarthy JT & Amer J. Postvaricella acute transverse myelitis: a case presentation and review of the literature. Pediatrics 1978; 62:202-204.
37. Morton D, Thomson AN. Oral acyclovir treatment of herpes-zoster in general practice. NZ Med J 1989; 109:93-5.
38. Mulhern LM, Friday GA & Perri JA. Arthritis complicatig varicella infection. Pediatrics 1971; 48:827.
39. Nicolaides NJ. Fatal systemic varicella: a report of three cases. Med J Aust 1957; 2:88-91.
40. Ozaki T, Miwata H, Matsui Y et al. Varicella-zoster virus DNA in throat swabs. Arch Dis Child 1990; 65:333-334.
41. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. N Engl J Med 1986; 314:1542-6.
42. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. Pediatr Infect Dis 1985; 4:503-7.
43. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children: a collaborative study. J Pediatr 1982; 10:622-5.
44. Puchhammer-Stockol E, Popow-Kraupp T, Heinz F et al. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chickenpox or herpes-zoster. J Clin Microbiol 1991; 29:1513-1516.
45. Ragozzino MW, Melton IIILJ, Kurland LT et al. Population based study of herpes-zoster and its sequelae. Medicine (Baltimore) 1982; 51:310-6.
46. Thiry N, Beutels P, vann damme P, Doorslaer EV. Economic evaluations of Varicella vaccination programmes. Pharmo-economics 2003; 21: 13-38.
47. Underwood EA. The neurological complications of varicella: a clinical and epidemiological study. Br J Child Dis 1935; 32:83, 177, 241.
48. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992; 117:358-63.
49. Watson PN, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: a review. Arch Neurol 1986; 43:836-40.
50. Weller TH. Varicella and herpes-zoster; changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. N Engl J Med 1983; 309:1362-8, 1434-40.
51. Whitley RJ. Varicella-zoster virus; 1580-1585. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practices of Infectious Diseases, 5th Ed. Churchill Livingstone 2000.
52. Wood MJ, Bean PH, McKendrick MW et al. Efficacy of oral acyclovir treatment of herpes-zoster. Am J Med 1988; 85:(2A):79-83.
53. Zaia JA & Oxman MN. Antibody to varicella-zoster virus – induced membrane antigen: immunofluorescence assay using monodisperse glutaraldehyde-fixed target cells. J Inf Dis 1977; 136:519-530.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

16 Doenças Exantemáticas

Marcelo Luiz Abramczyk

INTRODUÇÃO

Doenças exantemáticas correspondem a um grupo extenso de patologias em que a erupção cutânea (*rash* cutâneo) é o achado clínico predominante.

Dentre as etiologias mais freqüentemente observadas na prática médica, temos as patologias infecciosas e as patologias alérgicas, muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial.

Doenças reumatológicas também podem se apresentar com quadro de exantema cutâneo.

Nosso enfoque principal será relacionado às enfermidades infecciosas.

ETIOLOGIA

Diversos são os agentes infecciosos responsáveis pelas doenças exantemáticas.

Algumas doenças, como a doença de Kawasaki, não apresentam etiologia infecciosa bem estabelecida.

As doenças exantemáticas clássicas eram em número de seis, assim definidas:

- *primeira doença*: sarampo;
- *segunda doença*: escarlatina;
- *terceira doença*: rubéola;
- *quarta doença*: doença de Duke (exantema viral);
- *quinta doença*: eritema infeccioso;
- *sexta doença*: exantema súbito (roséola infantil).

Com o desenvolvimento da medicina e o avanço dos métodos diagnósticos diversos, outros agentes foram identificados em doenças exantemáticas.

Devido à diversidade de agentes infecciosos relacionados aos exantemas é mais conveniente classificar os pacientes com febre e exantema conforme as características das erupções cutâneas.

Apresentação Clínica do Exantema e Agente Etiológico Provável

- lesões purpúricas ou petéquias
  - meningoccemia
  - estafilococcemia
  - infecções por pneumococos
  - infecção por *Pseudomonas aeruginosa*
  - febre maculosa
  - febre purpúrica brasileira
  - infecção por echovírus
  - infecção por coxsackievírus
  - infecção por adenovírus
  - varicela hemorrágica
  - endocardite subaguda
  - leptospirose
  - febres hemorrágicas outras (dengue, febre amarela)
  - síndrome luva-meia papular purpúrica
- lesões vesiculares
  - herpes simples
  - varicela
  - herpes-zoster
  - erupção variceliforme de Kaposi
  - doença mão-pé-boca

- exantemas maculopapulares ou eritematosos
  - escarlatina
  - síndrome do choque tóxico estreptocócico (*S. pyogenes*)
  - estafilococcias (síndrome do choque tóxico e síndrome da pele escaldada)
  - eritema infeccioso
  - rubéola
  - exantema súbito
  - enterovirose
  - mononucleose
  - micoplasma
  - citomegalovírus
  - febre tifóide
  - sífilis secundária
  - sarampo
  - dengue
  - infecções fúngicas
  - doença de Lyme
  - ricketioses
  - infecção primária pelo HIV
  - doença de Kawasaki
  - exantema laterotorácico unilateral
  - síndrome de Gianotti-Crosti
- exantemas urticariformes
  - micoplasma
  - enteroviroses
  - mononucleose
  - adenovírus

EPIDEMIOLOGIA

Conforme podemos observar, há vários agentes infecciosos relacionados às doenças exantemáticas, algumas sem maior gravidade e outras potencialmente fatais se não diagnosticadas precocemente. Assim, pacientes com febre e exantema necessitam de pronta avaliação clínica.

Embora em algumas situações o diagnóstico clínico seja claro, em muitas ocasiões há dificuldade em se estabelecer o diagnóstico preciso.

Alguns dados epidemiológicos são fundamentais no diagnóstico diferencial das diversas doenças exantemáticas infecciosas.

Na avaliação de todo paciente com exantema é fundamental identificar se ocorreu contato com outras patologias infecciosas, viagens recentes ou contato com animais; observar cuidadosamente os antecedentes vacinais, período de incubação e pródromos da doença; perguntar sobre ingestão de alimentos diferentes e água de local inapropriado; averiguar a estação do ano, uma vez que determinadas doenças são mais prevalentes em determinadas estações; e avaliar possibilidade de alergia medicamentosa ou alimentar.

Em estudo realizado no Rio de Janeiro durante surto de sarampo, foram avaliados sorologicamente, para rubéola, sarampo, dengue, parvovírus B19 e herpesvírus tipo 6, 327 pacientes com doenças exantemática maculopapular. Obteve-se confirmação sorológica em 71% dos casos; a principal patologia observada foi dengue (33%), seguida pela rubéola (20%), exantema súbito (9%), sarampo (6,7%) e herpesvírus tipo 6 (2%). Todos os pacientes apresentavam exantema similar ao do sarampo. Os autores concluíram que a diversidade de aspectos clínicos das doenças exantemáticas dificultam diagnóstico puramente clínico.

Em estudo realizado na Finlândia em 993 crianças vacinadas contra sarampo e rubéola com doença exantemática aguda, foi observado que apenas 5,9% das crianças apresentaram sarampo ou rubéola. Outro agente viral foi identificado em 32% dos casos, sendo os mais freqüentes parvovírus (20%), enterovírus (9%) e adenovírus (4%); 300 crianças menores de quatro anos foram investigadas para herpesvírus tipo 6 e em 12% das crianças foi identificado esse agente. Os autores concluíram que doenças exantemáticas em crianças vacinadas contra rubéola e sarampo freqüentemente são causadas por outros agentes.

Em outro estudo realizado na Inglaterra, avaliando 195 crianças com exantema morbiliforme vacinadas contra rubéola e sarampo, foi obtida confirmação laboratorial em 48% das crianças. O principal agente infeccioso identificado foi o parvovírus B19 (17%), seguido pelo estreptococos do grupo A (15%), enterovírus (5%), adenovírus (4%) e estreptococos do grupo C (3%). Não foi observado nenhum caso de sarampo ou rubéola.

FISIOPATOLOGIA

Os principais mecanismos pelos quais os microrganismos podem lesar a pele são:

a. disseminação sangüínea com agressão direta da epiderme ou derme através de invasão e multiplicação na pele;
b. ação de toxinas;
c. reação imunológica;
d. dano ao endotélio vascular.

Assim, temos na varicela e na infecção pelo herpes simples a lesão direta na pele como o principal mecanismo fisiopatológico do exantema. Na escarlatina e na estafilococcia o principal mecanismo é através da produção de toxinas. No eritema infeccioso o principal mecanismo envolvido é o de reação imunológica. Nas meningoccemia, endocardite subaguda e febre maculosa ocorre dano endotelial com vasculite.

PRINCIPAIS DOENÇAS VIRAIS EXANTEMÁTICAS

SARAMPO

Doença exantemática viral causada por RNA vírus da família paramixovírus com período de incubação de sete a 14 dias.

É caracterizada por pródromos marcantes com febre elevada, tosse, coriza e conjuntivite com duração de três a quatro dias, seguida de exantema maculopapular confluente que se inicia em região retroauricular com progres-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

são em 24 a 36 horas para tronco e extremidades. Caracteristicamente a febre persiste por dois a três dias após aparecimento do exantema, e após este período a persistência de quadro febril sugere complicações. As manchas de Köplik (vesículas esbranquiçadas com halo eritematoso na membrana mucosa do pré-molar), clássico sinal do sarampo, iniciam-se 24 a 48 horas antes do exantema e permanecem por dois a quatro dias após seu aparecimento (Figs. 16.1 e 16.2).

Apresenta alta contagiosidade e morbidade, principalmente em imunossuprimidos e desnutridos, e a insuficiência respiratória decorrente da pneumonite pelo vírus ou da infecção bacteriana pulmonar secundária é a principal causa de óbito.

O período de contagiosidade se estende de dois a quatro dias antes do exantema até dois a cinco dias de seu aparecimento. A transmissão ocorre por via respiratória.

O diagnóstico de infecção aguda é confirmado através de sorologia (presença de anticorpo IgM específico ou aumento importante do anticorpo IgG ou soconversão dentro de quatro dias do exantema e após duas a quatro semanas) ou por isolamento viral em urina, sangue ou nasofaringe.

A sensibilidade dos diversos métodos de detecção de IgM é variável, sendo os mais realizados ELISA-captura e imunofluorescência. A pesquisa de anticorpo IgM pode ser negativa nos primeiros dias da doença, permanecendo positiva por cerca de um mês após o quadro.

As principais complicações infecciosas bacterianas são pneumonia e otite média aguda.

Não há tratamento específico. Em algumas situações recomenda-se uso de vitamina A.

A Organização Mundial de Saúde e a Unicef recomendam utilização de vitamina A para todas as crianças que habitam locais onde a deficiência de vitamina A seja problema de saúde pública reconhecido.

A utilização da vitamina A em países em desenvolvimento tem sido associada à diminuição da morbidade e da mortalidade relacionadas ao sarampo.

Suplementação com vitamina A deve ser considerada nas seguintes situações:

- pacientes de seis meses a dois anos hospitalizados devido a complicações relacionadas ao sarampo;
- pacientes maiores de seis meses com sarampo e algum fator de risco, como imunodeficiência, evidência clínica de deficiência de vitamina A e má absorção intestinal ou desnutrição.

As doses preconizadas são:

- crianças entre seis meses e dois anos: 100.000 UI dose única;
- crianças maiores de dois anos: 200.000 UI dose única.

Há poucos estudos em menores de seis meses.

As doses preconizadas podem ser repetidas no dia seguinte.

Crianças saudáveis hospitalizadas devem permanecer em precauções por aerossóis até quatro dias após o aparecimento do exantema; pacientes imunossuprimidos devem ser isolados durante todo o período de internação.

A vacinação contra o sarampo pode resultar em medida preventiva caso realizada até 72 horas após o contágio em susceptíveis sem contra-indicações à vacina.

Caso não seja possível realizar a vacinação pode-se utilizar da gamaglobulina padrão, que pode ser aplicada até seis dias após o contato em pacientes susceptíveis com o objetivo de prevenir ou atenuar o curso da doença. A dose recomendada é de 0,25 mL/kg IM (máximo 15 mL) em imunossuprimidos, em prematuros a dose recomendada é de 0,5 mL/kg.

Lactentes menores de cinco meses em geral apresentam proteção parcial ou total contra o sarampo devido à passagem de anticorpos maternos durante a gestação; caso a mãe desenvolva sarampo eles devem receber imunoglobulina.

Rubéola

Doença exantemática viral com período de incubação de 14 a 21 dias e período de contagiosidade desde pouco antes do aparecimento do exantema até cinco a sete dias de seu aparecimento.

Aproximadamente 25 a 50% das infecções são assintomáticas.

É caracterizada por pródromos menos intensos que os observados no sarampo com febre e cefaléia e aparecimento do exantema macular com duração de um a dois dias, que se inicia no pescoço e face e se propaga para o tronco, seguido por descamação fina. Simultaneamente ao exantema pode ser observado enantema micromacular e petequial no palato mole e úvula (manchas de Forscheimeir). A característica marcante da rubéola é engurgitamento ganglionar suboccipital, retroauricular e cervical posterior.

O diagnóstico definitivo de infecção primária é confirmado por sorologia (detecção de IgM ou aumento de anticorpo IgG ou soroconversão entre fase aguda e de convalescença) ou por isolamento viral em secreções nasais.

O teste de inibição de hemaglutinação, antes o mais utilizado, hoje em dia tem sido suplantado por testes sorológicos igualmente ou mais sensíveis, incluindo aglutinação em látex, imunofluorescência e testes imunoenzimáticos.

A detecção de anticorpo IgM pode ser negativa nos primeiros dias da doença. O ELISA-captura de IgM é um dos principais testes sorológicos para confirmação de infecção aguda, podendo ocorrer resultado falso-negativo nos primeiros dias da doença.

Pode ocorrer artralgia, porém a maior preocupação é a rubéola na gestante, que pode ocasionar graves problemas ao feto.

Doença de Duke

Os vírus (enterovírus, echovírus e coxsackie) são as causas mais comuns de exantemas infecciosos. Muitas vezes são diagnosticados como exantemas virais. Os sintomas mais característicos são febre, vômitos, diarréia, linfoadenomegalia e odinofagia.

O exantema pode aparecer em qualquer momento da doença, sendo mais freqüente em crianças; é geralmente generalizado e eritematopapular, podendo se apresentar também como exantema vesicular, urticariforme e mesmo petequial, com envolvimento da planta do pé e palma da

mão. Usualmente o exantema desaparece sem deixar pigmentação ou descamar.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Eritema Infeccioso

O agente etiológico do eritema infeccioso é o parvovírus B16.

A doença se inicia em alguns casos (cerca de 10%) precedida de febre baixa, mal-estar e odinofagia, seguidas pelo aparecimento do exantema, que se desenvolve em três estágios. Inicialmente ocorre eritema facial constituído de pápulas avermelhadas rapidamente confluentes, formando, em horas, placas avermelhadas, ruborizadas e levemente edematosas simetricamente na região malar, dando o aspecto de "face esbofeteada", característico da doença, com duração de cerca de quatro dias (Fig. 16.3).

Após dois dias do início do aparecimento do eritema na face, inicia-se eritema rendilhado nas extremidades, que se estende para o tronco e nádegas, com duração de seis a 14 dias.

As erupções podem desaparecer e posteriormente reaparecer em sítios previamente afetados na face e no corpo durante as próximas duas a três semanas (fase da recorrência), sendo os principais fatores desencadeante febre, emoções e exposição ao sol. O exantema recrudesce sem descamação ou pigmentação.

Em pacientes não imunossuprimidos não é necessário isolamento, pois o exantema ocorre devido a mecanismos imunológicos; entretanto, em pacientes imunossuprimidos e portadores de anemia falciforme é recomendado isolamento respiratório. Em gestantes a infecção pelo parvovírus pode ser causa de aborto e hidropisia fetal.

Exantema Súbito

Doença causada pelos herpesvírus tipos 6 e 7. O herpesvírus tipo 6 foi inicialmente identificado em 1986 com agente causal do exantema súbito; posteriormente, em 1990, o herpesvírus tipo 7 também foi identificado como agente causal desse mesmo exantema.

Hidaka *et al*., avaliando 49 soros de pacientes com diagnóstico clínico de exantema súbito, observaram aumento de título de herpesvírus 6 em 73,5% dos casos, de herpesvírus 7 em 10,2%, e não observando alteração em 16,3% dos casos.

Caracteriza-se por febre elevada com duração de dois a cinco dias, seguida pelo aparecimento de exantema maculopapular difuso. O surgimento do exantema caracteristicamente coincide com a recrudescência da febre. Pode ocorrer diarréia leve, tosse e coriza.

Okada *et al*., avaliando 43 casos de exantema súbito com confirmação pelo herpesvírus tipo 6, observaram: febre com duração média de 3,2 dias; duração média do exantema por 3,6 dias; na maioria dos casos o exantema se iniciou no abdome ou no dorso; exantema principalmente com características do exantema do sarampo; e em dois pacientes foi observada diarréia.

Asano *et al*., avaliando 176 crianças com diagnóstico clínico inicial de exantema súbito e posterior confirmação etiológica pelo herpesvírus tipo 6, observaram que a febre ocorreu na grande maioria dos casos (98%) com duração média de 4,1 dias; que o exantema durou em média 3,8 dias; a diarréia leve ocorreu em 60%, tosse em 50%, adenomegalia cervical em 31%, abaulamento de fontanela em 26% e crise convulsiva em 8%.

O diagnóstico pode ser realizado por sorologia ou pesquisa genética (reação de cadeia de polimerase).

A complicação mais observada é a convulsão, geralmente decorrente do aumento rápido da temperatura (convulsão febril), porém, recentemente, o vírus no líquor tem sido detectado através de reação de cadeia de polimerase (PCR), sendo aventada a hipótese de que ação direta do vírus possa invadir o SNC durante a fase aguda da doença.

Enteroviroses

Os enterovírus não-pólio são RNA vírus que incluem 23 coxsakievírus do grupo A, 6 coxsackievírus do grupo B, 29 echovírus e 4 enterovírus.

Crianças apresentam pródromos variados com febre, faringite ou diarréia, seguidos de aparecimento de exantema de características variáveis, podendo ser maculopapular, vesicular, urticariforme ou petequial.

A síndrome mão-pé-boca é uma doença exantemática, geralmente causada pelo coxsakie A 16 ou pelo enterovírus 75, caracterizada pela presença de pápulas, vesículas ou petéquias nas palmas das mãos e plantas dos pés e vesículas em orofaringe.

Em surto ocorrido em Taiwan, em 1998, pelo enterovírus 71, foram observados os aspectos clínicos de 97 infecções em crianças: síndrome mão-pé-boca ocorreu em 79% das crianças; vesículas e eritema nas nádegas e membros ocorreu freqüentemente; houve comprometimento neurológico em 35% das crianças, com nove casos fatais.

O diagnóstico definitivo pode ser realizado através de isolamento viral em espécimes obtidas de orofaringe ou fezes; os enterovírus podem ser recuperados no sangue durante a fase aguda da infecção e eventualmente em materiais de biópsia. Aumento na titulação de anticorpos neutralizantes entre a fase aguda e de convalescença (após duas a quatro semanas) pode ser usado para confirmação diagnóstica. Outra possibilidade diagnóstica é a pesquisa de enterovírus através de técnica genética (PCR) particularmente no líquor em casos de encefalite.

Viroses Respiratórias

Ocorrem mais freqüentemente em pré-escolares. Ocorrem pródromos caracterizados por sintomas respiratórios. O exantema geralmente é maculopapular, sendo importante diagnóstico diferencial com alergia a drogas.

Mononucleose

É doença de amplo espectro causada por DNA vírus da família herpesvírus. Os sinais clássicos são amigdalite membranosa, adenomegalia e febre prolongada, com presença de linfocitose atípica no hemograma, mais freqüentemente na segunda semana de doença. O período de incubação estimado é de 30 a 50 dias. O exantema macu-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

lopapular não é muito freqüente, mas um fato interessante é o aumento de sua freqüência com uso de ampicilina. O diagnóstico da infecção aguda baseia-se em exames sorológicos. Testes de pesquisa de anticorpos heterófilos são freqüentemente negativos em crianças menores de quatro anos, podendo ser detectados em até 90% dos casos em crianças maiores e adultos.

Pesquisa de anticorpos específicos, detectados por imunofluorescência ou ELISA, são úteis no diagnóstico de mononucleose com anticorpos heterófilos negativos ou casos atípicos. A pesquisa de anticorpo IgM anticapsídeo viral (VCA-IgM) está indicada para diagnóstico de infecção aguda, persistindo por dois meses; anticorpos IgG anticapsídeo viral (VCA-IgG) aparecem na fase aguda persistindo por toda a vida. A presença de anticorpo antinuclear (EBNA) não está presente até semanas a meses do início da infecção, não sendo útil para detecção de infecção aguda, porém sua presença no início da suspeita clínica afasta infecção aguda.

PRINCIPAIS DOENÇAS BACTERIANAS

Escarlatina

É doença exantemática de etiologia bacteriana (*Streptococcus pyogenes*) causada por toxina da bactéria.

O exantema consiste em micropápulas avermelhadas que dão consistência áspera à pele, inicia-se no pescoço e se distribui para o resto do corpo, com duração de cinco a seis dias e posterior descamação que pode durar até seis semanas (Fig. 14.1A e B). O paciente pode apresentar os clássicos sinais de Filatoff (exantema poupando região perioral), exantema mais acentuado nas dobras e língua em framboesa.

O diagnóstico é clínico, laboratorial (hemograma com leucocitose, neutrofilia e eosinofilia) e a identificação do *S. pyogenes* (hemocultura ou teste rápido em *swab* de amígdala).

O período de contágio é de 24 horas após início do tratamento adequado.

O antibiótico de escolha é a amoxicilina (50 mg/kg/dia) por dez dias; em pacientes alérgicos à penicilina pode-se utilizar macrolídeos.

Febre Maculosa

É doença infecciosa aguda, de gravidade variável transmitida por carrapato da espécie *Amblyoma cajennense*, com maior incidência na primavera e no verão.

O agente etiológico *Rickettsia rickettsii* é uma bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória. O carrapato é encontrado com freqüência no cavalo e no boi. O estado brasileiro com maior número de casos é Minas Gerais, havendo relatos no Rio de Janeiro, Espírito Santo e Bahia. No estado de São Paulo, até a década de 1980, os casos eram provenientes de Mogi das Cruzes, Diadema e Santo André. A partir de 1987 vários casos foram confirmados em Campinas e São João da Boa Vista. Até julho de 2002, no estado de São Paulo foram confirmados 76 casos com letalidade em 46% deles. Em 2002 foram confirmados os primeiros casos em Piracicaba.

A doença se inicia com febre com duração de duas a três semanas, mialgia e cefaléia; o exantema, sinal bem sugestivo da doença, é mais tardio, iniciando-se entre o 3.º e o 5.º dia da doença, como máculas eritematosas no tornozelo e punhos, progredindo para tronco, face, pescoço, palmas das mãos e plantas dos pés; o exantema evolui para maculopapular, podendo progredir para petéquias, lesões hemorrágicas e necrose (Fig. 16.5).

O diagnóstico laboratorial específico pode ser realizado de forma direta, através do isolamento direto da bactéria a partir do sangue e tecidos, e indiretamente através de métodos sorológicos; o mais utilizado é a reação de imunofluorescência indireta, e a amostra sangüínea é coletada após o 7.º dia da doença, lembrando que os anticorpos aumentam em geral após a segunda semana.

As drogas de escolha para o tratamento são as tetraciclinas (tetraciclina – dose: 25 a 50 mg/kg/dia de oito em oito horas e doxiciclina – dose: 100 mg a cada 12 horas) e cloranfenicol na dose de 50 a 100 mg/kg/dia a cada seis horas. Lembrar que as tetraciclinas não podem ser utilizadas em crianças menores de oito anos e gestantes.

As principais medidas profiláticas são: evitar contato com carrapato; conhecer as áreas consideradas endêmicas; retirar os carrapatos com calma e não esmagar com as unhas. Até o momento não existem estudos conclusivos sobre eficácia da antibioticoprofilaxia para expostos.

Micoplasma

Os sintomas respiratórios podem estar associados a exantema eritema-maculopapular confluente em tronco e dorso, ou a exantema urticariforme.

OUTRAS DOENÇAS

Doença de Kawasaki

É doença febril aguda de etiologia desconhecida mais freqüente em crianças menores de quatro anos.

O diagnóstico é basicamente clínico e altamente suspeito na presença de cinco de seis sintomas, a saber: febre por mais de cinco dias; exantema polimorfo mais evidente em tronco sem padrão definido; hiperemia conjuntival bilateral asséptica; adenomegalia não supurativa bilateral; alteração de extremidades (na fase aguda edema endurado dos dedos da mão e do pé com hiperemia; a partir da segunda semana ocorre descamação membranosa das pontas dos dedos); alteração de mucosa oral (lábios hiperemiados, ressecados e com fissuras); língua semelhante à da escarlatina.

A complicação mais temida é o aneurisma coronariano que ocorre em cerca de 10% dos pacientes. Na presença de aneurisma coronariano são necessários apenas quatro dos sintomas mencionados.

Na primeira semana observa-se no hemograma anemia e leucocitose com desvio à esquerda, as plaquetas encontram-se normais e há aumento do VHS; a partir da segunda inicia-se a plaquetose.

O tratamento inclui utilização da aspirina na dose antiinflamatória na primeira semana, e na dose antiagregante (3 a 5 mg/kg/dia), após a primeira semana, por dois meses ou enquanto perdurar o aneurisma, e gamaglobulina endovenosa dose única (2 g/kg em seis a oito horas) ou fra-

cionada (400 mg/kg/dia por cinco dias) devendo ser realizado até 10.º dia da doença; atualmente tem-se preferido utilizar a gamaglobulina em dose única.

Síndrome de Gianotti-Crosti (ou Acrodermatite Papular da Criança)

Erupção caracterizada por pápulas simétricas, de única forma na face extensora das extremidades, nádegas e região malar com tamanho de 1 mm a 10 mm e duração de 15 a 20 dias. Sinais acompanhantes podem incluir hepatomegalia, adenomegalia e esplenomegalia.

Tem sido associada a diversos agentes infecciosos, sendo os mais comumente reportados o vírus da hepatite B, Epstein-Barr vírus, citomegalovírus e coxsackie; em outros casos, infecções por parainfluenza, parvovírus B19 e vírus sincicial respiratório têm sido confirmados.

Imunizações também têm sido associadas a essa patologia, incluindo vacina contra influenza, difteria, coqueluche, pólio e tuberculose, e mais recentemente vacinação contra caxumba, sarampo e rubéola. Em muitos casos não se identifica agente causal.

O tratamento é sintomático.

Exantema Laterotorácico Unilateral

Exantema da infância, foi inicialmente descrito por Brodemer e DeProst em 18 crianças com idade média de 23,3 meses que desenvolveram erupção unilateral em região axilar. O exantema tipicamente se inicia na axila e permanece com predomínio unilateral, geralmente poupando face, planta dos pés e palmas das mãos; pode ser eczematoso ou escarlatiforme; dissemina-se centrifugamente em duas semanas com resolução espontânea em quatro semanas. Pode ter sintomas associados como febre, coriza, tosse, conjuntivite e diarréia.

Não foi estabelecido agente etiológico; devido à idade precoce de aparecimento, aos sintomas associados e à presença de casos em familiares tem sido sugerida uma etiologia viral.

Exames laboratoriais geralmente se encontram normais, exceto por discreta linfocitose.

O tratamento é sintomático local e com anti-histamínico se houver presença de prurido.

Síndrome Luva-meia Papular Purpúrica

Exantema agudo de extremidades mais freqüente em adultos jovens, mas tem sido relatado em crianças.

Ocorre mais freqüentemente na primavera e no verão, sendo caracterizado por edema doloroso ou purpúrico simétrico das mãos e pés que gradualmente evolui para pápulas purpúricas ou petéquias. Sintomas sistêmicos incluem anorexia, febre e artralgia.

Manifestações da mucosa podem incluir petéquias em palato duro, erosões em orofaringe e vesículas.

No hemograma, linfopenia discreta é comum.

Vários vírus, como coxsackie e citomegalovírus, têm sido propostos como agentes etiológicos, mas apenas o parvovírus B19 foi confirmado por biópsia. Evidência atuais suportam a teoria de que esta patologia é uma doença viral exantemática associada a parvovírus.

Diferente do que ocorre no eritema infeccioso, em que os pacientes não são considerados transmissores quando do aparecimento do exantema, pacientes com esta doença são considerados transmissores quando da presença do exantema.

Diagnóstico Diferencial das Doenças Exantemáticas

Em vista do grande número de patologias infecciosas associadas a exantema é fundamental anamnese minunciosa e exame físico completo.

Alguns dados podem auxiliar no diagnóstico da doença exantemática e devem ser valorizados, como idade, procedência, viagens recentes, antecedentes vacinais, contato com doentes, uso de medicamentos, manifestações prodrômicas, antecedentes pessoais, contato com animais, contato com enchente, alimentação, condições de moradia.

Em relação ao exame físico deve-se observar presença de hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalia, avaliar estado geral e hemodinâmica, avaliar sinais e sintomas de envolvimento neurológico, pulmonar, renal e observar sinais característicos de determinadas patologias.

BIBLIOGRAFIA

1. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features in infants with primary human herpesvirus infection (exanthem subitum, Roseola infantum). Pediatrics 1994; 93: 104-8.
2. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1144-8.
3. D'Souza RM & D'Souza R. Vitamin A for prevention secondary infections in children with measles – a systematic review. J Trop Pediatr 2002; 48: 72-7.
4. D'Souza RM & D'Souza R. Vitamin A for treating measles in children. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD001479.
5. Divisão de Zoonoses – Governo do Estado de São Paulo. Febre maculosa – Informe técnico 2002; setembro.
6. El Mubarak HS, Van De Bildt MWG, Mustafa AO et al. Serological and virological characterization of clinically diagnosed cases of measles in suburban khartoum. J Clin Microbiol 2000; 38:987-91.
7. Frieden IJ. Childhood exanthems. Current Op Pediatric 1995; 7: 411-4.
8. Helfand RF, Kebede S, Gary Jr HE, et al. Timing of developing of measles-specific imunoglobulin M and G after primary measles vaccination. Clin Diag Lab Immunol 1999; 6: 178-80.
9. Hidaka Y, Okada K, Kusuhara K, et al. Exanthem subitum and human herpesvirus 7 infection. Pediatric Infect Dis J 1994; 13: 1010-1.
10. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, et al. Association of human herpesvirus infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. J Infect Dis 1993; 167: 1197-200.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

11. Linnemann CC Jr, Steichen J, Sherman WG, Schiff GM. Febrile illness in early infancy associated with ECHO virus infection. J Pediatr 1974; 84: 49-54.
12. MacFarlane J. Mycoplasma pneumoniae infection, antibiotics and exanthema. Infection 1980; 8: 119-20.
13. Nelson JSB & Stone MS. Update on selected viral exanthems. Current Opin Pediatr 2000; 12: 359-64.
14. Okada K, Ueda k, Kusuhara K, et al. Exanthem subitum and human herpesvirus 6 Infection: clinical observations in fifty-seven cases. Pediatric Infect Dis J 1993; 12: 204-8.
15. Oki I, Tanihara T, Nakamura Y, Yanagawa H. A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae die to Kawasaki disease: a one-year follow-up study. Acta Pediatr 2000; 89: 1435-8.
16. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, et al. The aetology of macular rash diseases in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. Epidemiol Infect 2001; 127:509-16.
17. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, et al. Causes of morbiliform rash in a highly immunised English population. Arch Dis Child 2000; 87:202-6.
18. Santos JCS, Garcia AP, Pastor EB, et al. Papular acrodermatitis of childhood as Gianotti-Crosti syndrome. An Esp Pediatr 1985; 22: 407-10.
19. Schlossberg D. Fever and rash. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 101-111.
20. Smith PT, Landry ML, Carey H, et al. Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with acute parvovirus B19 infection: case report and review. Clin Infec Dis 1998; 27: 164-8.
21. Spear KL & Winkelmann RK. Gianotti-Crosti syndrome. A review of ten cases not associated with hepatite B. Arch Dermatol 1984; 120: 891-6.
22. Vasques-Rosales JG, Solorzano-Santos F, Bustamante-Calvillo Me, et al. Comparison of five methods for the detection of measles specific immunoglobulin G antibody. Rev Latinoam Microbiol 1996; 38: 167-75.
23. Wang SM, Liu CC, Tseng HW et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infections in southern Taiwan with an emphasis on neurological complications. Clin Infect Dis 1999; 28: 184-90.
24. Yanagihara K, Tanaka-Taya K, Itagaki Y, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis with sequelae. Pediatric Infect Dis J 1995; 14: 240-1.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

17 Gripe

João Toniolo Neto
Anna Maria Zaragoza Gagliardi

DEFINIÇÃO

Doença aguda, febril, que acomete o trato respiratório, extremamente contagiosa, causada pelo vírus influenza. Esse patógeno comum causa doença em todas as idades com taxa de infecção mais altas nas crianças, porém, a de mortalidade é maior entre os indivíduos idosos e os de grupo de risco. Portanto, apesar de geralmente ser benigna e auto-limitada, deve ser encarada como doença grave e que pode levar a complicações, sendo sua severidade freqüentemente subestimada.

ETIOLOGIA

Um dos primeiros pesquisadores que começou a pensar seriamente sobre a natureza do vírus influenza foi L. Hoyle, em 1930, por meio do estudo da composição das partículas virais. Pertencente a família *Orthomyxoviridae*, e com base em diferenças antigênicas, temos três tipos que são considerados patógenos humanos: Influenza A, Influenza B e Influenza C. Caracteriza-se como um vírus RNA envelopado de fita simples e segmentado de aproximadamente 80 a 120 nm de diâmetro.

O vírus influenza pode apresentar-se como partícula esférica ou filamentosa alongada; são pleomórficos (Fig. 17.1).

Os componentes virais são envelope lipídico de 10 a 14 nm de comprimento e 4 a 6 nm de diâmetro representando as estruturas de hemaglutininas e neuraminidases. Dentro do envelope temos os nucleocapsídeos distribuídos de forma simétrica. O genoma consiste em seis a oito moléculas de cadeia simples de RNA, oito para os vírus influenza A e B e sete para o vírus influenza C. O envelope, originário da célula hospedeira, é composto por uma bicamada lipídica em cuja superfície interna localiza-se uma camada de proteína denominada de matriz (M). A hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) são estruturas glicoprotéicas expressas na superfície externa do envelope.

A hemaglutinina desempenha três funções fundamentais durante o ciclo replicativo do vírus: a adesão da partícula viral à célula por intermédio de seu sítio receptor de ácido siálico; a penetração do vírus no citoplasma por meio da fusão da membrana da partícula viral endocitada com a membrana endossomal; e a possibilidade de recidiva de quadros gripais, uma vez que alterações em sua estrutura antigênica podem impedir que os anticorpos neutralizantes anti-hemaglutinina, produzidos durante uma infecção prévia, reconheçam a nova variante.

A neuraminidase complementa o papel da hemaglutinina, já que possibilita o transporte da partícula viral através da camada de muco permitindo que o vírus atinja e entre na célula alvo.

As glicoproteínas de superfície hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) podem sofrer intensa variação genética e é o que estabelece qual o subtipo circulante.

Os vírus influenza classificam-se em tipos, subtipos e variantes. Anticorpos contra antígenos internos possibilitam a discriminação dos vírus em três tipos. Esses tipos virais também podem apresentar uma morfologia diferenciada entre si. Os reservatórios naturais do vírus influenza A são as aves aquáticas, e a infecção natural causada em mamíferos inclui humanos, suínos, cavalos e uma ampla variedade de espécies de aves. O vírus tipo B causa infecção natural praticamente só em humanos, enquanto o vírus influenza tipo C tem sido isolado eventualmente de suínos e principalmente de humanos, raramente resultando em doença clínica importante. Cada uma das hemaglutininas (HA) dos subtipos do influenza A é encontrada em aves, três subtipos em humanos (H1, H2, H3), dois em por-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

cos (H1, H3) e dois em cavalos (H3, H7). Periodicamente os vírus influenza infectam outras espécies, incluindo mamíferos marinhos, minks etc., mas não têm estabelecido linhagens estáveis nessas espécies. As glicoproteínas de superfície do vírus influenza tipo A apresentam uma variabilidade maior na seqüência de aminoácidos do que as expressas pelos vírus influenza tipo B. Estruturalmente, como já comentado, o influenza tipo C possui sete segmentos distintos de RNA, enquanto os vírus dos tipos A e B contêm oito desses segmentos.

O vírus influenza A subdivide-se em subtipos determinados pela expressão de diferentes hemaglutininas e neuraminidases. Foram identificadas, até o momento, 14 hemaglutininas e nove neuraminidases, das quais três subtipos de hemaglutinina (H1, H2 e H3) e dois de neuraminidase (N1 e N2) entre os vírus influenza A causadores de infecção em humanos. Novos subtipos causadores da doença em humanos podem surgir da hibridização entre o vírus influenza tipo A de seres humanos com os de animais. Esse fenômeno, conhecido como *antigenic shift* (mutação antigênica total), ocorre em conseqüência de um reagrupamento gênico em que extensas partes do genoma viral de origem humana responsáveis pela codificação de uma ou ambas glicoproteínas são substituídas por outro genoma viral oriundo de espécies animais, e, dessa forma, provocam o aparecimento de um novo vírus influenza contendo uma nova hemaglutinina (ou uma nova hemaglutinina e neuraminidase), imunologicamente distinta daquelas dos vírus influenza circulantes nos últimos anos. Este tipo de mutação é responsável pelas pandemias. Além disso, o vírus influenza tipo A sofre constante variação antigênica, a qual pode também ocorrer em menor freqüência com o vírus influenza tipo B. Esse fenômeno, denominado de *antigenic drift* (mutação antigênica parcial) refere-se a mutações pontuais determinadas por substituições da seqüência de bases de algumas regiões específicas do genoma RNA. Essas pequenas alterações envolvem, principalmente, a hemaglutinina e a neuraminidase e determinam o aparecimento de variantes do influenza A e B, responsáveis pelo caráter epidêmico da gripe.

A nomenclatura padronizada para a designação da cepa do vírus influenza inclui o tipo de influenza, o nome da localidade onde inicialmente foi isolado, o número da série da cepa viral da localização onde foi isolado e o ano de isolamento desta cepa. HxNx significa o tipo de hemaglutinina e neuraminidase, e é colocada entre parênteses. Por exemplo, para o vírus influenza A, isolado em Sidney, em 1997, com cepa viral 5, que tenha hemaglutinina 3 e neuraminidase 2, a designação é A/Sydney/5/97 (H3N2). Caso o mesmo vírus tenha sido isolado durante o período de gripe, mas em um outro ano ou local, é usada a mesma nomenclatura com o *like* no final.

TRANSMISSÃO E EPIDEMIOLOGIA

A transmissão ocorre principalmente pela via respiratória, por meio de secreções respiratórias, contendo vírus, de pessoas infectadas para pessoas suscetíveis pelas gotículas aerossóis (*droplets*) com tamanho de alguns micra de diâmetro, que são eliminadas da pessoa infectada, principalmente pela tosse e espirro. Ênfase maior tem sido dada para gotículas maiores do que 5 mm de diâmetro como um importante modo de transmissão, além de outros modos de transmissão como a via indireta. Após a entrada do vírus dentro do trato respiratório, a replicação viral se inicia no epitélio traqueobrônquico e a partir dele se espalha por todo trato respiratório, sendo que o principal local de infecção ocorre nas células colunares epiteliais ciliadas.

A presença do vírus no trato respiratório já é detectada 24 horas antes do início dos sintomas, sua quantidade eleva-se rapidamente e permanece elevada por 24 a 48 horas e volta a declinar em até cinco a seis dias (Fig. 17.2).

A epidemiologia da influenza em humanos é determinada por complexas interações de vários fatores, incluindo sua virulência e especificidade antigênica, imunidade do hospedeiro e, possivelmente, fatores ambientais e genéticos que afetam a transmissão do vírus entre pessoas.

Caracteriza-se pela sua sazonalidade, havendo uma evidente predominância dos surtos epidêmicos durante os

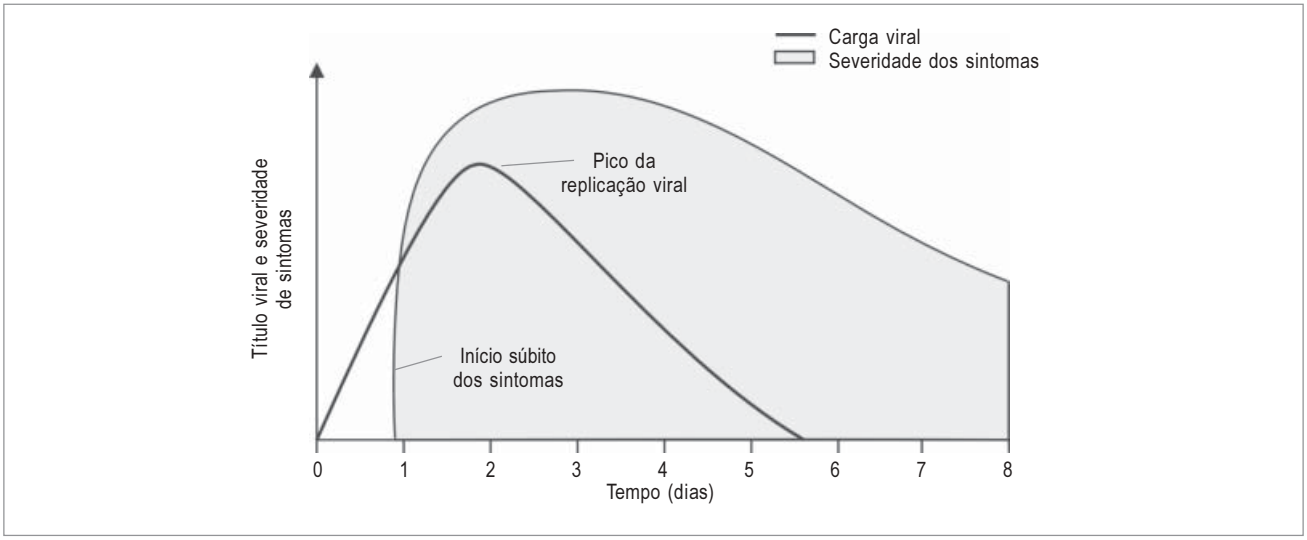


Fig. 17.2 – *A interação da carga viral e infecção por* Influenza. *Oxford JS, Lambkin R. Targeting Influenza virus neuraminidase - a new strategy for antiviral therapy. Drug Discovery Today 1998. - Oct; (10): 448-56*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

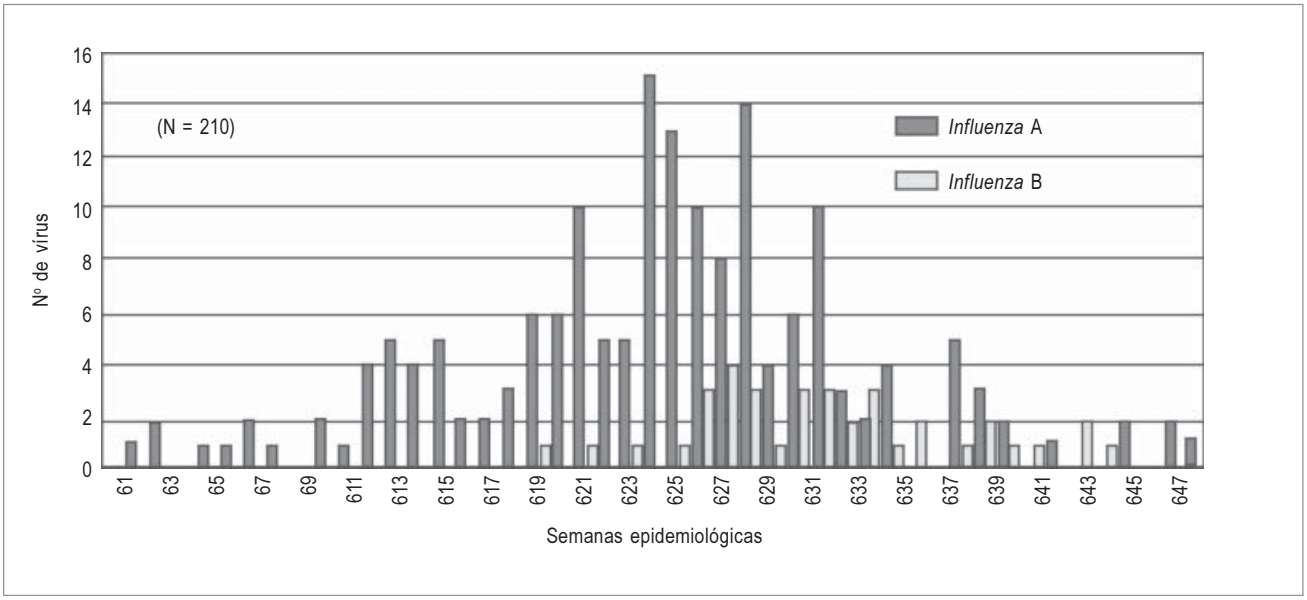


Fig. 17.3 – *Distribuição das amostras do vírus* Influenza*, por semana epidemiológica, em 1999 (Notícias Vigigripe, 2000).*

meses de inverno, que, considerando o hemisfério sul, abrangeria o período de abril a setembro. Estes surtos epidêmicos podem variar de uma taxa de ataque de 10 a 40% em um período acima de cinco a seis semanas (Fig. 17.3). O sucesso epidemiológico do vírus Influenza reside na variação antigênica que ocorre nos antígenos tanto da hemaglutinina como nos da neurominidase. Tais variações proporcionam suscetibilidade individual para a nova cepa a despeito de infecção prévia por outro vírus influenza. A influenza tem sido reconhecida como um problema de muitos países no mundo, tornando a infecção uma causa de excessiva mortalidade.

Por ser altamente contagiosa confere o caráter explosivo dos surtos epidêmicos, epidemias e pandemias. As pandemias de gripe apresentam, como uma de suas características, a disseminação pelos continentes a partir de uma área geográfica específica – a transmissão ocorre pessoa a pessoa em uma grande e suscetível população – infectando uma alta porcentagem de indivíduos e resultando em uma taxa de mortalidade elevada. Um vírus identificado em 1997, em Hong Kong, teria sido uma manifestação dessa ameaça. Extremamente modificado em relação às cepas virais até então isoladas em seres humanos, foi denominado como "gripe do frango", e chegou a atingir 18 pessoas, com seis óbitos, mas foi contido graças à ação rápida das autoridades sanitárias de vigilância epidemiológica de Hong Kong. Em poucos dias, todos os frangos e galinhas da ilha foram exterminados, o que evitou a continuidade do processo. Em apenas quatro dias, a "gripe do frango" poderia se espalhar pelo mundo, pois os atuais meios de transporte aumentam a possibilidade de o vírus migrar de um continente para outro rapidamente.

Além das variações antigênicas *shift* e *drift*, o reaparecimento de uma cepa antiga do vírus é uma potencial causa de surtos. Sempre há a ameaça de uma nova pandemia. A grande questão relacionada às pandemias é a presença dos reservatórios animais, especialmente os de aves e mamíferos, que possibilitam o reagrupamento de genes do vírus que infectam humanos e animais. Isto significa que há intercâmbio de material genético entre o vírus humano e o vírus animal, no qual algumas espécies funcionam como portadores e transmissores (Fig. 17.4).

Sabe-se, historicamente, que as mutações tipo *shift* ocorrem a cada intervalo de dez a 40 anos, sendo que estamos há cerca de 33 anos do último surto pandêmico. Diversos países, sob orientação da OMS, têm sistematicamente discutido sobre medidas específicas para minimizar as conseqüências de uma iminente pandemia nesse início de século. Aparentemente esse intervalo pode estar encurtando, então se a mais recente experiência servir como uma orientação, a próxima pandemia ocorrerá antes de 2008, a contar de 1968, ou 2017, se a pandemia de 1977 for considerada.

Esse tema foi motivo de diversas discussões no Congresso Mundial de Influenza realizado em setembro de 2000, na Grécia, prosseguindo no Congresso de 2003 no Japão.

Apesar de a última pandemia ter ocorrido há mais de 30 anos, estima-se que desde 1970 tenhamos tido cerca de 30 milhões de mortes no mundo por influenza. Esse número é muito próximo ao da primeira grande pandemia em 1918, mesmo levando-se em consideração as sensíveis melhoras nas condições e recursos sanitários e de saúde no fim do século XX em relação ao início do mesmo.

HISTÓRICO

A influenza, freqüentemente chamada de *flu*, é uma das patologias mais antigas e mais comuns conhecidas pelo homem, podendo ser uma das mais mortais.

O termo, que vem de *influenza del freddo (*frio*)*, foi utilizado pela primeira vez em 1503 na Itália. Os primeiros relatos sobre uma doença com quadro clínico muito semelhante ao da gripe datam de milênios, sendo o mais antigo texto médico de que se tem conhecimento aproximadamente do ano 2200 antes de Cristo. Hipócrates, pai da

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

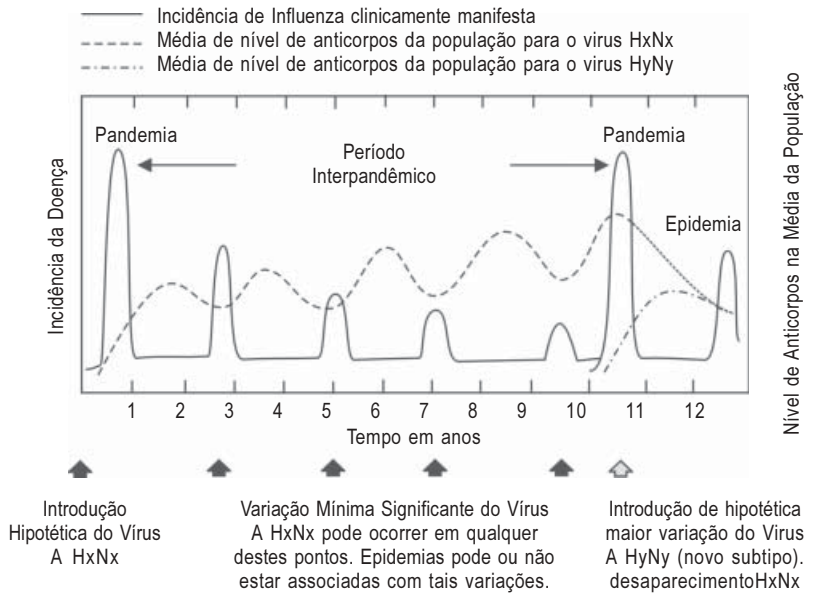


Fig. 17.4 – *Incidência clínica de* Influenza.

medicina, em 412 a.C., na Grécia, falava de uma doença respiratória que durou algumas semanas, matou muitas pessoas e então desapareceu. Foi a primeira descrição científica da influenza.

A análise de episódios de gripe a partir do século XVI possibilitou um melhor conhecimento do seu comportamento cíclico, por surtos epidêmicos, epidemia ou pandemia, e a possibilidade de existir um intervalo mais ou menos constante entre os períodos de maior incidência.

A primeira pandemia conhecida foi em 1580, originada na Ásia, que se espalhou pela África e então pela Europa em um período de seis meses, e daí pela América.

No século passado (XX), a avaliação desses episódios mostrou que aproximadamente a cada dez ou 40 anos pode haver uma mutação genética do vírus e ele se apresentar de forma totalmente inesperada, o que gera o surgimento de epidemias e pandemias, e que pode acometer até 50% da população mundial. A mais grave de todas as três pandemias do século retrasado foi a gripe espanhola, de 1918, que, nas estimativas conservadoras, matou cerca de 20 milhões de pessoas. Todos os continentes foram atingidos pela gripe de 1918, com incidência maior na Ásia e na Europa. Embora as pandemias e as epidemias sejam conhecidas desde os primórdios da humanidade, o isolamento do vírus Influenza A só se deu em 1933; posteriormente, em 1940, o do vírus Influenza B e, finalmente, em 1947, o isolamento do vírus Influenza C.

Respeitados pesquisadores mundiais acreditam que, silenciosamente, estejam se criando as condições para o surgimento de um novo tipo de influenza, que levaria a população mundial a sofrer, nos próximos anos, uma pandemia de gripe comparável às três que, ao longo do século XX, levaram pânico aos cinco continentes.

ETIOPATOGENIA

Após a penetração na via respiratória o vírus se adere às células do trato respiratório, a infecção começa no epitélio traqueobrônquico e então se espalha e o principal local de infecção ocorre nas células epiteliais ciliadas.

A epidemiologia da influenza em humanos é determinada por complexas interações de vários fatores, incluindo virulência viral e especificidade antigênica, imunidade do hospedeiro e talvez fatores ambientais e genéticos que afetam a transmissão do vírus entre pessoas.

Os sintomas clínicos dependerão do grau de replicação viral e do estado imunológico do hospedeiro.

O período de incubação varia de um a sete dias, porém mais comumente dois a três dias. São necessárias quantidades relativamente pequenas de carga viral para iniciar a infecção em indivíduos suscetíveis, o que explica os surtos epidêmicos. A glicoproteína viral neuraminidase facilita a liquefação do muco e atua na célula ciliada, promovendo a liberação e disseminação de grande quantidade de partículas virais recém-produzidas – é a *replicação rápida*. Ocorre edema e destruição das células da mucosa respiratória, que se manifestam clinicamente com dor de garganta e produção de muco, rinorréia e tosse com expectoração.

QUADRO CLÍNICO

Quanto ao quadro clínico característico da gripe ou influenza, deve-se dar destaque ao diagnóstico diferencial entre essa doença e o resfriado comum. Até alguns anos atrás não se dava a devida importância, no meio médico, para as diferenças existentes, mas hoje, com a possibilidade de prevenção efetiva da gripe e suas complicações graves com a vacina e do tratamento, e com o advento das drogas

antivirais, esse diagnóstico clínico diferencial passa a ter importância fundamental. Esse diagnóstico entre gripe e resfriado pode ser feito clinicamente considerando os aspectos citados na Tabela 17.1.

Observam-se, mesmo com esse diagnóstico diferencial bem especificado, dificuldades por parte dos profissionais médicos e dos serviços públicos de saúde em orientar a população a reconhecer o quadro clínico de gripe. Segundo estudos e posterior consenso, realizado em 1999 pelo Influenza Diagnosis Working Group, nos Estados Unidos, obedecendo-se a sazonalidade, o diagnóstico clínico correto de influenza pode ser realizado corretamente em 70% dos casos quando o paciente apresentar quadro com relato de início súbito de sensação febril, febre ou calafrios com pelo menos dois destes sintomas associados:

- mialgia;
- tosse;
- mal-estar geral.

Ao exame físico, a aparência é toxemiada, a pele é quente e úmida, há rubor facial, olhos hiperemiados, às vezes o lacrimejamento está presente; a mucosa nasal e da nasofaringe estão hiperemiadas e com exsudato, e pode haver coriza nasal, com secreção com "água quente", ou obstrução nasal, tornando a voz anasalada. Pequenos mas sensíveis linfonodos cervicais podem estar presentes em 10-15% dos casos. Esses sinais e sintomas persistem por três a quatro dias, mas tosse, fadiga e indisposição podem persistir por uma a duas semanas. Todos esses sinais e sintomas relatam um caso "típico", porém freqüentemente a infecção é subclínica. A intensidade dos sintomas é muito variável, desde totalmente assintomática até sintomas sistêmicos graves. A sintomatologia depende de alguns fatores como idade, infecção prévia com cepa antigenicamente relacionada, com características intrínsecas do vírus (por exemplo, o sorotipo), fatores do hospedeiro com doença crônica tais como doença cardíaca ou pulmonar, doença renal ou desordens da imunidade, ou ainda estado fisiológicos específicos como gravidez. O hábito do tabagismo pode também influenciar no espectro das manifestações clínicas.

Todas as manifestações descritas são em relação ao vírus influenza A, que acomete mais a população adulta, enquanto o vírus B acomete mais crianças em idade escolar e pouco se sabe sobre as manifestações clínicas do C, mas é causa de "resfriado comum" e ocasionalmente está associado a bronquite e pneumonia, tanto em adultos como em crianças. A grande maioria das infecções é autolimitada.

A gripe pode tornar-se uma doença bem mais grave representada por um aumento da morbidade e mortalidade, principalmente nos chamados grupos de risco para influenza. A idade é um fator importante de gravidade ou, ainda, o local de moradia destes indivíduos, como em clínicas de longa permanência. Doenças cardiovasculares podem cursar com piora na vigência de um surto de influenza. Indivíduos portadores de doenças respiratórias, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem ter suas manifestações exacerbadas por uma infecção pelo vírus influenza. O hábito do tabagismo pode também influenciar no espectro das manifestações clínicas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é suspeitado pelo quadro clinico, geralmente não requerendo exames laboratoriais complementares nos casos não complicados. Porém, o diagnóstico definitivo de influenza requer confirmação laboratorial. Quatro métodos podem ser utilizados: isolamento viral, detecção de proteínas virais, detecção de ácido nucléico viral e reações sorológicas. Para os três primeiros a melhor amostra é a coletada do *swab* nasal e da orofaringe.

O isolamento viral, sem dúvida, é o diagnóstico de certeza e o vírus fica disponível para análise genética e antigênica, porém, geralmente não é um exame rápido o suficiente para ser a base para orientação de tratamento antiviral. Assim, tem pouca aplicabilidade clínica, mas grande aplicabilidade epidemiológica, sendo muito útil para a detecção do vírus circulante para embasamento da confecção de vacinas.

Sorologia: a utilização de vários testes como inibição da hemaglutinação, fixação de complemento, testes de neu-

Tabela 17.1
Diferenciações entre a Gripe e o Resfriado Comum

Apresentação	*Influenza*	*Resfriado Comum*
Quadro clínico	Sistêmico	Local (nariz/garganta)
Início dos sintomas	Abrupto	Gradual
Febre	Usualmente alta	Ausente/baixa
Sintomas	Calafrios, mialgia, queda do estado geral, tosse, dor de garganta	Coriza, congestão nasal
Grau de exaustão	Importante	Leve/moderado
Evolução	Uma a duas semanas: comumente evolui com tosse, podendo estender-se	Rápida recuperação
Complicações	Severas: p. ex., pneumonia	Leves/moderadas
Ocorrência	Sazonal, outono/inverno	Todo o ano

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tralização e ELISA em amostras pareadas com demonstração de aumento do título de anticorpos específicos quatro vezes ou mais é diagnóstica. Dada a necessidade de coleta de amostras pareadas, a primeira colhida nos primeiros dias da doença e a segunda dez a 14 dias após, limitam a sua utilidade para o tratamento da doença aguda. Não há dúvida de que cada desses testes tem seus benefícios e limitações; então a escolha do teste deverá levar em consideração a aplicabilidade clínica, a sensibilidade, a especificidade e o custo.

COMPLICAÇÕES

No adulto saudável, geralmente a doença é autolimitada e a recuperação ocorre dentro de uma semana; porém, às vezes, requer permanência em casa, de cama, provocando ausência no trabalho. Pacientes de risco para complicações são os mais fragilizados, como os idosos e crianças, além daqueles com doenças crônicas de base (doença cardiovascular, respiratória, diabetes, imunossupressão, doenças hematológicas e insuficiência renal crônica). Como geralmente as pessoas acima de 60 anos de idade têm mais probabilidade de apresentar uma doença crônica são também os de maior risco de apresentar uma complicação. Devido ao processo inflamatório local nas vias aéreas conduzindo à morte celular, há uma suscetibilidade de colonização e infecção bacteriana secundaria, e, portanto, a maioria das complicações envolve o trato respiratório, sendo que bronquite aguda e pneumonia são as mais freqüentes. Exacerbação ou descompensação da doença de base também são complicações que podem acontecer com piora de um quadro de insuficiência cardíaca ou ainda descompensação diabética. Nas crianças observa-se com mais freqüência otite média, bronqueolite e crupe.

Dado que a gripe não apresenta características patognomônicas que a diferenciem das outras viroses do trato respiratório, os dados de mortes causados pela gripe são imprecisos, mas sabe-se que nos meses de inverno há um aumento na incidência da gripe, que ocorre em surtos ou epidemias, e que há um aumento nas consultas médicas. A mortalidade é mais alta nos grupos de alto risco e a maioria das mortes relacionadas a gripe ocorre nas pessoas acima de 65 anos.

PREVENÇÃO

Vacina

A vacinação é a forma mais eficaz de se prevenir a gripe e suas conseqüências. A primeira vacina contra gripe usada com sucesso foi produzida nos EUA, em 1945, usando-se formalina para a inativação do vírus cultivado em ovos embrionados de galinha. Sua eficácia foi estabelecida em estudos clínicos em 1943 mostrando cerca de 70% de proteção contra o vírus H1N1.

A OMS (Organização Mundial da Saúde) recomenda a vacinação contra gripe para indivíduos com mais de 60 anos de idade. Alguns países recomendam a vacinação a partir dos 50 anos, segundo o Advisory Committee on Immunization Practices e os Centers for Disease Control and Prevention (April 2000). Também recomenda-se que tomem a vacina:

- Indivíduos institucionalizados;
- Adultos e crianças portadores de patologias crônicas pulmonares ou cardiovasculares, incluindo asma;
- Adultos e crianças que requeiram visitação médica regular ou hospitalização em função de doenças metabólicas crônicas (incluindo *diabetes mellitus*), disfunção renal, hemaglobinopatias ou imunossupressão (incluindo imunossupressão causada por medicamentos ou pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV);
- Crianças e adolescentes (entre seis meses e 18 anos de idade) que tenham recebido terapia com aspirina por tempo prolongado e, portanto, com risco de desenvolver a síndrome de Reye após a infecção por influenza;
- Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre da gestação durante a época da gripe;
- Indivíduos com risco aumentado de transmissão:
- Médicos, enfermeiras, pessoas que trabalham em ambulatórios e hospitais, incluindo pessoal que trabalha no serviço de emergência;
- Pessoas que trabalham em asilos ou instituições de longa permanência que apresenta contato direto com os pacientes ou residentes.

As atuais vacinas inativadas contra gripe são preparadas a partir de fluidos alantóicos de embriões de galinha, purificados a fim de reduzir a reatogenicidade e formuladas para conter antígenos de cepas relevantes em quantidade equivalente a 15 µg de hemaglutinina. A cada ano as vacinas contêm cepas representativas do vírus influenza dos tipos A/H1N1, A/H3N2 e B que mais provavelmente causarão uma epidemia durante o inverno subseqüente.

O grau de proteção conferido pela vacina é variável estando em conformidade com a dose, esquema de imunização, doença subjacente e experiência antigênica prévia, que podem influenciar individual ou coletivamente a ocorrência da resposta imunoprotetora. O nível de proteção elicitado é influenciado pela magnitude da resposta imune, tempo desde a vacinação, grau de cruzamento antigênico entre a vacina e o vírus epidêmico e o padrão da epidemia. A idade também está entre os fatores que influenciam a eficácia da vacina. Uma comparação da eficácia entre pessoas que receberam a vacina pela primeira vez em três ou mais anos em relação àquelas que tomam a vacina anualmente sugere que não há diferenças na eficácia nos dois grupos.

Para a profilaxia da gripe, três tipos de vacinas trivalentes são utilizados: vacinas com o vírus íntegro, com o vírus fracionado e as subunitárias. Apesar de todas as vacinas serem similares quanto ao conteúdo de hemaglutinina, elas diferem na preparação, reatogenicidade e imunogenicidade.

As vacinas com vírus completos consistem nos vírus da gripe intactos e inativos. Como contêm lípides da cápsula viral, são freqüentemente associadas a efeitos adversos. Tem sido reportado que a pirogenicidade pode estar relacionada ao conteúdo lipídico dos vírus da gripe. Por essa razão, a utilização de vacinas com vírus completos tem sido substituída por vacinas fracionadas (split) e/ou subunitárias.

As vacinas com subunidades do vírus são submetidas a uma outra etapa no processo de purificação. Os antígenos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

internos são removidos deixando uma vacina contendo somente hemaglutinina e neuraminidase, isto é, os antígenos de superfície. As reações sistêmicas e locais são similares àquelas encontradas com as vacinas fracionadas (split). As vacinas com vírus fracionados (split) são produzidas pelo fracionamento dos vírus através de um agente que provoca sua ruptura. O processo libera proteínas estruturais, tais como a proteína M e as nucleoproteínas, e solubiliza parcialmente as glicoproteínas da superfície. Dessa forma, as vacinas fracionadas apresentam tanto os antígenos internos como externos, necessários para estimular integralmente a produção de anticorpos, e são livres dos lípides reatogênicos. Por esta razão, as vacinas fracionadas provocam menos reações adversas do que as preparações com o vírus completo e apresentam excelente imunogenicidade.

Recomendações para o uso da vacina em idosos para prevenir severas complicações de influenza, incluindo morte, foram baseadas principalmente em dados epidemiológicos.

Dados de 20 estudos coorte foram sumarizados numa recente meta-análise. Esses estudos demonstraram a efetividade clínica da vacinação contra gripe na redução de doenças respiratórias, pneumonia, hospitalizações e morte entre institucionalizados. Estendendo-se dos anos 1965-1966 a 1988-1989, estimativas mostram que a vacinação contra influenza é associada a:

- 56% de redução em doenças respiratórias (95% IC; 39% – 68%);
- 53% de redução nos casos de pneumonia (95% IC; 35% – 66%);
- 48% de redução nas hospitalizações (95% IC; 28% – 65%);
- 68% de redução de mortes (95% IC; 56% – 76%).

No Brasil, após campanha de vacinação para gripe no idoso, também houve substancial diminuição de hospitalização (Tabela 17.2 e Fig. 17.5)).

O fato de que a vacinação contra gripe reduz os riscos de complicações severas e morte entre idosos tem um suporte de evidências epidemiológicas que depende da população, do vírus influenza, bem como da similaridade antigênica entre o vírus selvagens e as cepas vacinais.

A compreensão do racional empregado para a produção e administração da vacina depende em muito do bom entendimento das características e medidas de vigilância do seu agente etiológico.

Atualmente o Brasil implementa o maior programa mundial de imunização contra a gripe em idosos. Para tornar-se auto-suficiente no abastecimento do mercado público, estimado em 14 milhões de pessoas, e proporcionar redução de custos desse programa de imunização, o país precisa deter a tecnologia de produção da vacina contra a gripe. A partir de 2000, conjuntamente com a iniciativa privada internacional, houve um acordo para a transferência de tecnologia para o Instituto Butantan. Essa transferência permitirá ao Brasil produzir, em alguns anos, uma vacina com padrão de qualidade internacional. A absorção dessa tecnologia vai permitir um salto de dez anos em relação a hipótese de desenvolver uma vacina totalmente nova.

Outra forma de profilaxia é o uso de medicação antiviral que será mais bem discutida a seguir.

TRATAMENTO

Até recentemente o tratamento da influenza era calcado na vacinação e no alívio sintomático, porém, com o advento de novos antivirais específicos para o vírus influenza, houve uma mudança neste contexto. Não entraremos em detalhes no tratamento sintomático conhecido e nos deteremos aos tratamentos específicos hoje disponíveis.

Agentes Antivirais

Amantadina e Rimantadina

São antivirais específicos para o vírus influenza A utilizados na profilaxia e tratamento de infecções causadas por este vírus.

Eles bloqueiam os canais de íon H^+ da proteína de membrana M2, com conseqüente inibição da acidificação do interior do vírus que é requerida para a fusão do envelope viral para o endossoma e liberar o RNA viral.

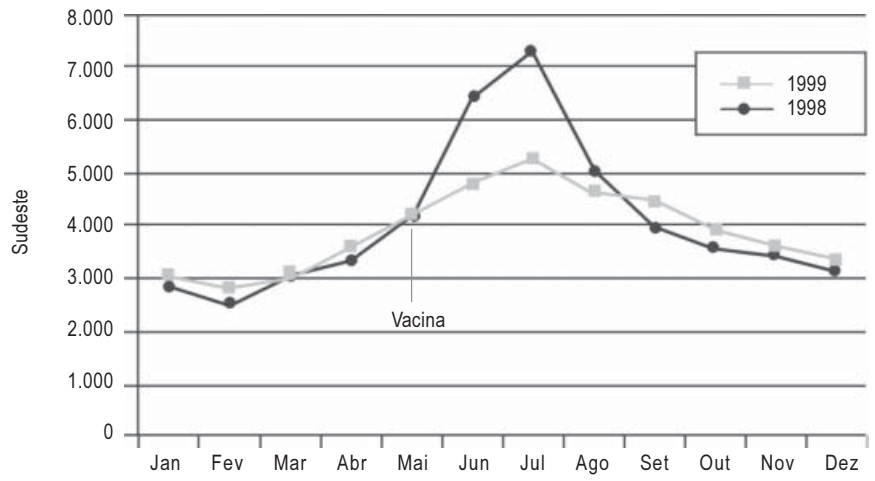
O mecanismo de ação depende do subtipo do vírus. A maioria das cepas humanas é inibida precocemente, logo

Tabela 17.2
Dados da Campanha Nacional de Vacinação Antiinfluenza no Idoso, de 12 a 30 de abril de 1999, na Região Sudeste do Brasil (FUNASA, 2000)

UF	*População ≥ 65 anos*	*Doses Distribuídas*	*Doses Aplicadas*		*Cobertura %*	*Total*
			< 65 anos	*≥ 65 anos*		
MG	959.182	960.000	17.685	883.195	92,1	900.880
ES	143.027	146.800	-	139.266	97,4	139.266
RJ	914.262	920.000	-	797.532	87,2	797.532
SP	1.937.783	1.947.999	28.437	1.631.672	84,2	1.660.109
SUDESTE	3.954.254	3.974.799	46.122	3.451.665	87,3	3.497.787

FUNASA – Campanha Nacional de Vacinação do Idoso. Informe Técnico. COPNI – abril/2000.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fonte: Silvestre, 2000.

Fig. 17.5 – *Gráfico de hospitalização por pneumonia em pacientes idosos.*

após a entrada do vírus na célula, enquanto certas cepas de aves são também inibidas em estágios mais tardios da replicação durante a maturação viral. Ambos bloqueiam a proliferação viral por interferir na replicação do genoma viral dentro das células infectadas e são disponíveis para uso via oral. A amantadina é bem absorvida por via oral e atinge pico plasmático duas a quatro horas após a administração via oral, 90% eliminados pela urina de forma não modificada, tanto por secreção tubular como por filtração glomerular. Na dosagem recomendada de 100 mg de 12 em 12 horas, níveis antivirais adequados da droga são alcançados nos pulmões, mucosa nasal, saliva e líquido cerebroespinhal. Em indivíduos idosos a média da concentração plasmática pode ser mais alta e a eliminação renal mais demorada, podendo sugerir a necessidade de diminuição da dose. Em indivíduos com déficit de função renal há a necessidade de adequação da dose. Os efeitos adversos estão mais voltados para o sistema nervoso central e trato gastrointestinal, como nervosismo, insônia, dificuldade de concentração, náuseas e vômitos, os quais podem ser limitantes para a continuidade do tratamento, estão relacionados às doses e desaparecem com a descontinuação da droga.

A rimantadina também é bem absorvida por via oral, porém alcança níveis plasmáticos levemente mais baixos, é mais potente que a amantadina e apresenta metabolização hepática. Não se encontra disponível no Brasil.

Em instituições para idosos de longa permanência, não há dúvidas de que a vacinação deve ser a prática preventiva prevalente, porém em casos de surtos já iniciados, estes antivirais podem ser usados tanto profilaticamente como terapeuticamente.

Os Inibidores da Neuroaminidase

A neuroaminidase é uma enzima glicoproteica presente na superfície viral que tem a função de catalizar a liberação de novas partículas virais recém-sintetizadas das células infectadas, prevenir a formação de agregados virais após sua liberação e promover a penetração viral do muco protetor do trato respiratório, sendo, portanto, essencial para a replicação viral. Atuam sobre os dois subtipos dos vírus influenza A e B, já que ambos apresentam esta enzima necessária à sua replicação.

Temos duas medicações disponíveis para a prática clínica: oseltamivir e zanamivir. Este último não mais disponível no Brasil. O oseltamivir, potente e seletivo inibidor da glicoproteína neuraminidase, é uma pró-droga rapidamente absorvida por via oral. Metabolizado por esterases hepáticas em seu único metabólito ativo, o carboxilato de oseltamivir, tem concentração plasmática já detectada 30 minutos após a administração via oral e com pico plasmático dentro de três a quatro horas, com meia-vida de seis a dez horas. A presença de alimento não afeta significativamente sua absorção.

Trabalhos clínicos têm demonstrado que o uso da medicação alivia os sintomas e encurta o período de doença, além de reduzir a incidência de complicações relacionadas à influenza.

Para tratamento a dose recomendada do oseltamivir é de 75 mg, duas vezes por dia, via oral, por cinco dias, devem ser administrados nas primeiras 48 horas do início dos sintomas e podem reduzir a severidade dos sintomas e encurtar o período de doença. Está liberado para uso em adultos acima de 18 anos, em pacientes que estão sintomáticos não mais do que dois dias. Em indivíduos com clearance de creatinina < 30 mL/min a dose deve ser reduzida para 75 mg, uma vez por dia. Para o idoso não é necessário o ajuste de dose.

O oseltamivir é geralmente bem tolerado, porém os eventos adversos mais freqüentes são voltados para o trato gastrintestinal superior como náuseas e vômitos geralmente transitórios (primeiro e segundo dias de uso) e podem ser minimizados com a administração da medicação após alimentar-se, já que a absorção não é afetada pelo alimento.

Foi demonstrada a eficácia também para profilaxia da influenza. Em indivíduos adultos jovens sadios não vaci-

nados, na dose de 75 mg uma ou duas vezes por dia por um período de seis semanas durante os meses de maior incidência de influenza, houve uma prevenção da doença naturalmente adquirida em mais de 70% dos indivíduos quando comparado com o grupo placebo. Foi também eficaz o uso por curto período de tempo de oseltamivir 75 mg uma vez por dia por cinco dias para prevenir a doença em indivíduos com contato familiar com pessoas infectadas, quando administrado nas primeiras 48 horas do início dos sintomas da pessoa infectada. Não está aprovado para profilaxia em crianças menores de 13 anos, porém está para indivíduos de alto risco e não vacinados.

Durante surto de influenza na comunidade está aprovado o uso de agentes antivirais, como amantadina, rimantadina e oseltamivir, para indivíduos de alto risco e não vacinados. Para indivíduos mais idosos, o oseltamivir tem melhor perfil quando se fala em efeitos colaterais.

O zanamivir é administrado por via inalatória dez mg duas vezes por dia por cinco dias. Está indicado para indivíduos acima de 12 anos que estão sintomáticos e nas primeiras 48 horas do início dos sintomas, tendo como principal problema a exacerbação de broncoespasmo em pacientes suscetíveis.

Importante ressaltar que estas drogas não substituem a vacina contra influenza, que continua sendo a medida mais importante para prevenção e controle da doença. As drogas antivirais funcionam, portanto, como um recurso complementar à vacinação na proteção contra a gripe e suas complicações.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellei NCJ. Gripe e resfriados – doenças infecciosas e parasitárias. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização terapêutica. 20th ed 2001; 270-273.
2. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 2000; 343 (24): 1778-1787.
3. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. The Lancet 1999; 354: 1277-82.
4. FUNASA – Campanha Nacional de Vacinação do Idoso. Informe Técnico. CONIPI – abril de 2000.
5. Gensheimer KF. United States influenza pandemic planning at the state and local level. In: options for the control of influenza IV. Greece. Abstract Book. Greece 2000; p. 54.
6. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski, RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123(7):518-27.
7. Hayden FG, Palese P. Influenza virus. In: Douglas D, Richman, Richard J, Whitley, Frederick G. Hayden Clinical Virology. 1st edition. New York: Churchill Livingstone Inc. 1997: 911-942.
8. Hirch MS, Kaplan JC, D'Aquila RT. In: Fields BN, Knipe DM Howley PM. Fields virology. Antiviral Agents 1996; 15: 431-465.
9. La Force FM, Nichol L, Cox NJ. Influenza: virology, epidemiology, disease, and prevention. Am J Preventive Med 1994; 10: 31-44.
10. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir – a review of its use in influenza. Drugs 2001; 61 (2) 263-283.
11. Murphy, Frederick A. VIrus taxonomy. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields virology. 3rd Ed, 2: 15-57.
12. Neto JT. A história da gripe – a influenza em todos os tempos e agora... evidência de próximas pandemias 2001: 82-85.
13. Neto JT. A história da gripe – a influenza em todos os tempos e agora... Os primeiros relatos 2001; 9-21.
14. Neto JT. A história da gripe – a influenza em todos os tempos e agora... No decorrer dos séculos 2001; 23-33.
15. Neto JT. A história da gripe – a influenza em todos os tempos e agora... Introdução 2001; 5.
16. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Textbook of influenza 1998; 19: 219-264.
17. Nicholson KG. Use of antivirals in influenza in the elderly: Prophylaxis and therapy. Gerontology 1996; 42: 280-89.
18. Oxford JS, Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. Drug Discovery Today 1998; 10: 448-56.
19. Oxford SJ, Lamblik R. Direcionando esforços contra a neuraminidase do vírus influenza (gripe) – nova estratégia para a terapêutica antiviral. Rev Bras Med 1999; 56 (8): 1-10.
20. Potter CW. Chronicle of influenza Pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Textbook of Influenza 1998: 3-18.
21. Reedy JL, Paul MS, Zanna MT. Influenza: Prevention e Treatment. New Jersey Medicine 2000; 9 (11): 41-50.
22. Sandhu SK, Mossad SB. Influenza in older adult. Indications for use of vaccine and antiviral therapy. Geriatrics 2001; 56 (1): 43-4, 47-8, 51.
23. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. Vaccine 1996; 17 (Suppl. 1): S3-S10.
24. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell D. Bennett's – Principles and pratice of infectious diseases. 5th Ed. 2000;153: 1823-1849.
25. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol. Rev 1992; 56: 152-79.
26. Williams MS, Wood JM. A brief history of inactivated influenza virus vaccines. In: Elsevier Science Publisher B.V. Options for the control of influenza II 1992; 169-70.
27. Woodhead M, Lavanchy D, Johnston S, Colman P, Fleming D. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza. IJCP 2000; 54 (9): 604-610.
28. Wutzler P, Vogel G. Neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza A and B – overview and case reports. Infection 2000; 28 (5): 261-6.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PARTE 3

Doenças Causadas por Bactérias

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

18 Antraz (Carbúnculo)

Henrique Lecour

INTRODUÇÃO

Antraz, do grego *anthrax*, ou carbúnculo, do latim *carbunculus*, são denominações da mesma doença, justificadas pelo aspecto negro, carbonoso das lesões cutâneas características da afecção. A doença afeta a maioria dos mamíferos, particularmente herbívoros, sendo, pois, uma zoonose que pode atingir o homem.

Conhecido desde a Antigüidade, o antraz foi já citado por Hipócrates e por Plínio em suas obras. Virgílio descreveu num dos seus livros uma epizootia que afetou o gado ovino. Mencione-se ainda que a V e a VI pragas do Egito, referidas no capítulo IX do Êxodo, foram com grande probabilidade epizootias da doença.

O antraz foi a primeira doença bacteriana da qual foi isolado o agente causal, fato conseguido em 1848 pelos veterinários Rayer e Davaine, a partir do sangue de carneiros afetados pela doença; entre 1850 e 1865, os trabalhos posteriores de Davaine e colaboradores permitiram mostrar que o bacilo era também responsável pela doença noutros herbívoros e pela chamada pústula maligna do homem, tendo ainda provado a transmissão da doença no animal. Em 1876, Roberto Koch descreveu as formas esporuladas do agente, conseguindo também a reprodução do antraz no animal pela inoculação de culturas de *Bacillus anthracis* em carneiros, sendo assim a primeira doença a preencher os postulados de Koch, ou seja, aquela em que a etiologia bacteriana foi definitivamente estabelecida. Na continuidade dos seus trabalhos com outros agentes infecciosos, Pasteur obteve a atenuação da virulência do *B. anthracis*, cultivando-o a 42ºC, conseguindo assim a primeira vacina contra o antraz animal, cuja eficácia foi demonstrada com a célebre experiência de Pouilly-le-Fort, em maio de 1881, em que um lote de carneiros previamente imunizados com a vacina e posteriormente inoculados com o agente não contraiu a doença, em total contraste com o sucedido no lote de animais não vacinados e igualmente inoculados que desenvolveram a doença.

ETIOPATOGENIA

O *Bacillus anthracis*, incluído no gênero *Bacillus*, é um agente aeróbio, Gram-positivo, não flagelado, por isso imóvel, que se pode apresentar sob duas formas: forma vegetativa e forma esporulada. As formas vegetativas, de grandes dimensões – cerca de 1 a 8 µm de comprimento por 1 a 1,5 µm de largura – estão usualmente associadas em cadeias; o bacilo é ainda revestido por uma cápsula, presente apenas no animal hospedeiro e em cultura sob certas circunstâncias, sendo as estirpes não capsuladas avirulentas.

As formas vegetativas sobrevivem mal fora do hospedeiro, evoluindo logo para a forma esporulada, altamente estável, de morfologia ovalar, com cerca de 1 µm de maior diâmetro e de localização central ou subterminal. Enquanto as formas vegetativas são prontamente destruídas pelo aquecimento, a forma esporulada é extremamente resistente ao calor, persistindo no estado seco à temperatura de 150ºC durante uma hora, à luz ultra-violeta e às radiações gama, bem como a muitos anti-sépticos. Os esporos do *B. anthracis* podem, assim, sobreviver no solo por décadas, fato que depende das características do terreno, particularmente da sua riqueza em matéria orgânica e de um pH < 6,0.

Os esporos não se formam nos tecidos dos animais doentes, mas desenvolvem-se rapidamente no exterior ou nos meios de cultura usuais a 37ºC, onde as colônias assumem na periferia um aspecto de cabeça de medusa, visto que os bacilos se dispõem em longas cadeias, com a típica aparência de cana de bambu ou de tira de salsichas (Fig. 18.1). A germinação dos esporos ocorre rapidamente, logo que o meio ambiente lhe é favorável, particularmente se rico em

ácidos aminados, em nucleosídeos e em glicose, como sucede com o sangue e com os tecidos animais.

Estão caracterizadas em nível mundial mais de 1.200 estirpes de *B. anthracis*, de diversos graus de virulência.

Os fatores de virulência presentes nas formas vegetativas são constituídos pela cápsula e por exotoxinas, e codificados por dois plasmídeos, pXO1 e pXO2.

O plasmídeo pXO1 codifica os genes que produzem as exotoxinas. Este complexo gene-toxina é constituído por três componentes: antígeno protetor, fator letal e fator de edema. Os três componentes combinam-se para formar duas toxinas binárias, a toxina de edema e a toxina letal. A toxina de edema compreende o fator de edema, que é uma adenilato-ciclase calmodulina-dependente, e o antígeno protetor, que permite a entrada da toxina na célula do hospedeiro; esta toxina é responsável por uma marcada alteração da homeostase hídrica, que tem como resultado o acentuado edema observado nas lesões cutâneas e inibe *in vitro* a atividade dos neutrófilos, função também diminuída nos doentes com antraz cutâneo. A toxina letal compreende o fator letal, que é uma protease metálica com zinco, inativadora *in vitro* da cinase da proteína ativada por mitógenos, e o antígeno protetor; a toxina letal estimula a produção pelos macrófagos do fator de necrose tumoral a e da interleucina-1β, responsáveis pela morte súbita nas formas sistêmicas da doença.

O plasmídeo pXO2 codifica três genes envolvidos na síntese da cápsula, que tem a capacidade de inibir a fagocitose das formas vegetativas.

Julga-se ainda que as exotoxinas inibem a resposta imunitária à infecção.

A expressão dos fatores de virulência é regulada por fatores do hospedeiro, como temperatura ≥ a 37ºC, concentração de dióxido de carbono ≥ a 5% e presença de certos componentes do soro.

Para uma virulência plena, é necessária a presença dos dois plasmídeos, e a falta de qualquer deles condiciona a atenuação da estirpe.

Diga-se, a propósito, que as vacinas usadas na imunização do antraz utilizam estirpes atenuadas por ausência de um ou de ambos os plasmídeos.

A doença humana pode ser contraída por três vias: cutânea, respiratória e digestiva.

A forma cutânea resulta da penetração dos esporos através de uma prévia solução de continuidade, já que a pele íntegra impede a infecção. Após a germinação local dos esporos, a produção da toxina vai provocar o aparecimento de intenso edema local.

A forma pulmonar resulta da inalação de partículas com dimensão de 1 a 5 µm contendo esporos, que se depositam nos alvéolos pulmonares, onde são fagocitados pelos macrófagos alveolares, sendo parte desses esporos lisados e destruídos. Os esporos sobreviventes atingem os gânglios linfáticos do mediastino, onde, por um mecanismo não totalmente compreendido, vai ocorrer germinação e a proliferação das formas vegetativas, com conseqüente linfadenite regional hemorrágica e libertação bacteriana para as circulações linfática e sangüínea, surgindo então bacteriemia maciça; a germinação pode acontecer até cerca de 60 dias após a inalação, situação em que o período de incubação da doença é naturalmente longo. Experiências em primatas não humanos mostraram que a morte pode ocorrer até 58 e 98 dias após a contaminação por via inalatória e que 0,5% a 1% dos esporos podem ser ainda observados aos 75 dias; esporos viáveis foram também encontrados nos gânglios mediastínicos de macacos 100 dias após a exposição. No surto registrado na cidade siberiana de Sverdlovsk, os casos de antraz pulmonar ocorreram 2 a 43 dias depois do acidente. Naturalmente que estas observações têm como conseqüência a necessidade de uma quimioprofilaxia e de uma terapêutica antibiótica longas.

Desde que a germinação sucede, logo se observam as primeiras manifestações clínicas. A libertação das toxinas pelas formas vegetativas vai provocar hemorragias, edema e necrose tecidular. A despeito de não ser conhecida a dose mínima capaz de causar doença, estudos no animal indicam que a dose letal inalada capaz de matar 50% da população exposta varia entre 2.500 e 55.000 esporos; um trabalho recente em primatas sugere, por extrapolação, que um a três esporos podem ser já suficientes para provocar doença. Ressalte-se que alguns dos casos fatais de antraz pulmonar observados no recente surto de bioterrorismo que afetou os Estados Unidos podem ter sido causados por uma pequena quantidade de esporos.

Quanto à forma gastrointestinal ou abdominal, de ocorrência rara, resulta da ingestão de carne de animais infectados cujo processamento culinário foi insuficiente, contendo por isso formas viáveis. De mencionar ainda, uma forma orofaríngea, também rara, que resulta da deposição e germinação dos esporos nesse nível.

EPIDEMIOLOGIA E MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

A infecção nos animais dá-se fundamentalmente pela ingestão de vegetais contaminados pelos esporos, o que explica o predomínio da doença nos animais herbívoros, particularmente nos gados ovino, caprino, bovino e eqüino. Os animais contaminados podem parecer sãos até perto da sua morte, quando então surgem hemorragias generalizadas, com expulsão de quantidades maciças de bacilos. A circunstância de os esporos poderem sobreviver por décadas no solo torna impeditivo o aproveitamento das pastagens contaminadas por este agente telúrico, levando por isso a uma marcada repercussão econômica, já que a doença pode dizimar os rebanhos e as manadas de gado. A situação verificada no Irã, em 1945, quando uma grande epizootia causou a perda de cerca de um milhão de ovinos, é exemplo bem revelador da gravidade que a doença animal pode assumir. Essas epizootias são atualmente raras e fundamentalmente observadas em países do Terceiro Mundo, onde a atividade pecuária não atingiu o desenvolvimento registrado nos países industrializados, em que há vigilância epidemiológica pelos serviços veterinários e conseqüente prevenção e contenção de eventuais surtos.

Sublinhe-se que não são conhecidos casos resultantes de contágio inter-humano.

Em relação direta com a prevalência da infecção animal, a quase totalidade dos casos de antraz cutâneo é fundamentalmente observada em áreas rurais de baixo desenvolvimento socioeconômico, como Ásia, América Latina e

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

África subsaariana, sendo rara nos países desenvolvidos. O antraz humano é em muitos países doença de notificação obrigatória. Em Portugal, o número anual de casos de antraz declarados às autoridades sanitárias na década de 1990 variou entre nenhum e seis casos, total inferior aos registrados nos anos 1950; todos os casos referidos corresponderam a formas cutâneas da doença e foram observados em áreas rurais do país.

O antraz cutâneo é fundamentalmente conseqüência da manipulação de animais doentes ou das suas carcaças, vísceras ou outros produtos, como pele, couros, lãs, crinas e pêlos, fato que justifica que determinadas atividades profissionais tenham maior risco de contrair a infecção e que nessas circunstâncias a doença possa ser considerada doença profissional, como se verifica com os trabalhadores da pecuária, agricultores, trabalhadores de matadouros, açougueiros, trabalhadores de curtumes, tosquiadores, manuseadores de lãs, crinas e pêlos de animais e veterinários. A designação de doença dos selecionadores de lã para o carbúnculo pulmonar (*woolsorters' disease*) é exemplo da relação entre essa atividade laboral e a doença.

Se nalgumas das atividades descritas o contato direto com animais doentes é evidente, tornando mais imediata a compreensão do contágio, noutras atividades, como é o caso dos trabalhadores das indústrias de curtumes e de peles, e dos selecionadores de lã, a contaminação cutânea ou por inalação pode ocorrer afastada dos locais onde se encontram os animais doentes e portanto ser mais difícil a presunção do diagnóstico, por falta de uma história epidemiológica evidente. O antraz de causa profissional é, no entanto, hoje pouco freqüente, não só por diminuição da prevalência da infecção animal, como também pela instituição de medidas de proteção dos trabalhadores e melhoria das condições higiênicas dos locais de trabalho.

O antraz pode ser usado como arma em guerra biológica ou com fins terroristas. Uma classificação dos agentes animados passíveis de serem utilizados como armas biológicas, elaborada pelos CDC e de acordo com sua importância e grau de risco, inclui o antraz na categoria A, a par da varíola, da peste, do botulismo, da tularemia e das febres hemorrágicas virais, o que evidencia bem sua elevada periculosidade.

Exemplo de bioterrorismo foi a ocorrência de um surto de antraz nos Estados Unidos, no outono de 2001, que resultou da dispersão intencional de esporos de *B. anthracis* através de cartas e de embalagens postais. O surto afetou 22 indivíduos, cinco deles com evolução fatal, e contaminou vários edifícios públicos, gerando pânico na população, marcadamente atingida no seu quotidiano.

Também a seita japonesa Aum Shinkyo, responsável pelo ataque com gás sarin no metrô de Tóquio, em março de 1995, tinha já dois anos antes dispersado esporos de antraz e toxina botulínica em ruas da cidade, ataques que, contudo, não tiveram conseqüências.

Frisando a gravidade da utilização do antraz como arma biológica, relata-se ainda, o surto ocorrido em abril de 1979, em Sverdlovsk. Uma avaria transitória num dos filtros de uma instalação militar destinada à produção de armas biológicas lançou na atmosfera esporos de *B. anthracis* sob a forma de aerossol, numa quantidade que se julga não ter ultrapassado um grama, mas suficiente para contaminar uma faixa com a extensão de 50 quilômetros e causar a morte de pelo menos 67 pessoas, além de uma epizootia local. Cite-se ainda que, de acordo com os inspetores da ONU, na década de 1990 o Iraque incluía no seu arsenal de armas de destruição maciça cerca de 8.000 litros de esporos de *B. anthracis.*

Essa gravidade pode ser também avaliada por uma estimativa da OMS, que em 1970 considerava que o número de baixas causado por ataque aéreo a uma cidade de 5 milhões de habitantes, com libertação de 50 kg de esporos e em condições meteorológicas favoráveis, poderia afetar 250.000 habitantes, dos quais 100.000 poderiam morrer se não fossem medicados. Outra estimativa de uma Comissão do Congresso dos Estados Unidos concluía em 1993 que a liberação de 100 kg na forma de aerossol sobre a área de Washington poderia causar entre 130.000 a 3 milhões de mortes, mais do que um ataque nuclear.

CLÍNICA

Forma Cutânea

De longe a forma mais vulgar da doença, pois corresponde a cerca de 90% dos casos, o antraz cutâneo, designado também por pústula maligna, localiza-se preferencialmente nas zonas descobertas do corpo, logo mais expostas ao contágio, particularmente na face, pescoço e membros superiores. O tempo de incubação é em média de cinco dias, podendo, contudo, variar entre um e 10 dias. A lesão inicial, que se situa no local em que sucedeu a infecção, tem o aspecto de uma pápula indolor e pruriginosa, que após um a dois dias evolui para vesículas de 1 a 3 mm de diâmetro, acabando por ulcerar dois a três dias mais tarde, dando saída a uma secreção sanguinolenta, rica em bacilos. Forma-se então uma escara negra, rodeada por um marcado edema e usualmente acompanhada de linfadenite regional. Na maioria das vezes a lesão é autolimitada, caindo a escara uma a duas semanas mais tarde, dando lugar a uma cicatriz que geralmente não é definitiva. Nalguns doentes o processo pode generalizar-se e evoluir para uma forma septicêmica, de prognóstico grave e potencialmente fatal. É de salientar ainda que, em contraste com o que se verifica nos casos sem tratamento, em que a mortalidade pode atingir os 20%, o antraz cutâneo sob terapêutica antibiótica raramente tem evolução fatal. A reforçar esta evolução favorável condicionada pelos antibióticos, nenhum dos casos de antraz cutâneo registardos no acidente de Sverdlovsk foi fatal.

Forma Pulmonar

A forma pulmonar resulta da inalação de partículas contendo esporos, que se irão depositar nos alvéolos pulmonares. O tempo de incubação na maioria dos casos é menor do que uma semana, embora tenham sido relatados casos com períodos de incubação de até seis semanas, o que traduz a eventualidade de os esporos se manterem viáveis nos alvéolos pulmonares por longo tempo, ou poderem ter sido causados por um menor inóculo.

As manifestações clínicas iniciais não permitem a suspeição da etiologia, já que podem ser idênticas às de um quadro respiratório agudo vulgar, a não ser que haja

prévio conhecimento de outros casos em que a etiologia tenha já sido definida.

Febre, arrepios, tosse pouco ou nada produtiva, dispnéia, grande cansaço, vômitos, mal-estar ou dores torácicas e abdominais são as queixas iniciais mais habituais, acompanhadas de escassos sinais físicos e de alterações laboratoriais inespecíficas. Esta fase inicial persiste por horas ou por poucos dias, para depois se agravar rapidamente; por vezes, contudo, pode-se verificar um curto período de aparente melhoria. Na fase final, a febre é elevada e acompanhada de sudorese profusa, dispnéia progressiva, cianose, estridor, depressão e paralisia do centro respiratório, anoxia, hipotensão e choque, surgindo a morte em poucas horas. Há marcadas alterações metabólicas a que é preciso estar atento, tais como hipoglicemia marcada, hipercalemia, alcalose respiratória e acidose terminal.

Nesta fase da doença, quer a radiologia clássica, quer a tomografia axial computorizada revelam alargamento do mediastino, com linfadenite hemorrágica, sinal muito relevante para o diagnóstico; pode-se ainda observar ingurgitamento hilar e paratraqueal, espessamento peribrônquico, derrame pleural hemorrágico e infiltrados pulmonares, também de natureza hemorrágica, não se verificando contudo a presença de lesões de broncopneumonia. Ressalte-se que no início da doença estes sinais radiológicos podem ser discretos ou mesmo estar ausentes, o que naturalmente atrasa a presunção do diagnóstico.

Em cerca de metade dos doentes com disseminação da doença há também atingimento meníngeo, revelado por delírio e obnubilação, associados à presença de sinais meníngeos e de líquor hemorrágico.

Forma Gastrointestinal

Esta localização é rara, sendo causada pela ingestão de carne proveniente de animais doentes e em que o processamento culinário não foi suficiente para a sua esterilização. Admite-se que a contaminação possa não ser devida apenas à ingestão de esporos que permanecem viáveis e que irão germinar no trato digestivo, como também ser causada pela ingestão de grande quantidade de formas vegetativas. Como é habitualmente resultado de uma ou mais refeições tomadas em comum por vários indivíduos, é freqüente que sua ocorrência afete mais de um caso e se apresente como um pequeno surto.

Dores abdominais difusas e intensas são a queixa mais freqüente, surgindo dois a cinco dias após a ingestão da carne contaminada e acompanhando-se de febre, náuseas e vômitos. A situação clínica agrava-se em poucos dias, surgindo diarréia sanguinolenta, sinais de abdome agudo e por vezes marcada ascite; a existência de ulcerações ao nível gástrico pode ser causa de hematêmeses. A mortalidade desta forma clínica é elevada, já que é superior a 50%, ocorrendo a morte por perfuração intestinal ou por disseminação da doença, com conseqüente toxemia.

A inoculação sucede ao nível da mucosa intestinal, predominantemente no íleo terminal ou no ceco, onde se observa a presença de infiltrado inflamatório, intenso edema, necrose, hemorragias difusas e ulcerações, ignorando-se contudo se estas se verificam apenas nos locais de penetração do bacilo ou se resultam da ação difusa da toxina. Há marcadas lesões de linfadenite mesentérica, onde se pode encontrar o agente, também observado no exame direto do exsudato ascítico ou na sua cultura, que é habitualmente positiva.

Forma Orofaríngea

A forma orofaríngea, também resultante da ingestão de produtos animais contaminados, é igualmente uma forma rara da doença. Febre, faringite, intenso edema cervical e linfadenite regional, muitas vezes acompanhadas de disfagia e de dificuldade respiratória, são as manifestações clínicas mais habituais; o exame da orofaringe revela a presença de lesões necróticas ulceradas com aspecto pseudomembranoso. Esta forma clínica tem usualmente um prognóstico de menor gravidade do que a forma gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico microbiológico reveste-se de particular delicadeza. A raridade do carbúnculo, a urgência do seu diagnóstico e o fato de a maioria dos microbiologistas clínicos não ter presentemente experiência neste domínio são óbices que se põem a uma resposta cabal em tempo oportuno.

No caso do antraz cutâneo, o exame direto do exsudato vesicular ou da escara pode permitir a observação de inúmeros bacilos Gram-positivos, capsulados e associados em cadeias mais ou menos longas, conquanto a taxa de positividade não ultrapasse 65%; a administração precoce de antibióticos pode mais diminuir essa taxa ou mesmo tornar negativo o exame, circunstância em que as amostras devem ser obtidas por punção-biópsia e estudadas por técnicas imuno-histoquímicas ou de PCR. De salientar não ser recomendada a expressão do fluido da escara, pelo eventual risco de disseminação.

Nas formas disseminadas, a hemocultura é quase sempre positiva, particularmente na fase avançada da doença, dada a elevada bacteriemia presente, podendo o esfregaço sangüíneo ser também positivo, bem como o exame do líquido pleural, do líquido ascético e do LCR, no caso da existência de meningite. A ausência de um verdadeiro processo de pneumonia na forma pulmonar do carbúnculo releva de pouco valor o exame direto e a cultura da expectoração.

O exame direto e a cultura podem gerar um falso diagnóstico negativo por confusão com outros agentes do gênero *Bacillus*, particularmente com *B. cereus* ou com *B. subtilis*, bactérias ubíquas e saprófitas, que o microbiologista considera habitualmente como contaminantes dos produtos em estudo. Esses agentes são móveis e provocam hemólise total quando cultivados em ágar-sangue, em contraste com o que se observa com o *B. anthracis*, em que esta se não verifica ou é apenas ligeira e em redor das colônias. O característico aspecto das colônias, de coloração branco-acinzentada, invulgarmente tenazes, já que podem manter a sua forma mesmo quando manipuladas, pode ser sugestivo da etiologia para um microbiologista experimentado, em particular se houve prévia informação clínica. O esfregaço obtido a partir da cultura permite visualizar bacilos Gram-positivos, não-capsulados, imóveis e dispostos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

em cadeias longas. Com exceção do *B. anthracis*, todos os outros agentes do gênero *Bacillus* são resistentes à penicilina, já que produzem β-lactamases de codificação cromossômica; o achado de isolados de *B. anthracis* com resistência à penicilina, natural ou induzida, a despeito de ser uma situação ainda pontual, deve, contudo, ser tomado em consideração, obrigando a ser sempre efetuado um teste de sensibilidade antibiótica desde que esta etiologia seja presumida.

Quando inoculado em meio ágar nutritivo contendo 0,7% de bicarbonato de sódio, em ambiente a 37ºC e na presença de 5 a 20% de CO_2, durante uma noite, o *B. anthracis* forma a sua característica cápsula, que é possível visualizar num esfregaço após coloração com tinta da China, Giemsa ou azul de metileno.

A inoculação nos meios de cultura usuais permite o crescimento bacteriano em seis a 24 horas; se há informação sobre a possibilidade dessa etiologia, a revisão da morfologia das colônias e a realização de provas bioquímicas pode permitir nas 12 a 24 horas seguintes um diagnóstico preliminar. Esse diagnóstico inicial deverá antes do mais excluir outras espécies de *Bacillus*, que, como se referiu, são achado freqüente no quotidiano laboratorial. De acordo com o padrão de resposta, a utilização de uma bateria de testes químicos, a API 50 CH, em conjugação com outra bateria idêntica, a API 20 E, permite a identificação de 38 espécies e subespécies de *Bacillus.* A confirmação do diagnóstico deverá ser ulteriormente efetuada em laboratórios de referência, com recurso a técnicas imunohistoquímicas, de PCR e de imunofluorescência direta. Cite-se ser possível a identificação das estirpes de *B. anthracis* por técnicas de biologia molecular.

Conquanto nos casos de contaminação por via inalatória possa ser positivo o esfregaço nasal ou sua cultura, não é certo o valor preditivo deste exame, já que não se conhece ainda se pode prever com segurança a ocorrência de doença.

O diagnóstico sorológico fornece uma informação tardia, já que requer uma segunda amostra de soro colhida quatro a seis semanas após a amostra inicial, para se poder verificar uma elevação significativa do título sérico de anticorpos específicos. Naturalmente que esta demora não se compadece com a urgência do tratamento antibiótico, pelo que o estudo sorológico apenas permite o diagnóstico retrospectivo da doença, podendo contudo ter ainda um eventual interesse epidemiológico.

As proteínas do *B. anthracis* com maior capacidade imunogênica são os antígenos capsulares e os componentes da exotoxina, geradores de anticorpos com eventual interesse no diagnóstico serológico. A positividade da resposta sérica aos antígenos da cápsula é de 95 a 100%, ao antígeno protetor de 72%, ao fator letal de 42% e ao fator de edema de 26%, sendo por isso mais usada a pesquisa de anticorpos aos dois primeiros marcadores. Saliente-se que o diagnóstico sorológico está disponível apenas em laboratórios de referência.

As limitações apontadas tornam, pois, naturalmente desejada a disponibilidade nos laboratórios hospitalares de meios de diagnóstico rápidos e confiáveis.

Mencione-se ainda o teste da antracina, teste cutâneo que permite avaliar a imunidade de mediação celular (hipersensibilidade retardada). O teste utiliza um complexo de ácido nucléico, de polissacarídeo e de proteína, extraído por métodos químicos de uma estirpe atenuada de *B. anthracis*, que é injetado por via intradérmica; a positividade da reação é traduzida pelo aparecimento, 24 horas após, de uma área de eritema com endurecimento, que persiste dois a mais dias. Num estudo sobre sua utilidade, o teste foi positivo em 82% dos doentes um a três dias após o aparecimento das primeiras manifestações clínicas e em 97 a 99% dos casos após a terceira semana de doença, persistindo com valores elevados anos após a cura das lesões cutâneas. O teste da antracina reveste-se, pois, de utilidade, quer no diagnóstico da infecção aguda, em que sua positividade é superior à dos exames microbiológicos de rotina, quer no diagnóstico de infecção anterior. O baixo custo do teste reforça mais o seu eventual interesse, particularmente quando comparado com outros testes microbiológicos sofisticados, apenas disponíveis em alguns laboratórios.

TRATAMENTO

O *B. anthracis* é sensível *in vitro* à maioria dos antibióticos – penicilina, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos, aminoglicosídeos, imipenemo, meropenemo, clindamicina, vancomicina, rifampicina, fluoroquinolonas e cefazolina e outras cefalosporinas de primeira geração; é resistente à cefuroxima e a cefalosporinas de largo espectro, como a cefotaxima, a ceftriaxona e a ceftazidima, bem como ao trimetoprim, ao sulfametoxazol e ao aztreonam. A despeito deste padrão generalizado de sensibilidade, os antibióticos habitualmente utilizados na terapêutica do carbúnculo restringem-se à doxicilina, à ciprofloxacina e à penicilina, com base nos padrões de sensibilidade, em ensaios em primatas não humanos e, com exceção da penicilina, numa reduzida experiência clínica. A preferência da doxiciclina em relação a outras tetraciclinas é justificada pela comodidade de administração. Por seu lado, a opção dada à ciprofloxacina, apesar de outras fluoroquinolonas poderem ser igualmente eficazes, tem como fundamento ser a única a ter sido usada no tratamento da doença humana. Durante muitas décadas, a penicilina teve larga utilização na terapêutica do antraz cutâneo, mas o fato de ter sido registrada em estirpes recentemente isoladas nos Estados Unidos, a presença de duas β-lactamases naturais e induzidas, uma penicilinase (classe A) e uma cefalosporinase (classe B) faz com que não seja aconselhada a utilização de penicilina, ampicilina ou amoxicilina sem o prévio conhecimento do padrão de sensibilidade da estirpe em causa, já que essa penicilinase poderia ser ativada em presença de uma elevada concentração bacteriana, como sucede nas formas graves de antraz. Foi também relatada a ocorrência, conquanto rara, de estirpes resistentes à doxiciclina.

A gravidade do antraz contraído por via inalatória faz com que o tratamento deva ser logo iniciado, desde que a avaliação da situação clínica justifique uma suspeição fundamentada, se possível reforçada pela informação epidemiológica. O esquema terapêutico aconselhado utiliza ciprofloxacina na dose de 400 mg de 12 em 12 horas, por via endovenosa, ou como alternativa doxiciclina na dose de 100 mg de 12 em 12 horas, também por via endoveno-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

sa; este esquema deve ainda associar a ciprofloxacina ou a doxiciclina a um ou dois outros antibióticos com atividade *in vitro*, assim reforçando a ação terapêutica. No caso da presença de meningite, deverá associar-se penicilina por via endovenosa e em doses elevadas, pela necessidade de uma adequada penetração meníngea, insuficiente com a doxiciclina.

O tratamento antibiótico deve ser mantido durante 60 dias, podendo contudo ser modificado o protocolo inicial após conhecimento do padrão de sensibilidade antibiótica da estirpe responsável. Logo que a situação clínica estabilize, poderá ser utilizada a via oral. Naturalmente que o aparecimento de complicações infecciosas de outra etiologia no decurso da evolução da doença pode obrigar à associação com outros antibióticos.

A associação da terapêutica antibiótica com a vacina poderá vir a reduzir o tempo de tratamento para 30 a 45 dias, período durante o qual são administradas três doses da vacina com intervalos de duas semanas.

A possibilidade de ocorrência de alterações do crescimento esquelético com a utilização das quinolonas e de coloração dos dentes e necrose hepática com as tetraciclinas contra-indica em princípio sua utilização em crianças e adolescentes, bem como durante a gestação e a lactação. Realce-se, no entanto, que a gravidade assumida pelo antraz pulmonar em contraste com a baixa freqüência desses efeitos é fator relevante que deve ser ponderado na decisão terapêutica.

O tratamento das formas comuns de antraz cutâneo pode ser feita por via oral, utilizando-se de início ciprofloxacina, na dose de 500 mg de 12 horas em 12 horas, ou doxiciclina na dose de 100 mg, também de 12 em 12 horas; se a estirpe é sensível, pode-se utilizar amoxicilina, 500 m. de oito em oito horas, ou penicilina por via endovenosa, quatro milhões de unidades de quatro em quatro horas. Embora a esterilização das lesões possa ser obtida em 24 horas, o tratamento do antraz cutâneo de origem zoonótica deve ser mantido por sete a dez dias; se, contudo, se admite doença ocorreu num contexto de bioterrorismo, o tratamento deve ser então mantido 60 dias, por recear-se a possibilidade de um contágio inalatório simultâneo. A prescrição de tratamento antibiótico, embora não pareça afetar a formação e a evolução da escara, reduz, no entanto, a probabilidade de disseminação sistêmica. Convém citar que não deve ser feita a excisão cirúrgica da escara pelo risco de disseminação do agente, e que o tratamento tópico não se reveste de interesse. Nas formas cutâneas graves, o tratamento é idêntico ao do antraz pulmonar, com recurso à via endovenosa.

Antes do advento da penicilina, e mesmo ainda nos primeiros anos de disponibilidade dos antibióticos, era vulgar nos meios rurais cauterizar a lesão do antraz cutâneo com um objeto em brasa, procedimento que na maioria das vezes provocava uma cicatriz indelével, mais resultado do ato terapêutico do que da doença.

Dada a gravidade que assumem, o tratamento da forma gastrointestinal da doença, bem como da forma faríngea, obedece às mesmas normas de tratamento do antraz pulmonar.

Corticosteróides podem ter indicação no tratamento adjuvante do edema cutâneo quando extenso, bem como do edema mediastínico.

Seis dos onze casos de antraz pulmonar relatados nos Estados Unidos no recente surto de bioterrorismo, curaram, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 45,5%, bem distante das taxas superiores a 90% anteriormente registradas; também curaram todos os 11 casos de antraz cutâneo que simultaneamente ocorreram. Estes resultados só foram possíveis pela conjugação de uma terapêutica antibiótica precoce e intensa com um cuidadoso tratamento de suporte, que fundamentalmente procurou assegurar o funcionamento das vias respiratórias, com eventual suporte ventilatório, prevenir a ocorrência de choque séptico e manter o equilíbrio hidroeletrolítico e metabólico; a drenagem dos derrames pleurais recorrentes foi uma das medidas que muitas vezes resultou em dramática melhora.

A despeito da melhora que estes resultados evidenciam, torna-se necessária a definição de qual deve ser a duração do tratamento, assim como a procura de novos alvos terapêuticos, particularmente no domínio da toxina. O conhecimento de que animais infectados com toxina letal purificada morrem com um quadro idêntico ao dos animais mortos por infecção natural e de que, atingido um determinado nível de toxemia, a morte ocorre no animal, mesmo que o tratamento antibiótico consiga a esterilização sangüínea, sugere que o uso de uma antitoxina possa ser benéfico. De igual modo, pode revestir-se de interesse a utilização de inibidores do TNF, bloqueando o desencadear da sua ação nefasta.

VACINA

A vacina disponível nos Estados Unidos desde 1970 é uma vacina inativada, produzida a partir de um filtrado acelular de uma estirpe avirulenta de *B. anthracis*, não capsulada, a estirpe Sterne; a vacina tem como adjuvante hidróxido de alumínio. Designada por vacina adsorvida do antraz, é administrada por via subcutânea, num esquema de seis doses de 0,5 mL, as três primeiras separadas por intervalos de duas semanas e as três restantes administradas respectivamente aos seis, 12 e 18 meses. Embora apenas autorizada para uso em adultos, nada há que possa contra-indicar o seu uso em crianças, caso seja necessária essa utilização, como de resto sucede com outras vacinas inativadas. O principal fator responsável pela indução da imunidade é o antígeno protetor. A eficácia da vacina foi testada em macacos previamente imunizados e posteriormente infectados por via inalatória, tendo sido observada total proteção às oito semanas, reduzida para 88% às 100 semanas. Na profilaxia pós-exposição, o uso combinado do antibiótico com as três primeiras doses da vacina pode reduzir a duração da profilaxia antibiótica. A manutenção da imunidade requer, contudo, o reforço anual da vacinação. Não se registraram reações graves à vacina, administrada a mais de quatrocentos mil militares americanos entre 1998 e 2000, já que apenas cerca de 1% dos vacinados referiu queixas sistêmicas menores e transitórias, particularmente cefaléias, mal-estar, mialgias, artralgias, febre e perturbações digestivas; foram ainda observadas reações locais em 3,6% dos casos.

Uma vacina atenuada para uso humano tem sido usada desde há anos nos países da ex-União Soviética, mas sua utilização nos países ocidentais tem sido recusada por razões de segurança.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A circunstância de a vacinação disponível implicar seis doses repartidas ao longo de 18 meses e reforços com periodicidade anual, bem como a necessidade de uma maior produção, incentiva a pesquisa de novas vacinas, de mais fácil administração e de maior eficácia. A utilização de antígeno protetor de fonte recombinante, de subunidades desse antígeno com diferentes adjuvantes e de vacinas vivas com recurso a estirpes com mutações que permitam diminuir a virulência, mantendo contudo sua imunogenicidade, constituem algumas das perspectivas que se levantam neste âmbito.

QUIMIOPROFILAXIA

Após avaliação ponderada do risco de exposição ao agente, deve ser logo instituída a quimioprofilaxia, utilizando os mesmos antibióticos usados no tratamento da doença. Seu emprego não justificado tem, além de elevado custo, o ônus de poder contribuir para a criação de estirpes resistentes entre a população bacteriana comensal.

Embora a duração da profilaxia antibiótica não esteja ainda devidamente estabelecida, a possibilidade de o antraz inalatório poder ter um período de incubação longo obriga sua prescrição durante pelo menos 60 dias, eventualmente mais prolongada na eventualidade de contaminação maciça. Caso não seja confirmada a suspeita de diagnóstico, a profilaxia será de imediato interrompida.

Com base em estudos farmacológicos e em primatas não humanos, as autoridades sanitárias americanas aprovaram o uso da ciprofloxacina, da doxiciclina e da penicilina para a profilaxia do antraz. No entanto, a possibilidade de resistência à penicilina leva a que a ciprofloxacina e a doxiciclina sejam os antibióticos habitualmente usados, pelo menos até ao conhecimento do padrão de resistência da estirpe em causa.

A ciprofloxacina deve ser prescrita na dose de 500 mg de 12 em 12 horas, enquanto a alternativa da doxiciclina é usada na dose de 100 mg de 12 em 12 horas; ambos os antibióticos são usados por via oral. Como opção a utilizar em crianças, em gestantes e em lactantes, considerando os eventuais efeitos adversos desses dois antibióticos, os CDC aconselham o uso de amoxicilina, administrada de 8 em 8 horas, por via oral. Esta alternativa deve, contudo, ser considerada, tendo em atenção o benefício da prescrição da ciprofloxacina e da doxiciclina na prevenção desta grave situação, apesar dos eventuais riscos da sua utilização.

A circunstância de a quimioprofilaxia dever ser prolongada é naturalmente um obstáculo a uma boa aderência à sua prescrição. No decurso do surto registrado nos Estados Unidos e a despeito do clima de medo coletivo vivido, apenas 44% dos cerca de 10.000 indivíduos a quem foi proposta profilaxia durante 60 dias cumpriram a prescrição. Cite-se não ter sido registrado nenhum caso de antraz entre os indivíduos a quem foi aconselhada a profilaxia antibiótica, por terem estado sujeitos a uma eventual exposição.

Com objetivo de aumentar a proteção e de encurtar o longo período de administração de antibióticos, tem sido aconselhada a associação da vacina com a profilaxia antibiótica, que no mínimo deverá ser mantida por 30 dias, período em que são administradas as três primeiras doses da vacina, a intervalos de duas semanas; a imunização deverá ser depois concluída de acordo com o esquema de utilização aconselhado. No entanto, e porque a resposta imunitária atinge o seu pico cerca de duas semanas após a terceira dose da vacina, administrada às quatro semanas, alguns autores consideram que é conveniente manter a profilaxia durante seis semanas.

CONTROLE DA INFECÇÃO E DESCONTAMINAÇÃO

Visto não haver contágio inter-humano, os doentes não necessitam de ser hospitalizados em regime de isolamento, nem é requerido o uso de máscaras protetoras. Apenas devem ser tomadas precauções em relação a compressas usadas nos casos de antraz cutâneo ou a qualquer material conspurcado com fluidos biológicos contaminados, como líquido pleural ou líquido ascítico, que devem ser incinerados ou tratados por autoclave. Os exames microbiológicos de rotina devem obedecer às normas de segurança laboratorial de nível 2. Material de autópsia deve ser também esterilizado por autoclave ou incinerado.

Superfícies eventualmente contaminadas devem ser lavadas com solução de hipoclorito de sódio a 0,5% (lixívia de uso doméstico diluída a 1/10), o que pode contudo ser corrosivo para alguns materiais.

Não há necessidade de quaisquer precauções em relação aos conviventes íntimos do doente, a não ser que também tenham sido expostos a idêntico risco. Animais contaminados devem ser cremados para evitar a disseminação da doença.

As pessoas com risco de exposição a pó alegadamente contendo esporos devem de imediato mudar todo o vestuário e tomar copiosa ducha, lavando-se com bastante sabão; o vestuário deve ser colocado em sacos de plástico selados e posteriormente incinerados. Deverá ser aconselhada quimioprofilaxia até esclarecimento da natureza do produto em causa.

Naturalmente que a presunção ou a confirmação de qualquer caso deve ser de imediato comunicada às autoridades sanitárias, para que, se necessário, se possa pôr em execução toda uma estratégia previamente definida.

A descontaminação de áreas contaminadas por uma larga dispersão de esporos põe algumas dificuldades, tornando-se necessário conhecer a extensão e duração dessa dispersão, que é condicionada pelas condições meteorológicas locais e pelas características do aerossol usado. Exemplo dessa dificuldade foi a situação verificada na ilha escocesa de Gruinard, cujo solo foi contaminado nos anos 1940, em conseqüência de ensaios militares com bombas contendo esporos de *B. anthracis*, que permaneceram viáveis por quase quatro décadas. A descontaminação, iniciada em 1979, só foi dada por terminada em 1987, tendo a lavagem de todo o solo da pequena ilha sido feita com utilização de 280 toneladas de formol e de 2.000 toneladas de água do mar. Naturalmente que a descontaminação de grandes áreas urbanas é ainda mais difícil de concretizar.

A avaliação de uma superfície suspeita de estar contaminada por esporos pode ser feita por uma variedade de testes rápidos, conquanto a sua validade não esteja ainda devidamente comprovada. Durante o surto de antraz recentemente ocorrido nos Estados Unidos, registraram-se

muitos resultados falso-positivos com a utilização desses testes, pelo que sua positividade não traduz necessariamente a presença de esporos de antraz, mas apenas a indicação para um posterior estudo confirmatório; desconhece-se também qual a eventualidade de fornecer falsos resultados negativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Advisory Committee on Immunization Practices. Use of antrax vaccine in response to terrorism: supplemental recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 1024-6.
2. Bell DM, Kozarsky Ph E, Stephens D. Conference Summary – Clinical Issues in the Prophylaxis, Diagnosis and Treatment Anthrax. Emerg Infect Dis 2002; 8(2): 222-25.
3. Dalton R. Genetic sleuths rush to identify anthrax strains in mail attacks. Nature 2001; 413: 657-8.
4. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Eng J Med 1999; 341(11):815-26.
5. Doenças de declaração obrigatória – Estatísticas. Direcção-Geral da Saúde 1990-2000, Lisboa.
6. Farrar WE. Anthrax: from Mesopotamia to molecular biology. Pharos 1995; 58: 35-8.
7. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG et al. Anthrax as a biological weapon – Medical and public health management. JAMA 1999; 281(18): 1735-45.
8. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA et al. Anthrax as a biological weapon, 2002 – Updated recommendations for management. JAMA 2002; 287(17): 2236-52.
9. Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell B et al. Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: Epidemiologic aspects. Emerg Infect Dis 2002; 8 (10): 1019-28.
10. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. Emerg Infect Dis 2001; 7 (6): 933-44.
11. Khan A, Morse S, Lillibridge S. Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. Lancet 2000; 356: 1179-82.
12. Manchee RJ, Stewart WD. The decontamination of Gruinard Island. Chem Br 1988, July: 690-91.
13. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 266: 1202-8.
14. Olson KB Aum Shinrikyo: once and future threat? Emerg Infect Dis 1999; 5 (4): 513-16.
15. Pasteur L, Chamberlain CE, Roux E. Compte-rendu sommaire des experiences faites a Pouilly-le-Fort, prés Melun, sur la vaccination charbonneuse. Comptes-rendus des séances de l´Académie des Sciences 1881; 92:1378-83.
16. Peters CJ, Hartley DM. Antrax inhalation and letal human infection. Lancet 2002; 359: 710-11.
17. Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander A. Anthrax as a potencial biological warfare agent. Arch Intern Med 1998; 158: 429-34.
18. Pittman PR, Kim-Ahn G, Pifat DY et al. Anthrax vaccine: immunogenicity and safety of a dose-reduction, route-change comparison study in humans. Vaccine 2002; 20: 1412-20.
19. Shepard CW, Soriano-Gabarro M, Zell ER et al. Antimicrobial postexposure prophylaxis for anthrax: adverse events and adherence. Emerg Infect Dis 2002; 8 (10): 1124-32.
20. Shlyakhov E, Rubinstein E. Evaluation of the anthraxin skin test for diagnosis of acute and past human anthrax. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:242-45.
21. Sonmez E. A cure for anthrax? Lancet 2002; 359: 448.
22. Williams R. *Bacillus anthracis* and other spore forming bacilli. In Braude AI, Davis LE, Ferrer J, eds. Infectious disease and medical microbiology. Philadelphia, PA: WB Saunders Co., 1986; 270-8.
23. World Health Organization. Health aspects of chemical and biological weapons. Geneva, Switzerland. World Health Organization 1970: 97-99.
24. Zilinskas R. Iraq's biological weapons. The past as future? JAMA 1997; 278: 418-24.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

19 Botulismo

Rui Sarmento e Castro

INTRODUÇÃO

O botulismo é uma doença infecciosa caracterizada por paralisias neurológicas resultantes da ação de uma toxina potente produzida por *Clostridium botulinum*.

O termo botulismo deriva da palavra latina *botulus*, que significa salsicha (enchido). De fato, os primeiros surtos descritos, ocorridos na Europa, estavam associados à ingestão de enchidos de preparação caseira.

Manifestações clínicas evocando botulismo foram descritas em Constantinopla há vários séculos, mas só em 1793 foi descrito o primeiro surto da doença, em Wilbald, Alemanha. Após a ingestão de salsichas, 13 indivíduos adoeceram e seis deles vieram a falecer. Em 1820, Justinus Kerner descreveu o quadro clínico desta afecção e confirmou a relação entre o consumo de salsichas e o desenvolvimento de doença paralisante em 230 pessoas, fato que levou a que, durante anos, o botulismo fosse também conhecido como doença de Kerner. Finalmente, em 1897, Van Ermengen, um microbiologista belga, descreveu um surto que atingiu 24 pessoas que haviam ingerido presunto cru e obteve o isolamento no alimento de um agente anaeróbio, que designou como *Clostridium botulinum*, cuja toxina era capaz de provocar doença paralisante em gatos.

O AGENTE

O *Clostridium botulinum* é um bacilo Gram-positivo anaeróbio que se encontra no solo e em fundos marinhos sob a forma de esporos muito resistentes a condições ambientais desfavoráveis. Considera-se que existe apenas uma espécie de *Clostridium botulinum*, com pelo menos três grupos de microrganismos geneticamente distintos que produzem toxinas com atividade farmacológica semelhante mas com propriedades sorológicas diferentes – toxinas A, B, C, D, E, F e G.

A anaerobiose, um baixo potencial de oxirredução, uma temperatura de cerca de 25ºC e um pH neutro favorecem o desenvolvimento, a partir dos esporos, da forma vegetativa, que, apesar de ser mais facilmente inativada, é produtora da toxina responsável pelo quadro clínico do botulismo.

Os esporos são muito resistentes ao calor, podendo suportar temperaturas de 100ºC durante horas (são destruídos a 120ºC durante dez a 15 minutos) enquanto a toxina é destruída se aquecida a 100ºC durante 10 minutos ou a 80ºC durante 30 minutos. A toxina de tipo E é mais termolábil, podendo ser destruída a 60ºC durante alguns minutos, e a de tipo F perde atividade a 37ºC.

O botulismo humano é causado particularmente por estirpes produtoras de toxinas dos tipos A, B e E. Nos últimos anos foram descritos casos de botulismo humano causados por *Clostridium baratii*, produtor de toxina de tipo F, e de *Clostridium butyricum*, gerando toxina de tipo E. Os C*lostridia* produtores de toxinas do tipo C e D causam botulismo em espécies animais.

FISIOPATOLOGIA

A toxina botulínica é considerada a substância letal mais potente que se conhece. A dose letal para o homem não está definida, mas estudos em primatas permitiram concluir que cerca de 0,09 a 0,15 µg de toxina cristalina de tipo A, por via endovenosa ou intramuscular, seriam suficientes para matar um indivíduo com 70 kg de peso (0,70 a 0,9 µg por via inalatória e 70 µg por via oral). Apenas um grama de toxina aerossolizada e inalada poderia matar cerca de um milhão de pessoas.

As toxinas botulínicas são proteínas com cerca de 1.300 ácidos aminados. Em condições favoráveis, os esporos dão origem à forma vegetativa produtora de uma ca-

deia única, não-tóxica, que é depois clivada em duas: uma cadeia leve (L) com cerca de 50 kDa, e uma cadeia pesada (H), com cerca de 100 kDa. A cadeia leve é uma metaloendopeptidase com um átomo de zinco indispensável à atividade tóxica. A cadeia pesada tem atividade de hemaglutinina.

A intoxicação dá-se mais freqüentemente por via digestiva. A toxina resiste ao ambiente ácido e rico em proteases do suco gástrico e é absorvida, indo exercer o seu efeito ao nível das junções neuromusculares. Após a absorção e disseminação pela corrente sangüínea, a toxina vai ligar-se, irreversivelmente, à região pré-sináptica do sistema nervoso periférico e dos nervos cranianos, onde inibe a libertação de acetilcolina e assim impede a contração muscular e a produção de secreções.

Esta ação envolve várias etapas:

1. Fixação da extremidade C-terminal da cadeia pesada a um receptor da membrana pré-sináptica. Esta etapa é reversível pelo soro antibotulínico. Cada tipo de toxina tem um receptor específico;
2. Internalização da toxina numa vesícula de endocitose;
3. Formação de canal transmembranário da vesícula de endocitose. Por este canal a forma bicatenária ou a cadeia leve atingem o citoplasma;
4. Inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Há três proteínas essenciais para a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica e conseqüente libertação do mediador colinérgico – sinaptobrevina, SNAP-25 e sintaxina. Consoante o tipo de toxina a cadeia leve exerce a sua atividade contra uma destas proteínas. A sinaptobrevina é cindida pela toxina de tipo B, enquanto a SNAP-25 serve de substrato para as toxinas de tipo A e E. A sintaxina é cindida pela toxina de tipo C1. A cisão destas proteínas inibe a fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica e impede a libertação de acetilcolina, essencial para a contração muscular (Fig. 19.1).

Note-se que a ligação da toxina ao respectivo receptor é irreversível, pelo que a recuperação implica o desenvolvimento de novas sinapses, o que explica a lentidão da recuperação clínica.

EPIDEMIOLOGIA

O botulismo tem distribuição universal. O número de surtos e de casos é freqüentemente subestimado porque muito doentes apresentam apenas formas frustas da afecção.

São reconhecidas três formas clínicas de botulismo: alimentar, do ferimento e intestinal (do lactente e do adulto). Todas resultam da absorção da toxina a partir de uma superfície mucosa ou de uma ferida. Mas, enquanto na forma alimentar a toxina absorvida é previamente produzida fora do organismo humano, nas outras há colonização local por *C. botulinum* no tecido desvitalizado ou no lume intestinal, com produção local da toxina.

Uma quarta forma, o botulismo de inalação, poderia ainda ser considerada. Este modo de transmissão foi provado em macacos e foi causa de um surto registrado em 1962, na Alemanha, em que foi identificada toxina de tipo A no sangue de três veterinários que lidavam com toxina aerossolizada em laboratório. O uso da toxina em aerossol como arma biológica poderia ter graves conseqüências. Entre 1990 e 1995, a seita japonesa Aum Shinriky lançou, sem êxito, aerossóis contendo toxina botulínica no centro de Tóquio e em instalações militares americanas instaladas no Japão. Contudo, dificuldades de concentração e estabilização da toxina em aerossol tornam problemático seu uso.

Botulismo Alimentar

Os esporos do *C. botulinum* encontram condições favoráveis para a germinação e produção de toxina nos alimentos sempre que estes são insuficientemente cozinhados, conservados em anaerobiose à temperatura ambiente e sem acidificante.

Nos surtos de botulismo alimentar registram-se diferenças quanto ao tipo de toxina envolvida em função de diferentes áreas geográficas. Essas diferenças parecem, pelo menos em parte, relacionar-se com a diversidade dos hábitos alimentares.

Na Europa, o botulismo é uma doença de declaração obrigatória. Os países com maior número de surtos e de casos são a França, a Alemanha, a Espanha e a Itália. Entre 1993 e 1996 registraram-se na França 35 surtos envolvendo 70 casos. A toxina foi identificada em 28 destes surtos e era, em todos os casos, do tipo B. Setenta e cinco por cento dos doentes foram internados, mas nenhum faleceu. Em 84% dos casos os alimentos contaminados eram produtos de charcutaria, e nos restantes 16% tratava-se de conservas de legumes. Em oito surtos declarados neste país em 1997 (17 casos), foi possível conhecer a etiologia em seis. Em quatro deste surtos foi identificada toxina do tipo B relacionada com a ingestão de conservas caseiras de carne; nos dois restantes, foi detectada toxina de tipo E devido à ingestão de peixe ou mariscos. Em Portugal, entre 1970 e 1984, foram relatados 13 surtos. Nos oito em que foi possível esclarecer a etiologia foi identificada toxina de tipo B relacionada com a ingestão de produtos de charcutaria, notadamente presunto, de preparação caseira. Em Portugal, onde a notificação da doença só é obrigatória desde 1999, foram declarados 31 casos no ano 2000.

Nos Estados Unidos, foram declarados, entre 1899 e 1969, 9,4 surtos/ano, e de 1970 a 1975 foram relatados mais 68, correspondendo a uma média de 11,3 surtos/ano. Em 62% desses surtos foi identificada toxina de tipo A, em 28% foi detectada toxina de tipo B,e em 10%, do tipo E. Numa análise dos 287 surtos ocorridos neste país entre 1974 e 1993 (14/ano) é relatada uma taxa de mortalidade de 8% e constata-se que freqüentemente estavam em causa, produtos de confecção caseira como conservas de legumes, frutos e carnes ou peixes e mariscos. Cinco destes surtos tiveram como origem refeições em restaurantes. Neste país, o tipo predominante de toxina varia em função da região geográfica considerada – a oeste do Mississippi predomina a toxina de tipo A, a leste deste rio predominam os casos associados à toxina de tipo B; no Alasca, 73% dos casos confirmados são atribuídos à ação da toxina de tipo E presente em alimentos de origem marinha fermentados ou secos. Botulismo causado por toxina de tipo F é muito raro (< 0,1%), tendo sido até hoje relatados nos Es-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tados Unidos apenas três surtos. De 1950 a 1996, 65,1% dos surtos registrados nos Estados Unidos foram relacionados com o consumo de conservas caseiras e 7% com a ingestão de produtos alimentares produzidos industrialmente. Nos surtos restantes, o alimento responsável não foi identificado.

No Canadá e no Japão predominam os surtos associados à toxina de tipo E, relacionados freqüentemente com o consumo de alimentos de origem marinha conservados à temperatura ambiente e em condições de anaerobiose.

Nos últimos anos foram relatados no Oriente Médio e na Ásia surtos envolvendo grande número de doentes e atribuídos a alimentos variados. Em 1991, ocorreu no Egito um surto de botulismo de tipo E, associado ao consumo de peixe eviscerado, em que dos 91 doentes afetados faleceram 18 (20%). No Irã, em 1997, o consumo de queijo de produção semi-artesanal causou um surto que envolveu 27 indivíduos, dos quais um faleceu. Na Tailândia, foi relatado em 1998 um surto envolvendo 13 pessoas que tinham consumido brotos de bambu insuficientemente cozinhados.

Botulismo do Ferimento

Esta forma, relativamente rara, ocorre quando há crescimento de esporos de *C. botulinum* numa ferida contaminada, com produção de toxina no local. O quadro clínico do botulismo do ferimento é idêntico ao da forma alimentar, à exceção da sintomatologia digestiva, que está ausente, e do período de incubação, que é mais longo (média de sete dias).

Nos 33 casos declarados nos Estados Unidos entre 1943, data da primeira descrição, e 1985 predominavam doentes com toxina botulínica de tipo A (17 de 25 casos com identificação do agente) e depois de tipo B (sete de 25). Tratava-se, em geral, de doentes jovens, do sexo masculino, provenientes de áreas rurais, com feridas nos membros inferiores. Desde 1980, ainda nos Estados Unidos, país onde esta forma é mais freqüente, registrou-se uma alteração das características epidemiológicas dos casos que passaram a ser observados, sobretudo, em toxicodependentes. É provável que a contaminação possa ocorrer durante a produção ou o transporte das drogas ou devido à metodologia utilizada no consumo. Foram descritos na Califórnia casos associados à utilização de "heroína negra" proveniente do México. A utilização, por via nasal, de cocaína parece estar implicada num caso de sinusite com presença de *Clostridium* no local e posterior desenvolvimento de um quadro de botulismo.

Na Europa, o botulismo do ferimento é raro. Nos últimos anos foram relatados alguns casos ocorridos na Itália e na Noruega.

Alguns trabalhos dão conta de casos de botulismo resultantes de ferimento por balas, ou após cirurgia abdominal ou obstétrica, ou ainda em doentes portadores de doença de Crohn. Foi ainda descrito um caso de botulismo numa criança que apresentava um abscesso dentário.

Botulismo do Lactente

O botulismo do lactente é uma forma da doença que atinge crianças dos 0 aos 12 meses e em que os esporos de *C. botulinum* são ingeridos, sendo a toxina produzida na luz intestinal. Esta forma de botulismo, descrita pela primeira vez nos Estados Unidos em 1976, tem sido notificada em várias regiões do globo, à exceção da África. Até 1994, dos 1.270 casos notificados em todo o mundo, 95% tinham sido registados nos Estados Unidos, particularmente na Califórnia.

Desde 1980 que o botulismo do lactente é a forma mais comum da doença nos Estados Unidos. Em 1.442 casos notificados aos CDC entre 1976 e 1996, 46,5% estavam associados à toxina botulínica de tipo A, e 51,9% à toxina de tipo B. Em vários estudos, cerca de 20% dos lactentes tinham ingerido mel antes do início do quadro de botulismo, e foi detectado *Clostridium* nos restos desse produto. Exames realizados em produtos usados na alimentação de lactentes revelaram apenas *Clostridia* em xarope de milho. *Clostridia* foram também isolados do solo de jardins e de aspiradores das casas de alguns dos lactentes afetados. Um aspecto epidemiológico interessante é o fato de o botulismo ser mais freqüente em lactentes amamentados. Suspeita-se que o leite materno produza alterações da flora intestinal suscetíveis de facilitar a germinação dos esporos.

No Japão, e até 1994, foram notificados 14 casos, sendo 64% causados por toxina de tipo A.

Na Europa, o botulismo do lactente é raro. Alguns casos foram notificados desde 1996 na Espanha, na Alemanha, na Itália, na Dinamarca e na Noruega.

O botulismo do lactente pode ser também causado por estirpes de *C. butyricum* e *C. baratii* produtoras de toxinas semelhantes, respectivamente, às do tipo E e F, e alguns casos causados por estes agentes têm sido publicados.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico do botulismo, seja qual for a sua forma, é dominado pelos sinais e sintomas neurológicos resultantes do bloqueio, pela toxina, das junções neuromusculares colinérgicas que afetam a contração muscular voluntária e o sistema nervoso autônomo.

As manifestações clínicas são semelhantes qualquer que seja a toxina implicada, embora se registrem algumas diferenças. Os casos causados por toxina de tipo E apresentam um período de incubação mais curto e a presença de toxina de tipo A associa-se, com maior freqüência, a uma evolução clínica mais grave e com maior mortalidade.

A intensidade das manifestações clínicas é diversa, podendo oscilar entre casos com escassa sintomatologia e formas graves de elevada mortalidade. Deve-se salientar que um grande número de casos apresenta sintomatologia frusta, pelo que muitos não são diagnosticados.

Botulismo Alimentar

O período de incubação, entre a ingestão do alimento contaminado e o aparecimento dos primeiros sintomas, pode oscilar entre seis horas e dez dias, mas em média varia entre 18 e 36 horas.

Na fase inicial, em cerca de um terço dos casos surgem manifestações digestivas constituídas por náuseas, vômitos, dor abdominal e, por vezes, diarréia, que dará lugar, na fase de estado, a uma obstipação pertinaz.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

As perturbações oculares que se seguem são evocadoras de botulismo, sobretudo quando membros de uma mesma família consultam o oftalmologista por alterações da acomodação causando visão turva e diplopia. Estas manifestações são acompanhadas de secura da boca (Fig. 19.2).

Posteriormente, na fase de estado, surgem sinais de atingimento dos sistemas nervoso parassimpático e autônomo.

As manifestações oculares traduzem-se por atingimento da musculatura intrínseca, produzindo midríase unilateral ou bilateral e perturbações da acomodação, e por paralisia da musculatura extrínseca, afetando os III, IV e VI pares, resultando em ptose, diplopia, estrabismo e nistagmo (Fig. 19.3).

Tipicamente, as manifestações neurológicas traduzem-se por uma paralisia descendente, bilateral e simétrica, muito evocadora da doença. Inicialmente são atingidos os pares cranianos, surgindo disartria, disfonia e disfagia. Segue-se a fraqueza muscular, que pode mesmo traduzir-se por paresias. Todos os músculos podem ser atingidos, notadamente o diafragma, os intercostais e os abdominais. Nos casos mais graves, devido às paresias da musculatura respiratória, surgem quadros de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica. Estes casos são mais freqüentes nos Estados Unidos que na Europa e com botulismo de tipo A.

Outras manifestações estão relacionadas com a secura generalizada das secreções e o comprometimento da musculatura lisa e do sistema nervoso autônomo. Surgem secura intensa da boca e da faringe agravando a deglutição, obstipação por atonia intestinal, distensão abdominal e, por vezes, quadros pseudocirúrgicos. A xeroftalmia, a hipotensão ortostática e alterações do ritmo cardíaco podem também estar presentes. A disúria e a retenção urinária são relativamente freqüentes.

Saliente-se que, na ausência de complicações infecciosas, a doença cursa com apirexia. O estado de consciência é normal e o estado geral não está muito alterado. Nas Tabelas 19.1 e 19.2 apresentamos os sintomas e os sinais registrados em 31 casos internados no nosso Serviço entre 1982 e 1989, correspondentes a sete surtos e 50 doentes (19 com sintomatologia ligeira).

As complicações do botulismo alimentar são infecciosas e traduzem-se por conjuntivite, estomatite, faringite, parotidite, pneumonia de inalação, ou são resultantes da ventilação assistida.

Os fatores identificados como de pior prognóstico são um período de incubação curto, a idade avançada, o atingimento precoce do III par craniano e a manifestação de insuficiência respiratória.

A recuperação é lenta, com regressão dos sintomas por ordem inversa da sua instalação. Na Europa, onde são mais freqüentes casos de botulismo do tipo B, a evolução dos doentes é mais favorável que nos Estados Unidos. Neste país, 67% dos doentes com botulismo de tipo A, 52% dos que apresentam toxina de tipo B e 39% dos casos de botulismo de tipo E têm necessidade de ventilação assistida. A mortalidade do botulismo alimentar é de 5 a 10% e resulta, na fase inicial, de alterações cardiorrespiratórias e, posteriormente, de complicações da ventilação.

Alguns autores avaliam a gravidade do botulismo em função de uma escala onde estão representadas as principais manifestações clínicas (Tabela 19.3).

Botulismo do Ferimento

Nesta forma da doença, o período de incubação é mais longo, variando entre os quatro e os 18 dias (mediana de sete dias). As manifestações clínicas do botulismo do ferimento são semelhantes às do botulismo alimentar, à exce-

Tabela 19.1
Sintomas Registrados em 31 Doentes Hospitalizados (1982-1989)

Sintomas	*Nº de Doentes*	*%*
Astenia	31	100
Visão turva	31	100
Disfagia	28	90
Obstipação	28	90
Secura da boca	27	87
Náusea e vômito	22	70
Retenção urinária	16	51
Diarréia inicial	11	35
Disfonia	10	32
Diplopia	10	32
Vertigens	8	26
Dispnéia	6	19

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 19.2
Sinais Observados em 31 Doentes Hospitalizados (1982-1989)

Sinais	*Número de Doentes*	*%*
Midríase	25	80
Dim. reflexo pupilar	23	74
Dim. reflexo velopalatino	14	45
Disartria	9	29
Ptose palpebral	9	29
Hipotensão	7	22
Dim. sudorese	3	10
Dim. reflexos osteotendinosos	1	3

ção das manifestações digestivas iniciais, que não são observadas nestes casos. Os primeiros casos foram descritos em indivíduos que sofreram traumatismos. Nos últimos anos, o botulismo do ferimento associa-se mais freqüentemente à toxicodependência endovenosa. A presença de um quadro de alterações dos nervos cranianos e de paralisia simétrica e descendente em toxicodependentes evoca fortemente o diagnóstico de botulismo.

Botulismo do Lactente

Esta forma de botulismo atinge com maior freqüência crianças entre 0 e 20 semanas de vida. As primeiras manifestações clínicas são digestivas e traduzem-se por obstipação e recusa alimentar. Seguem-se letargia, choro fraco, incapacidade da sucção e atonia generalizada, caracterizada por queda da cabeça. Tal como no adulto, podem ser observados sinais de comprometimento dos pares cranianos, embora no lactente não sejam tão evocadores da afecção. Com o agravamento da situação clínica, o comprometimento da musculatura intercostal e do diafragma podem originar quadros de insuficiência respiratória grave ou mesmo mortal. Contudo, a evolução de grande parte dos casos é favorável, com recuperação lenta. Alguns autores admitem a hipótese de que o botulismo possa ser causa de morte súbita do lactente.

Tabela 19.3
Escala de Gravidade do Botulismo Alimentar

Manifestações Clínicas	*Pontuação*
Paralisia da acomodação	1
Secura das mucosas	1
Disfagia para líquidos ou sólidos	1
Diminuição da motilidade intestinal	1
Obstipação pertinaz	1
Disúria ou retenção urinária	1
Astenia	1
Paralisia respiratória	1
Paralisia periférica + impossibilidade de alimentação oral	1
Total	$1 \leq T \leq 9$

Interpretação da escala: ≤ 3 pontos: forma minor; ≥ 4 e ≤ 7 pontos: forma moderada; > 8 pontos: forma grave (ou sempre que surja insuficiência respiratória ou paralisia periférica associada à impossibilidade de alimentação oral).

Botulismo Infeccioso do Adulto

Estão descritos casos raros desta forma. O *C. botulinum* coloniza o intestino, sendo a toxina produzida no local. Em geral, os doentes têm doença subjacente ou tomaram antibióticos que alteraram a flora intestinal. As toxinas de tipos A e B são as mais freqüentes, embora tenham sido relatados casos em que estirpes de *C. baratii* causaram botulismo de tipo F e estirpes de *C. butyricum* produziram toxina de tipo E.

DIAGNÓSTICO

O botulismo é uma doença freqüentemente subdiagnosticada porque, por ser relativamente rara, muitos clínicos a desconhecem. Se num doente ou em vários membros de uma família que partilharam conservas de preparação caseira se registra a presença de um quadro clínico de início súbito de secura da boca, visão turva, disfagia, disfonia e disartria, deve suspeitar-se da presença da doença. A instalação posterior de paralisia simétrica e descendente é fortemente evocadora do botulismo.

O diagnóstico do botulismo é inicialmente clínico. A morosidade dos exames biológicos e a necessidade de iniciar terapêutica imediata, nas formas graves, implica o reconhecimento da afecção.

Os exames bacteriológicos são imprescindíveis para a identificação do agente e o estabelecimento da etiologia. Os exames analíticos usuais não dão informação útil para o diagnóstico. O hemograma, a contagem diferencial dos leucócitos, a bioquímica do soro e o exame do LCR são normais. As hemoculturas são estéreis. A radiologia e a eletromiografia dão apoio ao diagnóstico diferencial.

Uma vez que a identificação do agente é demorada, o diagnóstico é, freqüentemente, estabelecido através da identificação da toxina. Esta deve ser pesquisada no sangue, nas fezes, no conteúdo gástrico e no alimento contaminado. Visto que a presença da toxina no sangue pode ser fugaz, a pesquisa deve ser realizada sem demora e sempre antes da administração do soro antibotulínico. Contudo, em alguns casos, a toxemia pode permanecer por semanas e ser detectada mesmo após a administração deste soro. A toxina é identificada pelo teste de seroneutralização realizado em camundongos. Cada animal é inoculado com uma suspensão contendo o produto em análise e uma antitoxina monovalente (A, B ou E). Só sobrevive o animal cuja suspensão contém a antitoxina adequada. Esta técni-

ca não está disponível em muitos laboratórios e pode ser demorada, pelo que outras estão em desenvolvimento, como a detecção da atividade enzimática da toxina B ou a identificação da toxina pela utilização de anticorpos monoclonais. Deve-se salientar que é excepcional a detecção da toxina no sangue dos lactentes. Por isso, seja qual for a forma de botulismo, a toxina deve ser pesquisada em todos os produtos disponíveis.

A identificação do *Clostridium* é feita por cultura em anaerobiose. A técnica é complexa e morosa. Deve ser utilizada para detecção do agente nas fezes (imprescindível no caso do botulismo do lactente), no conteúdo gástrico e nos alimentos. A pesquisa deve ser feita, ainda, em esfregaços das lesões nos casos de botulismo do ferimento.

A eletromiografia apóia o diagnóstico. Apesar de as alterações não serem específicas do botulismo, sugerem-no fortemente. O exame padrão do músculo e a velocidade de condução nervosa são normais. As alterações observadas atestam a presença de bloqueio neuromuscular. No exame registram-se potenciais de ação espontânea aumentados em número mas de baixa amplitude. A estimulação repetitiva rápida dos nervos motores, com freqüências de 20 a 50 Hz, dá lugar a um aumento do tempo de latência das respostas e ao aumento progressivo dos potenciais de ação (fenômeno de facilitação).

Diagnóstico Diferencial

Várias entidades nosológicas podem sugerir quadros de botulismo e devem ser consideradas no estabelecimento do diagnóstico definitivo. A diminuição generalizada da força muscular e as alterações oculomotoras e farigolaríngeas observadas na miastenia gravis podem sugerir o botulismo. Contudo, na miastenia não há atingimento do sistema nervoso autônomo, a instalação das manifestações é mais lenta e a prova da piridostigmina é positiva, o que não acontece com o botulismo. A síndrome miastênica de Eaton-Lambert, de instalação insidiosa, e, em geral, associada ao carcinoma brônquico, deve também ser considerada. Na síndrome de Miller e Fisher registra-se compromisso dos pares cranianos e ataxia, manifestação que está ausente no botulismo.

Outra entidade que deve ser afastada é a síndrome de Guillain-Barré. Nesta, observamos um quadro de paralisia simétrica ascendente, com atingimento tardio dos pares cranianos, acompanhado de dor muscular e parestesias. A eletromiografia ajuda na distinção das duas entidades. A dissociação albumino-citológica observada no LCR, característica da síndrome de Guillain-Barré, não é observada no botulismo.

O diagnóstico diferencial com acidente vascular cerebral pode fazer-se com apoio de tomografia ou de ressonância magnética cerebrais, que são normais nos doentes com botulismo.

A gastrenterite, a apendicite aguda e a faringite podem também confundir-se com botulismo. Contudo, neste, a diarréia é transitória e a instalação das manifestações neurológicas, ausentes naquelas patologias, permite estabelecer a distinção.

Entidades a considerar no diagnóstico diferencial são ainda a intoxicação por atropina ou por cogumelos. Contudo, o rubor facial e as alucinações que acompanham a intoxicação por atropina, e as cólicas violentas e os vômitos com evolução para o coma, características da intoxicação por cogumelos, permitem estabelecer os respectivos diagnósticos.

No lactente, quadros de sépsis podem ser confundidos com botulismo. Contudo, a sépsis é acompanhada de febre e atingimento grave do nível de consciência, e não se observam as alterações dos pares cranianos típicas do botulismo.

TRATAMENTO

A mortalidade e as seqüelas resultantes do botulismo têm diminuído consideravelmente. Nos Estados Unidos, na década de 1950, a mortalidade era de cerca de 25%, enquanto, no período de 1990 a 1996, foi apenas de 6%, tendo-se registrado diminuição proporcional para cada tipo de toxina. A recuperação das seqüelas é lenta, por semanas a meses, podendo obrigar à manutenção por período longo de suportes nutricional e ventilatório e ao tratamento de outras complicações.

O tratamento do botulismo tem por base a instituição de medidas de suporte e a imunização passiva com antitoxina de origem eqüina.

Medidas de Suporte

Os doentes devem ser hospitalizados e deve-se fazer vigilância contínua da função cardíaca. A secura das mucosas pode obrigar à hidratação através de nebulizadores e ao uso de lágrimas artificiais. Na presença de alterações da deglutição, a alimentação deve ser feita através de sonda nasogástrica ou por via parentérica. O aparecimento de sinais de insuficiência respiratória implica uso imediato de intubação e ventilação assistida. Em caso de retenção urinária, o doente deve receber sonda, e caso se registre obstipação significativa, deve-se recorrer ao uso de enemas.

Os antibióticos não têm efeito contra a toxina, portanto, só é justificado seu uso no tratamento de infecções secundárias. Deve-se salientar que o uso de aminoglicosídeos e de clindamicina estão contra-indicados devido à potencial exacerbação do bloqueio neuromuscular.

Imunização Passiva

A antitoxina só neutraliza a toxina ainda circulante e não tem efeito sobre a toxina já fixada. Portanto, a administração da antitoxina deve ser realizada o mais depressa possível nos doentes com comprometimento neurológico em que o diagnóstico clínico de botulismo é estabelecido. A antitoxina vai neutralizar a toxina circulante e impedir sua fixação, diminuindo assim a extensão das lesões neurológicas e, portanto, a severidade da doença.

Nos Estados Unidos, mais de 80% dos casos de botulismo do adulto são tratados com antitoxina. Deve salientar-se, contudo, que não há consenso quanto à utilização da antitoxina. Em muitos países europeus e notadamente

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

em Portugal, onde os casos de botulismo de tipo B são dominantes e a apresentação clínica é menos severa, a antitoxina não tem sido utilizada e a evolução dos doentes tem sido favorável.

Usa-se, em geral, uma antitoxina trivalente, de origem eqüina, contendo anticorpos antiA, antiB e antiE, tendo em conta a maior prevalência deste tipo de toxinas. Até 1996 o doente recebia duas a quatro doses de antitoxina, mas a partir dessa data administra-se uma só dose contendo 7500 UI de soro antiA, 5.500 UI de soro antiB e 8.500 UI de soro antiE. Com esta dose única, os níveis de antitoxina detectados no soro excedem largamente os valores de toxina alguma vez detectados no sangue em casos de botulismo alimentar. Um estudo publicado há vários anos demonstrou que a mortalidade nos doentes que receberam antitoxina foi significativamente menor do que nos não tratados.

A origem eqüina da antitoxina justifica os efeitos adversos descritos em muitos casos. Na época em que se usavam várias doses, cerca de 9% dos casos apresentavam urticária, doença do soro ou outras manifestações de hipersensibilidade. A anafilaxia ocorria nos primeiros dez minutos em cerca de 2% dos doentes. O uso de uma só dose tem diminuído estas manifestações adversas, porém, antes da administração da dose total, os doentes devem fazer uma pequena dose de teste. Se este teste for positivo, deve-se proceder à dessensibilização do doente durante três a quatro horas. No caso do aparecimento de reações adversas quando da infusão da dose total de antitoxina, deve-se recorrer, de imediato, à administração de difenidramina ou de epinefrina.

Os riscos de hipersensibilidade não aconselham o uso de antitoxina em lactentes. Para estes, está disponível uma imunoglobulina humana específica, de elevado custo, cuja utilização está dependente de autorização dos CDC.

PREVENÇÃO

Produtos alimentares de preparação industrial podem causar surtos importantes de botulismo. Além das normas de higiene impostas pelas autoridades sanitárias de cada país, algumas medidas particulares podem prevenir os surtos. Na preparação industrial de conservas de frutas e legumes, além da lavagem, o aquecimento a temperatura elevada, a esterilização prolongada, a conservação em local seco e a acidificação são medidas importantes de prevenção. Deve-se salientar que a conservação dos alimentos em sacos de plástico cria as condições de anaerobiose ideais para a germinação de esporos de *C. botulinum*. A preparação industrial de produtos à base de carne de porco impõe que, além das medidas de higiene, o abate dos animais só deva ser feito após 12 a 24 horas de jejum. Este, ao diminuir a permeabilidade digestiva, limita uma eventual bacteremia quando do abate. Esta medida contribuiu, em vários países da Europa, para a diminuição dos casos de botulismo.

Na preparação de produtos de conservação caseira, o cozimento, a salga e a acidificação constituem, consoante o tipo dos alimentos em preparação, medidas de prevenção do botulismo.

Quando da aquisição de produtos congelados pré-cozidos, há que dar atenção ao aspecto das embalagens e rejeitar as que estejam danificadas. Deve-se ainda evitar o consumo de conservas com aspecto descolorido, com bolor, com espuma, ou com odor desagradável. O mel, suspeito de causar botulismo no lactente, não deve ser utilizado na sua alimentação.

A prevenção do botulismo através de imunização com toxóide botulínico pentavalente (A, B, C, D, E), é apenas recomendada para os trabalhadores de laboratório em risco de exposição à toxina. Nos Estados Unidos, o toxóide é também utilizado para imunizar as forças armadas como proteção contra eventual ataque biológico. Está em desenvolvimento uma vacina recombinante.

Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica

A capacidade da toxina botulínica de diminuir ou mesmo paralisar a atividade muscular vem sendo usada desde há pelo menos duas décadas. Pequenas doses de toxina injetadas no grupo muscular que se pretende atingir permitem controlar por meses a atividade espasmódica e assim corrigir alterações neuromusculares e eventualmente aliviar a dor. A toxina tem sido usada, em alternativa à cirurgia, na correção do estrabismo e ainda no tratamento do blefarospasmo, do espasmo da face, da distonia cervical e da acalásia. Mais recentemente, a toxina tem sido aplicada na correção de rugas faciais, no alívio da enxaqueca e das cefaléias de tensão, e na diminuição da espasticidade do punho e dos dedos resultantes de acidente vascular cerebral.

BIBLIOGRAFIA

1. Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, et al. A large outbreak of botulism: the hazardous baked potato. J Infect Dis 1998; 178:172-7.
2. Arnon SS, Midura TF, Clay SA, et al. Infant botulism: epidemiological, clinical and laboratory aspects. JAMA 1977;237:1946-51.
3. Arnon SS, Midura TF, Damus K. Honey and other environmental risk fators for infant botulism. J Pediatr 1979; 94:331-6.
4. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV et al. Botulinum toxin as a biological weapon. JAMA 2001;285:1059-70.
5. Arnon SS. Botulism as intestinal toxemia. In: Blaser MJ, Smith PD, Radvin JI, Greemberg HB, Guerrant RL eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1995: 257-71.
6. Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, et al. Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxigenic *Clostridium butyricum* in Italy. J infect Dis 1986;154(2):207-11.
7. BEH 1998;(nº spécial):40.
8. Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinal antitoxin. Am J Med 1980;69:567-70.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

9. Buchman T, Kabatnik M, Sander A, et al. Botulism with respiratory insufficiency requiring extra corporeal carbon dioxid removal. Eur J Anaest 1999;24:1184-7.
10. Burningham MD, Walter FG, Mechmec J, et al. Wound botulism. Ann Emerg Med 1994;24:1184-7.
11. Byard RW, Moore L, Bourne AJ, et al. *Clostridium botulinum* and sudden infant death syndrome: a 10-year prospective study. J Paediatr Child Health 1992; 28: 156-7.
12. CDC. Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for epidemiologists, clinicians, and laboratory workers, Atlanta, GA, 1998.
13. Delas N. Le botulisme cause possible de mort subite de l'enfant?. Nouv Presse Med 1978;7:646-8.
14. Department of Health Services, California. Wound botulism in California – a 35-year review. California Morb 1986;3:1.
15. Faucheux RC, Shetty AK, Cowan CS. Infant botulism. Clin Pediatr 1997;36:591-4.
16. Fenicia L, Franciosa G, Porshaban M, Aureli P. Intestinal toxemic botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. Clin Infect Dis 1999; 29:1381-7.
17. Food-borne botulism associated with home-canned bamboo shoots. Thailand 1998. MMWR 1999;48:437-9.
18. Hall JD, McCroskey LM, Pincomb BL, Hatheway CL. Isolation of an organism resembling *Clostridium baratii* which produces type F botulinal toxin from an infant with botulism. J Clin Microbiol 1985;21(4):654-5.
19. Herrero BA, Ecklung AE, Streett CS, Ford DF, King JK. Experimental botulism in monkeys: a clinical pathological study. Exp Mol Pathol 1967;6:84-95.
20. Holzer VE. Botulism from inhalation [in German]. Med Klin 1962;57:1735-8.
21. Horwitz MA, Hughes JM Merson MH, et al. Food-borne botulism in the United States 1970-1975. J Infect Dis 1977; 136:153-9.
22. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, et al. Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981;95:442-5.
23. Kakinuma H, Maruyama H, Takahashi H, et al.The first case of infant botulism in Japan. Acta Paediatr Jpn 1996; 38:541-3.
24. Kautter DA, Lilly T, Solomon HM, et al. *Clostridium botulinum* spores in infant foods: a survey. J Food Protection 1982;45:1028-9.
25. Kudrow DB, Henry DA, Haake DA, et al. Botulism associated with Clostridium botulinum sinusitis after intranasal cocaine abuse. Ann Intern Med 1988;109:984-5.
26. Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R. Food-borne botulism. A review of 13 outbreaks. Arch Intern Med 1988; 148:578-80.
27. Lecour H. Botulismo. Dissertação da prova complementar de doutoramento. Porto, 1983.
28. MacDonald Kl, Rutherford GW, Friedman SM, et al. Botulism and botulism-like illness in chronic drug abusers. Ann Intern Med 1985;102:616-8.
29. Maselli RA. Pathogenesis of human botulism. Ann N Y Acad Sci 1998;841:122-39.
30. McCroskey LM, Hatheway CL, Woodruff BA, Geenberg JA, Jurgenson P. Type F botulism due to neurotoxigenic *Clostridium baratii* from an unknown source in an adult. J Clin Microbiol 1991;29:2618-20.
31. Merson MH, Dowell VR Jr. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of wound botulism. N Eng J Med 1973;289:1105-10.
32. Morris JG, Snyder JD, Wilson R, et al. Infant botulism in the United States: an epidemiologic study of the cases occurring outside California. Am J Public Health 1983; 73:1385-88.
33. Passaro DJ, Werner SB, McGee Jim, et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. JAMA 1998;279:859-63.
34. Pickett J, Berg B, Chaplin E, et al. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. N Engl J Med 1976;295:770-2.
35. Pourshafie MR, Saifie M, Shafiee A, et al. An outbreak of food-borne botulism associated with contaminated locally made cheese in Iran. Scand J Infect Dis 1998; 30:92-4.
36. Roblot F, Le Moal G, Paccalin M. Botulisme. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-038-H-50, 2000.
37. Roblot P, Roblot F, Fauchère JL, et al. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. J Med Microbiol 1994;40:379-84.
38. Rowland LP. Stroke, spasticity, and botulinum toxin. N Engl J Med 2002;347:382-3.
39. Salomon J, Delaroque-Astagneau E, Popoff M, Carlier JP. Le botulisme en France en 1997. BEH; nº 44.
40. Santos JI, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of *Clostridium botulinum* toxin by aminoglicoside antibiotics: clinical and laboratory observations. Pediatrics 1981; 68:50-4.
41. Sarmento e Castro R, Rocha-Marques A, Ramos MH, Almeida BM. Botulismo alimentar – casuística do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Joaquim Urbano. Rev Port D Inf 1990;3:167-71.
42. Schulze J, Toepfer M, Schroff KC, et al. Clindamycin and nicotinic neuromuscular transmission. Lancet 1999; 354:1792-3.
43. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 1988; 3:333-5.
44. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiological review. Ann Intern Med 1998;129:221-8.
45. Simcock PR, Kelleher S, Dunne JA. Neuro-ophtalmic findings in botulism type B. Eye 1994;8:646-8.
46. St Louis ME, Peck SH, Bowering D, et al. Botulism from chopped garlic: delayed recognition of a major outbreak. Ann Intern Med 1988;108:363-8.

47. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. Am J Med 1984;76:794-8.

48. Therre H. Le botulisme en Europe. Eurosurveillance 1999; 4:2-7.

49. Wainwright RB, Heyward WL, Middaugh JP, et al. Foodborne botulism in Alaska, 1947-1985: epidemiology and clinical findings. J Infect Dis 1998;157:1158-62.

50. Weber JT, Goodpasture HC, Alexander H, et al. Wound botulism in a patient with a tooth abscess: case report and review. Clin Infect Dis 1993;167:451-4.

51. Weber JT, Hibbs RG, Darwish A, et al. A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. J Infect Dis 1993;167:451-4.

52. Wilson R, Morris JG, Snyder JD, et al. Clinical characteristics of infant botulism in the United States: a study of the non-California cases. Pediatr Infect Dis J 1982; 1:148-50.

53. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B and E in the United States, 1975-1988. J Infect Dis 1992;166: 1281-6.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

20 Bartoneloses

Francisco Bonasser Filho
Roberta Schiavon Nogueira

INTRODUÇÃO

O número de espécies que compõem a família *Bartonellaceae*, gênero *Bartonella*, foi acrescido de uma para quatorze espécies, e pelo menos cinco delas (*B. bacilliformis*, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeae*) são patogênicas ao homem e têm sido associadas a várias síndromes clínicas.

HISTÓRICO

A primeira descrição de doença relacionada ao gênero *Bartonella* ocorreu no Peru no final do século XIX com a identificação da *Bartonella bacilliformis* como o agente etiológico da febre de Oroya ou verruga peruana, que se apresentava com doença febril aguda associada com anemia e posteriormente progredia para uma forma cutânea com verrugas e nódulos. Existem relatos de descrição de doença semelhante à verruga peruana nas cerâmicas pré-Incas. Posteriormente Garcilazo de la Vega, que acompanhava as tropas de Francisco Pizarro em 1532, descreve doença que se manifestava pela presença de verrugas que se apresentavam hemorrágicas nas tropas espanholas no Equador.

Entre 1869 e 1873 houve uma epidemia caracterizada por anemia hemolítica e febre, causando aproximadamente 7.000 óbitos, recebendo a denominação de febre de Oroya.

Em 1885, um estudante de medicina, Daniel Alcides Carrión, inoculou-se com fluido obtido de verruga da fase crônica de doença. Evoluiu com quadro clínico de febre de Oroya, vindo a falecer 18 dias após o início da doença. Deste fato deduziu-se que a febre com anemia era uma fase evolutiva da verruga peruana. Foi denominada doença de Carrión em 1896.

Em 1909 foi identificado o agente etiológico por Barton, sendo designado como *Bartonella bacilliformis*.

A febre das trincheiras foi a primeira manifestação de infecção do gênero *Bartonella* a ser documentada na Europa. Recebeu essa denominação porque a doença foi relatada durante a I Grande Guerra e atingiu os soldados das tropas da Alemanha e dos exércitos aliados. Neste período, foram relatados cerca de um milhão de casos, com quadro de febre associada a dores nos ossos das pernas, raramente fatais, que causava prolongado estado clínico.

Houve novo surto durante a II Guerra Mundial, principalmente entre as tropas alemãs, que levaram a infecção para a Finlândia, Iugoslávia e Noruega.

McNee *et al*. foram os primeiros a relacionar a importância dos piolhos como transmissor da febre das trincheiras. Em 1917, Papepenheimer e Muller obtiveram sucesso ao reproduzir a doença de um paciente com febre das trincheiras em três voluntários utilizando piolhos provenientes deste pacientes.

Em 1939, Sparrow demonstrou a presença de *R. quintana* em carrapatos no norte da África em pacientes que apresentavam quadro clínico semelhante ao da febre das trincheiras. Posteriormente, novos relatos de quadro semelhante foram descritos no Japão, China e México.

Em 1949, Topfer *et al*. relacionaram a *Rickettsia quintana* como o agente etiológico da febre das trincheiras.

Em 1950, Debré *et al*. descreveram uma nova manifestação de doença que posteriormente seria relacionada ao gênero *Bartonella*. A doença da arranhadura do gato é autolimitada, benigna, manifestando-se com adenomegalia dolorosa. A maioria dos casos ocorria no outono e estava relacionada com a presença de gatos.

Durante 44 anos, vários agentes foram incriminados como prováveis causadores da doença da arranhadura do gato, como *Herpesvirus*, *Pasteurella* e *Chlamydia*. Em 1988 foi isolada uma bactéria proveniente de linfonodo de pa-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ciente com doença da arranhadura do gato através da coloração de Whartin-Starry. Em 1992, este agente foi denominado *Afipia felis*. Apesar de várias tentativas de recuperar novos isolados de *A. felis* de pacientes com doença da arranhadura do gato, não foi possível evidenciar resposta imune ou celular nos pacientes com o antígeno cultivado de *A. felis.* A história da doença da arranhadura do gato modifica-se após o reconhecimento de uma nova manifestação de doença em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Em 1983, Stoler *et al*. descreveram uma nova síndrome relacionada em pacientes com AIDS, a angiomatose bacilar, que se apresentava como doença com múltiplas lesões cutâneas e subcutâneas, as quais, quando coradas pelo método de Whartin-Starry, mostravam presença de bacilos. O quadro clínico resolvia-se com o uso de antimicrobianos.

Embora os achados provenientes da coloração pela prata e da microscopia eletrônica não possibilitassem uma diferenciação entre os agentes causadores de angiomatose bacilar e a doença da arranhadura do gato, várias dúvidas persistiam para que um único agente fosse definido com o agente etiológico das duas doenças. Os achados histopatológicos apresentavam nítida diferença entre os dois quadros clínicos, como a formação de granuloma na doença da arranhadura do gato e proliferação vascular sem formação de granuloma na angiomatose bacilar.

Através da utilização de técnicas de avaliação do DNA dessas bactérias constatou-se grande semelhança com a *Rochalimaea quintana*, o agente causador da febre das trincheiras.

Slater *et al*. encontraram em Oklahoma, Estados Unidos, bactéria semelhante à *Rochalimaea quintana* em pacientes com quadro de bacteremia sem lesões cutâneas.

Em Houston, Estados Unidos, Regnery *et al*., trabalhando com pacientes infectados pelo HIV que apresentavam febre de origem indeterminada, isolaram um agente semelhante à *Rochalimaea*. As amostras isoladas em Oklahoma e em Houston foram obtidas de pacientes que não apresentavam lesões cutâneas. As amostras isoladas em Houston (Houston-1) foram identificadas como o protótipo de uma nova espécie de *Rochalimaea* através de identificação genotípica, incluindo análise do RNA ribossômico. Welch *et al*. chegaram à mesma conclusão usando a análise do DNA. Estes isolados foram caracterizados como uma nova espécie, a *R. henselae*, assim denominada em homenagem à pesquisadora Diane Hensel, que participou do seu isolamento.

Em 1990, Relman *et al*. caracterizaram o bacilo através de PCR (reação de polimerase em cadeia) utilizando fragmentos do RNA 16 s obtidos de válvula cardíaca transplantada provenientes de três pacientes com infecção pelo HIV.

Comparando-se as seqüências de bases amplificadas, observou-se que o material isolado destes três pacientes era relacionado filogeneticamente à *Rochalimaea quintana*.

Perkocha *et al*., em 1990, documentaram em pacientes com AIDS uma nova manifestação clínica que se apresentava no fígado, denominada peliose hepática (formação de lagos venosos dentro do parênquima hepático), e Slater *et al*. obtiveram o isolamento de *B. henselae*, através de hemocultura de pacientes com bacteremia.

Em 1992, Koehler *et al*., isolaram bacilos diretamente das lesões cutâneas de pacientes com angiomatose bacilar.

O CDC (Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos) desenvolveu teste de imunofluorescência indireta para *Rochalimaea*. Quando foram testadas amostras de pacientes com doença da arranhadura do gato para este teste de imunofluorescência, verificou-se que 88% das amostras eram positivas para *Rochalimaea henselae*.

Koehler *et al*. definiram o gato como sendo reservatório da *R. henselae*, demonstrando a presença da bactéria através de cultura e PCR de material proveniente de pulgas de gatos que apresentavam bacteremia. Em 1993, a *R. henselae* foi identificada diretamente de linfonodos de dois pacientes com doença da arranhadura do gato através de análise genotípica, ambos os pacientes apresentavam resposta aos antígenos de *Rochalimaea.* A análise genotípica dos membros do gênero *Rochalimaea*, quando avaliados os fragmentos 16 s do RNA ribossômico, leva à conclusão de que os componentes deste gênero são próximos da *Bartonella bacilliformis*, o agente causador da doença de Carrión, da febre de Oroya e da verruga peruana. Embora a *B. henselae* seja atualmente reconhecida como causadora de doença da arranhadura do gato, bacteremia e endocardite, muitas questões permanecem sem resposta:

1. Quais seriam as explicações para a demora no isolamento e identificação da *B. henselae?* Parte da resposta pode decorrer da dificuldade para seu crescimento (9 a 40 dias) em cultura, com exigência de exposição prolongada em atmosfera com gás carbônico.
2. Em pacientes imunocomprometidos, a *B. quintana* também causa angiomatose bacilar e atualmente vem sendo relacionada com casos de febre urbana das trincheiras em moradores de rua. Outra espécie, a *B. elizabethae*, foi isolada em um paciente submetido à troca de válvula aórtica.
3. Estudos controlados em populações sadias identificaram de 4 a 6% de anticorpos para *Bartonella* por imunofluorescência. Este fato poderia ser indicativo da ocorrência de infecção subclínica e portanto não diagnosticada de doença relacionada a *Bartonella*?
4. Pergunta-se: qual seria a evolução natural das infecções por *Bartonella* em imunocompetentes? Atualmente sabe-se que as espécies de *Bartonella* podem causar infecção em pacientes imunossuprimidos e imunocompetentes com manifestações clínicas distintas. Estas questões mostram que a epidemiologia e a história natural das infecções relacionadas ao gênero *Bartonella* necessitam de melhores esclarecimentos.

VERRUGA PERUANA

Sinonímia

Febre de Oroya, doença de Carrión.

Epidemiologia e Mecanismos de Transmissão

A verruga peruana é endêmica em áreas do Peru, em vales de rios com altitudes de 500 a 3.200 m acima do nível do mar, com relatos em áreas florestais da Colômbia e do Equador. Estudos sorológicos sugerem que, em áreas

endêmicas, mais de 60% da população esteja infectada, e culturas destas populações mostraram aproximadamente 10% de bacteremia em alguma fase. Isto é possível, pois a maioria das infecções ocorre em crianças que vivem com pessoas que têm exposições noturnas ao vetor.

Witaker *et al*. relataram em 1966 doença febril com anemia associada a elementos semelhantes à *B. bacilliformis* na Tailândia.

Vetor

Lutzomya verrucarum (inseto de hábitos noturnos, com autonomia de vôo de até 2 km).

Também foram descritos em áreas endêmicas o *L. noguchii* e o *L. peruensis.*

Na epidemia do vale Mantaro, as espécies encontradas foram a *L. pescei* e *L. bicornutus*, sendo a primeira a que coincide com a área de dispersão da doença, motivo pelo qual considera-se a *L. pescei* também como possível agente causador da verruga peruana.

Reservatório

Homem doente ou sadio, portador durante longo prazo. Em 1953, Herrer recuperou, após dias, em esquilos, *Bartonella* inoculadas por via subcutânea. Com base nestes achados postula-se a viabilidade de *Bartonella* em roedores não susceptíveis que tenham sido picados por insetos contaminados. São desconhecidos outros reservatórios e não há outros estudos que confirmem esta hipótese.

Agente Etiológico

Bartonella bacilliformis, identificada por Alberto Barton em 1905.

Bacilo Gram-negativo, móvel, polimórfico, endoglobular, aeróbico, variando de 0,25 µ a 0,5 µ de largura e 1 µ a 3 µ de comprimento. Cresce em ágar-sangue e cora-se por Giemsa, Leishman e similares.

A gravidade do quadro possui relação direta com a porcentagem de hemácias parasitadas e o número de bactérias por hemácia.

Imunopatogenia e Histopatologia

A verruga peruana, ou doença de Carrión, possui dois aspectos clínicos distintos: a primeira fase febril, com anemia grave, e a segunda caracterizada por erupção verrucosa.

A primeira fase caracteriza-se por invasão da *B. bacilliformis*, que utiliza seu flagelo polar para mover-se, aderir-se e invadir as hemácias, com posterior replicação nos vacúolos. Esta espécie induz a produção de um fator estimulador de células endoteliais e células sangüíneas. Nesta fase, a *Bartonella* encontra-se no sangue periférico, especialmente nas hemácias, na forma baciliforme no início; depois, durante a evolução do quadro, tornam-se mais numerosas as formas cocóides.

Strong *et al*. descreveram *Bartonellas* em protoplasmas de células endoteliais, sendo chamadas de "células de Strong".

A anemia grave tem origem fundamental na fagocitose do complexo hemácia-*Bartonella*, principalmente ao nível dos gânglios. Não há trabalhos que evidenciem a ação hemolítica direta da bactéria. A anemia hemolítica deve-se a intensa eritrofagia, que destrói as células do sistema retículo-endotelial, caracterizando uma hemólise extracelular. Ocorre também um distúrbio na síntese de hemoglobina e redução na vida média da hemácia devido a sua maior fragilidade relacionada diretamente ao parasitismo celular.

Ocorre declínio das mesmas até não serem mais observadas em lâminas de sangue periférico, coincidindo com a melhora da febre.

O uso de antimicrobiano causa rápida transformação de formas bacilares em formas cocóides.

Na fase verrucosa não se observa *Bartonella* no exame direto de sangue periférico, e seu isolamento se dá através de hemoculturas. Há alguns relatos de isolamento a partir da verruga. O protoplasma dos histiócitos possui elementos semelhantes a corpos de inclusão denominados "clamidozoários". As verrugas caracterizam-se por proliferação angioblástica. A observação mais comumente encontrada caracteriza-se por grande neoformação vascular, proliferação fibroblástica entre os capilares, com organismos extracelulares no interstício fibrilar e não no citoplasma. Pode-se encontrar verrugas em vísceras, incluindo eixo neural.

Quadro Clínico

Período de Incubação

É considerado de 21 dias, geralmente após exposição noturna em áreas endêmicas, com média de 60 dias, podendo chegar a extremos de uma a trinta semanas.

Sinais e Sintomas

As duas formas da doença de Carrión ocorrem seqüencialmente, algumas vezes com um período assintomático entre elas. A primeira fase, conhecida como "febre hemática", "febre de Oroya", "febre grave de Carrión" , instala-se abruptamente com febre, calafrios, mal-estar generalizado, anorexia e cefaléia. Encontram-se também artralgia, mialgia, sonolência, anorexia, dispnéia. Casos severos podem levar a miocardite, convulsão, delírio, insuficiência respiratória aguda e evoluir para anasarca, com derrame em órgãos fechados como o pericárdio.

O sinal mais importante é a palidez cutaneomucosa, traduzindo a intensidade da anemia. Em casos graves, com grande número de hemácias invadidas pela *Bartonella*, pode-se perder cerca de 300.000 a 400.000 Hm por dia, com hematócrito inferior a seis. Podemos encontrar icterícia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e hipertrofia ganglionar.

Esta primeira fase caracteriza-se por alta mortalidade com índices de 40% na era pré-antibiótica e 8% em pacientes atualmente hospitalizados. Gray *et al*. relataram recentemente mortalidade de 88% em uma área rural do Peru. Este período febril tem duração variável entre sete e 28 dias, com média de 15 dias.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A segunda fase, a fase eruptiva, é a verruga propriamente dita. Geralmente inicia-se após duas semanas, podendo durar anos. Aparecem formações cutâneas de tamanho e número variáveis, principalmente na cabeça e extremidades distais; algumas vezes podem ocorrer no nariz, conjuntiva e mucosa oral. Esta fase eruptiva-crônica pode ocorrer em pacientes sem precedentes de bartonelose aguda (Fig. 20.1).

São observados três tipos mais comuns:

- *Erupções miliares*: muito abundantes, com dimensões reduzidas.
- *Nodulares*: pouco maiores.
- *Mulares*: quando crescem excessivamente.

Não é raro encontrar erupção também em mucosas e subcutâneo. Podem ocorrer febrícula e dores osteoarticulares durante o surto.

Características das Verrugas

Geralmente são rosadas, de cor pálida ou vermelho-vinho, indolores e sangrantes. As maiores tendem a ser pediculadas e com pele sã entre elas. Podem durar semanas a meses, desaparecem por atrofia e reabsorção ou se destacam e caem, sem deixar seqüelas.

Infecção durante a gestação pode causar infecção transplacentária, abortamento, morte fetal e/ou materna.

Complicações, Evolução, Prognóstico, Letalidade

Alta letalidade na fase febril aguda anemiante.

É comum o aparecimento de infecções associadas, principalmente por Gram-negativos, como as salmonelas (*S. typhimurium* e *typhi*), geralmente no final do período febril ou após, sendo em uma grande maioria dos casos a causa do óbito.

Encontram-se relatos de reativação de processos infecciosos crônicos como malária, tuberculose, toxoplasmose, ameba, pneumocistose, herpesvírus, hepatite B e histoplasmose.

Diagnóstico

Os dados epidemiológicos são essenciais para o diagnóstico.

Dados Específicos

Isolamento da Bartonella: pesquisa em sangue periférico; podendo ser pesquisado em gota espessa, em casos de baixo parasitismo (Fig. 20.2).

Hemocultura: pouco valor diagnóstico, devendo sempre ser solicitado para afastar infecção associada.

Provas sorológicas:

i. Elisa: sensibilidade de 95%.
ii. *Western-blot*: próximo a 100%.
iii. Imunofluorescência indireta (IgG e IgM).
iv. Hemaglutinação indireta: provas de aglutinação têm alta positividade na fase eruptiva, assim como o isolamento a partir de verrucomas.

Dados Inespecíficos

Leucocitose moderada em até metade dos casos, raramente leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, aumento de bilirrubinas com predomínio de indireta, aumento do urobilinogênio fecal.

Tratamento

O cloranfenicol constitui a droga de escolha, principalmente pela ação também contra as salmonelas. Outros antimicrobianos com ação para *Bartonella*: doxiciclina, macrolídeos, penicilina, fluorquinolonas, estreptomicina, eritromicina.

Tempo de terapia antimicrobiana: no mínimo uma semana, geralmente três semanas.

Suporte clínico: correção de distúrbios hidroeletrolíticos, suporte ventilatório, controle de infecções associadas.

Prevenção e Profilaxia

Controle do vetor em áreas endêmicas com inseticidas.

Evitar passeios noturnos para áreas endêmicas.

FEBRE DAS TRINCHEIRAS

Sinonímia

Febre dos cinco dias, febre quintana, doença de His-Werner, febre de Wolhyian.

Reconhecida com a primeira infecção relacionada ao gênero *Bartonella*, foi descrita na Rússia durante a I Guerra Mundial, quando causou uma epidemia com um milhão de casos.

O agente etiológico é a *Bartonella quintana*, que é transmitida pelo piolho humano (*Pediculus humanis*).

A *B. quintana* é uma bactéria Gram-negativa, arredondada, medindo 0,3 a 0,5 micras de largura e 1 a 1,7 micra de comprimento. Cresce em ágar-sangue enriquecido com aminoácidos, soro fetal bovino. Utiliza como fonte de energia succinato, piruvato, glutamina. O crescimento é estimulado pela presença de CO_2, apresentando colônias rugosas, profundamente distribuídas no meio, e se dá em 12 a 14 dias, porém podem ser necessários até 45 dias. Tem genoma com 1.700 kb.

O reservatório natural é desconhecido. O piolho humano tem sido relacionado com o único vetor, embora a relação entre o vetor e a *B. quintana* não seja conhecida.

As manifestações clínicas da infecção por *B. quintana* não têm sido reproduzidas em animais de laboratório, embora Mooser tenha induzido bacteremia em macacos *Rhesus*.

Epidemiologia

Os humanos são os únicos hospedeiros nos quais a *B. quintana* causa doença. Sua transmissão está relacionada ao piolho humano. Rocha Lima descreveu o encontro da *B. quintana* no lúmen do intestino do piolho em localização extracelular, sugerindo que a *B. quintana* seja comensal para o piolho.

A *B. quintana* é encontrada no sangue dos pacientes durante o curso febril da febre das trincheiras, podendo a infecção persistir após o desaparecimento dos sintomas. Embora apresente ocorrência em surtos, a doença foi considerada uma doença do passado, cuja importância médica desapareceu com o abandono das técnicas militares que deram nome à doença. Relatos recentes mostram uma reemergência das infecções por *B. quintana*, como as descritas nos Estados Unidos e na França, em Marselha onde foi descrito em paciente morador de rua quadro de febre recidivante associado com dor nas pernas e cefaléia e desidratação. Posteriormente este paciente apresentou recidiva do quadro e sorologia positiva para *B. quintana*.

Quadro Clínico

O período de incubação varia entre 15 e 25 dias; o quadro clássico corresponde a doença febril aguda acompanhada por cefaléia e dor nos ossos longos das pernas. O período prodrômico pode durar dois dias, a cefaléia é mais freqüentemente retro-orbitária e ocorre congestão conjuntival. As áreas dolorosas são relacionadas com envolvimento dos músculos, tendões e ossos. A esplenomegalia é encontrada no período febril.

A febre é periódica e o intervalo entre os cursos de febre varia de quatro a oito dias, sendo o mais freqüentemente encontrado o período de cinco dias, que dá nome à doença (febre quintana). Cada episódio de febre é menos severo que o anterior, embora em alguns casos a dor nas pernas torne-se mais persistente. São observadas máculas eritematosas ou pápulas medindo 1 cm ou menos no abdômen, tronco e região dorsal. Ocorre leucocitose e anemia, que pode ser observada em pacientes crônicos.

Os quadros persistem por quatro a seis semanas; um pequeno número de casos evolui para cronicidade, quando se manifestam cansaço, cefaléia, dor articular, irritabilidade, depressão, sudorese, diminuição da temperatura das extremidades, emagrecimento e anemia. Podem ocorrer dispnéia, precordialgia e distúrbios de ritmo cardíaco.

Diagnóstico

1. Isolamento em meio de cultura em meio especial como ágar-chocolate e ágar-sangue de carneiro. São incubadas em meio com 5% de dióxido de carbono a 35ºC com culturas brancas e profundamente aderidas. Manter o cultivo por 45 dias.
2. Cultivo em cultura de células, utilizando-se amostras de tecido.
3. Sorologia: imunofluorescência, hemaglutinação, ELISA, reação de fixação do complemento.
4. Identificação genotípica: seqüenciamento do gene 16 S RNA r, a citrato sintetase e hibridização do DNA.

Tratamento

A doença apresenta curso clínico autolimitado e os antibióticos de escolha são o cloranfenicol ou a tetraciclina, que mostram resposta efetiva após dois dias de uso.

DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

Introdução

Síndrome clínica subaguda, caracterizada por linfoadenopatia regional após inoculação cutânea, geralmente de curso longo, dois a três meses, com resolução espontânea. O contato com gato geralmente está presente.

Agente Etiológico

Bartonella henselae: 84 a 95% dos pacientes demonstram anticorpo para *B. henselae.*

Transmissão

Inoculação cutânea, freqüentemente reconhecida posteriormente pelos pacientes e/ou médicos. Em grandes séries, 87 a 99% dos pacientes tiveram contato com gatos, dos quais 57 a 73% confirmaram arranhadura e/ou mordida pelo animal. Na maioria dos estudos, os gatos são jovens, com idade média de seis meses de vida. Há raros casos em que não se consegue evidenciar contato com gatos, porém apresentavam ferimentos por cães, lascas de madeira, alfinetes, anzóis de pesca, espinhos de cactos, ouriço ou porco-espinho.

Há séries de trabalhos evidenciando alta parasitemia por *B. henselae* em gatos, caracterizando-a como uma zoonose.

A transmissão de gatos para humanos faz-se através de arranhaduras e/ou mordidas, enquanto, entre felinos, através do vetor, a pulga do gato, *Ctenocephalides felis.*

Epidemiologia

Em várias séries de doença da arranhadura do gato nos Estados Unidos, a sazonalidade foi demonstrada, ocorrendo principalmente no outono e no inverno, provavelmente por maior aquisição de novos animais nesta época. Nos países tropicais como o Brasil, este fato não foi evidenciado. A doença é mais comum entre crianças, principalmente na faixa etária dos dois aos 14 anos de vida.

A incidência americana é de aproximadamente 9,3 por 100.000 pacientes/ano, com 2000 casos necessitando de hospitalização.

Patologia

Os achados patológicos do sítio de inoculação primário e dos gânglios são semelhantes. Ambos apresentam necrose central avascular, circundada por linfócitos, com algumas células gigantes e histiócitos. Há três estágios evolutivos de comprometimento ganglionar, podendo coexistir no mesmo período. Inicialmente há alargamento generalizado do linfonodo, com enlargamento do córtex e hipertrofia dos centros germinativos, predomínio de linfócitos e granulomas epitelióides contendo células gigantes de Langerhans. Posteriormente os granulomas tornam-se mais densos, com infiltrados de leucócitos polimorfonucleares, e inicia-se necrose central caseosa. Finalmente a cápsula no nódulo pode romper-se, resultando reação inflamatória e comprometimento de substâncias adjacentes.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Quadro Clínico

Após período de incubação (três a 30 dias), geralmente entre o sétimo e 12º dias, podem surgir pequenas pápulas não-pruriginosas, avermelhadas, de 2 a 5 mm de diâmetro, no sítio de inoculação, que geralmente passa despercebido pelo paciente. Em análise retrógrada, este achado está presente em até 93% dos casos. Estas lesões persistem até o desenvolvimento de linfadenopatia, geralmente entre uma a quatro semanas. Há relatos de aumento dos gânglios uma semana até dois meses após exposição (Fig. 20.3).

A linfadenopatia crônica é o sinal marcante da doença da arranhadura do gato e geralmente está presente sem linfangite associada, acometendo em cerca de 80% dos casos, em ordem decrescente, as cadeias axilar, cervical, submandibular, pré-auricular. Menos comumente atingem a cadeia epitroclear, femoral e inguinal. Os gânglios são sensíveis e a pele encontra-se hiperemiada, endurecida e quente. Pode ocorrer supuração em 10 a 15% dos casos.

A duração da linfadenopatia é de quatro a seis semanas, raramente até 12 meses ou mais.

Ocorre febre baixa em 1/3 a 2/3 dos pacientes durante vários dias, com poucos casos de Tax > 38-39°C.

Astenia, fadiga, anorexia e cefaléia são comuns, embora muitos pacientes encontrem-se bem apesar do aumento ganglionar. Outros sintomas encontrados raramente são dor abdominal, náuseas, vômitos, esplenomegalia, mialgia, artralgia.

Outras alterações descritas: alterações de pele em até 5% dos casos (*rash* maculopapular, erupções vesiculares, eritema nodoso, eritema multiforme, urticária, púrpura e vasculite leucocitoclástica).

Diagnóstico

Antes de a etiologia ser estabelecida, um somatório de alterações era usado para diagnóstico. A versão atualmente em uso baseia-se nos critérios de Carithers "Regulamento dos 5"(Tabela 20.1):

Alterações Laboratoriais

Específico

Sorologias: Elisa, IFI (84-88% sensibilidade e 94-96% de especificidade).

Aumento de quatro vezes no título de anticorpos (IgM seguido de IgG) entre sorologias pareadas colhidas entre 10 a 14 dias.

Títulos de IgM > 1:16 sugere infecção recente, enquanto nível de IgG > 1:256 sugere infecção corrente ou passada.

Pode ocorrer reação cruzada entre *B. henselae, quintana, Chlamydia sp* e *Coxiella burnetii.*

A confirmação por cultura é difícil.

Uso de técnicas de PCR: alta especificidade e sensibilidade (16S rRNA).

Histopatologia: impregnação pela prata (Wharthin-Starry).

Inespecífico

Pode ocorrer leucocitose e raramente eosinofilia.

Tabela 20.1
Critérios de Carithers

Critérios	*Pontos*
Linfoadenopatia regional	1 ponto
Contato com gatos (geralmente jovens)	2 pontos
Sítio de inoculação	2 pontos
Teste cutâneo positivo	2 pontos

Fortemente sugestivo: total de 5 pontos.
Diagnóstico definitivo: total de 7 pontos.

Tratamento

Várias drogas têm sido usadas com sucesso, porém o tempo ideal de início e de uso ainda permanece em aberto devido ao fato de a doença da arranhadura do gato tratar-se de doença autolimitada.

A terapia é indicada na tentativa de reduzir a dor e a possibilidade de complicações da doença.

Após duas a três semanas de início de terapia sem melhora, considerar troca para azitromicina, cotrimoxazol ou quinolona.

As penicilinas, cefalosporinas não são ativas contra *B. henselae*.

A duração usual da terapia é de três a seis semanas.

Em casos de neurorretinites e comprometimento do sistema nervoso central (SNC), os agentes de penetração no SNC com combinação de duas drogas devem ser de escolha, tais como doxiciclina ou azitromicina, possivelmente em combinação com rifampicina, claritromicina, novas fluorquinolonas (Tabela 20.2).

Apresentações Atípicas e Complicações

Pode ocorrer adenopatia persistente por seis a 24 meses em 20% dos casos.

Cerca de 5 a 10% dos casos podem apresentar-se de forma atípica, como as abaixo citadas:

- *Hepatite granulomatosa ou granulomas em baço e ossos*: há relatos de osteomielite com lesões líticas ao RX, associada a doença sistêmica e com inoculação direta através de arranhadura de gatos, com isolamento de *B. henselae* a partir destas lesões. As lesões líticas caracterizam-se por dor localizada, sem eritema.
- *Síndrome oculoglandular de Parinaud*: ocorre por contaminação dos olhos através das próprias mãos do paciente (sítio de inoculação). Apresenta-se com conjuntivite granulomatosa indolor associada a alargamento ganglionar.
- *Encefalopatia*: manifestação grave, rara (cerca de 2 a 4%), que ocorre nas seis primeiras semanas após a linfoadenopatia. Manifestações que se caracterizam por cefaléia, agitação psicomotora, convulsões, alterações neurológicas com paralisia de pares cranianos, hemiparesia, mielopatia, afasia e ataxia. Há relatos de déficit intelectual persistente. LCR geralmente normal ou

raramente apresentando discreto aumento de proteínas e de células PMN (polimorfonucleares).

- *Neurorretinite*: o paciente apresenta um quadro semelhante ao da influenza, com ou sem aumento ganglionar, seguido de redução da acuidade visual, geralmente com resolução espontânea, exceto em imunodeprimidos. É comum a presença de papiledema na fundoscopia. O diagnóstico pode ser feito através de sorologias e alguns casos com biópsia de retina e histopatologia.
- Púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica, pneumonia e/ou derrame pleural, artrite, sinovite, tireoidite, uretrite.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial é feito com outras patologias que cursam com aumento ganglionar e doença sistêmica, tais como: tuberculose, linfoma, leucemia, doenças fúngicas, AIDS, sífilis, linfogranuloma venéreo, tularemia, brucelose, mononucleose, etc.

ANGIOMATOSE BACILAR

Definição

É uma doença proliferativa vascular, mais freqüentemente descrita em pacientes com AIDS que apresentam contagem de células CD4+ menores que 100 por mm^3 e em pacientes submetidos a quimioterapia por tumores de linhagem hematológica, com imunossupressão após transplante renal e cardíaco.

Em 1998, Camargo relatou um caso de angiomatose bacilar associado com síndrome retroviral aguda. As manifestações clínicas são descritas como tumores cutâneos, que podem envolver fígado, baço, ossos e sistema nervoso central ou ainda se manifestar com febre e bacteremia sem lesões cutâneas. Os agentes etiológicos relacionados são bactérias do gênero *Bartonella*, a *B. henselae* e *B. quintana*.

Epidemiologia

As descrições iniciais dos casos de angiomatose bacilar foram relacionadas com contato com gato, através de mordedura ou arranhadura.

Koehler *et al*. identificaram *B. henselae* em hemoculturas colhidas de gatos de estimação de quatro pacientes com diagnóstico de angiomatose bacilar. Um estudo em São Francisco, Estados Unidos, avaliou bacteremias em gatos de estimação, e em 61 casos encontrou 25 (41%) com a presença de *B. henselae*. Da mesma forma, gatos de outras regiões dos Estados Unidos mostravam-se infectados. Childs *et al*. avaliaram gatos em Baltimore, e 15% das amostras examinadas apresentavam anticorpos para *B. henselae*.

Koehler *et al*. isolaram *B. henselae* de pulgas provenientes de gatos com bacteremia, mostrando a pulga do gato (*Xenopsilla cheopis*) com sendo potencial vetor de transmissão de *B. henselae* entre os gatos e dos gatos para o homem.

Os fatores de risco para infecção por *B. quintana e B. henselae* são diferentes. Não foram identificados reservatórios animais para a *B. quintana*. Alguns casos de angiomatose bacilar causados por *B. quintana* foram descritos em pacientes moradores de rua e que apresentavam infestação por piolhos, condições inicialmente descritas para os quadros de infecção por *B. quintana*, a chamada febre das trincheiras. Alguns casos de bacteremia, endocardite, angiomatose bacilar e peliose hepática causados por *B. quintana* têm sido descritos em pacientes que apresentam situação econômica desfavorável e infestação por piolhos, sugerindo que estas condições possam ser importantes para transmissão de infecção por *B. quintana*.

Quadro Clínico

1. *Manifestações cutâneas*: são descritas lesões angiomatosas, verrucosas, papulares e pedunculadas. Embora as lesões mais freqüentemente sejam eritematosas, podem se apresentar hiperceratósicas, secas e escarificadas. Podem ocorrer nódulos subcutâneos, dolorosos, ou infiltrados do tecido subcutâneo com eritema local e formação de tumores cutâneos. Apresentam-se com febre, emagrecimento, anorexia, cefaléia.
2. *Ossos*: as lesões ósseas são freqüentemente dolorosas e localizam-se no rádio, na fíbula ou na tíbia, e observam-se celulite e dor nestes ossos. A maioria dos casos é diagnosticada inicialmente por exames radiológicos, que mostram lesões líticas e posteriormente são submetidas a biópsia.
3. *Linfonodos*: acompanham muitas vezes as lesões cutâneas; raramente fistulizam.
4. *Peliose e esplenite*: peliose hepática (formação de lagos venosos dentro do parênquima hepático) tem sido descrita em pacientes em fase final de neoplasias ou após terapia com esteróide. As lesões inicialmente foram

Tabela 20.2
Esquemas de Tratamento para a Doença de Arranhadura do Gato

Droga	*Doxiciclina*	*Eritromicina*	*Azitromicina*	*Claritromicina*	*Ciprofloxacina*
Dose adulto	100 a 200 mg VO 2 × dia por 15 ou mais dias	Base - 250 mg 4 × dia VO Succinato - 40 mg 4 × dia VO	500 mg no 1º dia, seguidos de 250 mg até o 5º dia (repetir se sintomas não resolverem)	250 a 500 mg 2 × dia	500 a 750 mg 2 × dia
Dose pediátrica	< 8 anos – não recomendado > 8 anos – não estabelecida	Succinato- 30-50 mg/kg/dia	1º dia: 10 mg/kg, seguidos de 5 mg/kg até o 5º dia (não exceder 250 mg)	7,5 mg/kg 2 × dia	Não recomendado

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

descritas através de tomografia computadorizada como lesões hipodensas dentro do parênquima hepático. São observados aumentos de fosfatase alcalina e das aminotransferases, com valores de cinco a 10 vezes os valores normais.

A esplenomegalia também é diagnosticada e freqüentemente é associada com progressiva pancitopenia.

5. *Miosite*.
6. *Comprometimento visceral:* tem sido descrito com lesões anais, orais, pulmonares, gástricas. As manifestações no sistema nervoso central podem se apresentar como quadros psiquiátricos como demência, meningite asséptica, neurorretinite, encefalopatia e paralisia de nervos cranianos com lesões causando efeito de tumores intracranianos à tomografia.

Diagnóstico

1. *Sorologia*: detecção de IgG e IgM direcionados para antígenos de *B. henselae* e *B. quintana*; IFA e EIA.
2. *Histopatológico*: as amostras de biópsia de pele ou lesões subcutâneas podem apresentar proliferação lobular dos pequenos capilares sangüíneos. São observados neutrófilos, e podem demonstrar agregados nucleares que correspondem a ninhos de bactérias quando coradas com Whartin-Starry. As lesões endoteliais são protuberantes e raramente as bactérias são encontradas dentro de células. O infiltrado inflamatório apresenta linfócitos e neutrófilos com áreas de necrose. As lesões da peliose se apresentam com capilares dilatados e alargados, císticos, penetrando nos parênquimas hepático e esplênico. Pode ocorrer reação cruzada entre *B. henselae* e *B. quintana* quando submetidas a imuno-histoquímica com antígenos específicos para cada espécie. Permanece indeterminada a causa da angiogênese que ocorre na angiomatose bacilar, uma vez que a *B. henselae* não produz fatores capazes de estimular a angiogênese. Da mesma forma quando se analisa a fisiopatogenia das doenças relacionadas com *B. quintana*, os fenômenos relacionados à angiogênese não são explicados, uma vez que os pacientes que apresentam febre das trincheiras e endocardites não apresentam proliferação dos capilares
3. *Hemoculturas*: quando semeadas em ágar-sangue enriquecido com CO_2 a 5% em temperatura de 30 a 37ºC, necessitam de 45 dias para o crescimento, o que dificulta o diagnóstico com o isolamento em cultura. Pode ser utilizado laranja acridina, que, sendo fluorescente, estabeleceria interação com o DNA da bactéria e estes isolados seriam semeados posteriormente em ágar-chocolate até que seu crescimento fosse visível.
4. *Cultura em células*: Kohler utilizou co-cultivo em células endoteliais de biópsia de paciente com angiomatose bacilar para isolar *B. quintana*.
5. *Reação de polimerase em cadeia (PCR)*: esta técnica tem sido utilizada para demonstrar a presença do DNA de *Bartonella* em amostras, especialmente quando o crescimento é difícil ou lento. Relman desenvolveu os *primers* iniciais que utilizavam fragmentos de 296 pares de bases do gene 16 S do RNA ribossômico (rDNA). Koehler *et al*. utilizaram estes *primers* para demonstrar a presença de espécies de *Bartonella* em isolados de pacientes com angiomatose bacilar que apresentavam *B. quintana* em alguns casos e *B. henselae* em outros casos, que foram confirmados por testes mais específicos com hibridização DNA-DNA. Tem sido utilizada amplificação do gene da citrato sintetase com posterior seqüenciamento ou análise através do polimorfismo de fragmento longo (RLFP) para distinguir as espécies de *Bartonella*. Estes testes não são comercialmente disponíveis.

Diagnóstico Diferencial

Hemangioma, sarcoma de Kaposi, verruga peruana, granuloma piogênico.

Tratamento

O tratamento com antimicrobianos está claramente indicado. Embora o tratamento para os casos de peliose hepática não tenha sido sistematizado, a experiência adquirida durante o tratamento dos pacientes em São Francisco apresentou resposta efetiva com o uso de doxiciclina ou eritromicina. Outros antimicrobianos como tetraciclina, minociclina ou azitromicina podem ser utilizados com sucesso. Os esquemas recomendados são:

1. *Lesões cutâneas*:
   - Eritromicina 500 mg VO 4 ×/dia por oito semanas ou
   - Doxiciclina 100 mg VO 2 ×/dia por oito semanas.
2. *Osteomielite e peliose hepática*:
   - Eritromicina 500 mg VO 4 ×/dia 16 semanas ou
   - Doxiciclina 100 mg VO 2 ×/dia por 16 semanas
3. *Recorrências*:

Considerar a possibilidade de manter os esquemas terapêuticos em pacientes HIV + por toda a vida.

BACTEREMIA

Pacientes com infecção por HIV que apresentam angiomatose bacilar ou peliose hepática ou sem lesões focais podem apresentar bacteremia por *Bartonella*. Slater *et al*. descreveram três pacientes imunossuprimidos (dois HIV+ e um transplante de medula óssea) que desenvolveram bacteremia por *B. henselae*. Febre prolongada e algumas vezes recidivante associada com perda de peso foi observada nestes pacientes.

Spach *et al*. descreveram um surto de bacteremia por *B. quintana* em Seattle, Estados Unidos. Três destes pacientes apresentavam perda de peso de mais de 9 kg. Foi observada febre em sete pacientes, e um apresentava hipotermia.

A *B. quintana* foi isolada em 34 amostras de hemocultura dos 10 pacientes. Foi utilizado Bactec não-radiométrico aeróbico como meio de cultura. A identificação foi realizada através de imunofluorescência e hibridização do DNA.

Todos os pacientes eram residentes em Seattle, sendo oito moradores de rua, dos quais seis aceitaram realizar o teste para HIV, que resultou negativo. Foi observada esplenomegalia em dois pacientes; três referiam recente contato com gato (arranhadura), cinco apresentavam escabiose

e um apresentava presença de piolhos. Foram realizados estudos ecocardiográficos em cinco pacientes, que foram normais em quatro; o outro paciente apresentava vegetação em válvula aórtica, que revelou presença de *B. quintana* através de PCR depois de retirada cirúrgica.

Os pacientes não apresentavam sintomas relacionados com febre das trincheiras como exantema, dor nos ossos longos das pernas e cefaléia.

A febre das trincheiras clássica é transmitida por piolhos através do contato próximo entre as pessoas. Nos casos estudados, foi predominante a presença de moradores de rua e alcoolismo, condições estas que propiciam falta de higiene e contato próximo, facilitando a presença de piolhos, que foi identificado em somente um dos pacientes estudados.

Os isolados de hemocultura eram similares e não foi possível distinção entre os achados, mesmo utilizando-se de PCR e análise por RFLP. Destes isolados, quatro apresentavam padrão semelhante ao observado em São Francisco (Estados Unidos) notificados por Koehler *et al*.

Os pacientes foram tratados com vancomicina, ceftriaxone, cefuroxime, nafcilina, penicilina associado com gentamicina; alguns pacientes receberam azitromicina após; desta forma não foi possível estabelecer qual o melhor esquema de tratamento.

ENDOCARDITES

As bactérias do gênero *Bartonella* relacionadas com quadros de endocardite são a *B. quintana, B. elizabethae* e *B. henselae*.

Raoult *et al*. descreveram casos de endocardite bacteriana em pacientes com hemoculturas negativas que apresentaram diagnóstico de endocardite por bactérias do gênero *Bartonella*. Foram avaliados 22 pacientes que apresentavam endocardite bacteriana e haviam sido submetidos a cirurgia cardíaca valvular, e a identificação dos isolados era proveniente do material colhido destas válvulas. Foram identificados cinco casos de endocardite por *B. quintana* e quatro por *B. henselae*, e em 13 desses não foi possível a identificação da espécie, somente o gênero foi definido como *Bartonella*. A análise epidemiológica dos casos mostrava com dados relevantes que os pacientes eram moradores de rua, 8/22, apresentavam história de contato com gatos, 3/22, e alcoolismo, 10/22, e 1 era infectado pelo HIV. A idade dos pacientes era em média de 47 anos e 17 eram do sexo masculino. Os resultados de hemocultura foram positivos em cinco dos casos; um isolamento foi feito através de cultura de material proveniente da válvula cardíaca retirada e cultivada em células endoteliais. A confirmação em seis casos foi possível através do PCR do gene da citrato sintetase em material obtido de válvula retirada. O trabalho de Raoult *et al*. mostra que as infecções por *Bartonella* são responsáveis por 3% dos casos de endocardite bacteriana com hemocultura negativa. Os relatos de literatura mostravam 11 casos previamente descritos a este relato. Raoult *et al*. haviam descrito a relação entre infecção por *Chlamydia* e infecção por *Bartonella* em casos que inicialmente foram identificados como sendo de endocardite por *Chlamydia* e que em reavaliação posterior foram confirmados como sendo de etiologia por *Bartonella*.

O isolamento de bactérias do gênero *Bartonella* em cultura é muito difícil, e a sorologia e a amplificação do DNA por PCR em válvula são os melhores métodos diagnósticos para os casos de endocardite. Raoult *et al*. encontram *B. quintana* como o agente mais freqüente de endocardite nesta série entre os moradores de rua e *B. henselae* entre os pacientes que relatavam contato com gatos, mostrando relação entre os possíveis vetores destas bactérias.

Drancourt *et al*. descreveram três pacientes com quadro de bacteremia por *B. quintana* e que evoluíram posteriormente para quadros de endocardite. Todos apresentavam perda de peso de 12 a 15 kg, e os exames laboratoriais apresentavam trombocitopenia e elevação da velocidade de hemossedimentação em dois pacientes. Foram relatados comprometimento de válvula mitral em 1/3, aórtica em 1/3 e mitral e aórtica em 1/3 dos casos. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia para troca de válvula cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp as emerging pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 203-219.
2. Canadian Paediatric Society: Cat-scratch disease. Paediatrics & Child Health 1997; 2(4):275-278.
3. Carithers HA,Carithers CM, Edward RO Jr. Cat-scrath disease: Its natural history. JAMA 1969; 207:312-316.
4. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS et al. Rochalimae elizabethae sp nov, isolated from a patient with endocarditis. J Clin Microbiol 1993; 31: 872-81.
5. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P et al. Bartonella (Rochalimaea) Quintana endocarditis in three homeless men. N Engl J Med 1995; 332.
6. Gasquet S, Maurin M, Broqui P, Hubert L, Raoult D. Bacillary angiomatosis in imunocompromised patients. AIDS 1998; 12: 793-1803.
7. Gray GC, et al. An epidmic of Oroya fever in tht Peruvian Andes. Am J Trop Med Hyg 1990; 42:215.
8. Infeccion por Bartonella Bacilliformis en una poblacion Peruana no endemica. The J of Infect. Dis 2000; 182(3):865-872.
9. Jauregui CL, Sanchez FM. Acute retroviral syndrome associated to bacilar angiomatosis: report of a case and bibliographic review. Med Int Mex 1998; 14(5) 229-232.
10. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al. Isolation of Rochalimaea species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 1992; 327: 1625.
11. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis new and old. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 1-20.
12. Margileth AM. Dermatologic manifestations and update of cat-scratch disease. Pediatri Dermatol 1988; 5:1-9.
13. Maurin M, Raoult D, *Bartonella(Rochalimaea) quintana* infections. Clin Microbiol Rev 1996; 273-292.
14. Milde P, Brunner M, Borchard F, Sudhoff T and col. Cutaneous bacillary angiomatosis in patient with chonic lymphocytic leukemia. Archi Dermat 1995; 131:933-65.
15. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. Ann Intern Med 1996; 125: 646-652.
16. Regnery R, Tappero J. Unraveling mysteries mssocated with cat-scratch-disease, bacillary angiomatosis and related syndromes. Emerg Infect Dis 1995; vol 1 nº1 16-21.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

17. Rickltts W. Intercurrent infection of Carrion's disease observed in Peru. Am Jour Trop Med 1948; 38(3):437.
18. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al. A newly recognized fastidiuos gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 1990; 323: 1587.
19. Slater LN, Welch DF, Min K-W. Rochalimaea henselae causes bacillary angiomatosis and peliosis hapatis. Arch Intern Med 1992; 152: 602.
20. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ et al. Bartonella(Rochalimaea) quintana bactere-mia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 1995; 332: 424-8.
21. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J ClinPathol 1983; 80:714-718.
22. Strong RP, Tyzzer EE, Brues CT, et al. Report o first Expedition to South America, 1913. Cambridge, Mass, Harvard Un. Press 1915.
23. Zangwill, KM,Hamilton, DH,Perkins, BA, et al. Cat-scrath disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 1993; 329:8-13.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

21 Difteria

Marinela Della Negra

INTRODUÇÃO

A difteria é uma doença toxiinfecciosa aguda causada por um bacilo denominado por Lehmann e Newmann em 1896 de *Corynebacterium diphtheriae*. Em 1951, Freeman provou ser necessária a presença de um fago para a produção de toxina.

Caracteriza-se pela presença de placa pseudomembranosa, principalmente em oro e/ou nasofaringe, podendo acometer outras mucosas e a pele. A difteria já era conhecida antes de Hipócrates e responsabilizada por epidemias desde o início da era cristã.

O *Corynebacterium diphtheriae* é um bacilo Gram-positivo, não-esporulado, aeróbico, não encapsulado, imóvel e pleomórfico. Sua divisão se dá por fratura e ele se agrupa em "paliçada" ou formando ângulos em "caracteres chineses".

A cultura em meio de Pai e a coloração pelo método Albert Laybour evidenciam granulações metacromáticas (grânulos de Babes-Ernst).

São quatro as subespécies ou variedades, de acordo com o tipo de colônias produzidas no meio de cultura CTBA: gravis, intermedius, mitis e belfante.

A. O poder de invasão local é devido à bactéria *Corynebacterium diphtheriae*, que se multiplica nas mucosas e há produção de toxina, que é absorvida por via hematogênica, indo atingir os tecidos, principalmente coração, sistema nervoso e rins.

A exotoxina é a responsável pela fisiopatologia da doença, e sua produção está na dependência de um bacteriófago que carrega o gene que codifica a toxina (tox +). Na fase lisogênica o DNA do fago se integra ao material genético da bactéria, havendo então a produção de toxina; sem a presença do fago não há presença de toxina.

Quando hidrolisada, a exotoxina se divide em dois fragmentos: fragmento A e fragmento B. O fragmento B se liga em receptor de membrana, permitindo a entrada do fragmento A no citoplasma da célula através de um canal de pinocitose. O fragmento A inativa o Fator de Alongamento 2 (EF2), fundamental na síntese protéica celular. Essa inibição de síntese protéica tem como conseqüência uma diminuição de produção de L-carnitina, importante carregador de ácidos graxos livres de cadeia longa para oxidação de mitocôndria. Conseqüentemente, há uma menor β-oxidação de lipídios, fonte energética importante.

O único reservatório conhecido é o homem, podendo este estar na condição de doente ou portador, sendo o portador muito importante para disseminação da doença.

A transmissão se dá por contato direto, através de secreção (gotículas de Flügge), fômites, ou ainda através do exsudato das lesões de pele. No nosso meio, a difteria pode ocorrer durante todo o ano, porém é mais freqüente nos meses frios quando ocorrem as maiores aglomerações.

O período médio de incubação varia de três a seis dias, e a faixa etária de maior incidência é a pré-escolar, quando a cobertura vacinal (DPP) está acima de 80%, se desloca para adolescentes e adultos jovens, pois a revacinação a cada dez anos com a dupla adulto ainda não é rotina em nosso meio.

É importante ressaltar que a doença pode acometer indivíduos corretamente vacinados, casos porém revestidos de menor gravidade.

A doença não confere imunidade, sendo necessário que o paciente continue com o seu calendário vacinal. O exame de cultura de orofaringe dos contactantes é importante para o diagnóstico precoce dos doentes ou portadores, para que se possa instituir o tratamento dos doentes ou a

esterilização dos portadores, assim como a vacinação desses últimos, caso não convenientemente vacinados.

A incidência da doença diminuiu nos últimos 20 anos de 16 para 0,2 por milhão de habitante na Europa e nos Estados Unidos. A doença permanece endêmica nos países em desenvolvimento como Brasil, Nigéria e Índia. No Brasil, contudo, apresenta nítido declínio desde 1977, devido à política de vacinação. A maioria dos casos se concentra nas regiões Norte e Nordeste. Em São Paulo, o coeficiente de incidência é menor, 1/100.000 habitantes, e a letalidade tem diminuído para 8,4%.

O ressurgimento de uma grande epidemia na antiga União Soviética no início dos anos 1990 chamou a atenção: somente em 1995 foram notificados 50.412 casos, com coeficiente de incidência de 16,9/100.000 habitantes, com 1.500 mortes. Um dos fatores responsáveis por essa epidemia foi a desorganização na vacinação devido à desintegração da antiga União Soviética que fornecia o suporte de vacinas aos países independentes. Em 1997 o número de casos já havia diminuído para 4.057 com coeficiente de incidência de 2,7/100.000 habitantes. Mais da metade dos casos ocorreu em pessoas com mais de 15 anos, indicando que as crianças estavam relativamente vacinadas.

A epidemia ocorrida na União Soviética serve como alerta. Para mantermos sob controle uma doença infecciosa prevenível por vacina é necessário não descuidar da vacinação básica e dos reforços.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da difteria é fundamentalmente clínico, e a terapêutica deve ser instituída sempre que houver suspeita clínica, visto que o diagnóstico laboratorial é demorado. A bacterioscopia e a cultura podem dar resultados falso-negativos e não informam se o *Corynebacterium diphtheriae* é ou não produtor de toxina. A prova de toxigenicidade (prova de Eleck), que é feita usando-se a cultura do paciente em meio de ágar-soro e antitoxina, demora em média 10 dias.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No diagnóstico laboratorial, a bacterioscopia não tem valor diagnóstico devido à baixa especificidade do método, já que a visualização do *C. diphtheriae* é dificultada pela presença de diversos agentes próprios da flora natural ou patogênica. A cultura é o meio mais usado na prática para isolamento e identificação do bacilo, pois associada aos quadros clínico e epidemiológico confirma o diagnóstico, mesmo sem provas de toxigenicidade. Por meio de um *swab* estéril retira-se material das bordas das pseudomembranas existentes na garganta e no nariz, semeando-o em meio de cultura de Pai. Na coleta do material da orofaringe, a pseudomembrana não deve ser removida, já que sua remoção acelera a absorção da toxina e leva a sangramento. No meio de cultura de Pai, após oito a 12 horas se faz um esfregaço das colônias obtidas através do método de coloração de Albert-Laybourn (visualização dos caracteres chineses e coloração das granulações metacromáticas). A partir daí, a identificação do bacilo diftérico é feita através da semeadura em meio CTBA por 48 horas, a 37ºC, pelos testes bioquímicos de fermentação dos açúcares, hidrólise da uréia, redução do nitrato e presença de catalase e oxidase.

Além disso, a prova de toxigenicidade de Eleck permite identificar *in vitro* a cepa virulenta pela precipitação de imunocomplexos através de uma antitoxina diftérica frente ao bacilo, incubada por dez dias. A prova *in vivo* pode ser realizada com testes cutâneos em cobaias. Em laboratórios especializados, realiza-se o PCR (*polymerase chain reaction*) para identificar o gene que codifica a subunidade A da toxina diftérica. A imunofluorescência constitui método rápido para detectar casos de difteria nas epidemias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Angina Diftérica

a. *Amigdalite estreptocócica*: o paciente refere normalmente amigdalite de repetição, as placas são restritas às amígdalas, de caráter purulento, e o paciente não se encontra toxemiado. A temperatura é mais elevada e não há edema periganglionar.

b. *Angina monocítica da mononucleose infecciosa*: aqui são observadas placas esbranquiçadas, adenomegalia generalizada, hepatosplenomegalia e, no hemograma, linfocitose com atípias linfocitárias. O paciente não apresenta toxemia.

c. *Angina de Paul-Vincent*: é uma angina por associação fusoespiralar que ocorre normalmente em indivíduos desprovidos de hábitos higiênicos ou em imunodeprimidos; eles se apresentam com placas necróticas de odor fétido e febre alta. Na bacterioscopia são vistos bastonetes Gram-negativos fusiformes e espirilos.

d. *Gengivoestomatite herpética*: normalmente ocorre em crianças menores de três anos e as lesões atingem gengiva, palato e língua, sem toxemia.

e. *Monilíase*: em lactentes, quando há grande quantidade de monília na orofaringe, pode haver confusão com angina diftérica.

f. *Agranulocitose*: podem aparecer placas e necrose; a história, porém, é mais longa e o diagnóstico é feito através do hemograma e punção de medula.

Difteria Laríngea

a. *Laringite viral (laringe estridulosa)*: aqui não se nota exsudato; há história de infecção respiratória prévia.

b. *Epiglotite aguda*: causada pelo *Haemophilus influenzae*, também não costuma apresentar placas e há história de infecção respiratória prévia.

c. *Aspiração de corpo estranho*: apresenta uma história aguda e aos raios X pode-se, às vezes, visualizar o corpo estranho ou sinais de aspiração.

Rinite Diftérica

a. *Rinite catarral*: a coriza tem aspecto hialino e, eventualmente, purulento; não apresenta placas nem secreção sanguinolenta.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

b. *Sífilis congênita*: principalmente em lactentes e jovens, nos quais a difteria é bem rara; a hepatosplenomegalia é freqüente.

c. *Corpo estranho*: o exame local e a história aguda podem ajudar no diagnóstico; habitualmente a secreção é unilateral.

Difteria Cutânea

Devido à ausência de toxemia e às características polivalentes da lesão, devemos pensar no diagnóstico diferencial toda vez que tivermos lesão de pele com erosão e crostas.

TRATAMENTO E PROFILAXIA

O paciente diftérico deve permanecer em isolamento por 10 dias, necessitando, para sua liberação, de culturas de nasofaringe e orofaringe negativas. A doença é de notificação compulsória.

O doente deve permanecer internado sob vigilância cuidadosa para controle de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e alterações neurológicas.

Nos casos mais graves, quando a obstrução de vias aéreas determinar insuficiência respiratória, o paciente deve ser traqueotomizado, sendo absolutamente contra-indicado a intubação. O eletrocardiograma deve ser feito pelo menos em dias alternados, e quando ocorrer miocardite podem ser utilizados diuréticos e antiarrítmicos. O uso de digitálicos deve ser criterioso, pois há facilidade de intoxicação. O paciente deve permanecer monitorizado devido ao risco de arritmias graves. A utilização profilática de marca-passo pode ser bastante útil nos distúrbios de condução atrioventricular. A utilização de L-carnitina em trabalhos experimentais tem-se mostrado útil para melhorar o prognóstico das miocardites.

Quando ocorrer paralisia do véu do palato, a alimentação deve ser cuidadosa para evitar broncoaspiração. Nos lactentes, aconselha-se o uso de sonda nasogástrica. A assistência respiratória pode ser necessária quando ocorrer paralisia intercostal e diafragmática.

Se estiver presente nefrite, além dos diuréticos faz-se restrição hídrica. Eventualmente os pacientes desenvolvem anúria e necessitam de diálise.

O tratamento específico visa atingir o agente e a toxina. Os antibióticos utilizados são eritromicina (quando o paciente pode deglutir), ou penicilina procaína, por 10 dias; eritromicina na dose de 40 a 50 mg/kg/dia VO, em quatro tomadas diárias (máximo de 1,0 g/dia); e penicilina na dose de 50.000 U/kg/dia, por via IM, em duas tomadas diárias (máximo de 800.000 U/dia).

Para neutralização da toxina utiliza-se soro antidiftérico (SAD) heterófilo, obtido de cavalo. A dosagem varia com a gravidade do caso, independentemente da idade do paciente, de 40.000 a 100.000 U, em dose única, IM ou IV (diluída em cerca de 100 mL de soro fisiológico) para correr em meia hora, aplicada na admissão. A antitoxina, quando ministrada por via IV, atinge pico sérico em 30 minutos, enquanto por via IM este pico é alcançado em seis horas.

A utilização do SAD pode ser assim esquematizada:

1. *Casos leves*: 40.000 U, metade IV e metade IM;
2. *Casos médios*: 60.000 a 80.000 U, metade IV e metade IM;
3. *Casos graves*: 100.000 U, dois terços IV e o restante IM.

A administrção do soro deve ser precedida de rigorosa anamnese para detecção de história de alergia manifesta a soros heterólogos, e do teste de sensibilidade. A maneira de se fazer o teste diverge segundo alguns autores. No hospital Emílio Ribas, procede-se diluindo 1 mL de SAD em 9 mL de soro fisiológico. Injeta-se 0,1 mL por via subcutânea e aguarda-se 20 minutos; eritema maior que 1 cm de diâmetro significa uma reação positiva. Nesse caso, procede-se à dessensibilização.

Deve estar disponível medicação para combater uma possível anafilaxia.

A dessensibilização deve ser feita utilizando-se a mesma solução anterior, em aplicações crescentes de 0,1 mL, 0,2 mL, 0,3 mL, 0,4 mL e 0,5 mL, por via subcutânea, aguardando-se um intervalo de meia hora entre uma e outra. Toda vez que houver uma reação alérgica, voltar à dosagem anterior, e assim progressivamente, até que se alcance 0,5 mL sem reação. Dar, então, a dose total como foi preconizado anteriormente.

Após oito dias da administração do SAD podemos ter reação urticariforme, febre moderada e infartamento ganglionar, caracterizando a doença do soro.

O tratamento deve ser instituído logo que suspeitarmos da doença: quanto mais precoce, melhor o prognóstico.

PREVENÇÃO

Como a transmissão é direta, de pessoa a pessoa, os únicos métodos de profilaxia são a vacinação e o controle de portadores.

Há países, como a Romênia, onde o *Corynebacterium diphtheriae* é fagotipado, conseguindo-se, pois, chegar ao foco inicial da disseminação do agente.

O emprego da vacina iniciou-se em 1923, ocorrendo uma queda acentuada da doença nos países que adotaram a vacinação maciça. A imunização ativa é feita através da DPT, que deve ser aplicada no 2º, 4º e 6º meses de vida, com reforços aos 18 meses (três anos), e dos quatro aos seis anos. Segundo alguns autores, a vacina antidiftérica deve ser aplicada de dez em dez anos, já que a imunidade conferida tanto pela vacina como pela doença não é duradourra, e os títulos de anticorpos na maioria dos pacientes após dez anos não são mais protetores.

Outro dado fundamental é o controle dos portadores: os contactantes devem fazer cultura de orofaringe e nasofaringe, e os casos com cultura positiva devem receber eritromicina durante dez dias e ser encaminhados para vacinação primária ou complementação do esquema vacinal. O paciente também deve receber ou completar seu esquema vacinal.

A vacina DPT, quando feita corretamente, confere imunidade em cerca de 86% dos indivíduos vacinados, e os 14% restantes, caso adquiram a doença, não a terão como formas graves. Para analisar a condição imunitária de um indivíduo, utiliza-se o teste Schick, que consiste na injeção

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

intradérmica de toxina (1/50 da dose letal mínima para cobaia) no antebraço direito. No antebraço esquerdo injeta-se esta solução submetida a 70ºC por dez minutos, para destruir a toxigenicidade, mas manter ainda seu poder alergênico. O teste de Schick pode ser assim interpretado:

1. *Reação de hipersensibilidade presente nos dois antebraços*: é a chamada pseudo-reação;
2. *Reação do antebraço esquerdo desaparece e a reação do antebraço direito permanece com uma evolução mais demorada seguida de descamação local*: é a chamada reação combinada;
3. *Reação positiva*: é aquela que ocorre só no antebraço direito;
4. *Ausência de reação*: ocorre nos dois braços em indivíduos imunes.

Os países que têm a difteria sob controle apresentam 90 a 95% da população negativa para o teste de Schick.

A quantidade de antitoxina circulante também pode ser medida para avaliar a imunidade, mas o método ainda não está sendo usado de rotina.

BIBLIOGRAFIA

1. Barkin RM et al. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids vaccine: clinical and immunologic response when administered as the primary series. J Pediatr 1985; 106(5):779-81.
2. Centers of Disease control and Prevention. Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991; 40: RR10.
3. Coller RJ. Diphtheria toxin: mode of action and structure. Bact Rev 1975; 39:54-85.
4. Coller RJ. Effect of diphtheria toxin on protein syntesis: inactivation of one the transfer factos. J Molec Biol 1987; 25:83-98.
5. CVE, Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac". Manual de Vigilância Epidemiológica. Difteria. Normas e Instruções. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
6. Dixon JMS. Diphtheria in North America. J Hyg (Camb.) 1984; 93:419-32.
7. Efstration A, George RC. Screening tests for the presumptive identification of Corynebacterium diphtheriae in a diagnostic laboratory. J Clin Microbiol Dec 1996; 34 (12):3251.
8. Golaz A, Vitek C, Popovic T, Wharton M. Epidemiology of Diphtheriae in the 1990s. Clin Microbiol Newsletter. 2001; 23 (5):33-37.
9. Hidalgo NTR, Vasconcelos MJ, Alves CS. Difteria – Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes atendidos no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Rev Soc Bras Med Trop, 1995;28(1).
10. Kalapothaki V et al. Prevalence of diphtheria carriers in a population with disappearing clinical diphtheria. Infect 1984; 12:387-9.
11. Longo JC, Medeiros EAS. Difteria. In Veronesi R: Tratado de Infectologia, 2ª Ed. 2002, vol. 1, cap. 48: 634-44.
12. MacGregor RR. Corynebacterium diphtheriae. In Mandel GL, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 2000; vol. 2, chapter 193: 2190-2198.
13. Pappenneimer Jr., AM. The diphtheria bacillus and this toxin: a model system. J Hyg (Camb.) 1984; 93:405-17.
14. Sudiantoro JE et al. Intramuscular and intravenous ADS treatment. Pediatr Indones 1986; 26 (1-2):18.
15. Update: Diphtheria Epidemic – New Independent States of the Former Soviet Union, January 1995 – March 1996. MMWR Mortal Wkly Rep 1996;45(32):693-697.
16. Walher E. Revaccination of adults against diphtheria. Br Med. J 1986; 292:507.
17. Wharton M, Dittmann S, Strebel PM, Mortiner EA. Control of Epidemic Diphtheria in the Newly Independent States of the former Soviet Union, 1990-1998. J Infect Dis 2000; 181, Suppl. 1.
18. Wittles B, Spann Jr. JF. Detective lipid metabolism in the failing heart. J Clin Invest 1986; 47:1787-94.
19. Wong J, Lindquist D, Daugherthy MP. Misidentification of Corynebacterium diphtheriae. Dec. 1996;34 (12): 3251-3252.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

22 Endocardite Infecciosa

Roberto Catani
Renato Korkes
Ricardo A. F. Salvadori
Enio Buffolo

"A endocardite infecciosa quase sempre resulta em morte, a menos que seja tratada. O cirurgião só entra no caso quando a profilaxia falhou, a doença tornou-se clinicamente incontrolável e há lesão reparável."

DEFINIÇÃO

Processo infeccioso da superfície endocárdica do coração, cuja lesão característica é uma vegetação composta por plaquetas, fibrina, microrganismos e células inflamatórias. Enquadra-se na síndrome das infecções cardiovasculares. Embora se associem fungos, protozoários, clamídias, riquétsias, vírus e outros microrganismos à endocardite, poucas espécies de bactérias são responsáveis pela maioria dos casos. Estreptococos e estafilococos, juntos, acometem 80 a 90% das endocardites, motivo pelo qual o capítulo foi inserido nesta parte do livro: "Doenças Causadas por Bactérias".

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

As *endotelites infecciosas*, que afetam o coração e os grandes vasos, incluem endocardites, endarterites, infecções em próteses e tromboflebites infecciosas. *Lato sensu*, embora incorretamente, alguns utilizam o termo *endocardite infecciosa* quando qualquer superfície endotelial sofre colonização, deslize que também cometeremos no texto que se segue.

DIAGNÓSTICO ANATÔMICO

As *endocardites infecciosas* ocorrem nas valvas nativas lesadas, nas valvas nativas normais, nas próteses valvares mecânicas, nas próteses valvares biológicas, nos enxertos intracardíacos e nos endocárdios parietal e mural.

As *endarterites infecciosas* atingem principalmente a aorta, os enxertos arteriais, a artéria pulmonar e seus ramos.

As *tromboflebites supurativas* acometem o endotélio venoso.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

A microbiologia aponta vários microrganismos relacionados com as endocardites, endarterites, infecções em próteses vasculares e tromboflebites.

Cocos Gram-positivos

Estreptococos e espécies relacionadas [Estreptococos viridans alfa- ou gama-hemolítico (*S. mitis – S. mitior; S. sanguis*; *S. anginosus*; *S. mutans*; *S. salivarius*)]. [Estreptococos nutricionalmente variantes (*S. defectivus*, *S. adjacens*; *S. bovis*; *S. pneumoniae*)]. [Estreptococos beta-hemolíticos (*S. pyogenes* – grupo A; *S. agalactiae* – grupo A; *S. equisimilis* – grupo C; *S. anginosus* – grupo F; *S. canis* – grupo G)]. [Enterococos (*E. faecalis* – Grupo D; *E. faecium* – Grupo D; *E. durans*; *E. solitarius*; *E. avium* – não-grupo D)]. [Outros estreptococos (*Aerococcus*; *Lactococcus*; *Pediococcus*)]. [Estafilococos e espécies relacionadas (*S. aureus* – coagulase positiva; *S. epidermidis* – coagulase negativa; *S. capitis*; *S. xylosus*; *S. salivarius*; *S. saprophyticus*; *S. warneri*; *Stomatococcus mucilaginosus*; *Micrococcus agilis*)].

Cocos Gram-negativos

[*Neisseria* (*N. gonorrhoeae*; *N. meningitidis*; *N. mucosa*; *N. flava*); *Branhamella* (*B. catarrhalis*)].

Bacilos Gram-positivos

[*Bacilus* – esporulantes (*B. cereus*; *B. subtilis*)]; [*Corynebacterium* e difteróides (*C. diphtheriae*; *C. jeikeium* – bacilo

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

J K; *C. pseudodiphtheriticum*; *C. hemolyticum*; *Erysipelothrix rhusiopathiae*; *Rothia dentocariosa*)]; *Listeria monocytogenes*.

Bacilos Gram-negativos

[*Pseudomonas* (*P. aeruginosa*; *P. cepacia*); Enterobacteriáceas (Fermentador de lactose*: E. coli*; *Klebsiella, Enterobacter*; *não-fermentadores de lactose*: *Salmonella, Proteus*; fermentadores lentos da lactose: *Serratia*); *Legionella pneumophila*; *Campylobacter fetus*; *Pasteurella* (*P. multocida*; *P. gallinarium*; *P. dagmatis*); *Yersinia* (*Y. enterocolitica*)].

Cocobacilos Gram-negativos

Grupo "HACEK" [*Haemophilus* (*H. influenzae*; *H. parainfluenzae*; *H. aphrophilus*; *H. paraphrophilus*); *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Cardiobacterium hominis*; *Eikenella corrodens*; *Kingella kingae*]. *Bordetella bronchiseptica. Acinetobacter* (*Mima-Herellea grupo*). *Brucella*. *Bartonella*.

Bactérias Anaeróbicas

[*Peptococcus* – cocos Gram-positivos; *Veillonella* – cocos Gram-negativos; *Clostridium perfringens*; *Clostridium bifermentans*; *Clostridium septicum*; *Propionibacterium acnes*; *Lactobacilus*; Bacteróides: (*B. fragilis*, *B. oralis* – bacilos Gram-negativos); *Fusobacterium necrophorum*].

Bactérias Filamentosas, Gram-positivas, Parasitas Intracelulares

Micobactérias (*M. tuberculosis; M. chelonei; M. fortuitum; M. gordonae*); *Nocardia asteroides* – ácido rápido; *Actinomyces israelii* – anaeróbica).

Organismos Não-bacterianos, Gram-negativos, Cocobacilos Intracelulares

[*Coxiella burnetii* – febre Q; *Chlamydia* (*C. psittaci*; *C. trachomatis*)].

Organismos Fúngicos

[*Acremonium* (*Cephalosporium*); *Arnium leporinum*; *Aspergillus spp*.; *Blastomyces dermatitidis*; *Blastoschizomyces capitatus*; *Candida spp*.; *Chromosporium spp*.; *Chrysosporium spp*.; *Coccidioides immitis*; *Coprinus spp*.; *Curvularia geniculata*; *Cryptococcus neoformans*; *Exophiala castellanii*; *Fusarium spp*.; *Hansenula anomalia*; *Histoplasma capsulatum; Lecycthophora spp*.; *Mucor spp*; *Paecilomyces spp*.; *Penicillium spp*.; *Petrillium spp*; *Phycomycetes*; *Rhodotorula*; *Saccharomyces cerevisiae*; *Scedosporium spp.* (*Pseudallescheria boydii*); *Scopulariopsis brevicaulis*; *Torulopsis glabrata*; *Trichosporon beigelii*; *Wangiella dermatitidis*].

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a etiologia, a evolução clínica e o prognóstico, as endocardites têm sido classificadas em *agudas* ou *subagudas*. As agudas originam-se de micróbios mais agressivos, que danificam intensamente as estruturas cardíacas, cursam de forma rápida, com sintomas exuberantes, costumam apresentar focos embólicos sépticos metastáticos e, se não tratadas, evoluem para a morte em dias ou semanas. As subagudas geralmente ocorrem por germes menos virulentos, demoram semanas ou meses para causar danos às estruturas cardíacas, seu início insidioso simula outras doenças infecciosas, a evolução é arrastada e focos embólicos infecciosos são raros. Há que se destacar que doença originalmente aguda pode ser convertida para subaguda com tratamento adequado, e a subaguda pode, subitamente, tornar-se ameaçadora à vida quando desenvolve complicações graves.

Diz-se que a infecção é *primária* quando tem seu início no sistema cardiovascular, e *secundária* quando a lesão intravascular é metastática de foco infeccioso manifestado em outro sistema, o qual mantém fonte de bacteremia.

MECANISMOS DE CONTÁGIO

As bactérias das infecções cardiovasculares derivam da microbiota humana normal dos tecidos, residente, a qual ultrapassa em dez vezes o número de células próprias do hospedeiro algumas semanas após o nascimento, vivendo em harmonia com o indivíduo saudável e protegendo-o da invasão de patógenos, ou dos microrganismos da microbiótica transitória, que podem colonizar o ser humano por horas ou semanas, mas não se estabelecem permanentemente; fazem parte do habitat natural nas várias topografias do corpo, atuando como barreira antiinfecciosa até que procedimentos invasivos, doenças ou traumas rompam a integridade tegumentar, introduzindo-as na corrente sangüínea (bacteremia). Estas aderem em locais ecologicamente não adaptados, propiciando sua proliferação, colonização e o processo infeccioso.

Principais Portas de Entrada e os Microrganismos Mais Freqüentes

Orofaringe

Possui intensa densidade microbiana, à semelhança da encontrada no intestino grosso. Predominam as várias espécies de estreptococos, principalmente, os viridans (*S. milleri*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. sobrinus* e *S. mitior*), a qual representa 40 a 60% das endocardites estreptocócicas.

Vias Aéreas Superiores

São colonizadas até a cartilagem cricóide (*S. aureus* e *S. epidermidis*). Inalações propiciam endocardite pelas espécies de *Coxiella* e de *Chlamydia.*

Trato Gastrintestinal

Os principais patógenos são os estreptococos do grupo D (*S. bovis*, 17% das endocardites estreptocócicas, e os enterococos, 8%). Aqui se encontra a mais numerosa população de germes do corpo humano, embora alguns raramente se relacionem à endocardite (*E. coli*, *Klebsiella spp*,

Enterobacter spp, *Proteus spp*, *Shigella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, colonizando 3 a 11% de pessoas sadias e *Candida albicans*, encontrada em 15 a 30% das pessoas).

Trato Geniturinário

O trato urinário é normalmente estéril, exceto na extremidade distal da uretra [*S. epidermidis*, difteróides, *S. viridans*, enterococos (*E. faecalis* e *E. faecium*), várias espécies de fungos e até *Neisseria gonorrhoeae*, assintomática em 80% das mulheres e 20% dos homens].

Pele

A flora permanente coloniza principalmente glândulas sebáceas e folículos pilosos. Recém-nascido: *S. epidermidis, Candida sp* e estreptococos do grupo B. Adultos: estafilococos coagulase-negativos, que, apesar da baixa virulência, causam endocardite por colonizarem próteses e cateteres (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. warnei*, *S. cohnii*, *S. simulans* e *S. saprophyticus*). Cocos Gram-positivos (*S. aureus*, encontrado em 20% das pessoas, sendo maior a incidência nos profissionais da saúde, e enterococos). Bacilos Gram-negativos (*Acinetobacter sp*, 25% da população, e *Pseudomonas sp*, principalmente em hospitalizados). Fungos (*Candida sp*).

EPIDEMIOLOGIA

Os padrões epidemiológicos da endocardite infecciosa vêm se alterando nas últimas décadas. Antes da penicilina, o *Streptococcus viridans* (70 a 80%) e a *Neisseria gonorrhoeae* (10 a 25%) predominavam nas endocardites, a idade média de início era 35 anos e a mortalidade, 99%. Atualmente, com o advento da antibioticoterapia, da cirurgia cardíaca e do uso de drogas ilícitas intravenosas, outros agentes etiológicos pertencentes à microbiótica transitória (oportunista), mais virulenta e destrutiva, têm sido responsáveis por esta doença, há aumento da endocardite no sistema de saúde (10 a 15%), idosos com válvulas bicúspides rígidas e calcificadas elevaram a idade média de início para 55 anos e a mortalidade caiu para 5% com tratamento adequado. O uso de cateteres de artéria pulmonar (Swan-Ganz), que atravessam as valvas e permanecem dentro do coração, oferecem um risco adicional por permitirem a penetração de microrganismos na corrente sangüínea e provocarem lesão endocárdica direta. Dentre os pacientes que adquirem endocardite na comunidade (85 a 90% dos casos), muitos são drogadictos (25%) e outros apresentam algum tipo de imunossupressão (12%).

Prevalência

A incidência na população geral varia entre um e seis casos /100.000 habitantes/ano, elevando-se para 50 a 2.400 casos/100.000 portadores de cardiopatias/ano e ocorrem entre 50 e 100 pessoas/100.000 admissões hospitalares nos países desenvolvidos, excluindo-se as endocardites pós-operatórias. Os homens são afetados duas vezes mais que as mulheres. Os casos pediátricos também aumentaram nas últimas décadas, de 55 para 78 casos/100.000 internações. Os usuários de drogas intravenosas apresentam incidência anual de 2 a 5% de endocardite, acima da estimativa anual de risco para os portadores de próteses ou valvopatia reumática. A endocardite protética valvar ocorre entre 1 e 4% dos pacientes com prótese, desenvolvendo-se entre 1,4 e 3,1% durante o primeiro ano subseqüente à colocação da prótese e em 0,5% ao ano, ou menos, a partir de então, com seu maior risco ao redor do 15º dia após a substituição valvar (45/100.000 pacientes/dia). Após 150 dias, o risco diminui (1/100.000 pacientes/dia), sendo o risco cumulativo de 3% em cinco anos e 5% em dez anos. A incidência é mais elevada nas próteses valvares na posição aórtica do que na mitral. O índice de infecção em enxertos aórticos varia de 0,7 a 2,6% e, em marca-passos, é superior a 6%.

Fatores Epidemiológicos de Risco de Bacteremia e Endocardite

Mastigar, mascar, ranger, escovar os dentes com cáries e gengivites, usar aparelhos para irrigação oral, usar fio dental não encerado e extrair dentes são, provavelmente, as maiores causas de bacteremia. Estima-se que haja bacteremia diária de estreptococos *viridans*, permanecendo no sangue por 15 a 20 minutos, daí sua alta prevalência.

Estimativa de Bacteremia (Hemocultura Positiva)

Procedimentos odontológicos, 12 a 88%, dependendo, em parte, de gengivite ou cárie, da duração, extensão e tipo da ação oral; aborto por sucção, 85%; ressecção transuretral da próstata, associada com infecção urinária 58%, e sem, 11%; tonsiloadenoidectomia, 33%; broncoscopia rígida, 15%; biópsia hepática, 3 a 14%; colonoscopia e enema baritado, 3 a 10%; gastroscopia fibroscópica e ecocardiografia transesofagiana, 4 a 8%; sondagem vesical, 8%, e parto normal, 1 a 5%.

Fatores de Risco de Bacteremia para Germes Específicos

Estafilococos coagulase-negativos: emulsões lipídicas intravenosas (OR = 5,8), acesso venoso central (OR = 3,5) e procedimentos invasivos.

Enterococos: uso de cefalosporinas (OR = 4,8), uso de vancomicina ou drogas para anaeróbios, uso de mais de cinco antimicrobianos, antibioticoterapia prévia e colonização gastrintestinal.

Cândida: hemodiálise (OR = 18,1), antibioticoterapia prévia (OR = 12,5), colonização por Cândida (OR = 10,4) e bacteremia prévia.

Influência do Desenvolvimento Socioeconômico no Tipo de Infecção Cardiovascular Encontrada

A endocardite infecciosa não atinge apenas valvas cardíacas previamente alteradas, atinge também valvas nativas íntegras, normais. Nos países em desenvolvimento, com controle mais restrito das moléstias infecciosas, há predomínio relativo de endocardite nas valvas nativas e o

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 22.1
Freqüência Aproximada de Diferentes Infecções Cardiovasculares Conforme Situação Socioeconômica

% Local das Infecções	*Países Subdesenvolvidos*	*Países Desenvolvidos*
Valva nativa normal	40	10
Valva nativa alterada	30	10
Próteses valvares	15	20
Cardiopatias congênitas	10	30
Prolapso da valva mitral	5	30

Dados aproximados e provenientes de múltiplas fontes.

reumatismo é a principal causa de lesão valvar. Nos países desenvolvidos, a endocardite valvar nativa representa 1/5 dos casos, e as alterações encontradas são: cicatriz de endocardite tratada (22 a 28%); degeneração mixomatosa (10 a 14%); valva aórtica bicúspide fibrosada ou calcificada (7%); reumatismo (4 a 7%) e valva nativa normal (50%). Nesses países, há predomínio relativo das cardiopatias congênitas e do prolapso da valva mitral incompetente, o que se atribui ao aumento da sobrevivência das crianças com cardiopatias cianóticas; melhoria da técnica operatória e utilização de materiais protéticos sintéticos ou biológicos (próteses, condutos, enxertos etc.); permanência prolongada de cateteres venosos e uso de drogas ilícitas por crianças maiores e adolescentes (Tabela 22.1).

Freqüência Aproximada das Principais Lesões Cardiovasculares Preexistentes Conforme Idade e Hábito em Pacientes com Endocardite Infecciosa

A idade de ocorrência da infecção e o hábito alteram a freqüência relativa das lesões cardíacas preexistentes. Até a idade de 15 anos predominam as cardiopatias congênitas, aumentando, a partir de então, a incidência em valvas alteradas e próteses, exceto nos drogadictos, onde os corações normais são o principal alvo (Tabela 22.2).

Estratificação do Risco Conforme Lesões Cardiovasculares Preexistentes

Alto risco: dispositivos protéticos (próteses valvares, condutos, retalhos...); endocardite infecciosa prévia; cardiopatias congênitas cianóticas e derivações sistêmico-pulmonares.

Moderado risco: disfunções valvares adquiridas; miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; prolapso de valva mitral com regurgitação, espessamento ou displasia; e outras cardiopatias congênitas estruturais, como valva aórtica bicúspide, coartação aórtica, comunicação interventricular e persistência do canal arterial.

Baixo risco: comunicação interatrial tipo *ostium secundum*; cardiopatias corrigidas cirurgicamente e sem lesão residual após seis meses, inclusive revascularização miocárdica; prolapso de valva mitral competente, sem espessamento; sopros funcionais; doença de Kawasaki sem disfunção valvar e portadores de marca-passos ou desfibriladores implantados, endocárdicos ou epicárdicos.

Tabela 22.2
Freqüência Aproximada das Principais Lesões Cardíacas Preexistentes conforme Idade e Hábito em Pacientes com Endocardite Infecciosa

%	*Crianças*		*Adultos*		*Drogadictos*
	< 2 anos	*2-15 anos*	*15-50 anos*	*> 50 anos*	
Nenhuma cardiopatia	50-70	10-15	10-20	10	50-60
Cardiopatia congênita	30-50	70-80	20-30	10-20	10
Cardiopatia reumática	Raro	10-20	30-40	20-30	10
Cardiopatia degenerativa	0	0	Raro	10- 0	Raro
Cirurgia cardíaca prévia	5	10-15	10-20	10-20	10-20
Endocardite prévia	Raro	5	5	5-10	10
Prolapso da valva mitral	Raro	Raro	30	30	10-20

Dados aproximados e provenientes de múltiplas fontes.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 22.3
Freqüência Aproximada de Localização Anatômica de Lesões em Diversos Tipos de Endocardite

% Localização	*E. aguda*	*E. subaguda*	*Drogadictos*	*Próteses*
Valva aórtica	21	20	15	75
Valva mitral	32	41	10	23
Mitroaórtica	18	27	10	Raro
Valva tricúspide	18	2	54	Raro
Valva pulmonar	Raro	Raro	Raro	Raro
Valvas bilaterais	6	Raro	6	Raro
Congênitos	5	10	5	2

E = endocardite.
Dados aproximados e provenientes de múltiplas fontes.

Freqüência das Lesões Anatomopatológicas em Diversas Situações Clínicas

A freqüência de endocardite infecciosa em ordem decrescente nas valvas nativas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar pode ser atribuída ao estresse mecânico, pois se correlaciona com o impacto de pressão sobre as mesmas. A virulência do patógeno envolvido e a porta de entrada justificam a alta incidência de lesão valvar tricúspide nos viciados em drogas intravenosas. Já nas próteses, a aórtica é mais atingida do que a mitral (Tabela 22.3).

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E MICRORGANISMOS RELACIONADOS MAIS FREQÜENTES

Subaguda: estreptococos alfa-hemolíticos, *S. epidermidis*, enterococos e fungos.

Aguda: *S. aureus*, estreptococos grupo A, B, G, *S. epidermidis*, bacilos Gram-negativos, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* e *L. monocytogenes*.

Freqüência dos Microrganismos que Causam Formas Clínicas Importantes de Endocardite

Os estreptococos ainda são os grandes vilões nas endocardites adquiridas na comunidade, preferindo valvas lesadas. Aos estafilococos cabe papel importante nas endocardites adquiridas no sistema de saúde, nas próteses recém-implantadas e nos drogadictos, não importando se há lesão prévia. Neste último grupo, ocorrem infecções polimicrobianas em 5% dos casos, o que corresponde a 70% das endocardites polimicrobianas, e o *S. aureus* ataca a valva tricúspide em quase 100% das vezes, podendo envolver o lado esquerdo do coração (23%) (Tabela 22.4). Na endocardite adquirida no hospital, uma fonte bem definida de infecção está presente em 97% dos casos, em metade dos quais há um dispositivo intravenoso envolvido (cateteres centrais ou periféricos, estudos angiográficos, fios de marca-passo...) e, na outra metade, outros procedimentos invasivos (sondagem nasoenteral, sondagem vesical...).

Nos casos assistidos no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), os patógenos isolados foram: *S. aureus*, 30%; *S. viridans*, 28%; Gram-negativos, 25%; *S. epidermidis*, 16% e enterococos, 1%. Alguns pacientes tiveram infecção por mais de uma bactéria.

Fatores de Risco de Endocardite Fúngica

Cirurgia cardíaca (37 a 73%), valvas cardíacas anormais (25 a 75%), terapia antibiótica e hiperalimentação (41 a 68%), uso de drogas intravenosas (18 a 46%), cateteres vasculares (12 a 77%), imunossupressão (0 a 55%), endocardite bacteriana concomitante (12 a 19%) e nenhum (12%).

Fatores de Risco de Endocardite nas Valvas Direitas

Adictos a drogas intravenosas, cateteres venosos centrais, eletrodos intracardíacos de marca-passo definitivo, portadores de cardiopatias congênitas com fluxo esquerda-direita, manipulações ginecológicas infectadas e neoplasias de cólon.

Fatores de Risco de Endocardite em Marca-passo

Diabetes mellitus, uso de corticosteróides, malignidade, colocação aguda do eletrodo e hematoma pós-operatório.

Fatores de Risco de Endocardite no Implante de Prótese Valvar

Raça negra, sexo masculino, troca valvar aórtica, trocas multivalvares, viciados em drogas e tempo prolongado de circulação extracorpórea.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 22.4
Freqüência Aproximada dos Diversos Microrganismos Produzindo Endocardite Infecciosa

% Microrganismo	Valva Nativa		Prótese Valvar			Drogadictos	
	Comunitária	Nosocomial	< 2 M	2 – 12 M	> 12 M	Lado Direito	Lado Esquerdo
Estreptococos	60	23	10	30	43	7	39
S. viridans	35	4	5	18	30	3	10
S. bovis	15	3	5	2	3	2	5
S. faecalis	10	16	Raro	10	10	2	24
Estafilococos	25	65	50	44	35	87	23
S. aureus	23	55	20	12	10	87	23
S. epidermidis	2	10	30	32	25	Raro	Raro
Difteróides	1	Raro	8	1	2	Raro	Raro
Bacilos Gram(-)	5	5	17	5	10	5	13
Fungos	1	4	10	12	5	Raro	12
Outros ou Cultura(-)	8	3	5	8	5	1	13

M = meses. Dados aproximados e provenientes de múltiplas fontes.

Fatores de Risco de Endocardite em Crianças

Roer unhas, espremer acnes, mordeduras de insetos e animais, queimaduras graves, osteomielite, asma, bronquite, infecção do trato urinário, otite média, tromboflebite, pneumonia, pansinusite, diarréia, dermatite, circuncisão e febre reumática aguda.

SITUAÇÕES CLÍNICAS DE RISCO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA

Neutropenia por diminuição da função opsofagocitária dos leucócitos polimorfonucleares e diminuição da função imunológica antibacteriana do hospedeiro.

Insuficiência renal crônica em programa de diálise, tanto pelo maior risco de bacteremia recorrente, a partir da manipulação do cateter de diálise peritoneal ou de hemodiálise, quanto por imunossupressão conseqüente da depressão da função das células T.

Outras situações que diminuem a capacidade de eliminação dos microrganismos a partir da corrente sangüínea: deficiência da imunidade humoral, hemopatias não-malignas, colagenoses, doenças neoplásicas, *diabetes mellitus*, grande cirurgia, desvios arteriovenosos iatrogênicos, cirrose, obstrução do colédoco, hepatite viral crônica, alcoolismo, viciados em drogas ilícitas, queimaduras graves, corticoterapia prolongada, quimioterapia, radioterapia, abscessos periféricos, perfuração intestinal, idade avançada e sexo masculino.

AÇÕES SOCIAIS CORRELATAS

Associações freqüentes de lesões e agentes etiológicos que devem ser pesquisadas nas endocardites: cáries ou gengivites e *Streptococcus viridans*; lesões do trato intestinal baixo, como pólipos e câncer dos cólons e *S. bovis*; infecções geniturinárias em mulheres férteis ou idosos prostáticos e *E. faecalis* ou *E. faecium*; pneumonia, meningite e alcoolismo (síndrome da Áustria) e *S. pneumoniae* e corticoterapia, ou antibioticoterapia prolongada e fungos.

CUIDADOS PREVENTIVOS

A prevenção é preferível ao tratamento. Muito importantes são: higiene dentária e gengival diária; prevenção da doença periodôntica; cautela com alimentos indutores da cárie; escovação cuidadosa com escova de cerda macia, duas vezes ao dia; limpeza com fio dental; remoção da placa dentária pelo dentista; fluorização da água de beber; desgerminação gengival regular e durante procedimentos dentários; evitar dispositivos de irrigação; evitar espremer e manipular acnes e pústulas cutâneas; evitar roer unhas; etc.

A microbiótica transitória cutânea, oriunda do meio exterior, contamina a pele por adsorção e é facilmente removida com água e sabão. Até duas horas após o banho, há aumento temporário do número de bactérias residentes na pele, por liberação das glândulas sebáceas e dos folículos pilosos, ficando aderidas aos receptores celulares. Sua remoção se dá pela descamação; portanto, deambulação, retirada e agitação das roupas do paciente na sala cirúrgica ajudam na disseminação ambiental. A assepsia cutânea se faz necessária antes da operação.

A falta de higiene nas mãos, anéis, unhas compridas e pêlos facilitam a sujidade, o crescimento bacteriano e a infecção cruzada nosocomial.

A utilização de filtros nos sistemas de ventilação, fluxo de ar laminar e monitorização de enfermarias de doen-

tes terminais e imunodeprimidos diminui a incidência de endocardite por fungos.

As lesões endoteliais, oriundas do trauma de jato de alta velocidade, são o nicho para a nidação das bactérias e o desenvolvimento da endocardite infecciosa. Portanto, os defeitos congênitos que produzem esse jato, mesmo que hemodinamicamente pouco significativos, devem ser corrigidos para profilaxia da infecção (canal arterial persistente, estenose subaórtica membranosa etc.).

PROFILAXIA

Recomenda-se antibioticoterapia profilática (classe I de recomendação da Associação Americana do Coração) nos portadores de alto e moderado risco para endocardite, os quais deverão se submeter a intervenções que provoquem bacteremia (veja Epidemiologia). A escolha do antibiótico é orientada conforme o *germe preferencial*, *via de administração*, *alergia medicamentosa* e a *porta de entrada*:

Via oral; via esofágica e vias aéreas superiores (visam-se aos estreptococos *viridans*): amoxicilina, via oral. Alérgicos: eritromicina ou clindamicina. Inaptos a via oral: ampicilina intramuscular ou intravenosa. Alérgicos: clindamicina ou cefazolina.

Trato gastrintestinal; geniturinário e pacientes de alto risco (visam-se aos enterococos e outros Gram-negativos): ampicilina + gentamicina, intramuscular ou intravenosa. Associar amoxicilina, via oral, somente após. Alérgicos às penicilinas: *a. alto risco*: vancomicina, intravenosa, em 60 minutos, dispensando-se segunda dose; *b. gastrintestinal e geniturinário*: vancomicina + gentamicina, intravenosa. Alternativa para baixo risco: amoxicilina, via oral.

Pacientes recebendo penicilinas profiláticas de febre reumática: associar eritromicina ou os esquemas citados.

Doses preconizadas: amoxicilina: 50 mg/kg até 3 g; ampicilina: 50 mg/kg até 2 g; cefazolina: 25 mg/kg até 1 g; clindamicina: 10 mg/kg até 300 mg; eritromicina: 20 mg/kg até 800 mg (etilsuccinato) ou 1 g (estearato); gentamicina: 2 mg/kg, criança e 1,5 mg/kg, adulto, até 80 mg e vancomicina: 20 mg/kg até 1 g.

Intervalo: via oral, ingerir uma hora antes das intervenções e repetir metade da dose seis horas após. Nas vias intramuscular ou intravenosa, 30 minutos antes, e metade da dose oito horas depois.

Cirurgia cardíaca (visam-se aos *S. epidermidis* e *S. aureus*): cefazolina 2 g, intravenosa, oito em oito horas, seis a oito doses, começando no início da anestesia.

Contra-indica-se (classe III) o uso profilático de antibióticos nos portadores de baixo risco e nos procedimentos que mobilizam menos bactérias: queda da primeira dentição; ajuste de prótese bucal; anestesia local; timpanostomia; intubação traqueal; broncoscopia com fibroscópio; biópsia traqueobrônquica; cateterismo cardíaco; endoscopia do aparelho digestivo, com ou sem biópsia; parto cesariano; procedimentos geniturinários, na ausência de infecção. Avalia-se que, nestes casos, a mortalidade da reação anafilática à penicilina (15 óbitos/10 milhões de tratamentos parenterais e nove óbitos/100 milhões de tratamentos orais) seja maior do que o risco da endocardite.

Embasados nos números médios da literatura para aqueles com endocardite subaguda onde só se identificaram 20% de procedimentos médicos prévios que provocam bacteremia, 50% com cardiopatia reconhecida e 60 a 65% devidos a infecções estreptocócicas, estima-se que 7% dos casos podem ser prevenidos. Reconhece-se que um número significativo de pacientes continuará desenvolvendo endocardite, mas a extraordinária morbidade e mortalidade dos contaminados justifica os esforços de prevenção de apenas alguns casos.

PATOGENIA

Para haver endocardite bacteriana, isto é, invasão, proliferação microbiana no endocárdio e infecção, é preciso haver bacteremia repetitiva, aderência da bactéria no endotélio ou tecidos adjacentes e condições apropriadas de multiplicação e colonização. Vários são os mecanismos de contágio, os fatores epidemiológicos e os de risco de bacteremia, como já descrevemos. Uma vez na corrente sangüínea, a bactéria se fixa na parede endotelial através de três mecanismos principais: 1. aderindo a trombo formado no endotélio lesado; 2. aderindo a plaqueta circulante, que por sua vez se liga a outra plaqueta no trombo em formação; 3. aderindo diretamente ao endotélio íntegro.

Endocardite Infecciosa em Valvas Nativas Previamente Lesadas

Microrganismos de baixa virulência só se estabelecem se houver valva previamente anormal (doença reumática, calcificação, degeneração mixomatosa, prolapso da valva mitral, lesões de jato com exposição do colágeno) levando a *endocardite infecciosa subaguda*. O endotélio lesado libera o fator tecidual que estimula a cascata da coagulação, formando no local trombo asséptico (*endocardite trombótica não-infectada*) que servirá de local de aderência bacteriana durante bacteremia transitória. Reagindo à agressão, plaquetas, fibroblastos e células endoteliais secretam a fibronectina, proteína capaz de ligar simultaneamente estes elementos às bactérias. A fibronectina e outras proteínas (fibrinogênio-fibrina, laminina, colágeno, fator agregante, elastina etc.) são os receptores do hospedeiro que fornecem substrato para colonização de microrganismos circulantes, os quais se aderem ao trombo e às proteínas do tecido lesado graças a adesinas (estruturas de sua superfície que medeiam a ligação à fibronectina de uma célula). As bactérias aderidas são recobertas por fibrina e plaquetas, o que impede a chegada de neutrófilos, imunoglobulinas e complemento, resistindo à atividade bactericida do soro e dos peptídeos microbicidas, tornando metabolicamente inativos e resistentes aos agentes antimicrobianos mais de 90% dos microrganismos das vegetações. As bactérias exercem, a seguir, atividade pró-coagulante ou estimulam os tecidos a produzirem pró-coagulantes, que propiciam o depósito de novas plaquetas e fibrina, aumentando o tamanho da vegetação. Aprisionadas no interior da vegetação e protegidas da atividade fagocítica e bactericida dos leucócitos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos, proliferam-se formando microcolônias densas (vegetação infecciosa com "sepultamento" de germes).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Em outra situação, as bactérias, na presença de anticorpos aglutinantes (as aglutininas, que produzem um inóculo grande nos microrganismos induzindo sua multiplicação), se ligam às *plaquetas circulantes* ativando-as e permitindo suas adesões e agregações a outras plaquetas e fibrina na região lesada. As integrinas GPIIb/IIIa servem como receptores celulares. Portanto, a bacteremia só resulta em endocardite se houver interação entre as bactérias, a resposta hemostática e o endotélio vascular. Em suma, a bactéria tem que possuir propriedade de se aderir ao trombo mural (a exemplo dos *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* e ao contrário da *E. coli*, *Klebsiela sp*. e outros Gram-negativos), e há que haver predisposição do hospedeiro (queda da resistência imunológica, vasculite, lesão endotelial com trombo de fibrina, hipercoagulabilidade, corpo estranho etc.) para haver colonização.

Sem tratamento, a evolução é para o óbito, que ocorre por: insuficiência cardíaca; embolias de vegetações em órgãos vitais; choque séptico e/ou falência de múltiplos órgãos. Se os antibióticos aniquilarem os patógenos, uma legião de macrófagos os digere, bem como os restos celulares da vegetação e fibroblastos formam novo colágeno, completando a cicatrização. Não há indução de imunidade protetora específica, e o tecido cicatrizado fica predisposto à recidiva da infecção, para sempre.

Endocardite Infecciosa em Valvas Nativas Normais

Esporadicamente, as plaquetas podem aderir em valvas normais, se estabilizarem pelo depósito de fibrina, formando, com o crescimento, vegetações assépticas (*endocardite trombótica não-infectada*), iniciando o ciclo já descrito para endocardite subaguda. O endotélio normal é resistente à infecção pela maioria das bactérias, mas a *endocardite infecciosa aguda* pode ocorrer em valvas previamente normais, já que os microrganismos envolvidos são de alta virulência e com capacidade de se *aderirem diretamente ao endotélio íntegro* ou aos tecidos subendoteliais expostos. Nos casos não tratados, o trombo contém fibrina, plaquetas, leucócitos polimorfonucleares e grande número de bactérias que acarretam uma rápida evolução da doença para a necrose tecidual (endocardite ulcerativa) e destruição dos tecidos das válvulas, cordoalhas, septo, sistema de condução, etc. Disseminações são freqüentes de trombos sépticos, com focos de infecções metastáticas e infartos teciduais. Diferentemente da endocardite subaguda, o aspecto histológico não evidencia sinais de cicatrização, com a presença de fibroblastos e sinais de organização.

Endocardite em Usuários de Drogas Ilícitas

Desconhece-se a patogenia da endocardite em usuários de drogas e o porquê de a valva tricúspide ser mais afetada do que a pulmonar. Infere-se que o material injetado junto com a droga traumatiza o endotélio iniciando o processo de trombogênese. Neste aspecto, a cocaína é mais lesiva do que a heroína. O fato de a heroína ser fervida para ser dissolvida lhe confere alguma proteção contra infecção.

Endocardite e Endarterite Infecciosa nas Cardiopatias Congênitas

O processo inflamatório-infeccioso que ocorre no endotélio da aorta, da artéria pulmonar, de fístulas artério-venosas ou artério-arteriais é denominado endarterite infecciosa.

Em doenças como coartação aórtica, persistência do canal arterial, comunicação interventricular e desvios sistêmico-pulmonares, uma fonte de alta pressão impulsiona o sangue através de um orifício estreito para uma câmara de baixa pressão. A elevada velocidade da corrente imediatamente além do orifício está associada a uma queda acentuada na pressão lateral, reduzindo a pressão de perfusão da íntima, propiciando isquemia e lesão endotelial neste segmento do vaso. O trauma do jato também pode provocar lesão. No modelo de Venturi, de fonte de alta pressão, notamos um aerossol de bactérias para a câmara de baixa pressão. A formação de trombo estéril na parede desnuda e o *spray* de bactérias fornecem o substrato para o processo infeccioso. O jato regurgitante na insuficiência aórtica e na insuficiência mitral explicam os locais das vegetações nestas doenças.

Infecções em Materiais Protéticos

A *endocardite protética precoce* ocorre por contaminação no período perioperatório; quase sempre no intra-operatório, por agentes endógenos (da pele próxima ao campo operatório, infecção da valva nativa, infecções a distância) ou exógenos (da sala cirúrgica, equipe médica, sistema de ventilação, circuito de circulação extracorpórea...), mas pode iniciar-se no pré-operatório com a colonização dos biomateriais que serão implantados por bactérias presentes nas soluções conservantes. A fixação primária do *S. epidermidis* na superfície da prótese se faz por interação entre locais de hidrofobicidade variável, forças eletromagnéticas e irregularidades na superfície; mediado pela aderência entre a adenosina capsular bacteriana e proteínas, do hospedeiro, absorvidas no material protético (fibronectina, fibrinogênio, laminina, vibronectina e trombospondina), auxiliado por plaquetas ativadas. A superfície celular do *S. epidermidis* contém o ácido lipoteicóico, que parece ligar-se à fibronectina e, daí, à superfície do enxerto. Uma vez na prótese, produz um muco viscoso que promove agregação das bactérias entre si e com o material protético, estabilizando a associação célula-célula e célula-superfície. Células-filhas soltas ficam livres para repetir a colonização. O muco viscoso, constituído de um polissacarídeo extracelular complexo, forma um biofilme espesso (140 µm), como um cimento, que envolve a colônia, atuando como barreira física, dificultando a ação dos antibióticos, a fagocitose, a blastogênese de linfócitos e a produção de imunoglobulinas. Infecções que ocorrem em até um ano após o implante ainda podem ser consideradas como hospitalares. A resistência aos antibióticos administrados durante a operação resulta em mortalidade elevada. A contaminação no período pós-operatório imediato tem como fontes cateteres intravenosos, linha arterial, cateter uretral, fios de marca-passo ou tubo endotraqueal.

A *endocardite protética tardia* ocorre geralmente por episódios de bacteremia secundários às fontes endógenas

(manipulação do trato geniturinário, trato gastrintestinal ou dentário) ou exógenas, com etiologia semelhante à adquirida na comunidade.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PATOLOGIA

São apresentadas seguir as lesões características da endocardite em cada órgão ou sistema

Coração: as vegetações estão presentes em todas as endocardites, variando na cor (róseas, avermelhadas, esbranquiçadas, amarronzadas, amareladas ou esverdeadas, quando recentes, tornando-se acinzentadas quando curadas); na forma (nodular, semelhante a couve-flor ou como aglomerados de avelãs); na implantação (séssil ou pedunculada); no tamanho (menores do que um milímetro, até grandes o suficiente para obstruírem orifícios valvares); no conteúdo (podem conter bactérias, fungos e glóbulos brancos) e no local (sendo mais freqüentes nas válvulas e menos no endocárdio dos ventrículos ou átrios). Alguns agentes infecciosos, caracteristicamente, causam grandes vegetações: fungos, *S. agalactiae*, estreptococos nutricionalmente variantes e bacilos do grupo HACEK, especialmente o *H. parainfluenzae*. As vegetações crescem preferencialmente em locais onde há baixa pressão e baixo fluxo, protegidas do seu arrasto para a circulação, e onde há gradiente pressórico. Sua apresentação clássica é na linha de fechamento das válvulas. Escolhem, também, a lesão endotelial de jato, situada no lado atrial ou na parede atrial oposta, na insuficiência mitral (área de fibrose denominada placa de McCallum); na face ventricular ou na válvula anterior e músculo papilar da mitral, na insuficiência aórtica; na septal da tricúspide, na comunicação interventricular; na parte a jusante da aorta, na coartação aórtica... As feridas do endotélio nas lesões de jato das cardiopatias congênitas também facilitam a implantação das vegetações na artéria pulmonar, na persistência do canal arterial e anastomoses sistêmico-pulmonares; na válvula aórtica, na estenose subaórtica anular etc. A favor da importância do gradiente pressórico na gênese há a constatação de que pacientes portadores de estenose mitral pura, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca têm risco muito baixo de desenvolverem endocardite. Alternativamente, a lesão endotelial pode ser iatrogênica, produzida por cateteres venosos intracardíacos, fios de marca-passo e cicatrizes de cirurgia. Na forma aguda, patógenos mais virulentos determinam na base de implantação da vegetação um processo inflamatório leucocitário intenso que pode lesar de forma variada as válvulas cardíacas, desde distorção da válvula, pequenas perfurações e vegetações, até perdas importantes de substância, rupturas ou desinserções das válvulas ou tecidos protéticos, destruições comissurais, rupturas de cordoalhas tendíneas e papilares, formações de aneurismas valvares, prolapsos, abscessos no anel que se espraiam nos tecidos vizinhos, cavidades necróticas e perfurações. A extensão da infecção no sistema de condução resulta em graus variados de bloqueio atrioventricular. Foram descritos pericardites purulentas, aneurismas infecciosos da aorta, fístulas sistêmico-pulmonares, comunicações intracardíacas e rupturas ventriculares. As complicações atingem mais a valva aórtica do que a mitral. Microembolias sépticas ocorrem em 30% dos casos e propiciam infartos do miocárdio, abscessos a distância, miocardites, cerebrites, meningites etc. Estafilococos e fungos formam grandes vegetações que podem ocluir valvas, próteses e artérias intracranianas cerebrais. A anticoagulação não evita obstrução e propicia hemorragia intracraniana. Nas próteses cardíacas mecânicas, a endocardite começa no tecido do suporte, propiciando a formação de abscessos anulares parciais ou totais, acompanhados ou não de deiscência da prótese e regurgitação paraprotética (70%). Desinserções, embora raras, podem ocorrer. A progressão do abscesso intramural (30%) complica-se com fístulas, arterite coronariana, infartos, distúrbios de condução, aneurismas infecciosos, sendo as próteses em posição aórtica mais afetadas do que as na posição mitral. Endocardites infecciosas nas próteses biológicas envolvem os tecidos biológicos determinando lacerações, perfurações e insuficiência valvar. Raramente grandes vegetações provocam obstrução.

Pericárdio: pericardites são observadas em 8% dos casos e podem ser hemorrágicas, purulentas ou serofibrinosas, ocorrendo por extensão direta da infecção ao pericárdio, oriundas de abscessos do anel aórtico; de aneurismas infecciosos do seio de Valsalva ou da aorta intrapericárdica; de embolias sépticas coronarianas ou de abscessos miocárdicos.

Artérias: são suscetíveis a vegetações, aneurismas infecciosos e rupturas, devido à oclusão séptica dos *vasa vasorum*, depósito de complexos imunes ou invasão bacteriana, danificando a parede arterial. As mais atingidas são: aorta, seio de Valsalva, coronárias, vasos cerebrais, pulmonares e abdominais. Pequenas arteríolas podem se contaminar com embolias sépticas que obstruem suas luzes, apresentando dilatações saculares, rapidamente expansivas.

Sangue: ativação das cascatas inflamatória, da coagulação e imunológica. O aumento dos anticorpos durante a endocardite ativa, IgG, IgM, mioglobulinas e sua queda após a cura não imunizam ou evitam recidivas.

Pulmões: presença de embolias pulmonares, com ou sem infarto, principalmente nas endocardites das câmaras direitas; pneumonias, pleurizes, empiemas...

Cérebro: acidentes vasculares cerebrais embólicos (33%), cerebrites, meningites purulentas, aneurismas infecciosos, hemorragias subaracnóideas, abscessos cerebrais, infartos medulares...

Baço: infartos com necrose focal (44%), esplenomegalia devida a hiperplasia linfóide e proliferação reticuloendotelial provocada por estimulação crônica da bacteremia e imunocomplexos circulantes, presente em 80 a 90% dos casos na era pré-antibiótica, estando diretamente relacionada com a duração da doença.

Geniturinário: glomerulonefrite membranosa proliferativa difusa, por depósito de imunocomplexos (30 a 80% dos casos não tratados e 10 a 15% dos tratados), focal (48 a 88% dos casos não tratados e 15% dos tratados, podendo associar-se com a insuficiência renal e síndrome nefrótica); infartos renais (56 a 67% dos casos não tratados, ocorrendo em 10 a 15% dos casos de endocardite do lado direito); abscessos renais (raros, provenientes de organismos muito invasivos); rim “picado por pulga” (embolias com hemorragias múltiplas); necrose cortical aguda (secundária a coagulação intravascular disseminada)... Outras

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

lesões relacionadas à antibioticoterapia: necrose tubular aguda, nefrite intersticial, nefropatia tóxica...

Pele: vasculites leucocitoclásticas, por fenômenos imunológicos, nas formas subagudas, e embolias sépticas, nas formas agudas, são evidenciadas por petéquias, comuns em doença de longa duração; nódulos de Osler, nódulos subcutâneos eritematosos dolorosos, do tamanho de ervilhas, no interior da pele, sobre as pontas dos dedos das mãos, dos pés, das eminências tenares e hipotenares; lesões de Janeway, máculas avermelhadas, hemorrágicas, não-dolorosas, nas palmas das mãos e solas dos pés; hemorragias subungueais em lasca, estrias lineares vermelho-acastanhadas sob as unhas das mãos e pés, sendo mais significativas no leito proximal...

Olhos: manchas de Roth, devidas a hemorragias retinianas (5%), caracterizando-se por lesões arredondadas ou ovais nas retinas, com pequenos centros esbranquiçados. A oclusão embólica da artéria retiniana pode provocar cegueira súbita. A panoftalmite por disseminação bacteriêmica foi descrita nas doenças pneumocócica e pelo *Actinobacillus*.

Ossos e articulações: osteoartropatias hipertróficas (dedos em "baqueta de tambor", presentes em todos os casos de endocardite subaguda na era pré-antibiótica, raro na atualidade), osteomielites, artrites sépticas... Mecanismos imunológicos, provavelmente, são responsáveis por manifestações músculo-esqueléticas não-sépticas.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia depende da rapidez da instalação da doença e dos tecidos destruídos por ela.

A endocardite infecciosa pode evoluir de forma subaguda e aguda, com embolias sépticas em múltiplos órgãos (coração, cérebro, rins, pulmões...) e/ou comprometimento valvar agudo e distúrbio hemodinâmico importante, evoluindo em insuficiência cardíaca progressiva, ocorrências estas que complicam o quadro clínico e aumentam significativamente a morbimortalidade. A insuficiência cardíaca congestiva é a complicação mais freqüente da endocardite infecciosa e a principal causa de óbito, apresentando-se em 75% dos pacientes com lesão aguda valvar aórtica, 50% com lesão mitral e 19% tricúspide, e menos freqüentemente devido a grandes vegetações obstruindo valvas ou próteses; ruptura de papilares ou cordoalhas; fístula do seio aórtico ou comunicação entre câmaras cardíacas; miocardites ou abscessos miocárdicos; infarto; arritmias; piora de lesões valvares prévias; etc. A grande maioria dos usuários de drogas intravenosas com endocardite do lado direito do coração apresenta pneumonia e/ou múltiplas embolias sépticas.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas e sinais físicos gerais do processo infeccioso são inespecíficos, muito variáveis, dependentes da virulência dos microrganismos, das alterações hemodinâmicas presentes e da reserva funcional, nutricional e imunológica do hospedeiro. Assim, enquanto microrganismos Gram-positivos causam hipertermia, leucocitose e confusão mental, os Gram-negativos se apresentam com hipotermia, leucopenia e intolerância à glicose; íleo adinâmico e alterações do sensório podem não estar presentes. A ausência de febre associa-se a: idade avançada; debilitados; hemorragia maciça intracerebral ou subaracnóidea; insuficiência cardíaca; insuficiência renal; alcoolismo e antibioticoterapia em dose insuficiente. Na forma aguda, o período de incubação é menor; os sintomas começam com menos de duas semanas da infecção inicial e a febre costuma ser elevada (temperatura axilar de 39,4 a 40°C). Na forma subaguda, o diagnóstico pode demorar dois a cinco meses, há tempo para se ter baqueteamento dos dedos, esplenomegalia (70%), a febre é baixa, persistente e a temperatura axilar raras vezes excede 39,4°C.

A utilidade prática de distinção das formas agudas e subagudas é limitada pois há uma grande superposição, sobretudo com determinados organismos.

Manifestações sistêmicas gerais: febre acima de 38°C por uma semana ou mais (80 a 90%); calafrios e sudorese noturna (40 a 75%); anorexia, perda de peso e astenia (25 a 50%); mialgia (15 a 30%) e lombalgia (7 a 15%).

Manifestações cutâneas e periféricas: petéquias na pele, mucosas e conjuntivas (10 a 40%); nódulos de Osler (10 a 23%), não sendo específico de endocardite infecciosa; lesões de Janeway (20%), rara na forma aguda e em crianças, mais comuns na doença estafilocócica; hemorragias subungueais em lasca (2 a 15%); e manchas de Roth (2 a 15%).

Manifestações cardiopulmonares: sopro cardíaco (presente em 80 a 90% dos casos com endocardite do lado esquerdo e ausente na endocardite mural); novo sopro, piora na intensidade ou alteração no timbre (10 a 50%); hiperventilação, taquicardia e débito cardíaco aumentados até a falência da função miocárdica etc.

Manifestações embólicas (20 a 50%): pulmonares (CIV, PCA, anastomoses sistêmico-pulmonares, drogadictos); cerebrais (20%) (lesões à esquerda e cianóticos); renais; retinianos (5%) etc.

Manifestações neurológicas: cefaléia; alterações do estado mental, ansiedade, confusão, delírio, estupor, convulsões e coma; afasia; ataxia; distúrbios visuais; meningismo; paraplegia etc.

Manifestações osteoarticulares: artralgia (15 a 30%); baqueteamento (10 a 20%) etc.

Manifestações geniturinárias: hematúria (30 a 50%), proteinúria e insuficiência renal aguda.

Manifestações hematológicas: anemias normocrômica e normocítica (70 a 90%); leucocitose (20 a 30%); velocidade de hemossedimentação elevada (90 a 95%) etc.

Manifestações imunológicas inespecíficas: liberação de citocinas inflamatórias, interleucina-1, fator de necrose tumoral, interferon-α, com presença de imunocomplexos circulantes (65 a 100%) e diminuição do complemento sérico (5 a 40%) etc.

Na UNIFESP-EPM, a idade média dos pacientes com endocardite infecciosa foi de 34 anos e houve predominância do sexo masculino. Os sintomas e sinais encontrados foram proporcionais aos descritos na literatura: febre (87%), adinamia (58%), emagrecimento (40%), anorexia (39%), dispnéia (38%), tosse (29%), escarros hemoptóicos (8%) e outros (20%). Ao ecocardiograma transtorácico

identificou-se vegetações em 80% dos casos, havendo crescimento bacteriano em 53% das hemoculturas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tipos Especiais de Infecções Cardiovasculares

Endocardite aguda: o *S. aureus* é responsável por 50 a 70% dos casos. O período de incubação é curto e o diagnóstico é feito uma semana após o início dos sintomas, que são mais intensos e as embolias metastáticas são mais comuns do que na forma subaguda. A destruição tecidual é rápida, propiciando insuficiência valvar, abscessos, fístulas, comunicações interventriculares, arritmias... Infecções focais a distância são, também, mais freqüentes, constituindo-se de infecções primárias ou secundárias.

Infecções por fungos: representam 2 a 4% dos agentes etiológicos das endocardites. As espécies *Candida* e *Aspergillus* são responsáveis pela maioria dos casos. Aspergilose: quadro clínico semelhante à bacteriana. Costuma apresentar grandes vegetações (> 10 mm), friáveis, que embolizam para o sistema nervoso central em 80% dos casos, obstruindo as artérias cerebrais. A disseminação hematogênica leva a miocardite em 15% dos casos. O diagnóstico laboratorial não é fácil. Raras hemoculturas são positivas. Testes cutâneos e sorológicos identificam os alérgicos ou com bola fúngica. A identificação do antígeno no sangue é alternativa para os imunocomprometidos. Tratamento: Anfotericina B lipossomal, retirada das próteses e dos tecidos infectados.

Endocardite no grupo pediátrico: há predomínio das cardiopatias congênitas, dentre as quais: tetralogia de Fallot, *troncus arteriosus* com insuficiência valvar, complexos de transposição, comunicação interventricular restritiva (especialmente com insuficiência aórtica associada), persistência do canal arterial restritiva, fístula coronariana, valva aórtica bicúspide, estenose subaórtica, estenose valvar aórtica, coartação aórtica, estenose pulmonar moderada a severa, insuficiência das valvas atrioventriculares esquerdas, pós-operatório de valvotomia, valvoplastia aórtica bicúspide e de condutos externos valvados ou não. Acne, cauterização nasal de epistaxe e gengivas esponjosas e friáveis em portadores de cardiopatias cianóticas não-operados constituem fatores de risco de bacteremia. A febre pode estar ausente no neonato. Os sintomas dependem das alterações hemodinâmicas. Manifestações neurológicas ocorrem em 10 a 30% dos pacientes. Na prática, casos suspeitos em crianças são difíceis de se diagnosticar com certeza.

Endocardite durante a gestação e puerpério: embora incomum, pode ocorrer devida a bacteremia durante o trabalho de parto em mulheres com doença pélvica inflamatória e cardiopatia subjacente. Apresenta-se na forma subaguda, e os microrganismos mais freqüentes são: *S. viridans*, *S. aureus*, *L. monocytogenes* e *Chlamydia*.

Protéticas precoces: S. epidermidis, *S. aureus*, Gram-negativos e fungos. A porta de entrada é a incisão operatória e o germe proveniente da pele do paciente, mãos da equipe cirúrgica, instrumental, circuito de extracorpórea, sala cirúrgica, etc. Além do desvio técnico no intra-operatório, contribuem para a contaminação no pós-operatório através de cateteres venosos centrais e sondas. Próteses mecânicas e biológicas têm incidência semelhante de complicações infecciosas, sendo menor nas homólogas e autólogas.

Protéticas tardias: Streptococcus sp, *S. epidermidis*, *S. aureus*, difteróides e bacilos Gram-negativos. A prótese valvar aórtica exibe três a quatro vezes mais chance de se tornar infectada.

Síndrome da imunodeficiência adquirida: a lesão endocárdica associada mais freqüente é a endocardite trombótica não-bacteriana, suporte básico para infecção. Sem drogadição, *S. aureus* é o mais isolado; ao contrário, as endocardites infecciosa piogênica e fúngica são as mais comuns nos usuários de drogas intravenosas HIV-positivos. Quando não relacionada a drogas intravenosas, envolve igualmente os dois lados do coração.

Endocardite erisipelóide: Erysipelothrix rhusiopathiae. Atinge valva aórtica normal em 60% dos casos. Mortalidade de 38%.

Infecções nosocomiais: germes particularmente resistentes, principalmente os do grupo de diálise renal e os do grupo de imunodeprimidos (virais ou pós-transplante).

Endarterite: inflamação da parede arterial por um patógeno, podendo haver ou não dilatação aneurismática. Ocorre secundária a endocardite (90% das vezes na era pré-antibiótica, 15% há duas décadas, e menos na atualidade, com o micróbio sendo o mesmo da endocardite); bacteremia, alojando-se em artéria lesada (aterosclerose, lesões congênitas, sífilis, com predomínio dos estafilococos, 60%, e salmonelas, 20%); trauma (acidental ou iatrogênico, punção arterial, cirurgia); por continuidade ou contigüidade do foco infeccioso (osteomielite, pancreatite, mediastinite, fístula aorto-entérica etc.). A apresentação clínica depende do local e do tamanho do aneurisma. Os sintomas começam em duas a três semanas após a endocardite, manifestando-se por febre persistente, dor local e sintomas compressivos por dilatação, aneurisma ou pseudoaneurisma. As dilatações aneurismáticas podem ocorrer no seio aórtico, nas coronárias, em qualquer porção da aorta, nas anastomoses artério-arteriais, nas artérias cerebrais, nas artérias pulmonares (nas endocardites do lado direito), etc. Rupturas nas cavidades direitas propiciam desvios sistêmico-pulmonares e, no pericárdio, tamponamento cardíaco. Muitos aneurismas aórticos, vasos da base, viscerais e cerebrais são assintomáticos; alguns se constituem de tumorações pulsáteis, até que ocorram rupturas com conseqüências catastróficas. Enquanto a aortite sifilítica predispõe o vaso a infecção bacteriana, o próprio *Treponema pallidum* se aloja nos *vasa vasorum* incitando reação inflamatória, endarterite obstrutiva, medionecrose, destruição de fibras elásticas, dilatação aneurismática da aorta ascendente, insuficiência valvar aórtica e estenose no orifício coronariano.

Tromboflebite supurativa: apresenta-se nas formas superficiais, centrais, do seio venoso cerebral e da veia porta, sendo as duas primeiras bem mais freqüentes. Grupos de risco na periférica: queimados (4 a 8%), hospitalizados com cateteres intravenosos e usuários de drogas venosas; e na central: os mesmos, mais parturientes, abortos, cirurgias ginecológicas e abscessos pélvicos. Germes usuais: *S. aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Candida*. O diagnóstico da forma superficial é sugerido pelos sintomas gerais, pelos sinais locais de inflamação e trombose venosa nas extre-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

midades e por infiltrados pulmonares de embolias sépticas. Na tromboflebite supurativa das veias torácicas centrais, os sintomas são insidiosos e os sinais inflamatórios são raros. O edema em pelerine ocorre por trombose da veia cava superior, havendo embolia pulmonar séptica em 40% dos casos. A suspeita é feita quando não há resolução da bacteremia ou da fungemia, apesar da retirada do cateter venoso central e antibioticoterapia, seguindo-se febre alta, infecções metastáticas e choque séptico.

Marca-passo e desfibriladores: estima-se que a infecção da bolsa do marca-passo ou do seu cabo varie de 1 a 7%, e de todas as infecções destes sistemas a endocardite é responsável por 10%, acometendo o pertuito do fio, o sistema venoso ou o endocárdio (valva tricúspide ou pontos de contato intracardíacos). Sinais flogísticos, drenagem de pus e extrusão da fonte permitem o diagnóstico da infecção na loja. A endocardite é diagnosticada com hemoculturas positivas ou presença de vegetações nos eletrodos. Os estafilococos são responsáveis por 75% dos casos. As manifestações clínicas das tromboflebites infecciosas e das endocardites podem ser mais precoces (duas semanas, *S. aureus*) ou mais tardias (33 semanas, *S. epidermidis*). Os microrganismos são introduzidos a partir da bolsa, de infecção cutânea ou de um procedimento. O tratamento cirúrgico consiste em retirada do gerador, dos eletrodos e troca de local com novo aparelho.

Endocardites nas câmaras direitas: corresponde a 5 a 10% de todos os casos de infecções valvares, sendo mais freqüente a forma aguda, corações normais ou com cardiopatias congênitas. Usuários de drogas injetáveis adquirem bacteremia na comunidade desenvolvendo foco metastático em 93% dos casos, ocorrendo endocardite em 57%. Os patógenos circulantes na corrente sangüínea podem se originar da própria flora do paciente (*S. aureus*, do nariz, garganta ou pele); do material injetado (bacilos Gram-negativos e fungos, cocaína e heroína, *P. aeruginosa*, tripelenamine e pentazocina); do diluente (enterococos e *Pseudomonas*, água-de-colônia ou da torneira) e da parafernália da injeção. Nestes e nos diabéticos insulinodependentes predomina o *S. aureus* (80%). O quadro clínico é dominado por manifestações extracardíacas, predominando pneumonia e infarto pulmonar séptico, com múltiplos abscessos e cavitações (60 a 100%); e, ainda, flebite séptica, febre, tremores, hemoptise e dor torácica pleurítica. Pode ocorrer insuficiência tricúspide, mas não se ausculta sopro em 80% dos casos. São incomuns os estigmas periféricos, esplenomegalia, hematúria e insuficiência renal. O grande queimado está predisposto devido à sua escara, a acesso venoso central e cateterização prolongada. A suspeita clínica se faz pelo antecedente (infecções de lesões de pele, trato respiratório, uretra; massagem prostática; sepse dental; parto normal; aborto séptico e adição a narcóticos), episódios repetidos de "pneumonia" (infartos pulmonares), hepatomegalia, icterícia leve, insuficiência renal progressiva e febre persistente. Na presença de comunicação interatrial, podem ser observados êmbolos sépticos sistêmicos.

Recidiva e reinfecção: a recorrência da endocardite pode ser por recidiva ou reinfecção. *Recidiva* ou recaída ou reincidência é definida como falha no tratamento, e as manifestações da infecção, acompanhadas de hemoculturas positivas, acontecem em até três meses (geralmente duas a quatro semanas) após o término da antibioticoterapia, devidas ao mesmo patógeno. A principal causa é a falha na administração do bactericida por tempo adequado. Para germes como os *Streptococcus viridans*, a expectativa é de 10% ou menos. No caso do *S. aureus* e de outros mais resistentes, a expectativa sobe para 40%. *Reinfecção* é uma nova infecção. Suas causas: superinfecção (agente etiológico diferente do inicial); bacteremia ou fungemia resistente à antibioticoterapia, geralmente de foco extracardíaco (cateter intravenoso colonizado, infecção urinária etc.); e surgimento de micróbios sem "parede celular". Na *reinfecção*, os sintomas e hemoculturas positivas ocorrem após três a seis meses, ou mais, da cura do episódio inicial. Freqüentemente são devidas a bactérias e fungos não relacionados com a infecção inicial, embora o germe que causou o primeiro episódio possa estar envolvido, pois podem persistir nas lesões valvares cicatrizadas por mais de dez meses (metabolicamente inativos). A incidência varia de 2 a 8%, preferindo os portadores de próteses valvares.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Hemoculturas: junto com o ecocardiograma, é o exame mais importante no diagnóstico da endocardite, permitindo identificar o germe causal e sua sensibilidade. Na ausência de antibioticoterapia prévia, devem ser colhidas três a seis amostras de sangue, obtidas de diferentes locais, com preparação adequada da pele para evitar contaminação, seriadas, em intervalos acima de uma hora, em 24 h. Se as culturas permanecerem negativas após 48 a 72 h, colher duas a três amostras adicionais, incluindo cultura com lise-centrifugação. Incubações de três a quatro semanas e meios de cultura especiais podem ser necessários devido a microrganismos exigentes, por exemplo, bactérias do grupo HACEK. A técnica de centrifugação lítica intensifica a detecção de fungos e estafilococos. As hemoculturas apresentam-se positivas em 90 a 98% dos pacientes com endocardite estreptocócica, sem antibióticos, e em 64 a 91% naqueles com antibioticoterapia prévia. Causas de hemoculturas negativas: antibioticoterapia prévia (62%); fungos; germes de crescimento lento ou fastidioso; germes dependentes de células; endocardite não-infecciosa; endocardite mural; uremia crônica...

Outros exames para o agente etiológico: os microrganismos das vegetações podem ser identificados por culturas, exame microscópico e uso da reação em cadeia da polimerase para estabelecer o DNA ou RNAr 16S microbiano singular. A cultura da medula óssea pode proporcionar o microrganismo infectante em doença provocada por *Brucella*, micobactérias e fungos.

Métodos imunológicos específicos: sorologia por aglutinação para infecção *Brucelótica*; teste de anticorpo imunofluorescente e determinação indireta de anticorpos para *Legionella*; detecção do anticorpo de fixação do complemento na febre Q e na psitacose; detecção de anticorpo pelo ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para *S. aureus* capsulares polissacarídeos tipos cinco e oito; determinação do anticorpo contra o ácido tecóico ribitol estafilocócico pelos métodos imunoeletroforéticos; detecção do anticorpo pelo ELISA para *Candida albicans mannans*; *imunoblotting* para *S. mutans*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* e *S. lactis*.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Outros exames laboratoriais: não são específicos; imunocomplexos circulantes (65 a 100% dos casos); VHS elevada (> 90%); anemia (70 a 90%); fator reumatóide (50%); hematúria microscópica (30 a 50%); leucocitose (20 a 40%); complemento sérico diminuído (5 a 40%) etc. A trombocitopenia é incomum, mas pode ser observada em pacientes com esplenomegalia e coagulação intravascular disseminada. O nível sangüíneo das citocinas (IL-6, IL-2R) pode ser útil no diagnóstico de inflamação pela endocardite e servir de monitorização para o tratamento.

Radiografia de tórax: demonstra, nas endocardites da valva tricúspide, em 75% dos pacientes, sinais de embolizações sépticas para os pulmões por padrões de densidades nodulares periféricas, atelectasias, infartos em formato de cunhas, abscessos pulmonares, cavitações e derrames pleurais.

Ecocardiograma: importante para avaliar a estrutura cardíaca (anatomia valvar, alterações hemodinâmicas, função ventricular, lesões associadas) e a presença de vegetações (tamanho, localização, aparência e mobilidade). O transtorácico mostra vegetações > 2 mm de diâmetro (60 a 80% dos casos), abscesso perivalvar (28%), abscesso periprotético aórtico (18%), sendo inapropriado em 20% devido a enfisema ou ao biótipo. O transesofágico é mais sensível na detecção de vazamento periprotético, abscesso miocárdico, perfuração valvar, ruptura de cordoalha, fístula intracardíaca, vegetações < 2 mm (90 a 96% dos casos), abscesso perivalvar (87%) e abscesso periprotético aórtico (88%). Adota-se a estratégia seqüencial de ecocardiograma transtorácico, que, se negativo, será seguido do transesofágico, exceto nos pacientes enfisematosos; com biótipo inadequado para o transtorácico; suspeita de endocardite em prótese; alto risco de complicações intracardíacas ou alta probabilidade pré-teste de endocardite, o que é custo-efetivo.

Estudo hemodinâmico: indicado no grupo etário com risco de coronariopatia.

Tomografia computadorizada: pode diagnosticar embolias e abscessos metastáticos (cerebrais, esplênicos...).

Ressonância magnética: método que vem se aprimorando no diagnóstico das cardiopatias.

DIAGNÓSTICO

Na presença das quatro manifestações oslerianas cardinais: bacteremia ou fungemia; valvulite ativa; eventos embólicos e fenômenos vasculares imunológicos, o diagnóstico de endocardite infecciosa é consensual. Atualmente, verificam-se notáveis desvios na apresentação clínica da endocardite infecciosa subaguda clássica devido a casos da infecção nos dois extremos etários; pacientes viciados em drogas ilícitas; presença de próteses e microrganismos com alta virulência desenvolvendo quadros agudos que não permitem o desenvolvimento pleno de sintomas e sinais temporais, tais como os estigmas periféricos, repercussões imunológicas, esplenomegalia e outros. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com novo sopro cardíaco e febre a esclarecer; jovens com eventos embólicos cerebrais; viciados em drogas intravenosas com febre e disfunção valvar ou prótese e febre. A detecção de anormalidades endocárdicas (novo sopro ou vegetação) e o isolamento do microrganismo no sangue são os parâmetros clínicos mais utilizados no diagnóstico. Os critérios revisados do serviço de endocardite da universidade Duke, incorporando o ecocardiograma transtorácico e transesofágico, são mais sensíveis que os antigos, têm elevada especificidade e valor preditivo negativo, sendo amplamente adotados para o diagnóstico de endocardite infecciosa.

Novos critérios propostos na universidade Duke: 1. *critérios maiores*: *(1a) hemocultura positiva* (microrganismos típicos de endocardite em duas amostras colhidas em momentos diferentes – *Streptococcus viridans*, *S. bovis*, grupos HACEK, *S. aureus* ou enterococos, adquiridos na comunidade, na ausência de foco primário; ou hemoculturas persistentemente positivas, definidas como recuperação de um microrganismo compatível com endocardite infecciosa a partir de amostras retiradas com intervalos de mais de 12 h; ou todas de três ou a maioria de quatro ou mais amostras separadas, a primeira e a última, com um intervalo mínimo de 1 h); *(1b) evidências de comprometimento endocárdico* (ecocardiograma positivo, compatível com vegetação, abscesso, perfuração valvar, deiscência de prótese ou nova regurgitação valvar); 2. *critérios menores: (2a) predisposição*: distúrbio cardíaco predisponente ou uso de drogas injetáveis; *(2b) febre*: > 38°C; *(2c) fenômenos vasculares*: embolia arterial importante, infarto pulmonar séptico, aneurisma infeccioso, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway; *(2d) fenômenos imunológicos*: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatóide; *(2e) evidências microbiológicas*: hemocultura positiva, mas não satisfazendo os critérios maiores acima, ou evidências sorológicas de infecção ativa com microrganismos compatíveis com endocardite infecciosa; *(2f) ecocardiograma*: compatível com endocardite infecciosa, mas não satisfazendo os critérios maiores.

Diz-se que há endocardite infecciosa definitiva pelos *critérios patológicos* quando os microrganismos foram demonstrados por cultura ou histologia numa vegetação obtida durante cirurgia cardíaca, necropsia, embolectomia arterial ou abscesso intracardíaco; ou, quando o estudo anatomopatológico dessa vegetação ou do tecido intracardíaco confirmaram endocardite ativa. Com base nos *critérios clínicos*, a documentação de dois critérios maiores; um maior e três menores; ou cinco critérios menores permitem o diagnóstico definitivo. Há *endocardite infecciosa possível* na presença de achados condizentes com endocardite infecciosa, porém não preenchendo os critérios definitivos nem os rejeitados. O diagnóstico é *rejeitado* se: um diagnóstico alternativo foi estabelecido; se há resolução da síndrome, sem recorrência, com quatro dias ou menos de antibioticoterapia; ou se não houver evidência histológica de endocardite infecciosa à cirurgia ou necropsia, após quatro dias ou menos de terapia antimicrobiana.

Algumas populações de risco ainda não foram amplamente avaliadas por este critério: pacientes pediátricos, geriátricos e portadores de próteses valvares, sugerindo que modificações adicionais futuras poderão diminuir os casos estratificados como possíveis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Todas as moléstias infecciosas, sem envolvimento endocárdico; outras causas de insuficiência cardíaca não

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

relacionadas com endocardite; febre a esclarecer: tumores, patologias reumáticas e outras do tecido conjuntivo; endocardite trombótica não-infecciosa ou fibroplástica de Loeffler ou doença endomiocárdica eosinófila; endocardite marântica: nos caquéticos e doentes terminais (câncer de próstata, gástrico, de ovário, pâncreas e pulmão) e que embolizam para cérebro em 33% dos casos; endocardite atípica verrucosa ou lúpica ou de Libman-Sacks, com vegetações em todas as valvas e não só na tricúspide, como se pensava, sendo raro apresentar embolia; endarterite focal da aorta: *Treponema pallidum*...

O diagnóstico diferencial entre cardite reumática aguda e endocardite infecciosa é difícil porque em ambas ocorrem hemoculturas positivas, ou negativas; febre; leucocitose e petéquias.

HISTÓRIA NATURAL

A endocardite infecciosa é, *a priori*, uma entidade nosológica de tratamento medicamentoso que requer antibioticoterapia adequada. Se não tratada, é quase sempre letal, já que as defesas do hospedeiro são incapazes de fazer frente à infecção. A evolução e a mortalidade variam muito e dependem de vários fatores (porta de entrada, agente etiológico, local da infecção, destruição tecidual...), constituindo a história natural do paciente com endocardite. À medida que pioram o distúrbio hemodinâmico, a reserva miocárdica, a insuficiência cardíaca congestiva, a toxemia e o estado geral, o paciente evolui para o óbito. A insuficiência cardíaca aguda é a maior causa de mortalidade na endocardite, contribuindo com 80 a 90% das mortes, seguida das complicações embólicas. Na era pré-antibiótica, o índice de letalidade esperado para endocardite bacteriana era de 99%, caindo para 5% na era pós-antibiótica. No entanto, ainda hoje, praticamente todos os pacientes com endocardite protética por *Aspergillus* falecem. São moduladores do risco de óbito as condições clínicas do paciente (insuficiência cardíaca), o agente etiológico (bacteremia polimicrobiana, resistência antimicrobiana), a valva atingida (nativa ou artificial), o lado do coração que foi lesado (esquerdo ou direito), as complicações associadas, a idade (neonatos ou idosos), vegetações grandes, aneurismas, abscessos, etc. A história natural da doença evidencia mortalidade de: 40 a 90% quando ocorre insuficiência cardíaca congestiva de difícil compensação, 41 a 80% nas endocardites precoces em próteses (< 60 dias) e 19 a 50% nas endocardites tardias em próteses. Já as endocardites em valvas nativas têm melhor prognóstico, mortalidade hospitalar de 25%, 30% em um ano e 40% em cinco anos. Infecções por estafilococos apresentam mortalidade de 50%.

TRATAMENTO CLÍNICO

Hospitalização, repouso no leito, antibioticoterapia e suplementação terapêutica para falência dos múltiplos órgãos (quando ocorre insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, insuficiência renal, etc.).

Os antibióticos devem ser bactericidas, administrados pela via parenteral, de quatro a seis semanas, em doses que produzam níveis séricos no mínimo oito vezes a CBM (concentração bactericida mínima) nas valvas nativas e 18 vezes nas próteses, e associados conforme hemocultura e antibiograma.

Estreptococos viridans, estreptococos não-enterocócicos e anaeróbios: 1ª opção – penicilina G cristalina + gentamicina; 2ª opção – ceftriaxona; 3ª opção (alergia à penicilina) – vancomicina. *B. fragilis* – associar metronidazol ou cefoxetina.

Enterococos e grupo HACEK: 1ª opção – ampicilina; 2ª opção – igual a *Streptococcus viridans*.

S. aureus: 1ª opção – oxacilina + gentamicina; 2ª opção (resistência à oxacilina) – vancomicina.

S. epidermidis: 1ª opção – vancomicina (se há próteses, associar gentamicina ou rifampicina).

Enterobactérias: orientar-se pelo antibiograma, operar se houver próteses.

Fungos: anfotericina B.

Hemoculturas negativas: tratamento empírico; adivinhando pela suposta porta de entrada.

Doses preconizadas: ampicilina: 50 mg/kg/dia até 12 g/dia (fracionadas 4/4h); anfotericina B: 0,25 a 1 mg/kg/dia, aumentar até 50 mg/dia. Dose total 2,0 a 2,5 g; cefoxetina: 4 g/dia (fracionadas 6/6h); ceftriaxona: 2 g/dia (fracionadas 12/12h); gentamicina: 7 mg/kg/dia até 240 mg/dia (fracionadas 8/8h); metronidazol: 1,5 g/dia (fracionadas 8/8h); oxacilina: 150 a 200 mg/kg/dia até 12 g/dia (fracionadas 4/4h); penicilina G cristalina: 200.000 U/kg/dia até 18 a 24 milhões U/dia (fracionadas 4/4h); rifampicina: 900 mg/dia (VO, seis semanas) e vancomicina: 30 a 40 mg/kg/dia, até 2 g/dia (fracionadas 6/6h).

PROGNÓSTICO DO TRATAMENTO CLÍNICO

A probabilidade de cura, com o tratamento clínico é de 90% ou mais para os estreptococos e enterococos sensíveis à penicilina, e a remissão dos sintomas ocorre entre três e sete dias após o início dos antibióticos. Para os estafilococos, a perspectiva é de 50%, e a resposta é mais lenta. Há evidências de que o retardo no diagnóstico e a instituição tardia do tratamento pioram o prognóstico. Na endocardite subaguda, a probabilidade de 90% de sobrevivência com antibioticoterapia dentro de duas semanas depois do início dos sintomas cai para 74% quando a terapia foi retardada por mais que oito semanas.

Na persistência de febre, avaliar alergia medicamentosa, flebites e infartos como causas não-infecciosas.

Após tratamento, pode haver recorrência em até quatro semanas. Passadas seis semanas, pesquisar nova infecção e não recidiva.

Rupturas de cordoalhas e embolias assépticas podem ocorrer em até um ano após tratamento bem-sucedido.

A mortalidade da endocardite infecciosa associada ao uso de drogas intravenosas é menor do que 10% globalmente, o que reflete a melhor evolução da doença tricúspide quando comparada com a aórtica ou a mitral, e com a idade mais jovem dos pacientes; no entanto, aqueles com infecção polimicrobiana e pseudomônica têm pior prognóstico.

Risco de Mortalidade para Patógenos Específicos

Streptococos viridans, baixo risco, mortalidade 5 a 10%; outros estreptococos, risco moderado, mortalidade 20 a 30% e estafilococos, fungos e outras bactérias, alto risco, mortalidade acima de 50%.

INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Há indicação cirúrgica quando a insuficiência cardíaca ou o choque cardiogênico secundários a alterações hemodinâmicas passíveis de correção se tornam incontroláveis clinicamente (53 a 75% dos casos); quando o tratamento clínico não consegue erradicar a infecção, perpetuando o quadro septicêmico (20 a 35% dos casos); ou, ainda, quando ocorrem embolias de repetição (7 a 12% dos casos). O objetivo do tratamento cirúrgico é corrigir o distúrbio hemodinâmico, prevenir a deterioração do miocárdio e facilitar a cura da infecção.

Antes da indicação cirúrgica por insuficiência cardíaca incontrolável ou choque cardiogênico, devemos afastar outras causas que não destruição tecidual cardíaca infecciosa, como: febre, anemia, miocardite, miocardiopatias...

Pacientes com vegetações maiores do que 10 mm e na posição mitral têm mais possibilidade de apresentarem embolias (47%) do que as menores e na posição aórtica (19%), mas sua ocorrência isolada não indica cirurgia.

A insuficiência aórtica aguda é mais associada à insuficiência cardíaca e com pior resultado ao tratamento clínico do que a insuficiência mitral, requerendo correção cirúrgica em 73% das vezes, contra 29% dos pacientes com endocardite mitral.

Podemos dividir os pacientes com endocardite infecciosa em três grupos quanto à indicação cirúrgica:

1. Neste grupo, a ocorrência de apenas um dos sinais ou sintomas já é uma indicação absoluta de cirurgia. São os chamados *critérios maiores para indicação cirúrgica*, ou classe I (onde há consenso): insuficiência cardíaca refratária; insuficiência valvar aórtica ou mitral aguda com insuficiência cardíaca; insuficiência valvar aórtica aguda com taquicardia e fechamento prematuro da valva mitral; aneurisma (falso ou verdadeiro) da aorta ou seio aórtico; múltiplos episódios embólicos; isquemia por embolização coronariana; abscesso aórtico, abscesso anular; fístula em formação; novo distúrbio de condução; deiscência da valva ou prótese com instabilidade; infecção protética precoce (< 60 dias); disfunção protética com insuficiência cardíaca; endocardite por fungo; endocardite por Gram-negativo ou estafilocócica não responsiva a antibioticoterapia e infecção não controlada.
2. Quando duas ou mais das condições são necessárias para indicação intervenção de cirúrgica precoce. São os chamados *critérios menores para indicação cirúrgica*: insuficiência cardíaca leve; um episódio embólico; presença de organismos virulentos após sete a dez dias de tratamento; arritmias do tipo distúrbio de condução; infecção tardia da prótese; vegetação > 10 mm; fechamento mitral precoce; ruptura de cordoalhas tendíneas; endocardite tricúspide por Gram-negativo; febre persistente sem causa aparente; aparecimento de sopro regurgitante em prótese aórtica e indisponibilidade de antibiótico bactericida apropriado.
3. Os pacientes que apresentam uma ou mais das seguintes condições geralmente respondem bem ao tratamento clínico: esquema antibiótico eficaz, ruptura ou destruição mínima da valva, vegetação < 10 mm, sem insuficiência cardíaca e sem embolia.

CONTRA-INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Como tratamos de doentes e não somente de doenças, há que haver bom senso. A cirurgia só está indicada nos pacientes com expectativa de satisfatória qualidade de vida após a operação, sendo contra-indicada, por exemplo, quando embolia séptica severa já causou dano cerebral irreversível, em estados neurológicos degenerativos ou isquêmicos avançados, neoplasias terminais, síndrome da imunodeficiência adquirida na fase final, etc.

O infarto embólico séptico cerebral é isquêmico em 90% dos casos e não constitui contra-indicação de anticoagulação e circulação extracorpórea na maioria das embolias. No entanto, quando possível, indica-se intervalo de duas a quatro semanas antes da realização da operação. A incidência de infartos hemorrágicos é de 10%. É importante afastar-se a presença de aneurismas das artérias cerebrais, que podem se tornar hemorrágicos.

MOMENTO ADEQUADO PARA OPERAÇÃO

A decisão cirúrgica se baseia na história natural e é considerada de urgência nos casos de alto risco, como no choque cardiogênico ou na insuficiência cardíaca progressiva devido à valvopatia tratável cirurgicamente, não devendo ser retardada (24% dos casos).

É fácil e consensual a proposição de operação diante do quadro de choque cardiogênico ou na presença de abscesso anular, fístula, deiscência de prótese ou aneurisma. Já o conceito de falha no tratamento clínico da infecção é bem mais difícil, requerendo experiência clínica e maturidade do cirurgião, principalmente se o paciente se encontrar em regular estado geral e a falência de múltiplos órgãos for leve. O prolongamento na terapia antimicrobiana adequada pode evitar a agressão cirúrgica ou fazer diferença entre a vida e a morte.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Preparo Pré-operatório

O momento da intervenção cirúrgica depende da gravidade do quadro clínico, mas geralmente há condições, e a operação deve ser precedida de antibioticoterapia por alguns dias (76% dos casos).

O tratamento clínico pré-operatório visa otimizar as condições do enfermo descompensado ou em choque cardiogênico, diminuindo o risco operatório. Suporte respiratório, sedação, drogas inotrópicas, diuréticos e vasodilatadores fazem parte do arsenal terapêutico no edema agudo de pulmão. O uso de balão intra-aórtico, que pode auxili-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ar no tratamento dos casos de insuficiência mitral aguda, está formalmente contra-indicado na insuficiência aórtica, por aumentar o refluxo para o ventrículo esquerdo, deteriorando sua função.

Recomenda-se a suspensão de antiplaquetínicos e dicumarínicos eventualmente em uso no início do tratamento clínico das endocardites, nem tanto pela possibilidade de complicações hemorrágicas da endocardite, mas pela possibilidade real de intervenção cirúrgica de emergência ou urgência.

Técnica e Tática

A operação, nos casos de endocardite, visa: *1.* restituir o paciente às condições hemodinâmicas normais, através da correção das alterações anatomopatológicas; *2.* erradicar a infecção não controlada e a septicemia pela drenagem e exérese dos tecidos e corpos estranhos infectados, possibilitando a ação dos antibióticos e a recuperação imunológica.

Para eliminação de todo o foco infeccioso e fixação de nova prótese ou tecido, por vezes ressecções amplas e agressivas se fazem necessárias, à semelhança da operação para câncer, exigindo reconstruções complexas e trabalhosas para recuperação anatomofuncional, como reconstrução do anel e translocação valvar em vez de reparo ou troca valvar. Há, na literatura, um caso extremo, onde se optou por transplante cardíaco em portador de endocardite persistente por *Mycoplasma hominis* na valva aórtica, com boa evolução em longo prazo.

A via de acesso preferencial deve ser a esternotomia, que possibilita intervenção em todas as estruturas cardíacas. Na presença de choque cardiogênico e má função ventricular, recomenda-se a perfusão aórtica normotérmica, com o coração descomprimido, o que permite a recuperação energética do miocárdio antes da hipotermia, pinçamento aórtico e cardioplegia. Na inspeção cirúrgica habitualmente se encontram destruições valvares (90%), vegetações (65 a 75%), abscessos anulares (35 a 40%) e fístulas (5 a 7%).

Quanto à escolha do substituto valvar ideal, as biopróteses se mostram mais resistentes à infecção inicialmente, porém se igualam às próteses mecânicas no pós-operatório tardio. Atualmente, a preferência recai sobre os homoenxertos aórticos e os auto-enxertos pulmonares (cirurgia de Ross). Nos imunossuprimidos com esteróides, pela péssima qualidade global dos tecidos, o auto-enxerto deve ser contra-indicado. Nos pacientes renais crônicos, que necessitam troca valvar, opta-se por prótese mecânica, pois as biológicas sofrem processo de calcificação e degeneração precoce devido ao hiperparatireoidismo secundário próprio desta doença.

Algumas linhas básicas devem ser seguidas a fim de se obter o melhor resultado possível em pacientes operados com endocardite infecciosa nas valvas do lado esquerdo do coração, tais como: correção individual dos defeitos associados que podem ser encontrados no anel aórtico, sem se tentar incorporar a sutura destes defeitos à do implante da prótese, para se evitar tensão nas linhas de sutura. Após ampla curetagem, excluir a cavidade do abscesso com retalho de pericárdio bovino, utilizando-se a mesma técnica para se fechar a comunicação interventricular, quando presente.

Os mesmos princípios se aplicam para correção da endocardite nas valvas tricúspide e pulmonar. Entretanto, uma das opções utilizadas para a correção da endocardite infecciosa da valva tricúspide é a simples valvectomia, opção que devemos ter em mente em pacientes drogados, que freqüentemente se reutilizam de drogas intravenosas, ocasionando reinfecção e endocardite da prótese implantada. A simples valvectomia é bem tolerada pela maioria dos pacientes, mas só em médio prazo. Reservamos esta opção aos portadores de abscesso no anel e com dificuldade técnica para implante de prótese na posição tricúspide, a qual apresenta resultado hemodinâmico melhor em longo prazo. Atualmente, o homoenxerto mitral tem sido promissor para plastia tricúspide, reconstruindo as válvulas posterior e/ou anterior, quando a septal está preservada.

Além do tratamento cirúrgico no coração e nos grandes vasos, devemos considerar, neste capítulo, a troca de todo o circuito de marca-passo, quando infectado, drenagem de abscessos venosos ou metastáticos, ressecção de aneurismas viscerais infecciosos, remoção de cateteres ou veias infectadas, etc.

PROGNÓSTICO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Quanto à mortalidade, devemos levar em consideração que a maior parte dos pacientes com endocardite infecciosa em geral é operada com graus críticos de insuficiência cardíaca progressiva e/ou outras complicações, tais como infarto cerebral, insuficiência renal, arritmias, etc., cuja mortalidade com o tratamento clínico se aproxima dos 100%. São *previsores pré-operatórios de mortalidade cirúrgica*: choque, edema pulmonar, acidente cerebrovascular, *S. aureus* e fungos. *Fatores de risco de vida na operação*: doença coronariana concomitante, função ventricular esquerda diminuída e infecção ativa. A literatura evidencia que, em contraste com o péssimo prognóstico dos pacientes tratados clinicamente, os tratados cirurgicamente apresentam uma sobrevida pós-operatória de cerca de 77% para as endocardites primárias ativas e de 74% para as endocardites ativas protéticas ou secundárias. Devemos enfatizar também que a mortalidade operatória de 30 a 60% das endocardites protéticas precoces (até 60 dias) difere de maneira importante da mortalidade operatória de 15% para as endocardites infecciosas protéticas tardias, ou seja, aquelas que ocorrem 60 dias após a operação inicial. Isto se deve ao fato de a endocardite infecciosa precoce ser causada por bactérias hospitalares que apresentam maior virulência e resistência aos antibióticos usuais. Em longo prazo, há um risco de 15% de necessidade de nova troca protética, por reinfecção ou vazamento periprotético. Há correlação entre o tipo funcional e a mortalidade operatória, que é de 24,4% para o tipo IV (Associação do Coração de Nova Iorque), 8,8% para o III e 6,2% para o II. Já pacientes que são operados com endocardite bacteriana cicatrizada apresentam uma mortalidade operatória de cerca de 4%, ou seja, uma mortalidade próxima a uma troca valvar usual. Na plastia valvar, a mortalidade operatória é de 1 a 2%. A causa mais importante de morte em pacientes operados

de endocardite é a falência de múltiplos órgãos (50%); entretanto, a causa isolada de morte mais comum é a insuficiência cardíaca refratária, responsável por cerca de 22% das mortes. Quanto à sobrevida pós-operatória tardia, em cinco anos, incluindo-se aqui a mortalidade operatória, ela foi de 37% para as endocardites protéticas, 55% para os pacientes com endocardite infecciosa ativa e 69% para os pacientes com endocardite primária cicatrizada. Se levarmos em consideração apenas os pacientes que receberam alta hospitalar, a sobrevida em cinco anos foi de aproximadamente 49, 66 e 72%, respectivamente.

Dentre as 37.892 operações realizadas pelo grupo de cirurgia cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo até novembro de 2002, a endocardite foi responsável por 349, ocorrendo na valva nativa em 79% das vezes (276), nas próteses valvares 17% (58), nas cardiopatias congênitas 2% (7), nos enxertos arteriais 1% (4) e nos marca-passos 1% (4). A mortalidade global de troca valvar foi de 14%. As taxas de mortalidade cirúrgica variaram de 5 a 20%, dependendo da condição do paciente, da fisiopatologia subjacente e da época da operação, valores que estão de conformidade com a literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. Aranki F, Adams DH, Rizzo RJ. Determinants of early and late survival in mitral endocarditis. Circulation 1995; 92(suppl II):II-143-149.
2. Arnoni AS, Almeida AFS, Caceres JFT et al. Tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa. Rev Bras Cir Cardiovasc 1992; 7(2):136.
3. Bonow RO, Carabello B, De Leon Jr AC et al. ACC/AHA Guidelines for the management of pacients with valvular heart disease. JACC 1998; 32(5): 1486-1588.
4. Catani R, Garcia Jr HV. Tratamento cirúrgico das disfunções valvares agudas. In: Burihan E (ed). Emergências em cirurgia. São Paulo: Savier, 1995; 82-100.
5. Catani R, Gerola LR: Indicações e resultados do tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa. In: Burihan E, Ramos RR (ed). Condutas em cirurgia. São Paulo: Atheneu, 2001; 451-456.
6. Clark I, Burnie JP. Immunoblotting and culture positive endocarditis. J Clin Pathol 1991; 44:152-156.
7. Dajani AS, Taubert K, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. Circulation 1997; 96:358-366.
8. Durack DT, Lukes AS, Bright DK et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994; 6:200-209.
9. Durack DT. Infective endocarditis. In: Hurst JW (ed): The Heart, 6th ed. McGraw-Hill, Inc. 1986; 1130-1157.
10. Elliot RH, Dunbar JM. Streptococcal bacteremia in children following dental extractions. Arch Dis Child 1968; 43:451.
11. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD. Infective endocarditis – Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1981. JAMA 1985; 254:1199-1210.
12. Job FP, Franke S, Lethen H et al. Incremental value of biplane and transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. Am J Cardiol 1995; 75:1033.
13. Jung JY, Saab SD, Almond CH. The case for early surgical treatment of left-side primary infective endocarditis. A colletive review. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70(3):509-518.
14. Kaye K, Kaye D. Laboratory findings including blood cultures. In: Kaye D (ed). Infective endocarditis. 2nd ed. Raven 1993; 117-124.
15. King J, Nguyen V. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. Am J Med Sci 1988; 295:517-527.
16. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotics addicts at the Detroit Medical Center: II. Infectious endocarditis: A prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986; 8:374.
17. Mansur AJ, Grimberg M, Tarasoutchi F et al. Emboli in infective endocarditis: Frequency, recurrences and time-related decrease after beginning of antibiotic therapy. Circulation 1994; 90:I121.
18. Pulpon LA, Crespo MG, Sobrino M et al. Recalcitrant endocarditis successfully treated by heart transplantation. Am Heart J 1994; 127(4 pt 1): 958-960.
19. Ramesh CB. Infective endocarditis. Contemp Issues Cardiol 1995; 79:1205-1240.
20. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. Circulation 1963; 27:18.
21. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. Eur Heart J 1995; 16(suppl B): 84-89.
22. Steckelberg J, Melton L, Ilstrup D. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990; 88:582-588.
23. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggers J et al. Infective endocarditis: Ten-year review of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg 1996; 61:1217-1222.
24. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. Medicine 1993; 72:90.
25. Weinberger I, Rotenber Z, Zacharovich D. Native valve infective endocarditis in the 1970's versus the 1980's: underlying cardiac lesions and infecting organisms. Cardiovasc Dis 1990; 22:193.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

23 Estreptococcias

Juvencio José Duailibe Furtado
Adilson Joaquim Westheimer Cavalcante

INTRODUÇÃO

As doenças causadas pelos estreptococos sem dúvida alguma ocupam importante lugar e merecem abordagem detalhada quer em aspectos microbiológicos, quer, principalmente, em aspectos clínicos. Algumas variedades de estreptococos são encontradas na flora normal do organismo do homem. Muitas dessas espécies são importantes causadoras de doenças, acometendo desde crianças até idosos com manifestações clínicas de diferentes graus.

O estreptococo do grupo A, responsável pela faringite estreptocócica em crianças de idade escolar; o estreptococo do grupo B, que causa sepse e meningite em recém-nascidos; o pneumococo, agente causador da mais comum das pneumonias adquiridas na comunidade; o enterococo, importante causador de bacteremia hospitalar, e os estreptococos do grupo viridans, causadores de endocardites subagudas são algumas das mais de trinta espécies identificadas na família dos estreptococos.

O conhecimento da etiologia, classificação, patologias mais comuns, tratamento, profilaxia e discussão sobre a resistência aos antibióticos são alguns dos itens abordados neste capítulo.

ETIOLOGIA

Os estreptococos pertencem à família *Streptococcaceae*. São bactérias Gram-positivas, catalase-negativos, anaeróbios facultativos de forma esférica ou ovóide de aproximadamente 2 µm de diâmetro. Algumas cepas de *S. pneumoniae* e algumas espécies de *S. viridans* requerem elevadas concentrações de CO_2 e meios ricos para seu crescimento, como sangue e glicose. São produtores de ácido lático.

São encontrados parasitando humanos e outros animais. Algumas cepas são patógenos de alto grau de invasividade, causadores de doenças, enquanto outras cepas fazem parte da flora normal de vários órgãos, como pele, mucosas, tratos respiratório, digestivo e urinário.

CLASSIFICAÇÃO

Ainda não existe uma única classificação para este heterogêneo grupo de microrganismos. Na Tabela 23.1 apresentamos um esquema de classificação dos diferentes tipos de estreptococos que causam infecção em humanos.

Nessa classificação são analisados diferentes fatores, como tipo de hemólise observada em placas de ágar-sangue, composição antigênica, características de crescimento, reações bioquímicas e, mais recentemente, análises genéticas.

Quando os estreptococos são cultivados em placas contendo ágar-sangue, podemos perceber diferentes características morfológicas entre os diversos tipos de cepas.

A alfa-hemólise é um tipo incompleto de hemólise produzida por algumas cepas de estreptococos, na qual os glóbulos vermelhos que rodeiam as colônias são parcialmente danificados. Os estreptococos alfa-hemolíticos são denominados freqüentemente *Streptococcus viridans*. A beta-hemólise provoca lise completa dos glóbulos vermelhos ao redor das colônias, mostrando uma área clara ao seu redor. Os *S. pyogenes* e muitos outros estreptococos patogênicos em humanos causam este tipo de hemólise. O termo não-hemolíticos caracteriza as cepas que não causam hemólise em placas contendo ágar-sangue.

No princípio da década de 1930, Rebeca Lancefield identificou cinco grupos antigênicos de estreptococos com base em diferenças sorológicas nos carboidratos da parede celular, que foram denominados A, B, C, D e E. Hoje se detectam grupos sorológicos classificados de A a H e de K a V. Os sorogrupos A, B, C, D e G são responsáveis pela

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 23.1
Classificação dos Estreptococos em Infecções em Humanos

Grupo Lancefield	*Espécies*	*Hemólise*	*Infecções Típicas*
A	*S. pyogenes*	β	Faringite, impetigo celulite, escarlatina
B	*S. agalactiae*	β	Infecção neonatal e meningite, infecção puerperal, infecção do trato urinário, úlcera diabética infectada, endocardite
C	*S. equisimiles*	β	Celulite, bacteremia e endocardite
D	Enterococo* *E. faecalis* *E. faecium* Não-enterococos *S. bovis*	Geralmente não-hemolíticos Geralmente não-hemolíticos	Infecção do trato urinário, infecção hospitalar, endocardite Bacteremia, endocardite
G	*S. canis*	β	Celulite, bacteremia, endocardite, artrite séptica
Variável ou não agrupável	*S. viridans S. sanguis; S. mitis* *Intermedius milleri* ou grupo *anginosus:* *S. intermedius* *S. anginosus* *S. constelatus* Estreptococos anaeróbios: *Peptostreptococcus magnus*	α Variável Geralmente não-hemolíticos	Endocardite, abscesso dentário, abscesso cerebral Abscesso cerebral, abscessos em outros órgãos Sinusite, pneumonia, empiema, abscesso hepático

**Ainda não se demonstrou que o enterococo difere o suficiente dos estreptococos para ser classificado em seu próprio gênero.*

maioria das infecções humanas. Os sorogrupos E, L, P, U e V são isolados raramente em humanos. A identificação laboratorial dos estreptococos está resumida na Tabela 23.2.

O teste de sensibilidade à bacitracina é usado para identificação de estreptococos do grupo A. Em 1953, Maxted verificou que o crescimento dos estreptococos do grupo A era inibido por uma baixa concentração (0,002 a 0,04 unidade) de bacitracina em discos de papel colocados em um meio de ágar-sangue, enquanto o desenvolvimento da maioria dos outros estreptococos não sofria alteração.

A prova CAMP é utilizada para identificação de estreptococos do grupo B. O fator CAMP é uma substância extracelular sintetizada por estreptococos do grupo B, que identifica a lise de glóbulos vermelhos produzidos pela β-lisina estafilocócica. A prova é realizada estriando-se o ágar-sangue com uma cepa de estafilococo produtora de β-lisina, de forma perpendicular à estria dos estreptococos B a serem investigados. Uma área de hemólise mais intensa, detectada pela presença de uma zona de clareamento em forma de ponta de flecha na interseção de ambas as estrias indica positividade para estreptococos do grupo B.

A reação da bile-esculina pode estudar a capacidade de um organismo de se desenvolver em presença de sais biliares a 4% e hidrolisar a esculina, corando de marrom escuro o meio de cultura. É uma reação específica para estreptococos do grupo D.

A tolerância ao cloreto de sódio a 6,5% permite diferenciar os enterococos do grupo D, que são capazes de crescer em presença de NaCl a 6,5%, dos não-enterococos do grupo D, que não crescem nesse meio.

Tabela 23.2
Identificação Laboratorial dos Estreptococos

Grupo de Estreptococo	*Hemólise*	*Sensibilidade a Bacitracina*	*Teste CAMP*	*Hidrólise em Bile-esculina*	*Tolerância ao NaCl a 6,5%*
A	β	*+	–	–	–
B	β (raramente α ou γ)	+ ou –	+	–	V
Enterococos (grupo D)	α, β ou γ	–	–	+	+
Não enterococos do grupo D	Geralmente γ ou raramente α	–	–	+	+
Grupo *viridans*	Geralmente α ou raramente γ	V	–	–	–

** + = 90% ou mais cepas positivas; – = 10% ou menos de cepas positivas; V = variável.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os testes sorológicos são usados para avaliar a resposta imune a produtos extracelulares (estreptolisina O, hialuronidase, DNase B, NADase e estreptoquinase) e a componentes celulares (proteína M, antígeno do grupo A) em pacientes acometidos por doenças devido ao *S. pyogenes*. Esses testes são usados para demonstrar infecções estreptocócicas recentes que evoluíram com seqüelas não-supurativas (febre reumática, glomerulonefrite).

Também existem várias técnicas viáveis para detecção rápida de antígenos e anticorpos em fluidos biológicos.

A contra-imunoeletroforese (CIE) é útil no diagnóstico precoce das meningites pneumocócica, meningocócica e por *Haemophilus influenzae* do tipo B; é uma técnica rápida, sensível e adequada para detectar antígenos bacterianos no líquido cefalorraquidiano (LCR). A aglutinação de látex serve como matriz para fixação e transporte de anticorpos bacterianos.

Estreptococos do Grupo A (SGA)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pyogenes ou estreptococo do grupo A (SGA) é a bactéria patógena responsável pela maioria das infecções em humanos. É o microrganismo que mais causa faringite bacteriana e uma variedade de infecções na pele ou em outros órgãos. É responsável por infecções não-supurativas como a febre reumática e a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda. Infecções mais severas são responsáveis por incapacitação e morte em todas as partes do mundo.

O SGA é um patógeno esférico ovóide de 0,6 a 1,0 µm de diâmetro, que cresce aos pares e forma pequenas cadeias quando cultivado em placas com sangue. É um organismo Gram-positivo, imóvel, não-esporulado, catalase-negativo, anaeróbio facultativo e que provoca hemólise completa ao redor dos glóbulos vermelhos que estão ao seu redor no meio de cultura (β-hemolítico).

São envolvidos por um envelope de ácido hialurônico que aumenta sua virulência e dificulta a fagocitose por macrófagos e polimorfonucleares. A parede celular contém muitas substâncias antigênicas. A proteína M é a substância de maior virulência dos SGA. Essas cepas ricas nessa proteína são resistentes à fagocitose por células polimorfonucleares, e multiplicam-se rapidamente na corrente sangüínea. A imunidade em humanos é baseada no desenvolvimento de anticorpos específicos antiproteína M. Esta imunidade é do tipo específica e duradoura, podendo permanecer por anos e, talvez, por tempo indeterminado.

Em indivíduos não-imunes, a proteína M exerce seus efeitos antifagocitários através da inibição da ativação da via alternativa do complemento sobre a superfície celular. Esse efeito está medido pela capacidade da proteína M em unir-se ao fator H do complemento.

Outro antígeno protéico que está relacionado com a proteína M do SGA é o denominado opsonização sérica. Esse fator é uma α-lipoproteinase. Esta substância é importante por duas razões: primeiro por ser um marcador epidemiológico que ajuda a classificar os estreptococos, inclusive quando eles não são identificados pelo tipo M; segundo, por apresentar respostas imunes tipo específicas e não específicas contra a proteína M estreptocócica que são mais frágeis após a infecção faríngea por cepas OF-positivas.

Dois outros constituintes da parede celular, o ácido lipoteicóico e a proteína F, cumprem papéis críticos na colonização por meio da aderência do SGA na fibronectina da superfície das células epiteliais humanas.

Os SGA produzem exotoxinas pirógenas, antes conhecidas como toxinas eritrogênicas, responsáveis pelo exantema da escarlatina. Existem cinco exotoxinas pirógenas reconhecidas atualmente: A, B, C, fatores mitogênicos e superantígeno estreptocócico.

Dois tipos distintos de hemolisinas são elaborados: a estreptolisina O e a estreptolisina S. A primeira é uma toxina que exibe uma variedade de propriedades tóxicas como citotoxicidade e efeito pirogênico. A estreptolisina O, produzida pela maioria dos SGA, é antigênica.

A presença de antiestreptolisina O (ASLO) é um importante marcador sorológico de infecção recente por SGA. A estreptolisina S não é antigênica, portanto não conseguimos detectar nenhum anticorpo contra estreptolisina S que neutralizaria sua atividade hemolítica. Ao contrário da estreptolisina O, ela não é inativada em presença de oxigênio, porém é termolábil. A maioria das cepas de SGA produz essas duas hemolisinas.

Infecções Causadas pelo Streptococcus pyogenes

Faringite Estreptocócica

Os SGA são os agentes infecciosos que mais comumente causam a faringite estreptocócica, sendo responsáveis por 15 a 30% dos casos em crianças e 5 a 10% dos casos em adultos. Embora possa ser encontrada em de todas as faixas etárias, a infecção é mais comum na infância e rara abaixo dos três anos de idade.

A transmissão é feita de pessoa a pessoa ou pelo contato com secreções e fômites do infectado. O período de incubação é de um a quatro dias.

Os sinais e sintomas mais freqüentes são: febre, mal-estar, linfadenopatia cervical, às vezes dor abdominal, náuseas e vômitos, principalmente em crianças.

Ao exame físico, verificam-se febre (que pode ser alta ou baixa), linfonodomegalias submandibulares, hiperemia e hipertrofia de amígdalas, hiperemia de faringe e do palato mole com presença de exsudato purulento puntiforme ou mesmo placas amigdalianas.

O diagnóstico diferencial inclui outras faringites bacterianas e faringites viróticas, como a mononucleose infecciosa e faringite por adenovírus. A difteria é importante diagnóstico diferencial, embora seja rara devido à vacinação em massa. Outras causas de faringite são: infecções pelo vírus coxsackie e influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* e infecção pelo HIV.

O diagnóstico é clínico, mas a cultura da secreção é importante na definição da etiologia, quando feita com *swab* estéril esfregado vigorosamente sobre ambos os pilares amigdalianos e processado de forma adequada. Tem boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico definitivo.

A evolução habitual, sem complicações, é de três a cinco dias, e é pouco alterada com o tratamento antimicrobia-

no, que é feito, em princípio, para evitar complicações supurativas e doença reumática.

As complicações tornam-se incomuns uma vez instituída a terapia adequada com antibióticos, mas complicações por disseminação hematogênica ou linfática podem ocorrer, com a formação de abscesso periamigdaliano ou parafaríngeo, sinusite, otite média, meningite, bacteremia, endocardite e pneumonia.

Não existem orientações definitivas para a abordagem de portadores assintomáticos de estreptococos do grupo A. Estudos mostraram que o risco de transmissão para outras pessoas ou evolução para doença reumática nesses pacientes é menor do que naqueles sintomáticos.

Tratamento

Penicilina G benzatina: 1.200.000 U por via intramuscular para adultos e crianças com mais de 27 quilos (se < 27 kg – 600.000 U intramuscular).

Penicilina V: 250 mg por via oral a cada seis horas por dez dias.

Eritromicina: 10 mg/kg a cada seis horas até o máximo de 250 mg por dose.

Azitromicina: 500 mg/kg por dia por três dias (crianças 10 mg/kg/dose única diária).

Ainda como opções podemos utilizar: amoxicilina, cefuroxima, cefixima e cefalexina com bons resultados na erradicação da infecção estreptocócica; entretanto, deve-se ressaltar que o uso indiscriminado ou incorreto de antibióticos vem causando o aumento da resistência dos estreptococos do grupo A. A resistência dessas bactérias aos macrolídeos é descrita em vários países do chamado primeiro mundo.

Os objetivos da terapia para faringite estreptocócica são prevenir as complicações supurativas, prevenir febre reumática, diminuir a infectividade da doença, fazendo com que a criança volte mais cedo para a escola e os adultos para o trabalho, e ainda diminuir o tempo total de doença. Não há evidências de que o tratamento de infecções de garganta já resolvidas possa evitar o desenvolvimento da glomerulonefrite aguda.

Escarlatina

A escarlatina é o resultado da infecção por uma cepa de estreptococos que elabora exotoxinas pirógenas (toxina eritrogênica). Embora a doença seja freqüentemente associada com a infecção faríngea, também pode ser secundária a infecções estreptocócicas de outros sítios, como infecções de pele ou sepse puerperal.

O exantema causado pela exotoxina aparece em torno do segundo dia de doença clínica. Apresenta-se com lesões hiperemiadas, circulares, confluentes, difusas, que desaparecem a vitropressão. Surge primeiramente na parte superior do tórax e logo se dissemina pelo resto do tronco, pescoço e extremidades, poupando região plantar, palmar e face. Nas pregas cutâneas do pescoço, axilas, região inguinal, dos cotovelos e dos joelhos aparecem lesões hiperemiadas lineares mais acentuadas (sinal de Pastia). Surgem petéquias, e a prova do laço é positiva. Observa-se um rubor facial intenso com palidez de mucosa perioral (sinal de Filatov). A oclusão das glândulas sudoríparas deixa a pele com uma textura de lixa, um achado que pode ser útil nos pacientes da raça negra.

Na inspeção da orofaringe, além da tonsilite exsudativa e amigdalite, observam-se lesões enantemáticas caracterizadas por pequenas manchas hemorrágicas nos palatos duro e mole. No início, a língua apresenta uma película branca, através da qual observam-se as papilas bastantes hiperemiadas. Quando essa película desaparece, a língua aparece com uma cor vermelho carne (língua em framboesa).

O exantema desaparece em uma semana, surgindo uma descamação extensa (furfurácea ou em placas) da pele que dura várias semanas.

A apresentação severa da escarlatina pode se manifestar com febre alta e toxicidade sistêmica. As complicações supurativas são: celulite periamigdaliana, abscesso retrofaríngeo, sinusite, otite média, meningite, linfangite cervical supurativa e mastoidite. As complicações não-supurativas são a doença reumática e a glomerulonefrite aguda.

Com diagnóstico diferencial devemos descartar os exantemas virais, farmacodermia, síndrome do choque tóxico estafilocócico e doença de Kawasaki.

O diagnóstico é eminentemente clínico, apesar de existirem testes rápidos com detecção do antígeno estreptocócico através de *swab* faríngeo ou através de cultura. Mais recentemente foram disponibilizadas provas diagnósticas que utilizam imunoensaios ópticos e sondas de DNA quimioluminescentes.

O tratamento está dirigido para a prevenção das complicações não-supurativas e das complicações supurativas. O antibiótico de escolha é a penicilina, por sua eficácia na prevenção da doença reumática, segurança, espectro reduzido e baixo custo.

A dose de penicilina benzatina é de 1.200.000 U em dose única via intramuscular profunda (em criança com menos de 27 kg, a dose é de 600.000 U). Nos pacientes alérgicos, administra-se a eritromicina. O uso de amoxicilina, cefalosporinas orais de primeira e segunda geração, azitromicina e clindamicina também são outras opções terapêuticas no tratamento da escarlatina.

Pioderma Estreptocócico

O termo impetigo estreptocócico ou impetigo contagioso é utilizado para descrever lesões purulentas separadas que parecem ser infecções primárias da pele e são prevalentes em todo o mundo. É mais freqüente em crianças que vivem em áreas tropicais e subtropicais com condições socioeconômicas desfavoráveis. Ocorre principalmente em crianças de dois a cinco anos de idade. Não tem predileção por sexo ou raça. Os fatores predisponentes mais importantes na prevalência do impetigo estreptocócico são o clima e o nível de higiene.

O mecanismo de surgimento das lesões ainda não foi descrito, mas é provável que se deva à inoculação intradérmica das bactérias da superfície da pele por ferimentos, traumatismos ou picadas de insetos.

As lesões começam com uma pápula, que, com rapidez, evolui para vesícula circundada por uma área de eri-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tema. As lesões vesiculares são evanecentes e logo dão lugar a pústulas, que de modo gradual aumentam de tamanho e logo se rompem, formando crostas em quatro a seis dias.

Manifesta-se em áreas expostas do corpo, com mais freqüência nos membros inferiores.

O tratamento pode ser feito com penicilina, cefalexina, cefadroxil e cefaclor. Por muito tempo o antibiótico de primeira escolha foi a eritromicina, mas devido à resistência de cepas a essa medicação, seu uso tornou-se restrito. O uso de mupirocina tópica três vezes ao dia por dez dias aplicada sobre as lesões mostrou taxa de cura equivalente ao uso de antibióticos orais. A orientação higiênica também auxilia no tratamento.

Erisipela

É uma inflamação aguda da pele com comprometimento dos vasos linfáticos cutâneos produzida pelo SGA. É comum em lactantes e pessoas com menos de 30 anos, acometendo também idosos com drenagem linfática deficiente e estase venosa em membros inferiores. A lesão se acompanha de febre, calafrios e toxemia. A lesão cutânea começa com uma área localizada de hiperemia e edema, que logo se dissemina.

A infecção inicia-se através de um foco primário, que pode ser traumático ou uma incisão cirúrgica.

O tratamento com penicilinas é eficiente.

Fasciíte Necrotizante

É uma infecção grave do tecido subcutâneo e fáscias mais profundas, caracterizada por necrose externa e gangrena, que se dissemina com rapidez pela pele e estruturas subjacentes.

Inicia-se através de um traumatismo qualquer, às vezes inaparente. A lesão inicial é eritematosa e evolui rapidamente nas primeiras 24 a 72 horas, quando a inflamação se torna mais pronunciada e extensa. O paciente fica prostrado e com febre alta. Apesar do tratamento adequado, essa afecção apresenta altas taxas de mortalidade.

O diagnóstico precoce é fundamental no prognóstico da doença. A febre e dor intensa são as primeiras manifestações da doença. Cerca de 80% dos pacientes com fasciíte necrotizante não têm uma porta de entrada da infecção bem definida; ela começa em um plano profundo da pele, por meio de um hematoma traumático, esforço físico excessivo, lesão muscular traumática ou trauma articular. Quando não tem porta de entrada bem definida, pode simular uma tromboflebite profunda.

É fundamental a abordagem cirúrgica dos tecidos profundos, com amplo desbridamento da área necrótica e dos tecidos desvitalizados.

Como a infecção é geralmente polimicrobiana, o uso de antibióticos de amplo espectro é fundamental para a cobertura empírica da infecção. Uma vez confirmada a presença de SGA, deve-se optar pelo uso de penicilina e clindamicina em doses máximas.

Medidas de suporte intensivo também devem ser utilizadas.

Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico (SCT)

A SCT pode ser causada por *S. aureus* ou estreptococos do grupo A (SGA). Ambos os microrganismos podem causar doença aguda caracterizada por febre, hipotensão de início rápido, insuficiência renal aguda e envolvimento orgânico multissistêmico.

A maioria dos casos de SCT mediada por SGA é causada por linhagens produtoras de pelo menos uma de cinco exotoxinas pirogênicas estreptocócicas.

A incidência desta doença parece ser maior em crianças, particularmente aquelas com varicela, e em idosos. Outros grupos de risco são os diabéticos, os portadores de doença pulmonar ou cardíaca crônica, infecção pelo HIV, os etilistas e usuários de drogas endovenosas. As taxas de mortalidade são maiores em adultos do que em crianças.

O período de incubação não é definido claramente e pode depender do foco primário.

As hemoculturas são positivas em mais de 50% dos pacientes, sendo estas a melhor prova diagnóstica.

A definição de caso de SCT segue o consenso abaixo:

I. Isolamento de um grupo de estreptococos beta-hemolítico do grupo A:
   a. De local normalmente estéril (sangue, LCR, líquido peritoneal e amostra de biopsia de tecido).
   b. De local não-estéril (garganta, escarro, vagina).

II. Sinais clínicos de severidade:
   a. Hipotensão: pressão sangüínea sistólica < 90mmHg em adultos ou menor que o quinto percentil para idade em crianças.
   b. Dois ou mais dos seguintes sinais:
      - Falência renal: nível de creatinina > 2 mg/dL para adultos ou duas vezes ou mais o limite superior de normalidade para a idade.
      - Coagulopatia: contagem de plaquetas < 100.000/µL ou coagulação intravascular disseminada.
      - Envolvimento hepático: níveis de TGO, TGP ou bilirrubina total duas vezes ou mais o limite superior da normalidade.
      - Síndrome da angústia respiratória do adulto
      - Exantema macular generalizado, que pode descamar.
      - Necrose de tecido mole, incluindo fasciíte necrotizante ou miosite, ou gangrena.

Uma doença que preencha os critérios IA e IIA e IIB pode ser definida como um caso definitivo. Uma doença que preencha os critérios IB e IIA e IIB pode ser definida como um caso provável, se nenhuma outra causa para a doença for identificada.

O tratamento consiste em reposição volêmica, mantendo retorno venoso e pressão de enchimento cardíaco adequados, evitar a falência de múltiplos órgãos através da terapia antimicrobiana adequada; considerar o uso de imunoglobulina intravenosa na infecção refratária após várias horas de terapia, quando o foco infeccioso não for drenável ou existir oligúria persistente com edema pulmonar. Deve ser analisada a possibilidade de intervenção cirúrgica imediata, bem como exploração ou biopsia incisional para

diagnóstico e cultura. Todo o tecido necrótico deve ser retirado, e se a infecção persistir ou progredir, avaliar a possibilidade de nova intervenção cirúrgica.

Recomendam-se as precauções de rotina e o isolamento de contato para todos os pacientes com STC, uma vez que a transmissão pessoa a pessoa pode ocorrer.

Se a SCT for causada por SGA , a antibioticoterapia de escolha é feita com penicilina e clindamicina em doses terapêutica máximas.

Estreptococos do Grupo B (SGB)

Os estreptococos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) são responsáveis por infecções invasivas e severas na infância, principalmente quando ocorrem na primeira semana de vida. As infecções tardias ocorrem com mais de uma semana, e maioria delas se manifesta até o terceiro mês de vida.

A pneumonia e as sepses são as doenças invasivas mais comuns; com menor freqüência encontram-se as meningites, osteomielites e artrites sépticas. A proporção de crianças com meningite é menor naquelas com infecção tardia.

Em 1970 foram descritas as primeiras infecções neonatais por SGB, e mais de 50% desses pacientes morreram. Durante a década de 1990, as infecções tardias e precoces que causaram óbito em crianças foi de 4% devido aos avanços dos cuidados intensivos em neonatologia.

A infecção intra-uterina por SGB é devida à ascensão dessas bactérias, que ficam colonizadas na vagina de mulheres assintomáticas. A aspiração de líquido amniótico contendo SGB pode causar pneumonia neonatal ou sepsis. Durante o trabalho de parto também pode haver infecção.

Em mulheres grávidas, o SGB pode causar infecções, mas a maioria delas não têm sintomas associados com a colonização do trato genital. Infecção do Trato Urinário (ITU) causadas por SGB ocorre em 2 a 4% das gestações. Durante a gravidez ou no pós-parto imediato, as mulheres podem adquirir endometrites, sepse e, raramente, meningites, causadas por SGB. A morte em gestantes com infecções associadas é extremamente rara.

O trato gastrintestinal é um reservatório natural do SGB. A região vaginal é uma fonte comum de colonização, que é mais comum a partir da adolescência. Aproximadamente 10 a 30% das mulheres grávidas têm colonização vaginal recente por SGB. Essa colonização pode ser transitória, crônica ou intermitente.

A colonização vaginal por SGB em gestantes é um grande fator de risco para infecção precoce em recém-nascidos, pois a transmissão vertical de SGB de mãe para o feto pode ocorrer imediatamente após a ruptura das membranas.

A pesquisa através de culturas, de SGB, da região vaginal e anal durante o pré-natal poderá detectar a colonização por essas bactérias e definir o risco de transmissão perinatal.

Estudos clássicos conduzidos durante a década de 1980 revelaram que as mulheres com colonização vaginal durante o pré-natal causaram 25 vezes mais infecções precoces em recém-nascidos do que aquelas que tinham cultura negativa para SGB durante o pré-natal.

Com base em vários estudos, foram feitas recomendações para a prevenção de infecções perinatais por SGB.

Alguns fatores de risco devem ser destacados para a ocorrência de infecção perinatal por SGB, como a colonização vaginal, o trabalho de parto com menos de 37 semanas de gestação, infecção intra-amniótica, idade materna avançada, membranas maternas rotas com mais de 12 horas, baixos níveis de anticorpos anticapsulases maternos e temperatura > 37,5ºC durante o trabalho de parto.

A profilaxia com antibióticos durante o trabalho de parto com mulheres com os fatores relacionados diminui o risco de infecção perinatal.

Manifestações Clínicas das Infecções por SGB

Infecções Neonatais Precoces

Os sinais e sintomas encontrados nas infecções neonatais precoces são: letargia, anorexia, icterícia, febre, respiração ruidosa, palidez e hipotensão. Esses achados não são suficientes para fazer o diagnóstico diferencial com outras infecções bacterianas.

Crianças recém-nascidas que têm bacteremia com pneumonia podem apresentar dispnéia, taquipnéia, rouquidão e cianose cutaneomucosa. A presença de infiltrado pulmonar à radiografia de tórax sugere o diagnóstico, mas não o distingue da membrana hialina. Na maioria das crianças com essa infecção, os sintomas manifestam-se poucas horas após o nascimento.

Crianças que têm os sintomas clínicos de meningite deverão ser submetidas a punção liquórica para identificação dos SGB, pois clinicamente é muito difícil distinguir de outra infecção meníngea.

Infecções Neonatais Tardias

As infecções natais tardias ocorrem geralmente entre o sétimo dia e o terceiro mês de vida, em média no 24º dia de vida.

Bacteremia com meningite concomitante é a manifestação clínica mais comum da infecção tardia causada pelo SGB.

Sintomas inespecíficos como letargia, anorexia, irritabilidade e febre são achados comuns nessas infecções. Essas crianças podem evoluir rapidamente para choque séptico, com instabilidade hemodinâmica e neurológica, podendo ir rapidamente a óbito se não forem iniciadas medidas de cuidado intensivo. O risco de mortalidade ou de seqüelas neurológicas é maior quando a infecção progride rapidamente.

A identificação de um foco de entrada é muito importante, portanto, procurar celulite ou adenite periauricular ou submandibular, otite média, conjuntivite, peritonite, endocardite ou abscesso profundo facilita no seguimento da infecção. Cada um desses focos de infecção pode ter ocorrido em associação com uma infecção neonatal precoce.

A osteomielite e a artrite séptica são infecções comuns por SGB em crianças.

Infecções em Adultos

As infecções por SGB são causas de morbidade e mortalidade em adultos. As infecções mais comuns são:

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

- *Infecção do trato genital feminino:* ocorre principalmente no pós-parto. As manifestações clínicas são muito variadas, podendo ocorrer mais comumente a endometrite, que se manifesta, na maioria das vezes, 48 horas após o parto. Os sintomas mais comuns são febre, mal-estar, adinamia e disúria.

Corioamnioite é outra infecção comum nas mulheres com SGB colonizando o trato genital.

A infecção do trato urinário pode manifestar-se sintomaticamente como forma de cistite ou pielonefrite (menos freqüente), mas a maioria das vezes é assintomática no trabalho de parto.

- *Pneumonia:* mais comum em pacientes com diabetes ou problemas neurológicos. Os achados radiológicos mostram infiltrado lobar bilateral. A infecção pode ser polimicrobiana, mas com predomínio do SGB. Empiema pleural já foi descrito em associação com pneumonia. A mortalidade varia de 30 a 85%.
- *Endocardite:* pode ocorrer de forma aguda ou subaguda. Acomete mais comumente a valva mitral (48%), seguida da valva aórtica (29%) e valvas mitral e aórtica (10%). São encontradas grandes vegetações friáveis em valvas cardíacas, e a acelerada destruição valvar pode ocorrer rapidamente, requerendo procedimento invasivo precoce em alguns pacientes.
- *Artrite e osteomielite:* a artrite geralmente é monoarticular, afeta mais freqüentemente o joelho, quadril ou ombro, embora a doença poliarticular já tenha sido descrita. Diabetes mellitus, osteoartrite e próteses articulares são fatores predisponentes à artrite séptica por SGB. Os sinais e sintomas mais comuns são dor articular, febre e septicemia.

Com antibioticoterapia apropriada, aspiração e drenagem da secreção articular e remoção da prótese (se presente), a cura ocorrerá na maioria dos pacientes.

A osteomielite ocorre como conseqüência de infecção prévia de articulação, doença vascular periférica, cirurgia ortopédica prévia e sinusite.

- *Infecção de pele e partes moles:* os SGB são responsáveis por 1/3 da infecção de pele e partes moles descritas atualmente. Celulites, úlceras em pés, escaras de decúbitos e abscessos são as manifestações mais comuns. Diabetes mellitus, traumas, procedimentos invasivos e implantes cirúrgicos (silicone, por exemplo) são fatores predisponentes a esse tipo de infecção.
- *Manifestações incomuns:* têm sido descritos casos de meningite por SGB em adultos. Alguns fatores predisponentes eram a presença de sinusite crônica ou cirurgias oncológicas.

A infecção urinária é responsável por 2% da positivação de hemoculturas em pacientes não grávidas.

Infecções como abscessos mamários em mulheres não lactantes, abscesso em epiglote, infecção de marca-passo reimplantado, bacteremia pós-esplenectomia, bacteremia após cateterização cardíaca e febre de origem indeterminada são outras causas menos comuns de infecções por SGB.

Diagnóstico

O isolamento do SGB no sangue, no LCR ou em outros sítios estéreis e pontos de drenagem focal são os únicos meios de diagnosticar uma infecção invasiva.

Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo a partir da detecção do antígeno do estreptococo do grupo B no sangue e no líquor por meio de aglutinação em látex.

A detecção de colonização por SGB durante o pré-natal de gestantes pode selecionar as mulheres de alto risco para serem submetidas a quimioterapia precoce.

Tratamento

O tratamento para infecções por SGB está resumido na Tabela 23.3.

A quimioprofilaxia e a imunoprofilaxia são os melhores meios de prevenir as infecções por SGB.

Em 2002, o CDC revisou e publicou um guia para prevenção de doença neonatal por SGB com as seguintes recomendações:

Tabela 23.3
Tratamento das Infecções por Estreptococos do Grupo B

Diagnóstico	*Recém-nascidos e Lactentes*	*Adultos*	*Alternativas para Alérgicos a Penicilina*	*Duração*
Bacteremia, infecções severas de outros órgãos	Ampicilina (150 mg/kg/dia) associada a um aminoglicosídeo no início, após penicilina G (200.000 U/kg/dia)	Penicilina G (10 a 12 milhões U/dia)	Vancomicina	10 dias
Meningite	Ampicilina (300-400 mg/kg/dia) associada a gentamicina no início, após penicilina G (500.000 U/kg/dia)	Penicilina G (20 a 30 milhões U/dia)	Vancomicina	14 a 21 dias (mínimo)
Osteomielite	Penicilina G (200.000 U/kg/dia)	Penicilina G (10 a 12 milhões U/dia)	Vancomicina	Três a quatro semanas
Endocardite	Penicilina G (400.000 U/kg/dia)	Penicilina G (20 a 30 milhões de U/dia) associada com gentamicina durante duas semanas	Vancomicina associado a um aminoglicosídeo	Quatro a seis semanas

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

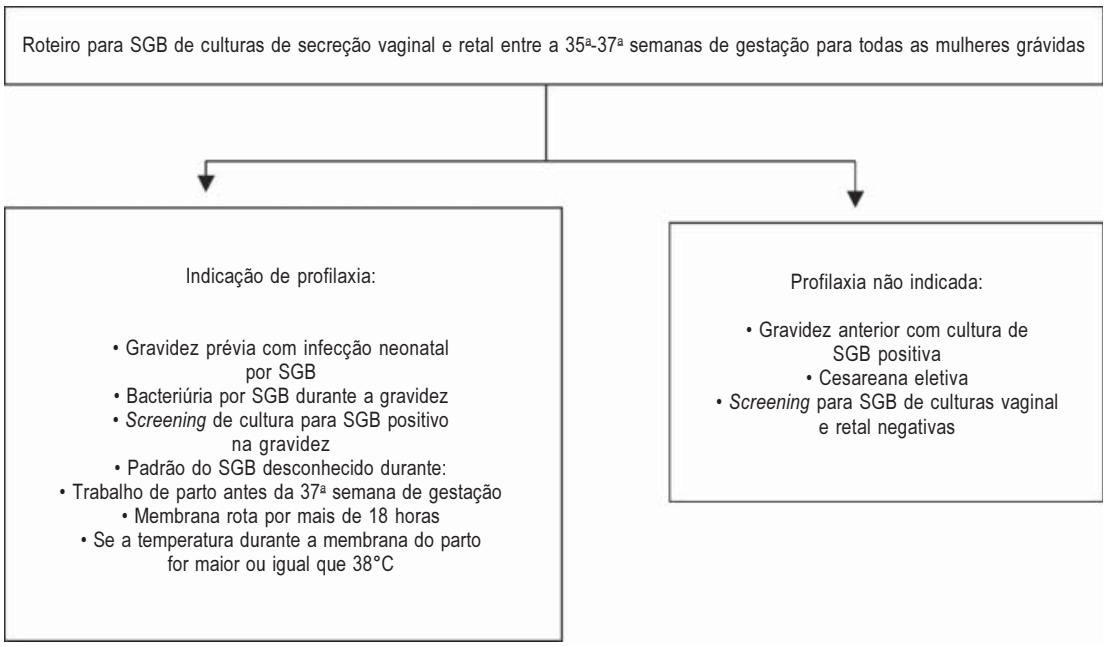


Fig. 23.1 – *Indicações de quimioprofilaxia durante o trabalho de parto.*

1. Todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a exame para pesquisa de colonização de SGB em região vaginal e retal entre a 35ª-37ª semanas de gestação;
2. Mulheres com SGB isoladas na urina, em qualquer quantidade de colônias, durante a gravidez deverão ser submetidas a quimioprofilaxia no trabalho de parto. A infecção do trato urinário em mulheres grávidas, sintomáticas ou não, deverá ser tratada;
3. Mulheres que tiveram filhos com infecção precoce por SGB em gestações prévias devem receber quimioprofilaxia durante o parto da nova gestação;
4. As mulheres com fatores de risco, mas nas quais a cultura de SGB é desconhecida, devem receber quimioprofilaxia no trabalho de parto;
5. Mulheres com gestação < 37 semanas deverão ser avaliadas para a necessidade de quimioprofilaxia durante o trabalho de parto conforme mostra a Fig. 23.1;
6. Ter um sistema de saúde adequado para contactar e avisar todas as gestantes que apresentarem cultura positiva de SGB.
7. Gestantes com colonização por SGB que serão submetidas a cesárea e realização de ruptura das membranas antes do trabalho de parto e com baixo risco de ter infecção neonatal precoce não tomarão a quimioprofilaxia durante o trabalho de parto;
8. A quimioprofilaxia sugerida é mostrada na Tabela 23.4;
9. Recém-nascidos cujas mães receberam quimioprofilaxia durante o trabalho de parto não têm indicação de profilaxia antibiótica.

Tabela 23.4
Regime Antimicrobiano Recomendado para a Profilaxia Perinatal

Recomendado	Penicilina G, 5 milhões de unidades de dose inicial; após, 2,5 milhões de unidades a cada 4 horas até o nascimento
Alternativa	Ampicilina, 2 g IV de dose inicial seguido de 1 g IV a 4 horas até o nascimento
Se alérgico a penicilina:	
Pacientes sem alto risco de anafilaxia	Cefazolina, 2 g IV de dose inicial seguidos de 1 g IV a cada 8 horas até o nascimento
Pacientes com alto risco de anafilaxia (SGB-sensíveis a clindamicina e eritromicina)	Clindamicina, 900 mg IV a cada 8 horas **ou** eritromicina 500 mg IV a cada 6 horas até o nascimento
Pacientes SGB-resistentes a clindamicina e eritromicina com sensibilidade desconhecida	Vancomicina, 1 g IV a cada 12 horas até o nascimento

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Streptococcus pneumoniae

Os *Streptococcus pneumoniae* (pneumococos) são bactérias patógenas que afetam crianças e adultos no mundo inteiro. São um importante causador de infecções adquiridas na comunidade, sobretudo em crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos. São os principais agente responsáveis por pneumonia e meningite, mas também causam peritonite, sepse e uma grande variedade de infecções. Nos Estados Unidos, é responsável por aproximadamente 3.300 casos de meningite e 60.000 caso de doenças invasivas, entre 100.000 e 135.000 hospitalizações por pneumonia e por mais de dois milhões de casos de otite média ao ano.

Descoberto por Louis Pasteur em 1881, na França, o pneumococo foi o primeiro microrganismo a mostrar uma importante patogenicidade bacteriana extracelular. Denominado *Diplococcus pneumoniae* na década de 1920, o nome desse microrganismo foi mudado para *Streptococcus pneumoniae* em 1974. Em 1967, descreveu-se o primeiro caso de resistência à penicilina por *S. pneumoniae* na Austrália e na Papua-Nova Guiné; em 1970, a África do Sul e muitos países do oeste europeu descreveram essa resistência, que nos últimos anos vem aumentando nos Estados Unidos e na América do Sul, incluindo o Brasil. Atualmente, mais de 40% das infecções causadas por cepas de pneumococos são resistentes a pelo menos um antibiótico, e 15% dessas cepas são resistentes a três ou mais antibióticos.

Estratégias preventivas contra infecções pneumocócicas (incluindo uso de vacina pneumocócica conjugada 23-valente para indivíduos com mais de dois anos de idade e uma rotina na imunização de crianças com vacina conjugada 7-valente) têm sido adotadas em larga escala, pois a prevenção talvez seja uma das poucas chances de combater o aumento da resistência aos antibióticos pelas cepas de pneumococos.

Epidemiologia

O pneumococo é um patógeno humano, não sendo encontrado em reservatórios animais. Coloniza normalmente a nasofaringe, e estudos de prevalência mostram que pode ser isolado em 5 a 10% dos adultos saudáveis e em 20 a 40% das crianças saudáveis. Essa colonização tem sua prevalência aumentada no inverno.

São transmitidas de pessoa a pessoa através do contato direto e por via respiratória.

A incidência da infecção invasiva varia com a idade, sendo maior em crianças de dois anos e adultos com mais de 65 anos de idade.

Fisiopatologia

A expressão "estado de portador pneumocócico" refere-se à presença do pneumococo em indivíduos sãos. Para que a doença se desenvolva é preciso que ocorra a colonização da nasofaringe pelo pneumococo, que vai aderir às células da faringe do homem por meio de vários mecanismos, que compreendem a interação específica na superfície bacteriana e os receptores epiteliais. Uma vez colonizado, a infecção poderá surgir se os microrganismos forem transportados para o interior de cavidades das quais não são eliminados com facilidade.

A cápsula de polissacarídeos do pneumococo é um fator de alta invasibilidade. Ela inibe a fagocitose e pode interferir na destruição intracelular dos pneumococos fagocitados. Os polissacarídeos capsulares bacterianos induzem uma resposta imune dos linfócitos B: esta resposta só se desenvolve inteiramente em um sistema imune maduro totalmente funcionante. A parede celular do pneumococo estimula a produção de citocinas inflamatórias e a via alternativa da cascata de complemento e ativa a proteína C.

Outros constituintes da parede celular, incluída a pneumolisina, proteínas de superfície e autolisina, contribuem para a patogenia da infecção pneumocócica.

O baço é o principal órgão de depuração dos pneumococos da corrente sangüínea. Em pessoas submetidas a esplenectomia, ou naquelas em que o funcionamento é anormal, pode haver uma infecção devastadora.

Fatores que Predispõe à Infecção por Pneumococos

Uma variedade de desordens, síndromes, doenças e estilo de vida predispõem às infecções por pneumococos. A Tabela 23.5 cita alguns desses fatores.

Doenças Associadas ao Pneumococo

O pneumococo é importante patógeno de infecções comunitárias capazes de causar diversas síndromes (Tabela 23.6), sendo as mais importantes a meningite, a pneumonia e a sepse.

Meningite

O pneumococo é o agente etiológico mais comum de meningite bacteriana em adultos. Países que fizeram vacinação em massa, através de campanhas adequadas, para o *H. influenzae* tipo b passaram a ter o pneumococo como o agente mais comum em lactentes e crianças.

A patogenia da meningite pode estar relacionada diretamente com uma infecção de ouvido médio ou de seios da face, assim como pode surgir meningite pós-trauma cranioencefálico, ou por meio de uma fístula liquórica. Outra forma de adquirir meningite é através da disseminação hematogênica.

O diagnóstico é feito por meio do isolamento do pneumococo no exame de LCR.

Pneumonia

O pneumococo é o agente mais comum das pneumonias adquiridas na comunidade. A incidência de infecção é de nove a 18 casos em 10.000 adultos.

Acredita-se que o mecanismo de desenvolvimento da pneumonia é feito pela entrada da bactéria através da nasofaringe, indo até os alvéolos pulmonares, onde se adere as células locais. Uma vez aderidos, os pneumococos multiplicam-se e invadem o epitélio alveolar. Eventualmente a consolidação envolve alguns segmentos pulmonares.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 23.5
Fatores de Risco para Infecção por Pneumococo

• Defeitos imunes • Defeito na produção de anticorpos: – Imunodeficiências congênitas – Mieloma múltiplo – Linfoma – Infecção pelo HIV
• Defeitos na produção de células polimorfonucleares – Neutropenia cíclica – Anemia aplásica – Corticoterapia – Hepatopatia crônica – Insuficiência renal crônica
• Defeitos na depuração do pneumococo do sangue – Esplenectomia – Asplenia congênita – Anemia falciforme
• Defeitos do complemento
• Fatores variados – Crianças com menos de dois anos ou adultos com mais de 65 anos de idade – Desnutrição – Alcoolismo – Diabetes mellitus – Insuficiência renal crônica – Hepatopatia crônica – Corticoterapia
• Aumento da exposição ao pneumococo – Creches – Presídios – Campos militares – Asilos
• Fatores de risco órgão-específicos – Tabagismo – Doença pulmonar obstrutiva crônica – Pneumonia viral – Fístula liquórica

Os sinais e sintomas clássicos da pneumonia lobar são febre alta, dor torácica, dispnéia, tosse produtiva com escarro purulento e achados radiológicos evidenciando consolidação lobar. Ao exame físico encontramos febre, taquicardia, taquidispnéia, às vezes cianose de extremidades e presença de estertores crepitantes na ausculta pulmonar. Podem ocorrer complicações como empiema, hipóxia e bacteremia, com disseminação para outros órgãos. A bacteremia ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes. Alguns fatores de risco podem piorar a evolução da doença, como infecção pelo HIV, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardíacas e uso de drogas imunossupressoras.

Os achados laboratoriais na pneumonia podem mostrar anemia e leucocitose ou leucopenia (indicador de mau prognóstico). A bilirrubina total pode estar aumentada e os níveis de desidrogenase lática podem também estar aumentados. A gasometria arterial pode mostrar hipoxemia e/ou acidose metabólica.

Tabela 23.6
Doenças Associadas ao Pneumococo

• Síndromes mais comuns: – Trato respiratório: sinusite*, otite média*, traqueobronquite, pneumonia, empiema – Meningite – Peritonite
• Síndromes mais raras: – Pericardite, endocardite, osteomielite, artrite séptica, abscesso epidural, abscesso cerebral, infecção de pele e partes moles

** Freqüentemente com flora mista.*

O diagnóstico é clínico. Os métodos complementares para diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade se destinam a três finalidades:

1. Obter, através de métodos radiológicos, confirmação de que o parênquima pulmonar está afetado e com que extensão.
2. Identificar o agente etiológico através de exame microbiológico ou sorológico.
3. Avaliar a condição geral do paciente.

O exame bacteriológico do escarro inclui a coloração pelo Gram, a cultura e o antibiograma. Embora com certas limitações, o exame direto do escarro pode orientar o tratamento inicial. A cultura do escarro pode demonstrar a etiologia em um número importante de casos, embora sua importância prática baseie-se na possibilidade de documentar a sensibilidade dos microrganismos aos antibióticos. A sensibilidade em culturas para isolamento do patógeno varia entre 0,5 e 20%, dependendo da gravidade do quadro clínico.

Métodos diagnósticos invasivos são necessários em alguns pacientes. As técnicas mais utilizadas são a broncoscopia com lavado broncoalveolar e a biópsia pulmonar.

As provas sorológicas servem para o diagnóstico de algumas pneumonias viróticas, bacterianas atípicas e fungos.

Existem vários consensos a respeito do diagnóstico e tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade.

Sensibilidade do Pneumococo aos Antibióticos

Por muitos anos as penicilinas foram o antibiótico de escolha nas infecções por pneumococos. Em 1967, foi descrita a primeira infecção por pneumococo resistente a penicilina (PRP) na Austrália e na Papua-Nova Guiné.

Análises de cepas de pneumococos resistentes a penicilina sugerem a hipótese de que o fator dominante para esta emergência de resistência nos Estados Unidos durante a década de 1990 se deveu à transmissão inter-humana de pequenos grupos de cepas que possuíam resistência prévia a múltiplas classes de antibióticos. O fator principal que favoreceu essa resistência a vários antibióticos provavelmente foi a pressão seletiva por aqueles antibióticos.

Nas duas últimas décadas, os pneumococos vêm ficando cada vez mais resistentes à penicilina e a outros antibióticos.

O National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) definiu como resistente, intermediário e sensível a susceptibilidade de cepas baseadas em testes de sensibi-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 23.7
Padrão de Sensibilidade dos Pneumococos

Antibiótico	*MIC (mcg/mL) Interpretação Padrão*			*Comentários*
	S	*I*	*R*	
Penicilina	</= 0,06	0,12 - 1	>/= 2	Altas doses de penicilina ou ampicilina são eficazes no tratamento de cepas na categoria intermediária
Amoxicilina	</= 2	4	>/= 8	
Amoxicilina-clavulanato	</= 2/1	4/2	>/= 8/4	
Cefotaxima (meningite)	</= 0,5	1	>/= 2	Em meningites deveremos usar a máxima dose terapêutica
Ceftriaxona (meningite)	</= 0,5	1	>/= 2	
Cefotaxima (não-meningite)	</= 1	2	>/= 4	Em infecções severas por pneumococos isolados em hemocultura a dose de cefotaxima deverá ser 1 g IV a cada seis horas (adultos) ou 50 a 75 mg/kg IV a cada seis horas (crianças)
Ceftriaxona (não-meningite)	</= 1	2	>/= 4	
Imipenem	</= 0,12	0,25-0,5	>/= 1	
Meropenem	</= 0,25	0,5	>/= 1	
Vancomicina	</= 1	–	–	
Eritromicina e Claritromicina	</= 0,25	0,5	>/= 1	
Azitromicina	</= 0,5	1	>/= 2	
Tetraciclina	</= 2	4	>/= 8	As cepas sensíveis a tetraciclina também são sensíveis a doxiciclina e minociclina
Levofloxacina	</= 2	4	>/= 8	
Gatifloxacina	</= 1	2	>/= 4	
Moxifloxacina	</= 1	2	>/= 4	
Clindamicina	</= 0,25	0,5	>/= 1	Não é rotineiramente registrado em isolados do trato urinário
Quinupristina-dalfopristina	</= 1	2	>/= 4	
Linezolida	</= 2	–	–	

lidade a antimicrobianos através da concentração inibitória mínima (MIC). A Tabela 23.7 mostra os padrões de sensibilidade do pneumococo.

Fatores de Risco para Resistência

Vários estudos mostram evidências de que o uso incorreto de antibióticos, tanto nas indicações quanto no tempo de tratamento, principalmente em centros pediátricos, levou ao aumento da resistência dos patógenos respiratórios. A alta penetração sérica dos antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) no tratamento de pneumonias bacterianas da comunidade é eficaz contra o pneumococo com MIC < 2 µg/mL (aproximadamente 95% dos isolados clínicos), mas se as infecções forem causadas por pneumococos com MIC > 4 µg/mL para penicilina ou MIC > 2 µg/mL para cefotaxime, a terapia com betalactâmicos é ineficaz.

Isto nos faz concluir que a terapia definitiva de infecções pneumocócicas deve ser baseada em alguns critérios:

- Sítio da infecção;
- Resultado do padrão de sensibilidade a antibióticos;
- Severidade da infecção;
- Fatores do hospedeiro (incluindo as alergias aos antibióticos, idade, possíveis interações medicamentosas, insuficiência renal ou hepática ou gravidez).

Tratamento de Infecções por Pneumococos

As cepas de pneumococos sensíveis devem ser tratadas com penicilinas ou cefalosporinas. Os alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas devem receber macrolídeos em infecções moderadas e vancomicina em infecções graves. Como alternativa para este tipo de infecção seve-

ra, temos as fluorquinolonas, linezolida e quinupristina-dalfo-pristina.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tratamento da Meningite Pneumocócica

É utilizada penicilina, 12 a 24 milhões de unidades ao dia, ou ceftriaxona, 1 a 4 g por dia. Cepas de pneumococos com resistência intermediária às cefalosporinas de terceira geração deverão ser tratadas com vancomicina, e a adição de rifampicina (400 mg ao dia em duas tomadas) deve ser considerada, pois a maioria das cepas é sensível a esta medicação, e, além de tudo, tem boa penetração no LCR.

Tratamento das Pneumonias

Vários guias para o manejo e tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade são publicados com grande freqüência. A terapia recomendada de pneumonia pneumocócica deve ser feita com penicilina G ou amoxicilina (como alternativas, temos cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos e fluorquinolonas com atividade contra pneumococos). Para as cepas resistentes a penicilina, a escolha empírica do antibiótico vai depender da severidade da doença, dos fatores epidemiológicos e do hospedeiro. Nicodemo e colaboradores estudaram a atividade das fluorquinolonas e de outros antibióticos contra o pneumococo, e os resultados do estudo são semelhantes aos dados da literatura, em que o uso das fluorquinolonas é seguro em pneumonias com cepas resistentes a penicilina e macrolídeos.

O CDC recomenda para o tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade:

- Pacientes com critérios de tratamento ambulatorial deverão receber um macrolídeo, doxiciclina ou um betalactâmico oral, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, e como terapia de segunda linha as fluorquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina ou moxifloxacina).
- Pacientes que têm indicação de internação hospitalar deverão receber, além dos cuidados de suporte, betalactâmicos parentais (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, ampicilina/sulbactam) associado a um macrolídeo. Como terapia de segunda linha recomenda-se uma fluorquinolona.
- As fluorquinolonas devem ser escolhidas em situações em que sua terapêutica oferecerá clara vantagem em relações a outras classes de antibióticos, preferencialmente devido ao espectro de ação. O uso racional e apropriado dessa classe de antibiótico pode minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Tratamento da Bacteremia Pneumocócica

A cada ano, ocorrem nos Estados Unidos aproximadamente 60.000 casos de doença pneumocócica invasiva, com mortalidade de aproximadamente 14% dos pacientes hospitalizados.

Em crianças abaixo de cinco anos de idade, 70% das doenças por pneumococos apresentavam bacteremia sem um foco primário de infecção. Em adultos, a bacteremia está geralmente associada a um sítio primário de infecção, especialmente pneumonia e meningite.

Pacientes esplenectomizados têm maior risco de bacteremia. A incidência de infecção pós-esplenectomia é de aproximadamente 0,2-0,4 caso/100 pessoas/ano, com risco de vida de aproximadamente 5%. O pneumococo é encontrado em 50 a 90% dos isolados em culturas.

Medidas para prevenir a doença invasiva entre indivíduos de alto risco incluem o uso de vacina pneumocócica, tratamento precoce das infecções e terapia empírica direcionada contra o pneumococo. É também recomendada a vacina contra o meningococo e *H. influenzae* tipo b. O ideal é que todas as vacinas sejam administradas pelo menos duas semanas antes da esplenectomia eletiva.

Alguns autores prescrevem amoxicilina/clavulanato quando o paciente apresenta qualquer tipo de febre.

Vacinas Antipneumocócicas

A vacina antipneumocócica representa uma importante estratégia para prevenir infecção por pneumococo, diminuindo assim o uso de antibiótico e o surgimento de novas cepas resistentes. A vacina também diminui a mortalidade associada a infecções pneumocócicas. Vacinas polissacarídicas contendo pequeno número de sorotipos de pneumococo demonstram ser imunogênicas e seguras em indivíduos jovens e previamente saudáveis.

Em 1977, surgiu a vacina polissacarídea 14-valente, e em 1983, a formulação da vacina polissacarídea 23-valente. Essa formulação não é eficaz para crianças abaixo de dois anos de idade. Recentemente surgiu uma vacina antipneumocócica contendo sete sorotipos do pneumococo conjugados individualmente com a proteína diftérica. A eficácia da vacina antipneumocócica 23-valente já foi comprovada em vários estudos e tem boa eficácia para prevenir a doença invasiva em todos os pacientes, em aproximadamente 57%.

A vacina 23-valente está indicada apenas para indivíduos maiores de dois anos e para os indivíduos relacionados a seguir:

1. Todas as pessoas a partir de 65 anos de idade.
2. Portadores de asplenia de causa anatômica (congênita ou cirúrgica) ou funcional (principalmente anemia falciforme).
3. Pessoas entre 2 e 64 anos de idade que tenham insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática crônica, fístulas liquóricas e que sejam etilistas.
4. Indivíduos imunocomprometidos com infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, pessoas que recebem drogas imunossupressoras (quimioterapia e corticoterapia), transplantados de órgãos, transplantados de medula óssea e com doenças malignas em geral.

Observação:

A revacinação deve ser imediata, caso a última dose tenha sido administrada há mais de cinco anos em indivíduos que foram vacinados antes dos 65 anos de idade.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Estreptococos do Grupo D

Enterococcus

Os enterococos são cocos Gram-positivos que se encontram dispostos aos pares ou em cadeias curtas. Até pouco tempo atrás eram classificados como estreptococos. Pela classificação de Lancefield, os enterococos eram incluídos no grupo dos estreptococos do grupo D, que incluía tanto espécies de enterococos como de não-enterococos.

Existem pelo menos 12 espécies de enterococos, descritos na Tabela 23.8.

Os enterococos são aeróbios facultativos capazes de crescer em diversas condições.

Os isolados clínicos mais freqüentes são os *E. faecalis* (80-90% dos achados em laboratório) e o *E. faecium*, que representa 5-10% dos isolamentos.

Os enterococos podem ser encontrados em comida, água e em uma grande variedade de animais, mas o habitat mais freqüente desses microrganismos parece ser o trato gastrintestinal do homem e de outros animais, onde fazem parte da flora intestinal normal. Um pequeno número de enterococos é encontrado ocasionalmente em infecções orofaríngeas, vaginais e principalmente em região perineal.

Epidemiologia

Os enterococos são capazes de causar infecções intra-hospitalares e extra-hospitalares. Antigamente imaginava-se que a maior parte das infecções causadas por enterococos eram adquiridas de maneira endógena, através da própria flora do paciente. A maioria das infecções ocorre em ambiente hospitalar ou em pacientes que são submetidos a hemodiálise ou a diálise peritoneal, e os microrganismos responsáveis pelas infecções seriam adquiridos de forma exógena.

Existem várias evidências que comprovam a transmissão inter-humana e a propagação destas bactérias entre hospitais. Cepas de enterococos têm sido encontradas nas mãos de profissionais da saúde que trabalham em ambiente hospitalar. É difícil estimar a importância desses achados porque o ambiente pode ter sido simplesmente contaminado de forma passiva por fezes e urina de pacientes infectados. Existem evidências que mostram que os profissionais da saúde portadores de cepas de enterococos resistentes podem ser responsáveis pela colonização em pacientes hospitalizados.

Tabela 23.8
Espécies de Enterococos

E. faecalis	*E. gallinarum*
E. faecium	*E. hirae*
E. durans	*E. mundtii*
E. avium	*E. raffinosus*
E. casseliflacus	*E. solitarius*
E. malodoratus	*E. pseudoavium*

Uma vez colonizados por enterococos resistentes, os pacientes podem mantê-los em seu trato gastrintestinal por meses ou anos.

Atualmente os enterococos ocupam o segundo ou terceiro lugar de causas de infecções hospitalares nos Estados Unidos. Os fatores de risco incluem a colonização gastrintestinal, doenças severas, tempo de internação hospitalar, cirurgias prévias, insuficiência renal, neutropenia, transplantes (principalmente de fígado e de medula óssea), presença de sonda vesical ou cateteres vasculares e internações em UTIs. A terapia prévia com antibióticos, também é um dos fatores de risco importantes para a aquisição de enterococos resistentes.

Infecções Clínicas dos Enterococcus

Os enterococos são responsáveis por diversas infecções, entre as quais merecem destaque as infecções do trato urinário, bacteremia, endocardites, infecções intra-abdominais e pélvicas, meningite, sepse neonatal e infecções urinárias.

A infecção do trato urinário é a doença clínica mais comum causada pelo enterococo. Quase todas são adquiridas durante a internação hospitalar e são associadas ao uso de sondas vesicais de demora e intervenções cirúrgicas. A principal complicação da infecção urinária é a bacteremia.

A maioria dos casos de bacteremia por enterococos tem como foco primário a infecção do trato urinário, a sepse intra-abdominal, feridas (queimaduras, escaras ou pé diabético), cateteres venosos ou arteriais e a colangite. A bacteremia enterocócica primária acontece mais freqüentemente em pacientes imunocomprometidos.

A endocardite por enterococos acomete indivíduos com doença valvar prévia ou aqueles com prótese valvar. É a causa comum de endocardite em idosos. A válvula mais acometida é a mitral, seguida pela valva aórtica (pacientes usuários de drogas ilícitas intravenosas).

A meningite por enterococos ocorre em pacientes com traumatismo cranioencefálico com neurocirurgia prévia, naqueles com defeitos anatômicos no sistema nervoso central e em pacientes imunocomprometidos.

Tratamento

O enterococo tem uma resistência intrínseca e adquirida a uma grande variedade de antibióticos usados no tratamento de bactérias Gram-positivas. Todos os enterococos, incluindo aqueles que nunca tiveram contato prévio com antibióticos, apresentam uma resistência relativa aos agentes betalactâmicos. Atualmente, nenhuma cefalosporina tem atividade efetiva contra os enterococos. A resistência intrínseca aos aminoglicosídeos se deve a uma diminuição da capacidade que estes agentes têm de atravessar a parede celular externa dos enterococos.

A maior parte dos mecanismos de resistência extrínseca é medida por genes codificados em plasmídeos. Outro grande problema é o surgimento do enterococo resistente a vancomicina (VRE), que foi isolado pela primeira vez em 1980.

O VRE é responsável por mais de 20% das infecções enterocócicas em alguns hospitais. Inicialmente, a maioria

dos VREs isolados eram registrados em pacientes de UTI. Com o passar do tempo, a presença de VRE tornou-se mais prevalente em pacientes de outras unidades. Certamente condições preexistentes, como doenças malignas, transplantes de órgãos e insuficiência renal crônica, são fatores importantes associados ao aumento do risco de VRE, bem como o uso indiscriminado de antibióticos em ambiente hospitalar. Estudos epidemológicos mostraram que a terapia freqüente com vancomicina é um fator de risco para infecção ou colonização por VRE. Outros estudos têm demonstrado a associação entre o VRE e o uso prévio de outros antibióticos como cefalosporinas, quinolonas e metronidazol.

O VRE é o patógeno emergente que mais se dissemina, desde que foram detectados pela primeira vez há aproximadamente vinte anos. A resistência à vancomicina seria de maior importância não fosse o fato de muitas dessas cepas serem sensíveis a ampicilina. Portanto, para o tratamento adequado e eficaz de infecções por enterococos é necessário utilizar técnicas especiais para demonstrar a sua sensibilidade *in vitro*, embora a avaliação dessa sensibilidade possa produzir resultados falso-positivos.

A penicilina ou a ampicilina são os antibióticos de primeira escolha para a maior parte das infecções enterocócicas. Em pacientes alérgicos a penicilina, o tratamento pode ser feito com vancomicina ou com a teicoplanina.

A nitrofurantoína pode ser empregada com sucesso no tratamento de infecções urinárias por enterococos, já que a maioria dessas cepas ainda é sensível a esse antibiótico. A ciprofloxacina, a ofloxacina e as fluorquinolonas de última geração também têm boa atividade contra infecções do trato urinário.

Para o tratamento da endocardite por enterococos, devemos usar doses adequadas de penicilina G (20 a 30 milhões de unidades por dia) ou de ampicilina (12 a 16 g/dia) associadas com gentamicina (3 a 5 mg/kg/dia) ou com estreptomicina (20 mg/kg/dia) durante um período de quatro a seis semanas. Se o paciente for alérgico a penicilina, a opção terapêutica é o uso de vancomicina (30 mg/kg/dia) associada com estreptomicina ou gentamicina por um período de quatro a seis semanas.

As meningites por enterococo são tratadas da mesma maneira que a endocardite, por um período de duas a três semanas.

Os enterococos que produzem betalactamases ainda são sensíveis a vancomicina, teicoplanina, ampicilina-sulbactam e amoxicilina-clavulanato. Em relação às novas classes de antibióticos que mostram espectro contra enterococos multirresistentes, temos as estreptograminas (quinupristina-dalfopristina), as oxazolidinonas (linezolida), a everminomicina e um novo glicopeptídeo semi-sintético, a oritavancina.

Streptococcus bovis

Os *Streptococcus bovis* ou estreptococos do grupo D de Lancefield são cocos Gram-positivos que muitas vezes se confundem com os enterococos e estreptococos viridans (principalmente o *S. salivarius*). Já foram descritos alguns biotipos do *S. bovis*:

- *S. bovis* biotipo I;
- *S. bovis* biotipo II/1;
- *S. bovis* biotipo II/2.

O *S. bovis* I tem correlação com a endocardite e o carcinoma gastrintestinal em maior escala que o *S. bovis* II.

As infecções clínicas mais importantes causadas pelo *S. bovis* são a bacteremia e a endocardite. O foco de entrada das bacteremias é geralmente o trato gastrintestinal.

A endocardite é geralmente subaguda, tem raras complicações por sepse periférica e uma resposta excelente ao tratamento com antibióticos. Um fator de risco importante para a endocardite é a presença de prótese valvar ou anormalidades valvares preexistentes.

Existe uma associação entre bacteremia por *S. bovis* e câncer de cólon. Não está bem claro se o *S. bovis* desempenha um papel etiológico para câncer de cólon ou é apenas um marcador para a doença; vários estudos têm mostrado um aumento de *S. bovis* nas fezes de pacientes com lesões malignas ou pré-malignas do cólon em comparação com pessoas sem lesões, nas quais o *S. bovis* era raramente isolado nas coproculturas.

O *S. bovis* é sensível a penicilina (MIC entre 0,01 e 0,12 µg/mL), como também é sensível a ampicilina, cefalosporina, clindamicina e vancomicina.

Streptococcus intermedius

Os *S. intermedius* são cocos Gram-positivos de forma esférica ou ovóide, que formam cadeias ou pares em meio de cultura. Essas bactérias têm algumas características fenotípicas dos estreptococos. Seu padrão hemolítico é variável e a reação da bile-esculina é positiva.

Têm como habitat normal a cavidade oral dos humanos, sendo considerados como pertencentes a flora normal. Podem ser isolados na saliva, em placas dentárias e nas raízes dos dentes. Também se encontram colonizando os seios da face e a nasofaringe. Às vezes podem ser encontrados no trato gastrintestinal e no trato urinário, e sua presença no canal de parto pode provocar infecção neonatal.

Suas infecções mais típicas são os abscessos, porém sua patogenicidade ainda não está bem esclarecida. A presença de abscessos dentários associados a um procedimento odontológico ou traumatismo e a pan-sinusite ajudam a formação de abscessos intracranianos e orbitários e até casos de fasciíte fulminante de cabeça e pescoço. Os fatores associados com abscessos cerebrais causados por essas bactérias incluem defeitos cardíacos congênitos, sinusite, otite média, doenças hepáticas e trauma cranioencefálico. Raramente causam meningite. Podem causar abscessos pulmonares ou empiema pleural. Os fatores de risco para esta doença são pneumonia prévia, etilismo e câncer. Essas infecções têm altas taxas de mortalidade e o tratamento deve ser agressivo.

Têm sido descritos também casos de bacteremia, endocardite, infecções abdominais, osteomielite, artrite séptica, infecções de pele e de partes moles pelos membros do grupo *S. intermedius* (*S. intermedius, S. consteleatus* e o *S. anginosus*).

O tratamento baseia-se na drenagem cirúrgica dos abscessos associados a terapia de suporte e uso de antibióticos.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O antibiótico de escolha é a penicilina G; para os pacientes alérgicos a opção é a clindamicina ou a vancomicina. A resistência do *S. intermedius* é menor que 2% ao grupo das penicilinas.

Streptococcus viridans

Os *S. viridans* são cocos anaeróbios facultativos, Gram-positivos, catalase-negativos e com padrão hemolítico variável. O termo viridans deriva da palavra *viridis*, que significa verde. As cepas que causam hemólise originam uma coloração esverdeada na placa de ágar-sangue.

Atualmente, as espécies clinicamente significativas identificadas neste grupo são: *S. anginosus, S. constellatus, S. crista, S. gordonii, S. intermedius, S. imitis, S. mutans, S. ovalis, S. parasanguis, S. salivarius, S. sanguis, S. thermophilus* e *S. vestibularis*.

Os *S. viridans* fazem parte da flora microbiana normal de humanos e animais. São encontrados no trato respiratório superior, trato genital feminino e em todo o trato gastrintestinal, mas têm sua maior prevalência na cavidade oral.

São bactérias de baixa virulência, não produzem endotoxinas ou exotoxinas. Sua patogenia nas infecções está relacionada com a produção de enzimas proteolíticas.

Os *S. viridans* são causa comum de endocardite infecciosa em humanos. É desconhecido o mecanismo de aderência que envolve a colonização de valvas nativas normais (são presentes em até 40% das valvas nativas na endocardite).

A maioria das endocardites infecciosas causadas por esta bactéria ocorre em pacientes portadores de valvopatias. Com a diminuição da febre reumática, o prolapso da valva mitral e as lesões degenerativas assumiram o papel mais importante na incidência desta infecção. Suas manifestações clínicas iniciais são insidiosas e progressivas. Os sintomas se desenvolvem dentro de duas a cinco semanas. A febre é a queixa mais comum, e está presente em quase todos os pacientes. Sintomas como fadiga, anorexia, emagrecimento e mal-estar geral acompanham a febre. Em 90% dos casos os pacientes têm sopro cardíaco, e metade dos casos tem esplenomegalia.

Os *S. viridans* são importantes agentes etiológicos causadores de sepse em paciente neutropênicos com doenças hematológicas. Os fatores de risco para esta população de pacientes são: neutropenia severa, mucosite oral, administração de altas doses de citosina arabinosídeo e antibioticoprofilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim ou uma fluorquinolona. Alguns destes pacientes podem desenvolver bacteremia e evoluir para síndrome do choque tóxico. O *S. imitis* tem sido o agente etiológico mais comum na maioria dos casos.

Tratamento

Os *S. viridans* vêm apresentando importante aumento de resistência aos antibióticos, em especial à penicilina e ao grupo dos betalactâmicos.

O programa de vigilância antimicrobiana SENTRY testou, em 2002, o padrão de sensibilidade de 15 antibióticos de 3.400 amostras isoladas de estreptococos beta-hemolíticos e *S. viridans*. O estudo foi multicêntrico e seguiu os padrões do NCCLS para interpretar as amostras. Foram testados sete quinolonas, dois betalactâmicos, eritromicina, clindamicina, dalfopristina-quinupristina, vancomicina, teicoplanina e linezolida.

Entre o grupo dos *S. viridans*, a sensibilidade seguiu a seguinte ordem:

- Vancomicina, teicoplanina e linezolida: 100%
- Dalfopristina-quinupristina: 99,1%
- Gatifloxacina, levofloxacina e trovafloxacina: 98%
- Grepafloxacina: 96,5%
- Ceftriaxone: 92,8%
- Clindamicina: 90,3%
- Penicilina: 68,6%
- Eritromicina: 64,5%.

A resistência aos macrolídeos foi alta nas Américas, com um padrão de emergência surgindo na Europa e na Ásia. Esses dados mostram que, além dos pneumococos, os outros estreptococos têm adquirido aumento de resistência aos antibióticos e requerem uma vigilância rigorosa direcionada a terapêutica adequada.

Estreptococos dos Grupos C e G

Estreptococo do Grupo C

O *S. equisimiles* é o estreptococo do grupo C que causa, com maior freqüência, infecção e colonização em humanos. Essas bactérias podem ser confundidas com SGA, pois são beta-hemolíticos e suas infecções podem produzir altos títulos de ASLO. Tem sido isolado nos seios da face, nariz e trato genital de portadores assintomáticos.

Os *S. equisimiles* e *S. zooepidemicus* causam infecções em animais domésticos e raramente infectam humanos.

Estreptococos do Grupo G

Essas bactérias foram descritas pela primeira vez por Lancefield e Hare em 1935. Os estreptococos do grupo G são beta-hemolíticos e produzem uma enzima antigenicamente semelhante à estreptolizina O, produzida pelos SGA; portanto, pacientes com faringite por estreptococos do grupo G podem ter um aumento significativo dos títulos de ASLO.

Os estreptococos do grupo C e G podem causar faringite, infecções de pele e de partes moles, artrite séptica, osteomielite, pneumonia, endocardite, meningite, infecção puerperal, sepse neonatal e bacteremia. Em geral são infecções severas e se assemelham muito àquelas causadas por estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A e B.

O antibiótico de escolha para as infecções causadas por bactérias é a penicilina G. Outros antibióticos como cefalosporinas de primeira geração, macrolídeos, vancomicina e penicilinas semi-sintéticas também têm boa atividade contra esses microorganismos.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen BL, Hook M. Isolation of a putative laminin binding protein from *Streptococcus anginosus*. Microb Pathog 2002; 23-31.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

2. Bisno AL. Primary Care: Acute Pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344: 205-11, Jan 18.
3. Black S, Shinefield H. Issues and challenges: pneumococcal vaccination in pediatrics. Pediatr Ann 1997; 26: 355-360.
4. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent Treatment with Different Antibiotic Agents as a Risk Factor for Vancomycin – Resistent Enterococcus. Emerg Infect Dis 2002; 8 (8), Sep 19.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease – Revised Guidelines from CDC. MMWR 2002; Aug 16.
6. Centers fore Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Pratices (ACIP). MMWR 1997; 46 (RR-8): 1-24.
7. Chayakul P, Hortiwakul R, Yipintsui T, Inguiya N. Viridans streptococci in the oral flora of the patients at risk for infective endocarditis: especies and penicillin susceptibilities. J Med Assoc Thai 2002; 85 (7): 825-30.
8. Edson RS, Osmon DR, Berry DJ. Septic arthritis due to *Streptococcus sanguis*. Mayo Clin Proc 2002; 77 (7): 709-10.
9. File TM. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2002; 34 (1): 517-26.
10. Foster DA, Heller ST, Young JK, Tayloe D, Wilbur RS, Wihtney CG, et al. Multidrog-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2001; 344: 1329-1331, Apr 26.
11. Giebink GS. Current Concepts: The prevention of pneumococcal disease in children. N Engl J Med 2001; 345: 1177-1183, Oct 18.
12. Gordon KA, Beach ML, Biedenbach DJ, Jones RN, Rhomberg PR, Mutrick AH. Antimicrobial susceptibility patterns of beta-hemloytc and viridans group streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). Diag Microbiol Infect Dis 2002; 43 (2): 157-62.
13. Hall GE, Baddour LM. Apparent failure of endocarditis prophylaxis caused by penicillin-resistant *Streptococcus mitis*. Am J Med Sci 2002; 324 (1): 51-3.
14. Hardie JM. Bergey's Manual of Sistematic Bacteriology 1986; Vol 2, p. 1043-1071.
15. Huang IF, Chiou CC, Liu YC, Hsieh KS. Endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus mitis* in a 12-year-old boy. J Microbiol Immunol Infect 2002; 35 (2): 129-32.
16. Huovien P. Macrolide-resistant group A Streptococcus – Now in the United States. N Engl J Med 2002; 346: 1243-1245, Apr 18.
17. Jones RN, Anderegg TR, Deshpande LM. AZD2563, a new oxazolidinone: bactericidal activity and synergy studies combined with gentamicin or vancomycin against staphylococci and streptococcal strains. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43 (1): 87-90.
18. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Sommers HM. Atlas and textbook of Diagnostic Microbiology. 2nd ed, 1993.
19. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed, 2000.
20. Marrie TJ. Severe Community Acquired Pneumonia. N Engl J Med 2001; 345: 1714, Dec 6.
21. Murray BE. Vancomycin-resistent enterococcal infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-21.
22. NCCLS. Methods for dilluition antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; aproved standart. 6th ed. NCCLS document M7-A6. 1993.
23. Nicodemo AC, Mendes CFM, Oplustil CP, Sinto S. In vitro Activity of Fluorquinolones (Gatifloxacin, Levofloxacin and Trovafloxacin) and Seven Other Antibiotics Against *Streptococcus pneumoniae*. Braz J Infect Dis 2001; 5 (2): 50-52, Apr 5.
24. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstrutive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347: 465 – 471, Aug 15.
25. Swartz MN. Attacking the Pneumococcus – A Hundred Years´s War. N Engl J Med 2002; 346: 722, Mar 7.
26. Teng LJ, Hsuech PR,Tsai JC, Chen PW, Hsu JC, Lai HC, et al. GroESL sequence determination, phylogenetic analysis, and species differentiation for viridans group streptococci. J Clin Microbiol 2002; 40 (9): 3172-8.
27. Torres A, Serra-Batles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 312 - 318.
28. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 2002; 34 (11): 1524-9, Jun 1.
29. Weber DJ, Rustala W A. Streptococcus pneumoniae infections: microbiology, epidemiology, treatment, and prevention. Medscape; Apr 17, 2003.
30. Westling K, Ljungman P, Thalme A, Julander I. Streptococcus viridans septicemia: a comparison study in patients admitted to the departments of infectious diseases and haematology in a university hospital. Scand J Infect Dis 2002; 34 (4): 316-9.
31. Woodhead MA, McFarlane JT, McCraken JS, Rose DH, Finch RG.Prospective study on the aetology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987; 1: 671 -674.
32. Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the goup A streptococcal toxic shock syndrom: rationale and consensus definition. JAMA 1993; 269: 390-391.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

24 Febre Tifóide

Marília de Abreu Silva
Marcelo Eduardo Moreira Goulart

DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

A febre tifóide é uma doença infecciosa aguda e sistêmica, causada por bactérias Gram-negativas da família *Enterobacteriaceae*, gênero *Salmonella*, sorotipos *typhi*, *paratyphi A, B* e *C*. Cabe ressaltar que a infecção pela *S. typhi* é exclusiva da espécie humana, enquanto as *S. paratyphi A, B* e *C* podem infectar outros animais.

Na água, a *S. typhi* pode sobreviver até quatro semanas principalmente em temperaturas mais baixas, nível elevado de oxigênio e com presença de material orgânico suficiente para não causar consumo de oxigênio. A água do mar não é um bom meio. Nas ostras, mariscos e outros moluscos, foi demonstrada sobrevida de até quatro semanas. Leite, manteiga e outros laticínios representam excelente meio, podendo ser infectantes por até dois meses. Pode, ainda, sobreviver por período superior a três semanas na superfície do pão e por dois meses na carne crua. São descritos três tipos de antígenos: "O" ou antígeno somático, presente no corpo bacteriano, é grupo-específico e responsável pela antigenicidade; "H" ou flagelar, é tipo-específico e encontrado em todas as formas flageladas; e "Vi" (virulência), presente em apenas algumas cepas de *S. typhi* e *paratyphi A, B* e *C*; admite-se que seja responsável por maior grau de patogenicidade, pois protege a bactéria da ação dos anticorpos e da fagocitose.

Para que a infecção ocorra, é necessária a ingestão de um inóculo de 10 a 10, a fim de suplantar a ação limitante conferida pela acidez gástrica. Portanto, toda situação que leve à sua diminuição acarretará maior suscetibilidade (acloridria, antiácidos, etc.). Ultrapassada a barreira gástrica, ocorre a penetração das bactérias pela mucosa, principalmente no jejuno e no íleo distal. Elas multiplicam-se nos tecidos linfóides locais (placas de Peyer), atingem os linfonodos mesentéricos e, a seguir, o duto torácico. Ganham a circulação, disseminando-se para todo o organismo, comprometendo principalmente órgãos do sistema fagocítico mononuclear (fígado, baço e medula óssea).

EPIDEMIOLOGIA

A freqüência e a distribuição da doença estão diretamente relacionadas às condições de saneamento básico existentes e aos hábitos individuais, acometendo predominantemente indivíduos de nível socioeconômico mais baixo de áreas rurais e periferia dos centros urbanos. Nas regiões endêmicas, acomete com maior freqüência indivíduos entre 15 e 45 anos, sem predominância de sexo. A transmissão ocorre através da via fecal-oral, principalmente a partir de água e alimentos contaminados (forma indireta). A contaminação se dá ao serem manipulados por indivíduos oligossintomáticos ou portadores crônicos sem hábitos higiênicos. Sabe-se que, mesmo após tratamento, cerca de 3% dos pacientes continuam eliminando *S. typhi* por períodos prolongados devido à multiplicação lenta e contínua da bactéria na vesícula biliar. Estes indivíduos possuem grande importância epidemiológica porque mantêm a endemia, além de responderem por surtos epidêmicos. No Brasil, persiste de forma endêmica com superposição de epidemias, especialmente no Norte e Nordeste, refletindo as condições de vida dessas regiões. A redução do número de casos e óbitos por essa doença também é patente. Na primeira metade da década de 1980, a média de casos registrados desta doença superava os quatro mil anuais, e as mortes eram superiores a 100. O número de casos observados em 2001 é cerca de oito vezes menor do que os registrados em 1980, alcançando 584 casos, e os óbitos reduziram-se a nove no ano de 2001, representando uma redução de 91%.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

QUADRO CLÍNICO

Devido ao uso indiscriminado de antibióticos em nosso meio para o tratamento de quadros febris, além da possibilidade de diagnóstico mais precoce, a apresentação clínica de início insidioso e evolução arrastada classicamente descrita tornou-se cada vez menos observada. Neste contexto, a febre pode ser a única manifestação.

O período de incubação dura em média duas semanas podendo variar de três a 60 dias, dependendo do tamanho do inóculo e da imunidade do indivíduo. A primeira semana da doença é caracterizada pela instalação de sintomas gerais inespecíficos como astenia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal e cefaléia. A febre aumenta progressivamente, podendo atingir até 40°C. Caracteristicamente, ocorre dissociação pulso-temperatura. A partir da segunda semana, o quadro se agrava, com comprometimento do sensório (obnubilação e torpor), piora da dor abdominal com meteorismo intenso, esplenomegalia, diarréia ou constipação. Apesar de pouco observadas, são descritas as roséolas tíficas caracterizadas por exantema macular transitório localizado na parede abdominal, tórax e região lombar. As complicações mais importantes descritas são as hemorragias digestivas e a perfuração intestinal. Uma forma de apresentação clínica com febre de curso prolongado (vários meses) e acompanhada de sudorese, calafrios, anorexia, perda de peso, aumento do volume abdominal, edema e petéquias dos membros inferiores, palidez e hepatoesplenomegalia está associada com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. É denominada salmonelose septicêmica prolongada, cujo principal diagnóstico diferencial se faz com o calaza.

PROFILAXIA

- Destino adequado dos dejetos humanos;
- Armanezamento, manipulação, preparo e conservação dos alimentos de forma correta;
- Medidas de educação em saúde;
- *Vacinação*: a vacina disponível no país é constituída por bactérias inativadas pelo calor e pelo fenol para aplicação por via subcutânea. Está indicada apenas para situações de grande risco, como trabalho em esgotos e viagem para áreas de alta endemicidade. Não está indicada para o controle de surtos nem em situações de calamidade. Deve-se lembrar, ainda, que a vacina não possui alto poder imunogênico e que a imunidade é de curta duração. A vacina Ty21a é formada por bactérias vivas e atenuadas, administrada por via oral, consistindo na ingestão de uma cápsula de liberação entérica, uma vez ao dia, por quatro dias consecutivos. Deve ser mantida sob refrigeração e ingerida com líquido que não seja quente, 1 h antes das refeições. Não deve ser administrada a crianças menores de seis anos de idade. Uma outra vacina, contendo o antígeno Vi (ViCPS), é indicada por via intramuscular. Ambas conferiram proteção entre 50 a 80% dos vacinados.

DIAGNÓSTICO

Devido à falta de especificidade na apresentação clínica, o que pode simular diversas doenças infecciosas, se torna imprescindível o concurso do laboratório a fim de confirmar a suspeita clínica. Para o diagnóstico, métodos bacteriológicos e testes sorológicos são utilizados. Entretanto, o isolamento e a identificação da bactéria devem ser sempre perseguidos, pois, além de estabelecerem o diagnóstico definitivo, permitem avaliar o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos. Exames complementares inespecíficos auxiliam na detecção de complicações e na melhor condução do caso.

Métodos Bacteriológicos

Hemocultura

Constitui-se, ainda, no principal exame utilizado no diagnóstico da doença, por apresentar sensibilidade alta e ser de execução fácil. Preferencialmente, as amostras de sangue devem ser colhidas durante a primeira semana de doença, período no qual a positividade é maior. A partir da segunda semana do início das manifestações clínicas, o isolamento do agente etiológico torna-se progressivamente mais difícil, devido ao surgimento de aglutininas séricas específicas. O uso prévio de antimicrobianos diminui substancialmente a positividade do exame. Em cada frasco, deve-se manter uma relação de 1:10 de sangue para meio de cultura. Devem ser colhidas três amostras, não sendo necessário intervalo maior que 30 minutos entre elas. Não é recomendada a refrigeração após a introdução do sangue no meio de cultura. Meio de cultura utilizando caldo biliado mostrou-se ser o de maior sensibilidade para amostras de sangue, as quais devem ser mantidas incubadas por 21 dias para serem consideradas negativas.

Coprocultura

Por apresentar maior positividade numa fase mais tardia da doença (3ª a 4ª semana), possui valor diagnóstico mais limitado. Também se encontra indicada no controle de cura e na pesquisa de portadores crônicos de *Salmonella*. Diante de um caso suspeito originário de área de alta endemicidade, um resultado positivo não confirma, necessariamente, o diagnóstico, devendo ser interpretado como diagnóstico presuntivo. Crianças apresentam maior incidência de exames positivos do que os adultos (60 e 27%, respectivamente). A fim de diminuir o risco de um resultado falso-negativo, as amostras colhidas *in natura* devem ser remetidas ao laboratório em até duas horas, em temperatura ambiente, ou em seis horas, sob refrigeração. Quando se torna necessário um prazo maior para o envio do material, utilizar soluções preservadoras (p. ex., fórmula de Teague-Clurman). Para o diagnóstico de portadores assintomáticos, recomenda-se a coleta de sete amostras seqüenciadas.

Mielocultura

É considerado o exame diagnóstico de maior sensibilidade (até 90%). Possui vantagem sobre a hemocultura, pois mantém sua positividade mesmo nos indivíduos que fizeram uso prévio de antibióticos por até cinco dias, fato comum na nossa população. Logo após o procedimento, o sangue aspirado deve ser semeado em meio de cultura contendo ágar-sulfato de bismuto (Wilson e Blair ou Hektoen),

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

diretamente na placa de Petri. A necessidade de profissional treinado para a realização do procedimento e o fato de ser exame invasivo e desconfortável para o paciente podem ser fatores limitantes de seu emprego de modo mais amplo no nosso meio.

Urinocultura

Seu valor diagnóstico é limitado, pois, de forma semelhante à coprocultura, apresenta positividade máxima na terceira semana de doença, mesmo assim em percentual inaceitavelmente baixo.

Culturas de Outros Sítios

Quando indicadas em situações especiais, podem ser realizadas cultura de secreções purulentas, líquor, líquido articular, secreção brônquica, bile, roséola tífica e outros materiais. Em crianças, demonstrou-se que a associação de hemoculturas com cultura de bile, além de ser menos invasiva, foi tão sensível quanto a mielocultura. a cultura de fragmento de roséola tífica apresenta positividade em mais de 60% dos pacientes e, à semelhança da mielocultura, permanece positiva mesmo em vigência de tratamento com antibiótico.

Métodos Sorológicos

Reação de Widal

Introduzida há mais de um século e ainda amplamente utilizada para o diagnóstico da doença, a reação de Widal é um teste de soroaglutinação que detecta anticorpos (aglutininas) contra os antígenos O e H. As primeiras aglutininas a serem detectadas são as anti-O, a partir do 10º dia de doença, alcançando títulos inferiores aos da anti-H. Ocorre queda rápida, desaparecendo por volta do 30º dia. Já as aglutininas anti-H surgem no fim da segunda semana de doença, apresentando títulos crescentes até o 30º dia. A seguir, declinam mais lentamente, podendo permanecer detectáveis por meses. Embora não haja consenso na literatura, admite-se que um teste possa ser considerado positivo quando for observado título de anti-O maior que 1:50 ou 1:100 em uma única amostra colhida entre a segunda e a terceira semanas de doença ou aumento dos níveis dos títulos de anti-O em quatro vezes após duas semanas da primeira coleta.

Apesar de ser teste de fácil e rápida execução, além de baixo custo, a reação de Widal apresenta algumas limitações que conduzem a erros de interpretação dos resultados devido à ausência de estandardização entre os antígenos comercializados e aos seguintes fatores.

- A alta prevalência das aglutininas entre indivíduos maiores de dez anos de idade nas áreas endêmicas, faz com que a positividade do teste em uma única amostra desse grupo não apresente valor diagnóstico. Portanto, um teste deverá ser considerado positivo em um indivíduo não vacinado caso este provenha de área não endêmica ou, então, se menor de dez anos, caso seja de área endêmica. Por outro lado, um resultado negativo em área endêmica praticamente afasta o diagnóstico.
- Nas áreas endêmicas, indivíduos que apresentaram a doença no passado podem responder com aumento das aglutininas (especialmente anti-H) em decorrência de outras infecções, fato este conhecido como resposta anamnéstica. Nessa situação, o diagnóstico fica comprometido caso leve-se em consideração um resultado positivo em uma única amostra.
- A utilização precoce de antibióticos pode comprometer a resposta imunológica, impedindo a positivação da segunda amostra naqueles pacientes que apresentam o primeiro teste negativo, e mesmo naqueles em que o primeiro teste foi positivo um aumento significativo pode não ser alcançado. Ou seja, uma titulação negativa ou baixa após uso de antibióticos não afasta o diagnóstico de febre tifóide. Entretanto, do ponto de vista prático, a conduta terapêutica é tomada com base em uma única amostra, uma vez que, diante de um quadro sugestivo da doença, não é possível esperar dez a 14 dias para o pareamento.
- A vacinação é responsável por aumento transitório do título de antígeno O e por uma elevação persistente do título do antígeno H.
- Pode haver reação cruzada contra outras espécies de *Salmonella* devido à presença em comum do antígeno O. Assim, um título elevado desse antígeno pode significar apenas infecção por outra bactéria do gênero.
- Pacientes não tratados podem evoluir sem aumento dos títulos de aglutininas, mesmo após a terceira semana de doença.

Apesar da sua baixa especificidade, a reação de Widal representa, ainda, um recurso de fácil acesso e útil para o diagnóstico da febre tifóide, desde que seja interpretado levando-se em consideração as limitações expostas anteriormente.

Outros Testes

A necessidade de se ter disponível um exame laboratorial para o diagnóstico rápido e correto da doença levou ao desenvolvimento de vários testes sorológicos, incluindo contra-imunoeletroforese (CIE), ensaios imunoenzimáticos (ELISA), dot-ELISA, hemaglutinação (HA) e coaglutinação. Entretanto, esses testes exigem, além do maior custo, alguma complexidade técnica, requerem equipamento especial e dependem de eletricidade ou refrigeração para a guarda do material. Além disso, apresentam variações na sensibilidade e especificidade devido a diferenças entre as cepas utilizadas, não sendo utilizados na prática clínica. Mais recentemente, um teste utilizando o método ELISA para a detecção de anticorpos IgM específicos contra a *S. typhi* mostrou sensibilidade de até 100% nas amostras colhidas após nove dias de doença. No teste, é utilizada uma fita de nitrocelulose contendo o antígeno e um anticorpo monoclonal antiimunoglobulina humana conjugado a uma suspensão coloidal de vermelho Palanyl. À fita é adicionado o soro do paciente além de um reagente. Ao final de três horas, em temperatura ambiente, é observada a intensidade da coloração apresentada, comparando-a com uma fita de referência. Esse teste tem a vantagem de ser de fácil manipulação, não necessita de técnico especializado, de equipamento especial e de refrigeração, além de estar

pronto em três horas. Pode ser de utilidade nos pacientes com suspeita da doença que apresentam hemocultura negativa ou em regiões onde os métodos microbiológicos não estejam disponíveis.

Exames Inespecíficos

No hemograma, geralmente são encontradas leucopenia, neutropenia e linfomonocitose relativa. Anemia e trombocitopenia também são achados freqüentes. O exame deve ser solicitado semanalmente, uma vez que o surgimento de neutrofilia e leucocitose, principalmente se associado à piora do quadro abdominal, é sugestivo de perfuração intestinal. Também é de ajuda naqueles pacientes em uso de cloranfenicol, quando a presença de leucopenia importante pode significar acometimento da medula óssea pelo antibiótico. A velocidade de hemossedimentação (VHS) encontra-se normal ou baixa.

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE NÃO COMPLICADA

Inespecífico

Além de uma cuidadosa reposição hidroeletrolítica, deve-se atentar para profilaxia das complicações, com especial atenção para alimentação, que deve ser pobre em resíduos, e a não realização de procedimentos que tragam risco de hemorragia ou perfuração intestinal, em especial clisteres e lavagens intestinais e colonoscopias.

Nas formas graves, hipertóxicas, adultos e crianças beneficiam-se com administração de dexametasona na dose inicial de 3 mg/kg, intravenosa, num período de 30 minutos, seguida por 1 mg/kg fracionada a cada seis horas. A mortalidade foi reduzida de 50% para 10%.

Específico

Fluorquinolonas

Podem ser usadas em qualquer idade e com boa resposta num período curto de tratamento, três a sete dias. Com elas obtêm-se os melhores índices de cura, superiores a 96%. São utilizadas na dose de 15 mg/kg/dia por cinco a sete dias. Os pacientes tornam-se apiréticos até o quarto dia de tratamento. As fluorquinolonas não alteram as taxas de recidiva e de desenvolvimento do estado de portador assintomático (menor 2% dos casos).

A ofloxacina, a ciprofloxacina e a pefloxacina são altamente ativas e eficazes. A norfloxacina, por ter biodisponibilidade oral inadequada, não deve ser usada no tratamento.

Nos pacientes com febre tifóide quinolona-resistente podem ser usadas as fluorquinolonas na dose de 20 mg/kg/dia por dez a 14 dias com índice de cura de 90 a 95%. O paciente torna-se apirético até o sétimo dia e o estado de portador assintomático não é alterado (20% dos casos).

Nas cepas multidroga-resistente estão indicadas a azitromicina na dose de 8 a 10 mg/kg/dia por sete dias ou cefalosporinas de terceira geração na dose de 20 mg/kg/dia por dez a 14 dias.

Cefalosporinas de Terceira Geração (Ceftriaxona, Cefixima, Cefotaxima, Cefoperazona) e Azitromicina

Estudos mostram que, principalmente com a ceftriaxona e a cefotaxima, a febre desaparece em até sete dias e a falha terapêutica ocorre em 5 a 10%. A recaída foi de 3 a 6% e o estado de portador assintomático foi menor que 3%. As doses de ceftriaxona e cefotaxima são de 20 mg/kg/dia por dez a 14 dias. Nos casos graves, a dose recomendada de ceftriaxona é de 60 mg/kg/dia, e a de cefotaxima é de 80 mg/kg/dia. Com azitromicina a cura foi de 95%. A apirexia ocorreu em média de quatro a sete dias após a recaída e o estado de portador assintomático foi menor que 3%. A dose recomendada é de 8 a 10 mg/kg/dia. Aztreonam e imipenem são drogas de terceira linha.

Cloranfenicol

Constitui-se na droga apropriada para tratamento da febre tifóide nas áreas em que a bactéria é suceptível e as fluorquinolonas não estão disponíveis. É acessível, disponível e raramente associada com efeitos colaterais. A dose recomendada é de 100 mg/kg/dia fracionada de seis em seis horas, IV. A defervescência dos sintomas ocorre num período de cinco a sete dias, a partir do qual aguarda-se 48 horas para reduzir a dose da droga à metade, mantendo-se, então, por mais dez a 14 dias. A cura é de 95%, a recaída é de 1 a 7% e o estado de portador assintomático é de 2 a 10%.

Ampicilina

As indicações para seu uso são a intolerância ao cloranfenicol e o tratamento dos portadores crônicos devido à sua alta concentração nas vias biliares. Deve ser utilizada na dose de 100 mg/kg/dia, fracionada de seis em seis horas, intravenosa, por 14 dias. A apirexia costuma ocorrer, em média, ao redor do oitavo ao décimo quarto dia. Quando se pretende completar o tratamento (14 dias após apirexia) com via oral, opta-se pelo uso da *amoxicilina*, na dose de 50 a 75 mg/kg/dia fracionada em três tomadas.

Sulfametoxazol e Trimetoprim

Essa associação apresenta índices de cura semelhantes aos obtidos com a ampicilina. A dose recomendada é de 160/800 mg/kg/dia, fracionada a cada seis horas por via oral e de 8 a 10 mg/kg/dia a cada seis horas, intravenosa.

Há poucos estudos na literatura sobre o tratamento da febre tifóide na gestante. Os betalactâmicos são considerados seguros, e nos casos graves tem sido usada fluorquinolona com sucesso.

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE GRAVE

Hemorragia Digestiva

A hemorragia digestiva ocorre em menos de 10% dos casos, habitualmente a partir do final da segunda semana.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Muitas vezes não é grave, podendo ser tratada com reposição hidroeletrolítica e dieta zero. Em casos de exteriorização de sangramento vultoso, pode ser necessária laparotomia para ressecção ileocecal. A mortalidade antes da perfuração varia entre 10 e 32%.

Perfuração Intestinal

A perfuração intestinal ocorre em menos de 5% dos pacientes, podendo apresentar ou não sinais de peritonite. A localização preferencial é o íleo terminal. O acompanhamento deve ser semanal (após terceira semana) com solicitação de hemograma, onde a evidência de leucocitose e desvio à esquerda pode ser decisivo para diagnóstico precoce de peritonite, sendo, portanto, necessária a intervenção terapêutica com antimicrobianos eficazes para bastonetes Gram-negativos, como aminoglicosídeos ou cefalosporinas de terceira geração. Estas medidas não sendo suficientes, deve-se indicar ressecção de segmento intestinal e lavagem da cavidade abdominal.

Raramente ocorrem outras complicações, como miocardites, pancreatite, colecistite, insuficiência renal, pneumonias, derrames pleurais e abscessos de localização variada.

Recaídas ocorrem em menos de 10% dos pacientes, geralmente associadas a curto tempo de tratamento. A maioria dos portadores de perfuração intestinal podem ser tratados com ampicilina ou amoxicilina na dose de 100 mg/kg/dia associada a 30 mg/kg/dia de probenecida por três meses; com sulfametoxazol-trimetoprim dois comprimidos duas vezes ao dia por três meses; ou com ciprofloxacina na dose de 750 mg duas vezes ao dia por 28 dias. A média de cura está em torno de 80%. Na presença de colelitíase, deve ser indicada a colecistectomia além da antibioticoterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barroso PF. Febre Tifóide. In: Schechter, M, Marangoni, DV. Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica. Guanabara-Koogan 1998; p. 201-204.
2. Bhutta ZA, Mansurali N. Rapid Serologic Diagnosis of Pediatric Typhoid Fever in an Endemic Area: A Prospective Evaluation of Two Dot-Enzyme Immunoassays and the Widal Test. Am J Trop Med Hyg 1999; 61(4): 654-657.
3. Bitar RE, Tarpley J. Intestinal perforation in typhoid fever: a historical and state-of-the-art review. Rev Infect Dis 1985; 7: 257-71. [Medline]
4. Butler T. Sridhar CB, Daga MK et al. Treatment of typhoid fever with azithromycin versus chloramphefícol in a randomized mul- ticentre trial in India. J Antimicrob. Chemother 1999; 44: 243-50.
5. Carneiro ICS, Ramos FL, Lins-Lainso ZC. Febre Tifóide e Paratifóide. In: Leão RNQ. Doenças Infecciosas e Parasitárias – Enfoque Amazônico. Editora CEJUP 1997; p. 475-485.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Infectious Diseases. Travelers' Health. Disponível na Internet via: www.cdc.gov/travel/diseases/typhoid.htm. Arquivo consultado em 2002.
7. Chinh NT, Parry CM, Ly NT et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant enteric fever. Antimicrob Agents Chemother 1999; 44: 1855-59.
8. Edelman R, Levine MM. Summary of an International Work-shop on Typhoid Fever. Rev Infect Dis 1986; 8 (3): 329-349.
9. Gasem MH, Dolmans WM, Isbandrio BB et al. Culture of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. Trop Geogr Med 1995; 47 (4): 164-167.
10. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, Hernandez-Mendoza, P, Hornick RB. Relative Efficacy of Blood, Urine, Rectal Swab, Bone-Marrow and Rose-Spot Cultures for Recovery of *Salmonella typhi* in Typhoid Fever. Lancet 1975; May 31, p.1211-1213.
11. Girgis NI, Butler T, French RW at al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that includes patients with multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1441-44.
12. Gotuzzo E, Carrillo C. Quinlones in typhoid fever. Infet Dis Clin Pract 1994; 3: 345- 51.
13. Hatta M, Goris MGA, Heerkens J et al. Simple Dipstick Assay for the Detection of *Salmonella typhi*-Specific IgM Antibodies and the Evolution of the Immune Response in Patients with Typhoid Fever. Am J Trop Med Hyg 2002; 66(4): 416-421.
14. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala, S. et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J MED 1984; 310:82-88. [Abstract]
15. Hoffman SL, Punjabi NH, Rockhill RC et al. Duodenal String-Capsule Culture Compared with Bone-Marrow, Blood, and Rectal-Swab Cultures for Diagnosing Typhoid and Parathyphoid Fever. J Infect Dis 1984; 149 (2): 157-1614.
16. House D, Wain J, Ho VA *et al.* Serology of Typhoid Fever in an Area of Endemicity and Its Relevance to Diagnosis. J Clin Microbiol 1999; 39: 1002-1007.
17. Leung D, Venkatatesan P, Boswell T at al. Treatment of typhoid fever. Lancet 1995; 346: 648 [Medline]
18. Levine MM, Black RE, Lanata C. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of Salmonella thyphi in Santiago, Chile, an endemic area. J Infect Dis 1982; 6:724-6. [Medline]
19. Levine MM, Grados O, GIlman RH. et al. Diagnostic Value of the Widal Test in Areas Endemic for Typhoid Fever. Am J Trop Med Hyg 1978; 27(4): 795-800.
20. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Guia de Vigilância Epidemiológica. Capítulo 5.12. Febre Tifóide, 1998.
21. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Doenças. Disponível na Internet via: www.funasa.gov.br. Arquivo consultado em 2002.

22. Pang T, Puthucheary SD. False Positive Widal Test in Non-typhoid Salmonella Infections. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1989; 20 (1): 163-164.
23. Pang T, Puthucheary SD. Significance and Value of the Widal Test in the Diagnosis of Typhoid Fever in an Endemic Area. J Clin Pathol 1983; 36: 471-475.
24. Parry CM, Hoa NTT, Diep TS. et al. Value of a Single-Tube Widal test in Diagnosis of Typhoid Fever in Vietnam. J Clin Microbiol 1999; 37(9): 2882-2886.
25. Parry, CM, Hien, TT, Dougan, G. et al. Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347 (22): 1770-82.
26. Saravía-Gomez J, Focaccia R, Lima VP. Febres Tifóide e Paratifóide. In: Veronesi, R, Focaccia, R. Tratado de Infectologia. Editora Atheneu 1996; p. 697-709.
27. Schroeder SA. Interpretation of Serologic Tests for Typhoid Fever. JAMA 1968; 206 (4): 839-840.
28. Seoud M, Saade G, Uwaydah M. et al. Typhoid fever in pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 71:711-14. [Medline]
29. Van Basten JP, Stockenbrugger, R. Typhoid perforation: a review of the literature since 1960. Trop Geogr Med 1999; 46: 336-39. [Medline]
30. Wain J, Hoa NT, Chinh NT. et al. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis 1997; 25: 1404-10.
31. White NJ, Parry CM. The treatment of typhoid fever. Curr Opin Infect Dis 1996; 9:298-302.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

25 Helicobacter pylori

Ricardo Mincis
Moysés Mincis

INTRODUÇÃO

A gastroenterologia moderna nasceu no dia 6 de junho de 1822, quando o Dr. William Beaumont, tratando ferimento do paciente Alexis St. Martin, necessitou deixar o estômago exposto através da parede abdominal. As clássicas experiências realizadas por Beaumont demonstraram a presença do ácido clorídrico no suco gástrico, estabeleceram a íntima correlação entre o estado emocional e secreção e digestão gástricas, delinearam detalhes da atividade motora do estômago e de certo modo abriram as fronteiras para as pesquisas em fisiologia do aparelho digestivo.

Em 1902, William Bayliss e Ernest Starling demonstraram que uma substância química – a secretina – era capaz de estimular a secreção da glândula pancreática, independentemente da estimulação através dos nervos, invalidando a teoria pavloviana, segundo a qual os nervos eram os únicos reguladores da secreção gastrointestinal. Assim, de certo modo, a endocrinologia nasceu como "filha" da gastroenterologia.

Em 1904, John Edkins demonstrou a presença, na mucosa antral, de uma substância que estimulava a produção de ácido pelo estômago, à qual denominou gastrina. Muitos outros hormônios que atuam na função gastrointestinal foram posteriormente descritos.

Entre muitas outras contribuições para o estudo dos mecanismos envolvidos em doenças do trato digestivo, merece destaque a pesquisa de Dragsted e Owens, que seccionaram os nervos vagos para o tratamento da úlcera péptica.

Em 1934, Minot, Murphy e Whipple receberam o Prêmio Nobel de Medicina por terem descoberto que a administração de vitamina B12 pode curar uma doença até então fatal, a anemia perniciosa.

Em 1965, B.S. Blumberg et al. demonstraram a existência do antígeno Austrália (AgHbs), descoberta fundamental para o estudo diagnóstico das hepatites virais. Por causa dessa importante contribuição, esses autores receberam, em 1976, o Prêmio Nobel de Medicina.

Muitas outras contribuições para o desenvolvimento da gastroenterologia moderna foram naturalmente surgindo no decorrer dos anos. Entretanto, merece destaque muito especial a "revolução" no diagnóstico e na terapêutica proporcionada pela endoscopia digestiva e pelos métodos diagnósticos por imagem. Porém, um dos mais importantes avanços em gastroenterologia foi, indubitavelmente, a redescoberta, em 1983, por Warren e Marshall, da bactéria *Helicobacter pylori* (HP).

Há um século, aproximadamente, já havia sido descrita a presença de bactérias espiraladas no estômago, não tendo sido, entretanto, identificadas e cultivadas. Denominadas inicialmente como *Campylobacter pyloridis*, por apresentarem algumas características do gênero *Campylobacter*, foi posteriormente reconhecido que a designação da espécie estava gramaticamente incorreta, sendo mudada para *Campylobacter pylori*. Em 1989 foi demonstrado que o organismo não possuía características ultra-estruturais, seqüência de DNA, propriedades bioquímicas e enzimáticas, entre outras, próprias do gênero *Campylobacter*, sendo então definido um novo gênero, o *Helicobacter pylori*. A infecção gástrica pela HP é, atualmente, considerada a segunda infecção mais prevalente do homem, suplantada apenas pela cárie dentária. Cerca de 40 a 50% da população mundial está infectada pela bactéria. A distribuição dessa infecção varia conforme as regiões consideradas, estando relacionada com as condições de higiene pessoal e sanitária, superpopulação e más condições de habitação, que propiciam aglomerados familiares, sendo pois os países em desenvolvimento os que apresentam os mais altos índices de

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

infectados (Tabela 25.1). Nos países em desenvolvimento, a infecção pela HP ocorre nos primeiros anos de vida, podendo atingir já na fase crônica cerca de 80% dos adultos jovens. Nos países desenvolvidos, há um progressivo aumento de prevalência da infecção com idade, acometendo cerca de 50% da população na velhice e sendo pouco freqüente na infância. A HP é encontrada em pelo menos 50% dos indivíduos submetidos a endoscopia digestiva alta. Com relação às taxas de infecção no Brasil, não há dados suficientes que estejam relacionados à população do país como um todo. Em alguns trabalhos, estima-se que a prevalência varie entre 40 e 80% da população adulta. A transmissão dessa bactéria ocorre de pessoa a pessoa, de forma direta ou indireta. Há dúvidas quanto à forma de transmissão, se por via oral-oral, fecal-oral, ambas ou mesmo gastro-oral. A via fecal-oral seria a dominante em populações com alta prevalência da infecção na infância e baixo nível socioeconômico, enquanto a via oral-oral predominaria nas populações com melhores condições socioeconômicas (portanto com menores riscos de contaminação fecal). Nos países em desenvolvimento, poderia também ser transmitida através da água. O microrganismo pode também ser transmitido pelo exame endoscópico (embora essa não seja via importante). A HP é considerada agente carcinogênico do grupo I para a ocorrência do câncer gástrico (promove condições favoráveis ao desenvolvimento do tumor).

Tabela 25.1
Prevalência Mundial da Infecção por HP

América Latina	60 a 70%
África	70 a 90%
Estados Unidos e Canadá	30 a 40%
Europa Ocidental	70%
Ásia	70 a 90%
Austrália	20%

CARACTERÍSTICAS DA BACTÉRIA

A HP é um bacilo Gram-negativo, ligeiramente espiralado, medindo aproximadamente 0,5 µm por 2,5 µm, que coloniza a superfície das células epiteliais e as criptas da mucosa gástrica humana. Possui de um a seis flagelos medindo 2,5 µm de comprimento e em torno de 30 Nm de espessura, unipolares, pois se prendem ao bacilo em um único pólo de inserção. Com seus múltiplos flagelos e movimentos serpentiformes, possui apreciável motilidade em ambientes viscosos, como o do muco gástrico.

Estudos *in vitro* demonstraram que colônias de HP eram completamente inibidas em pH < 3,6, mas que a adição de uréia permitia sua sobrevivência em pH = 2,6, sugerindo que a elevada produção de urease pelo microrganismo favorece sua sobrevivência em ambientes ácidos. Além da enzima urease, a HP produz também peroxidase, superóxido dismutase extracelular e catalase, que permitem resistir aos mecanismos oxidativos líticos de polimorfonucleares e macrófagos. A HP dispõe de recursos necessários para sobreviver temporariamente em meio ácido, penetrar com rapidez na camada de muco que recobre o estômago e atingir a superfície epitelial e as criptas gástricas humanas – seu nicho ecológico habitual –, onde encontra um microambiente ligeiramente alcalino, resultante da secreção de bicarbonato pelas células epiteliais. Por se constituir um microrganismo microaerófilo, é capaz de aí sobreviver, ao contrário de bactérias aeróbicas, que necessitam de ambientes com maior tensão de oxigênio.

FATORES DE PATOGENICIDADE

Os fatores de patogenicidade da HP estão relacionados com suas características da bactéria, com as características do meio em que ela se encontra e com diversos tipos de reações resultantes. Quanto às características, devem ser mencionadas: motilidade, aderência, produção de toxinas e maior concentração plasmática de gastrina e de ácido (com conseqüente atuação sobre as secreções do antro e oxíntica). A HP apresenta grande motilidade, o que favorece sua penetração no muco que reveste a mucosa. As cepas mais móveis seriam as mais virulentas, e por possuírem estrutura fibrilar flexível podem aderir mais facilmente às células epiteliais do estômago. A adesão da HP no epitélio constitui fator de virulência. A bactéria tem ação tóxica direta (através de citotoxina vacuolante), alterando as características físico-químicas de muco, favorecendo o aparecimento de lesões epiteliais.

Indivíduos com infecção por HP apresentam maior concentração plasmática de gastrina e de ácido que os não infectados, um aspecto que pode favorecer alterações fisiopatológicas e relacionadas com algumas doenças. A infecção por HP desencadeia produção local de várias citocinas, infiltração de neutrófilos, respostas específicas de células B e T e o desenvolvimento de folículos linfóides gástricos. Apesar dos avanços no conhecimento da patogenia envolvida com essa bactéria, ainda há muito a ser esclarecido.

HP E AFECÇÕES ASSOCIADAS

Essa associação vem sendo muito estudada há anos. Em algumas delas, a relação etiológica foi suficientemente comprovada. Em outras, porém, é duvidosa ou se baseia em estudos preliminares. A Tabela 25.2 lista algumas afecções que estão e outras que poderiam, eventualmente, estar associadas à HP.

ÚLCERA PÉPTICA GÁSTRICA OU DUODENAL

A úlcera péptica é uma doença multifatorial e resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, preponderando, entretanto, os fatores ambientais, representados especialmente pela HP. Considera-se, segundo vários trabalhos, a HP responsável por 80 a 85% das úlceras duodenais e 70 a 80% das úlceras gástricas. Numerosas observações clínicas possibilitaram demonstrar que a erradicação da HP impede a recidiva da úlcera péptica na grande maioria das vezes.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 25.2
***Helicobacter pylori* e Afecções Associadas**

- Úlcera Péptica Duodenal
- Úlcera Péptica Gástrica
- Gastrites Agudas e Crônicas
- Carcinoma Gástrico (MALT)
- Linfoma Gástrico
- Dispepsia Funcional
- Formas Especiais de Gastrites
  - Doença de Ménétrier
  - Gastrite Linfocítica
  - Gastrite Hipertrófica
- Encefalopatia Hepática
- Extradigestivas
  - Agente de Retardo de Crescimento em Crianças
  - Doença Coronariana
  - Câncer da Vesícula
  - Doença Vascular Cerebral
  - Urticária Crônica
  - Fenômeno de Raynaud
  - Púrpura de Henoch-Scholein

GASTRITES AGUDAS E CRÔNICAS

Embora a primoinfecção pela HP passe despercebida na maioria dos doentes, às vezes, após um período de três a sete dias, alguns desenvolvem dor ou mal-estar epigástrico, cefaléia, pirose, náusea, vômito, flatulência, halitose e astenia. Há comprovação histológica da existência da gastrite aguda pela HP. A HP é atualmente considerada o principal agente etiológico em pelo menos 95% das gastrites crônicas. O antro é tipicamente a primeira região a ser acometida, podendo às vezes predominar o comprometimento do corpo ou de todo o órgão. A grande maioria das gastrites crônicas é assintomática. O diagnóstico é essencialmente histológico, embora a nova classificação das gastrites pelo Sistema Sidney tenha adotado a expressão gastrite endoscópica para caracterizar qualquer alteração gástrica que não esteja relacionada com entidades específicas, tais como úlcera gástrica, carcinoma ou pólipo.

CARCINOMA GÁSTRICO

Estudos epidemiológicos e experimentais verificaram que há correlação etiológica entre HP e esta neoplasia. Um estudo multicêntrico europeu envolvendo 3.000 indivíduos, em 13 países, possibilitou verificar correlação entre a variação regional da mortalidade por câncer gástrico com a prevalência por HP. Esta bactéria é considerada carcinógeno do grupo 1 em humanos. Alguns autores admitem que a aquisição da HP desde longa data aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. A incidência desse tumor é muito alta, sendo considerado o segundo mais freqüente em todo o mundo, com o aparecimento de mais de 800.000 novos casos por ano. Com relação ao Brasil, dados do Ministério da Saúde estimaram que em 2000 houve ocorrência de aproximadamente 20.000 novos casos de carcinoma gástrico, sendo 67% em homens.

LINFOMA GÁSTRICO

Resultados de estudos epidemiológicos sugerem que o linfoma gástrico não-Hodgkin – o linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) possa estar associado à infecção prévia pela HP. Em alguns ensaios clínicos, verificou-se que a erradicação do microrganismo se acompanhou de regressão completa do tumor.

DISPEPSIA FUNCIONAL

Em alguns trabalhos, não houve associação entre HP e dispepsia funcional. Em estudos prospectivos, a erradicação atenuou os sintomas (principalmente se eram "*ulcer-like*") mas em outros não modificou a sintomatologia. Apesar das controvérsias, a Associação Americana de Gastroenterologia recomenda tratar pacientes com dispepsia HP+, com idade inferior a 50 anos. No item Tratamento, outros dados serão mencionados.

FORMAS ESPECIAIS DE GASTRITES

Evidências iniciais também relacionam HP com a doença de Ménétrier, gastrite linfocítica e gastrite hipertrófica.

AFECÇÕES EXTRADIGESTIVAS

Em alguns estudos epidemiológicos, verificou-se que a HP atua como agente etiológico de retardo de crescimento em crianças (por liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos ou apenas como marcador de outras doenças crônicas como diabetes e doença inflamatória intestinal, que comprometem inespecificamente o crescimento), entretanto não comprovado em outros. Há controvérsias quanto à associação entre HP e doença coronária. Pasceri, Cammarota e Patti (1998) verificaram que existe essa associação, enquanto Danesh e Peto (1998), em estudo de metanálise, concluíram que a presença dessa bactéria não constitui fator de risco para doença cardiovascular. Estudos preliminares também relacionam HP com câncer da vesícula, doença vascular cerebral, urticária crônica, fenômeno de Raynaud, púrpura de Henoch-Scholein, entre outras doenças.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da presença de HP na mucosa do estômago pode ser feito em fragmentos retirados durante a endoscopia e utilizados para estudos histopatológicos, microbiológicos e bioquímicos ou por meio de exames sorológicos, radioisótopos ou de técnicas de biologia molecular (Tabela 25.3).

O exame histológico é considerado bom método para o diagnóstico da presença da HP. Esfregaços corados pelo Gram ou pela carbolfucsina são métodos rápidos, sensíveis e econômicos para a identificação da bactéria. Há várias outras técnicas (exemplo: Genta), porém trabalhosas e não facilmente aplicáveis na rotina dos laboratórios de histo-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 25.3
Diagnóstico da Presença de HP

Durante Exame Endoscópico
• Método de coloração • Cultura • Teste da urease
Sem Exame Endoscópico
• Testes respiratórios com carbono 13 ou 14 • Sorologia • Biologia molecular • Determinação de antígenos fecais

logia. A cultura do tecido biopsiado pode fornecer diagnóstico definitivo da infecção, possibilitando estudo da suscetibilidade da amostra aos antimicrobianos, assim como sua capacidade de produzir citotoxinas. Entretanto, esse método não tem sido utilizado rotineiramente (custo elevado, difícil cultivo, necessidade de cuidados especiais para o transporte do material até o seu acondicionamento no meio de cultura e ainda resultado demorado). O teste da urease pode ser realizado na sala onde se realiza a endoscopia, sendo na prática o mais empregado. A urease presente nos fragmentos do estômago desdobra a uréia (presente no meio utilizado no teste) formando amônia, que aumenta o pH, alterando a cor do meio (de amarelo para rosa). O teste apresenta positividade dentro de minutos (considera-se positivo quando a viragem da cor ocorre em até 24 horas). A HP deve ser considerada, do ponto de vista prático, o único microrganismo que produz urease no estômago. Excepcionalmente, o *Helicobacter leilmani* pode também causar teste positivo. Resultados falso-negativos podem ocorrer se os pacientes estiverem utilizando ou se utilizaram até há um mês alguns medicamentos (inibidores da bomba de prótons, bloqueadores dos receptores da histamina, medicamentos que contêm bismuto ou antibióticos). Nos testes respiratórios detecta-se a produção de CO_2 (e não a liberação da amônia, como no teste da urease). A uréia pode ser marcada no átomo de carbono com o isótopo 14C (fracamente radioativo) ou 13C (isótopo estável, não-radioativo). Sempre que possível, deve-se preferir o teste com 13C, que é absolutamente seguro (não-radioativo), mas disponível apenas em grandes centros. O teste respiratório é considerado o padrão ouro para o diagnóstico e controle da erradicação da infecção por HP. Os testes sorológicos são úteis principalmente para estudos epidemiológicos. A desvantagem desse teste para uso na prática consiste em que os anticorpos permanecem positivos durante muito tempo após a erradicação da bactéria. Em estudo recente, verificou-se que a detecção de anticorpos anti-HP IgG pode ser feita com teste sorológico rápido (em amostra de sangue em digitopunção, com resultados em poucos minutos) e realizado até no próprio consultório. A FDA, americana, aprovou testes para detectar a presença de antígenos fecais. São testes imunoenzimáticos, que empregam anticorpos monoclonais anti-HP. Esses testes são especialmente úteis para avaliar a resposta ao tratamento antibacteriano.

TRATAMENTO

Devemos inicialmente conceituar erradicação. Pode-se afirmar que houve erradicação quando o microrganismo não foi detectado e estava ausente nos exames realizados pelo menos um mês após o término do tratamento. Os principais agentes antimicrobianos utilizados no tratamento anti-HP são: sais de bismuto, citrato de bismuto ranitidina, amoxicilina, nitroimidazólicos, macrolídeos, tetraciclinas e furazolidona. Nenhum desses agentes utilizados isoladamente (monoterapia) proporciona bons resultados, pois os índices de erradicação são, em geral, inferiores a 40% dos casos. Os esquemas terapêuticos utilizados incluem um anti-secretor, geralmente um inibidor da bomba de prótons – omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol ou esomeprazol –, ou citrato de bismuto ranitidina, associado a dois ou três antibacterianos por um período de sete a 14 dias (a tendência atual é tratar inicialmente durante sete dias). Para auxiliar na escolha dos esquemas no tratamento da HP, as sociedades médicas estabeleceram os consensos, isto é, padronização de procedimentos sobre o conhecimento científico de forma adequada a ser seguida pelo médico. Em 1995, foram realizados no Brasil dois consensos. Em 1999, realizou-se no Rio de Janeiro o Consenso Latino-americano sobre a infecção pela HP, com a participação de representantes de todos os países latino-americano. Quando se comparam entre si as conclusões desses consensos, verifica-se que há algumas diferenças. Vale aqui mencionar algumas conclusões do Consenso Latino-americano sobre HP (Tabelas 25.4 e 25.5).

Tabela 25.4
Tratamento

Indicações Indiscutíveis
• Pacientes com úlceras gástricas ou duodenais em atividade ou com antecedentes ulcerosos, caso sejam positivos e não tenham sido tratados. • Pacientes com linfoma gástrico do tipo MALT de baixo grau. • Pacientes com câncer gástrico precoce após ressecção endoscópica ou cirúrgica.
Indicações Discutíveis
• Pacientes com dispepsia funcional. Não houve consenso nessa afecção, embora se assinalasse a importância de considerar com maior ênfase a possibilidade de tratar pacientes de países com alta incidência de câncer gástrico. • Pacientes com história familiar de câncer gástrico. • Pacientes com refluxo gastroesofágico patológico carecendo de uso prolongado de inibidores de bomba protônica. • Gastrite acentuada diagnosticada por endoscopia e estudo histológico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 25.5
Tratamento: Regimes Terapêuticos

• À semelhança do que foi observado em outras regiões do mundo, entre as combinações terapêuticas com melhor eficácia, diversos estudos realizados na América Latina confirmam que a combinação de inibidor de bomba protônica (omeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg), claritromicina 500 mg e amoxicilina 1 g, duas vezes ao dia, por sete a 14 dias (preferencialmente por 10 dias), é aquela que produz melhores índices de erradicação.
• Diferentes estudos realizados no continente latino-americano têm demonstrado a baixa eficácia de regimes contendo metronidazol, dado o elevado índice de resistência ao antimicrobiano (47% a 70%) observado entre nós.
• Esquemas terapêuticos empregando furazolidona podem ser considerados em populações de baixa renda e com efeitos colaterais contornáveis.

Tabela 25.6
Indicações para Tratamento Fortemente Recomendadas

	Nível de Evidência Científica
Úlcera duodenal/úlcera gástrica (ativa ou não, incluindo úlcera péptica complicada)	1
MALToma	2
Gastrite atrófica	2
Pós-ressecção de câncer gástrico	3
Familiares de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico	3
Desejo do paciente (após consulta com o médico)	4

Em setembro de 2002, foi realizado o segundo consenso de Maastricht, na Bélgica. Entre os pontos em discussão, foram incluídos "Quem tratar" e "Como tratar". Foram três as recomendadas quanto ao item "Quem tratar": Fortemente recomendada, Aconselhável e Incerta, baseadas em cinco níveis de evidências científicas.

1. Estudos bem delineados e corretamente controlados.
2. Cortes ou estudos caso-controle bem delineados, porém com alguma falha metodológica ou com evidências convincentes, porém indiretas.
3. Estudos de casos, estudos com falhas sérias ou com evidências indiretas apenas sugestivas.
4. Experiência clínica.
5. Evidências insuficientes para se formar uma opinião.

As Tabelas 25.6 e 25.7 esquematizam, respectivamente, os itens Indicações Fortemente Recomendadas e Indicações Aconselháveis e Conceitos Relevantes, com a indicação dos respectivos níveis de evidência científica.

Como Tratar

O tratamento deve ser considerado como um pacote contendo juntas a opção de primeira e de segunda linha. As doses podem apresentar variações locais, especialmente ao se empregar o metronidazol.

Terapêutica: Primeira Linha

Inibidor de bomba protônica (IBP) ou citrato de ranitidina bismuto (CRB) em dose padrão + claritromicina (C) 500 mg + amoxicilina (A) 1000 mg ou metronidazol (M) 500 mg, duas vezes ao dia, por um período mínimo de sete dias.

C + A é preferido a C + M, porque o metronidazol pode constituir alternativa importante no caso de falha terapêutica.

Terapêutica: Segunda Linha (se não houver erradicação)

IBP em dose padrão duas vezes ao dia + subsalicilato ou subcitrato de bismuto 120 mg quatro vezes ao

Tabela 25.7
Indicações de Aconselhamento e Conceitos Relevantes

	Nível de Evidência Científica
Dispepsia Funcional	2
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	
Erradicação da HP:	
Na maioria dos casos não está associado ao desenvolvimento de DRGE	3
Não exacerba DRGE preexistente	3
HP deve ser erradicada, particularmente em pacientes que necessitam de supressão ácida profunda e prolongada	3
Antiinflamatórios não-esteróides (AINE)	
Erradicação da HP	
Reduz a incidência de úlcera quando a erradicação é anterior ao início de AINE	2
Isoladamente, e insuficiente para prevenir a recorrência de úlcera hemorrágica em usuários de alto risco	2
Não favorece a cicatrização da úlcera gástrica ou duodenal em pacientes em terapêutica anti-secretora,	1
ainda recebendo AINE HP e AINE/aspirina são fatores de risco independentes para a doença da úlcera péptica	2

dia + metronidazol 500 mg três vezes ao dia + tetraciclina 500 mg quatro vezes ao dia, por um período mínimo de sete dias.

Se o bismuto não estiver disponível, IBP e dois antimicrobianos podem ser usados.

Em publicação recente, as recomendações terapêuticas mencionadas são também indicadas, e salienta-se que resistência primária à amoxilina e à tetraciclina são incomuns, sendo a resistência à claritromicina de aproximadamente 10% nos países da Europa, nos Estados Unidos e ainda mais elevada no Japão. A resistência ao metronidazol oscila entre 20 e 30%, sendo mais freqüente entre mulheres e entre homens e mulheres em países em desenvolvimento, por causa do uso de nitronidazol para o tratamento de outras doenças.

BIBLIOGRAFIA

1. Anonymous. Validation of publication of new games and new combinations previously effectively published out side the I J S B. Int J Syst Bacteriol 1985;35:223-5.
2. Castro LP, Passos MCF. Gastrites. In Mincis M. Gastroenterologia & Hepatologia. 3ª ed. São Paulo, Lemos Editorial 2002; 291-303.
3. Coelho LGV, Castro LP. Helicobacter pylori – Desafios para sua Erradicação em Países em Desenvolvimento. In Rosa H, Dani R, Alves JG. Terapêutica em Gastroenterlogia. São Paulo, Lemos Editorial 2002; 51-59.
4. Coelho LGV, Castro LP. Helicobacter pylori – quando e como erradicar. In Alves JG. Temas de Atualização em Gastroenterologia. Rio de Janeiro, Livraria Rubio Ltda 2002; 105-107.
5. Coelho LGV. Helicobacter Pylori e Afecções Associadas. In Mincis M. Gastroenterologia & Hepatologia. 3ª ed. São Paulo, Lemos Editorial 2002; 331-358.
6. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with H. pylori meta-analysis of 18 studies. BMJ 1998; 316:1130-32.
7. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ et al. Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population – based study of transmission pathways. Am J Epidemiol 1996; 144:290-9.
8. Graham DY. Helicobacter pylori: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol 1991; 100:495-501.
9. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: Current Status and Issues. Gastroenterology 2000; 118:52-58.
10. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current in the management of Helicobacter pylori. The Maastricht 2 –2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-80.
11. Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of C. pyloridis. Int J Syst Bacteriol 1987; 37:68.
12. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1311-5.
13. Mincis M, Possik R. Câncer Gástrico. In Mincis M. Gastroenterologia & Hepatologia. 3ª ed. São Paulo, Lemos Editorial 2002; 371-384.
14. Mincis M. Helicobacter pylori: avanços e problemas. Rev Bras Med 1999; 56:472-477.
15. Mincis M. Úlcera Péptica Gastroduodenal. In Mincis M. Gastroenterologia & Hepatologia 3ª ed. São Paulo, Lemos Editorial 2002; 313-322.
16. Parsonnet J, Friedmann GD, Orentreich N et al. Risk for gastric cancer in (1 "p") people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. Gut 1997; 40:297-30.
17. Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adult. JAMA 1999; 282:2240-5.
18. Pasceri V, Cammarota G, Patti G. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. Circulation 1998; 97:1675-79.
19. Peterson WL, Frendick AM, Cave DR et al. Helicobacter pylori – related diseases: guidelines for testing and treatment. Arch Inter Med 2000; 160:1265-91.
20. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection N Engl J Med 2002; 347:1175-86.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

26 Meningite

26.1. Doença Meningocócica: Suas Origens no Mundo e no Brasil

Tuba Milstein Kuschnaroff
Ivan de Oliveira Castro (in memorian)
Anete Sevciovic Grumach
Augusto César Penalva-de-Oliveira
Alexandre Leite de Souza

A história da doença meningocócica lança suas raízes através dos séculos passados até encontrar suas sementes nos filósofos gregos. Hipócrates (460 a 380 a.C.), considerado o pai da medicina ocidental (Fig. 26.1.1), já fazia menção em seus escritos a uma doença com características semelhantes à doença meningocócica. Em seu livro 3, intitulado *De morbis*, descreveu: "Se o cérebro aumentar de volume pressionado por uma inflamação, ocorrem dores de cabeça – mais intensas na parte em que a inflamação predomina. Sente-se dor também nas têmporas. Zumbem os ouvidos do paciente e sua audição fica reduzida. Os vasos sangüíneos tornam-se tensos e latejam. Seguem-se calafrios e febre, mas a dor não cede, diminuindo somente quando a febre se prolonga. A doença é fatal. Não se pode prever o dia que ocorrerá o óbito."

Não obstante, apenas em 1661 Thomas Willis (1621-1675) (Fig. 26.1.2) conseguiu discorrer de forma abrangente sobre a *meningitis epidemica*, em seu trabalho *A description of Epidemical Fever,* Londres, 1661. Thomas Willis descreveu a meningite epidêmica como uma doença com atributos próprios. Ainda no século XVII, Plazak D.J. encontrou um relato indicativo de meningite epidêmica que pode ter afligido os índios de Sault Ste. Marie, em Michigan, ao redor de 1670.

Em 1805, quando ocorreram inúmeros casos de meningite em Genebra, o médico Gaspard Vieusseux (1746-1814), através do *Journal de Médicine, Chirurgie, Pharmacie*, realizou uma descrição dos casos, conferindo a estes um caráter epidêmico, porém não transmissível, pois denominou a doença de *"Fièvre cérébrale maligne non contagieuse"*. Intitulou seu trabalho de "*Sur la Maladie quI a Régne a Genêve au Printemps de 1805*" – "Uma doença que grassou em Genebra na primavera de 1805". Em sua publicação, Vieusseux relatou que a doença não se estendeu além de três meses, sendo notável pelos seus sintomas, os quais eram diferentes de tudo que se conhecia nos últimos trinta anos. Nesta obra, encontra-se um paralelo notável entre os sintomas e a sazonalidade da febre amarela (*fièvre jaune*) com esta doença pouco conhecida na época, relacionando a primeira aos meses chuvosos e com o desenvolvimento de icterícia; já a última parecia ser favorecida pelos meses frios, pois os casos começaram a surgir após um inverno mais prolongado do que o habitual e dissiparam-se ao elevar da temperatura. O tempo entre o início dos sintomas (cefaléia e febre) e o êxito letal perdurava entre 24 e 48 horas; os doentes ficavam com seus corpos cobertos de máculas violetas; as crianças e jovens constituíam a faixa etária predominantemente.

Diante do desconhecimento da doença, vários cadáveres foram submetidos a necropsia, a qual revelou que os vasos sangüíneos do cérebro encontravam-se ingurgitados, as membranas inflamadas e havia depósito fibrinopurulento na convexidade cerebral.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Ao decorrer de um ano, em 1806, Mann e Danielson relataram a forma epidêmica em Massachusetts, nos Estados Unidos.

Em 1879, o cientista alemão Albert Neisser descobriu o grupo bacteriano *Neisseria*. Isso adveio ao observar a presença de diplococos no interior de leucócitos oriundos de exsudato uretral de pacientes com gonorréia.

Finalmente, em 1887, a *Neisseria meningitidis* foi identificada. Weichselbaum, ao estudar o líquor de oito pacientes com meningite, conseguiu isolar o agente em seis amostras obtidas de necropsia. Weichselbaum designou o agente de *Diplococcus intracellularis meningitidis*, pois em sua descoberta os cocos estavam no interior das células. Esse pesquisador alemão, além de identificar o agente, conseguiu desenvolvê-lo em meio de cultura e também foi o primeiro a inocular o agente em cães, reproduzindo a doença.

Em seu trabalho, relatou que a temperatura para o crescimento do agente necessitava ser mais elevada e o surgimento das colônias era mais lento (48 horas) em relação ao diplococo Gram-positivo ou *pneumoniae*. As colônias apresentavam-se com coloração branca e acinzentada de aspecto viscoso. Na microscopia, quando a extração do material era recente, esses cocos eram bem tingidos com azul de metileno aquoso, enquanto nos cortes eram mais tingidos pelo azul de metileno alcalino. A partir dessa época, introduziu-se no campo médico a denominação "*meningococcus* de Weichselbaum". Weichselbaum fez uma distinção entre o comportamento do agente descoberto e do diplococo Gram-positivo ou *pneumoniae*. Enquanto o primeiro tinha um caráter epidêmico e cursava com quadro séptico, os diplococos Gram-positivos eram encontrados em casos esporádicos e apresentavam comumente acometimento pulmonar. Destarte, Weichselbaum estabeleceu uma diferenciação clínica e epidemiológica incipiente entre as meningites purulentas.

Prosseguindo rumo a novas descobertas, o pioneiro em desenvolver uma técnica de punção em seres humanos vivos foi Quincke, no ano de 1891. Isso representou um marco na história da meningite, pois, além de criar um método capaz de realizar diagnóstico *in vivo*, permitiu a instituição de futuros tratamentos.

Em 1901, Albrecht e Ghon demonstraram de maneira inédita que o meningococo poderia ser encontrado no nariz e na garganta de pessoas hígidas.

Em 1905, Martini e Rhöde identificaram o meningococo no sangue.

Em 1908, Flexner relatou a utilização de soro antimeningocócico em animais, além de ter sido o primeiro a reproduzir a meningite em macacos. Posteriormente, em 1913, publicou um estudo em humanos, cujos resultados apresentaram uma redução de 73 para 29,6% na taxa de mortalidade com a utilização do soro.

O meningococo teve seus sorogrupos reconhecidos por Dopter e Pauron, em 1909. Dopter e Pauron, ao realizarem experimentos com aglutininas e bacteriolisinas, concluíram que não havia apenas um tipo de meningococo, e sim três tipos díspares, os quais foram inicialmente denominados: *a*, *B* e *Y*, além do próprio meningococo identificado por Weichselbaum, com o qual somava-se quatro.

Um dos principais pesquisadores da história da meningite epidêmica foi Hirsch. Este dividiu a história da doença meningocócica, para propósitos epidemiológicos, em quatro períodos. O primeiro, de 1805 a 1830, mostra-nos uma doença produzindo focos epidêmicos isolados, os quais ocorriam em diversos locais da Europa e dos Estados Unidos. Num segundo período, de 1837 a 1850, a meningite cerebroespinhal advém em grandes epidemias na França, Itália, Argélia, Estados Unidos e em alguns locais da África e da América do Sul. A doença faz sua aparição no norte da África em 1840, quando uma epidemia grassou entres as tropas francesas situadas na Argélia. Durante o terceiro período, de 1854 a 1875, a enfermidade alcança sua maior difusão, acometendo quase toda a Europa, juntamente com alguns países da Ásia, Estados Unidos, alguns locais na África e América do Sul. No quarto período, de 1876 ao início do século XX, existe um retorno à ocorrência de surtos esporádicos.

No Brasil, o alvorecer da doença meningocócica deu-se nos primórdios do século XX. No ano de 1906, durante o mês de fevereiro, o vapor *Provence* desembarcou inúmeros imigrantes no porto de Santos, oriundos de Portugal e Espanha, fazendo o recrudescimento da nossa mão-de-obra e também dos nossos índices de mortalidade. Alguns desses imigrantes já haviam adoecido e encontrado seu fim durante a viagem; outros chegaram moribundos ou tornaram-se sintomáticos alguns dias mais tarde, e grande parte tornaram-se portadores assintomático, possibilitando a disseminação da doença meningocócica pelo país.

Apesar de o evento ter ocorrido há quase um século, foi possível aos médicos da época identificarem o agente etiológico no líquor. Eminentes médicos participaram diretamente do atendimento e diagnóstico dos primeiros casos da doença, os quais foram atendidos no IIER (anteriormente denominado Hospital de Isolamento) (Fig. 26.1.3). Além do próprio Dr. Godinho, encontravam-se Dr. Adolpho Lutz, Dr. Carlos Meyer e Dr. Theodoro Bayma (Fig. 26.1.4).

O prelúdio da terapêutica moderna da doença meningocócica ocorreu em 1937, através dos sulfamídicos. Em 1942, empregaram-se as sulfonamidas em acampamentos militares, a fim de prevenir epidemias. Durante a Segunda Guerra Mundial, os grandes laboratórios dos Estados Unidos conseguiram fabricar, em escala comercial, a penicilina (substância elaborada por um cogumelo – o *Penicillium notatum*), descoberta em 1928 por Fleming (bacteriologista escocês). Isso permitiu que em 1950 fosse possível empregar a penicilina em altas doses para o tratamento da meningite epidêmica.

Em julho de 1971, despontou a mais catastrófica epidemia de doença meningocócica até hoje registrada na história do Brasil e uma das maiores do mundo, que vingou durante três anos. Inicialmente, foi provocada pelo sorogrupo C, e posteriormente ocorreu sobreposição do sorogrupo A. Na cidade de São Paulo, quase um em cada 300 habitantes desenvolveu a doença no período da epidemia.

No Brasil, há registros de três epidemias, a primeira a partir de 1945, a segunda em 1971, e a última em 1988, sendo esta causada pelo sorogrupo B. Tais epidemias não devem ser entendidas como um evento restrito ao nosso país. Se fizermos um paralelo com o resto do mundo, ire-

mos verificar a ocorrência de diversas ondas epidêmicas no mesmo período em inúmeros países (Fig. 26.1.5). Além do notório cinturão africano da meningite, a epidemia grassou pelos países asiáticos (Mongólia, Vietnã), europeus (França, Itália, Polônia, Espanha), Noruega, Finlândia, Reino Unido, Cuba, Chile, Estados Unidos e Austrália.

Na década de 1990, as esperanças na profilaxia da doença meningocócica foram depositadas na nova tecnologia desenvolvida com vacinas conjugadas, compostas por polissacarídeos (A, C, Y, W135) conjugados a proteínas. Estas revelaram efetividade na prevenção da doença, pois conferem imunidade duradoura. Todavia, a utilização de vacinas conjugadas ainda não demonstrou ser tão efetiva para o sorogrupo B.

BIBLIOGRAFIA

1. Albrecht H, Ghon A. Uber die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitis cerebro spinalis epidemica. Wien Klin Wochenschr 1901; 14:984-992.
2. Almeida G. Moléstia de Weichselbaum (Meningite cérebro-espinhal epidemica). In: Estudo clínico. Rio de Janeiro, Ed, "O Norte" 1923; pp.10-29.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45:1-103.
4. Danielson M. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Menfield. Med Agric Reg 1806; 1:65-69.
5. Dopter C. Etude de quelques germes isoles du rhino-pharynx, voisans du meningocoque (parameningocoques). C R Soc Biol (Paris) 1909; 67:74-83.
6. Godinho V. Meningite cérebro-espinhal epidêmica. Rev Méd SP 1906; 9:130-136.
7. Godoy AR. Meningite Meningocóccica em S. Paulo. In: These de doutoramento (Cadeira de Clinica Medica). S. Paulo. 1921.
8. Hirsch. A. Epidemic cerebrospinal meningitis. In Handbook of Geographical and Historical Pathology, vol.III, New Sydenham Society, London, 1886; p. 549-594.
9. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, et al. Safety and immunogenicity of a serogroup A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. JAMA 1996; 275:1499-1503.
10. Netter A, Debré R. La meningite cérebro-spinale. Masson, Libraires de L'Academie de Medicine, Paris 1911; pp. 1-51.
11. Pizzi M. A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941 and 1942. Am J Public Health 1944; 34:231–238.
12. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1993; 17: 603-610.
13. Sacchi CT, Pessoa LL, Ramos RS, et al. Ongoing Group B *Neisseria Meningitidis* Epidemic in São Paulo, Brazil, Due to Increase Prevalence of a Single Clone of the ET-5 Complex. J of Cl Microbiol 30: 1734-38. J of Cl Microbiol 1992; 30: 1282-86.
14. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcic meningitis with sulfonamide. Preliminary report. JAMA 1937; 108:1407-12.
15. Vieusseaux M. Memoire Sur le maladie qui regne a Geneve are printemps de 1805. J Med Chir Pharmacol 1805; 11:163-182.
16. Villemant C. Historique du Diagnostic et de la thérapeutique des méningites purulents. Paris, 1947.
17. Weichselbaum A. Über die Aetiologie der akuten meningitis cerebrospinalis. Fortschr Med 1887; 5:573-583.
18. World Health Organization Working Group. Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines. Marcel Merieux, Lyon, France 1995; p. 1-47.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

26.2. Meningites Bacterianas

Alexandre Ely Campéas
Marisa Virginia de Simone Campéas

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

AS MENINGES E O LÍQUOR

A medula espinal tem em média 45 cm de comprimento, estendendo-se do forame magno até a porção superior da região lombar, terminando entre a décima segunda vértebra torácica e a terceira vértebra lombar. Abaixo deste nível, o canal vertebral é ocupado pelas meninges e raízes dos nervos espinais.

A medula espinal, assim como o encéfalo, é revestida e protegida pelas meninges, que são três membranas: dura-máter, aracnóide e pia-máter. A primeira também é denominada paquimeninge, e as duas últimas, constituem a leptomeninge. Entre a paquimeninge e a face interna do revestimento ósseo há o espaço epidural. Entre a leptomeninge e a paquimeninge encontra-se um espaço virtual, denominado espaço subdural, revestido por fibrócitos dos colágenos dural e leptomeníngeo. Na espessura da leptomeninge, um trabeculado muito delicado, com lacunas de diversos tamanhos, forma o espaço subaracnóideo ou intra-aracnóideo, ou, ainda, cavidade leptomeníngea, por onde circula o líquor.

O líquor é formado principalmente nos plexos coróides dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo. As vilosidades e granulações aracnóideas são responsáveis pela drenagem liquórica para os seios venosos da dura-máter intracraniana e veias espinais. Suas funções não estão inteiramente esclarecidas. Atua como um tampão líquido para a proteção do tecido nervoso e compensa as alterações do volume sangüíneo, permitindo que o conteúdo da caixa craniana permaneça com volume constante.

DEFINIÇÃO

Meningite bacteriana indica processo inflamatório e/ou infeccioso da leptomeninge (conjunto pia-máter-aracnóide), isto é, exsudato inflamatório no espaço subaracnóideo, provocando reação purulenta detectável no líquor.

ETIOLOGIA

As meningites podem ser classificadas em bacterianas (ou purulentas), virais e granulomatosas (tuberculosas e fúngicas). Dentre aquelas que nos interessam no presente capítulo, as meningites bacterianas têm sua etiologia baseada na faixa etária e na provável porta de entrada do agente infeccioso. Didaticamente, podemos dividi-las do recém-nascido até os três meses de vida, onde predominam, em ordem crescente: *Streptococcus agalactiae* (estreptococo B), *Listeria monocytogenes*, bacilos Gram-negativos, especialmente a *Escherichia coli* e as salmonelas, e por último o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). Dos quatro meses de idade até as crianças menores de cinco anos predominam o *Haemophilus influenzae* tipo b, a *Neisseria meningitidis* (meningococo) e por último o *Streptococcus pneumoniae*. Dos cinco anos até a idade adulta jovem, predominam o *Streptococcus pneumoniae* e a *Neisseria meningitidis* (meningococo). Em períodos epidêmicos, o meningococo ocupa o primeiro lugar, tendendo a deslocar-se para os extremos da vida (recém-nascidos e idosos).

Existem situações especiais, como as meningites bacterianas por trauma fechado de crânio (Fig. 26.2.1), com fístula liquórica, ou as deficiências imunológicas das frações iniciais do complemento, onde predomina o pneumococo. Nos traumas de crânio com exposição de massa encefálica predominam o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus epidermidis*. Os bacilos Gram-negativos estão usualmente associados a procedimentos envolvendo o abdômen. A meningite como complicação de punção liquórica pode ocorrer, sendo os principais agentes o *Staphylococcus aureus* e bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Na meningite pós-procedimentos neurocirúrgicos, temos isolado germes anaeróbicos, principalmente o *Propionebacterium acne*.

EPIDEMIOLOGIA, MECANISMOS DE TRANSMISSÃO E CONTÁGIO

No Brasil, somente após a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), em 1975, é que dados mais precisos puderam ser obtidos com relação à etiologia das meningites bacterianas. A incidência pode variar de acordo com a região geográfica e o período considerado (endêmico ou epidêmico). A meningite incide nos dois sexos em proporção semelhante e não há diferenças de susceptibilidade entre as várias raças.

A melhoria das condições sanitárias e o advento dos antibióticos e vacinas colocaram a meningite bacteriana em lugar secundário com relação à saúde pública nos países desenvolvidos, o que não ocorre nos países do terceiro mundo, onde o problema ainda é grave. No Brasil, segundo Farhat, as meningites bacterianas agudas de causa determinada têm como agentes mais comuns *Haemophilus influenzae* (20,3%), *Neisseria meningitidis* (20,2%) e *Streptococcus pneumoniae* (11,6%), representando 52,1% do total de meningites do Hospital Emílio Ribas, e responsáveis por cerca de 80% das meningites bacterianas de etiologia conhecida em São Paulo. Este dado foi confirmado nos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Estados Unidos em 1995. Há grande variação nas taxas de prevalência média anual das meningites bacterianas em diferentes estudos disponíveis. Nos Estados Unidos da América, essas taxas variam de 3-4,6 a 10 por 100.000 habitantes/ano, na dependência da população e período estudados. Já em Dakar, estudos mostraram taxas de incidência média anual que variaram de 38,4 a 50 casos por 100.000 habitantes/ano, de acordo com o período considerado.

Apesar do advento da vacina contra *Haemophilus influenzae* b (já incorporada à rede pública) e da vacina pneumocócica heptavalente e meningocócica conjugada (utilizadas somente em clínicas particulares, e de uso restrito e recente), não houve estratégia e nem tempo hábil de mudar o panorama epidemiológico em nível nacional. Nos Estados Unidos houve queda de 2,9 casos/100.000 habitantes em 1986 para 0,2 caso/100.000 em 1995. A meningite meningocócica continua a ser significativa causa de morbimortalidade nos países em desenvolvimento, afetando principalmente crianças e adultos jovens. Em São Paulo, predomina o meningococo C, e em seguida o B.

O *Haemophilus influenzae* teve significativa redução com o uso da vacina na rede pública a partir dos dois meses de idade. O pneumococo ocorre em todas as faixas etárias e principalmente em situações que implicam diminuição da resposta imunitária: anemia falciforme, esplenectomia, alcoolismo, transplante de medula óssea, traumatismos cranioencefálicos, fístula liquórica e endocardite bacteriana. O pneumococo é o agente etiológico mais comum em períodos interepidêmicos.

A taxa de letalidade das meningites bacterianas é bastante variável em diferentes partes do mundo. Alguns autores descrevem taxas de 5 a 40%, dependendo do agente etiológico. Além da mortalidade, ocorrem seqüelas neurológicas graves e muitas vezes permanentes. Com o advento da terapêutica antibiótica, a letalidade decresceu de cerca de 90% para 15 a 30%.

A incidência de meningite bacteriana no período neonatal varia de 0,2 a 0,5 caso para cada 1.000 nascidos vivos (um terço a um quarto dos casos de sepse neste período). Ocorre mais em prematuros e recém-nascidos com baixo peso ao nascer, ou naqueles cujas mães tiveram bolsa rota por mais de 24 horas, corioamnionite, infecções urinárias ou genitais, complicações no parto, como sofrimento fetal, trauma obstétrico, anormalidades placentárias. Outro fator muito importante é a falta de higiene e lavagem de mãos das pessoas que manipulam o recém-nascido, assim como material e equipamentos contaminados. A mortalidade nesta faixa etária é alta (15 a 40%), e as seqüelas neurológicas são encontradas em 30 a 50% dos sobreviventes.

PATOGENIA

O sistema nervoso central, especificamente o cérebro, possui um sistema protetor eficiente contra agentes patogênicos invasivos, composto pela caixa craniana, meninges e barreira hematoliquórica.

Inúmeros microrganismos podem ser causa de meningite aguda. A infecção da leptomeninge pode ocorrer por três mecanismos básicos:

a. Propagação direta (contigüidade): infecção dos ossos, vasos sangüíneos, sistema nervoso, traumatismo craniano ou fístula liquórica;

b. Via hematogênica (primária ou secundária a foco de infecção a distância);

c. Contágio pela bainha dos nervos: em geral pelo nervo olfativo, em conseqüência de traumatismo da região.

A principal barreira para a disseminação hematogênica da infecção para o sistema nervoso é a presença dos anticorpos circulantes e a atividade bactericida mediada pelo complemento. Deficiências de imunoglobulinas predispõem a infecções por bactérias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*).

No recém-nascido, ocorrem por aspiração do líquido amniótico, por penetração de germes pela pele ou mucosa, e principalmente por processos infecciosos gastrintestinais. O déficit de imunoglobulina M tem importante papel na menor resistência às infecções por bactérias Gram-negativas.

Alguns trabalhos relatam que, ao longo das paredes dos seios venosos encefálicos, onde a pressão do sistema nervoso é baixa, as bactérias se distribuem com maior facilidade: elas penetram pela dura-máter, de onde progridem para o espaço subaracnóideo.

Se os mecanismos locais de defesa forem ineficazes, os microrganismos colonizam e disseminam a infecção.

As bactérias possuem fatores próprios de virulência para sobrepujar o sistema imune de defesa. No caso dos meningococos temos as adesinas (pilli), que facilitam adesão à mucosa e a colonização local. Os pneumococos, hemófilos e meningococos secretam proteases que fazem a clivagem das IgA secretórias na superfície da mucosa oral. Além disso, no sistema nervoso central, o sistema humoral de defesa é deficiente. Os componentes bacterianos induzem a produção e secreção local de citocinas (interleucina 1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral) que regulam o processo inflamatório. No caso da meningite neonatal, a fonte dos patógenos é habitualmente a mãe ou o ambiente pós-natal.

As principais vias de infecção são a transplacentária (*Listeria monocytogenes*); a vertical (*Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*) ou a horizontal após o nascimento (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). A colonização bacteriana ocorre de início na pele, no coto umbilical, na nasofaringe e no reto; promove bacteremia e invasão meníngea. Há imaturidade do sistema imune do recém-nascido (deficiência de anticorpos, vias do complemento, concentrações reduzidas de fibronectina e alteração da função microbicida dos neutrófilos). Os prematuros têm níveis diminuídos de IgG e o recém-nascido normal tem baixas concentrações de IgM e IgA; isto facilita infecções por germes Gram-negativos e penetração de bactérias pelo trato respiratório e gastrointestinal.

PATOLOGIA, PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA (Fig. 26.2.2)

As principais alterações na fase aguda das meningites bacterianas são aracnoidite, ventriculite, edema cerebral, tromboses, infartos, encefalopatia. Ocorre de início uma

plexite coróide e ventriculite, que evolui para a lesão característica que é a aracnoidite. Esses achados podem ser observados em qualquer etiologia bacteriana. No processo inflamatório inicial predominam leucócitos polimorfonucleares e macrófagos com bactérias no seu interior. Após algumas semanas eles diminuem, predominando os mononucleares, principalmente histiócitos e macrófagos. O exsudato diminui e se desenvolve fibrose aracnóidea.

Inicialmente, a bactéria coloniza a mucosa (Fig. 26.2.3) da nasofaringe através da ação de alguns fatores bacterianos (fímbrias, polissacárides da cápsula e produção de IgA protease) e o hospedeiro tenta se defender através da mucosa epitelial, IgA secretória, atividade ciliar e anticorpos anticapsulares (Fig. 26.2.4). A partir daí ocorre a invasão da bactéria pelo sistema intravascular das meninges, através da ação das fímbrias que provocam adesão, associadas com os monócitos e presença do gene IBE 10. O hospedeiro tenta se defender através do sistema complemento e da barreira hematoliquórica. A bactéria se replica no espaço subaracnóide por ação de polissacárides capsulares e o hospedeiro não consegue combatê-la pela pobre atividade de opsonização (a concentração de elementos do complemento no líquor é ausente ou mínima). Existem fatores que auxiliam na instalação do processo inflamatório no espaço subaracnóide (componentes da parede celular, lipo-oligossacárides, vesículas da membrana, peptidoglican) e os fatores do hospedeiro (prostaglandinas E2, prostaciclina, interleucinas 1β, 6, 8, 12, interferon gama, fator de necrose tumoral alfa, proteínas inflamatórias dos macrófagos 1, 2, integrinas dos leucócitos (D 18, moléculas de adesão)). Portanto, a bactéria sobrevive no espaço subaracnóide e induz processo inflamatório, com produção de citocinas. A permeabilidade da barreira hematoliquórica (composta por membrana aracnóide, epitélio do plexo coróide e endotélio microvascular cerebral) é alterada, o que leva a um edema vasogênico, com conseqüente aumento da pressão intracraniana, o que leva à diminuição do fluxo sangüíneo cerebral para auto-regulação cerebrovascular.

O processo inflamatório no espaço subaracnóideo leva a uma vasculite cerebral, que pode determinar infarto cerebral, que também culmina com o decréscimo do fluxo sangüíneo cerebral para auto-regulação. Há maior produção liquórica e/ou menor reabsorção, com conseqüente hidrocefalia e edema intersticial, que, associado ao edema citotóxico induzido pelo peptidoglican e ao processo inflamatório, leva ao aumento da pressão intracraniana, o que também diminui o fluxo sangüíneo cerebral para preservar a auto-regulação.

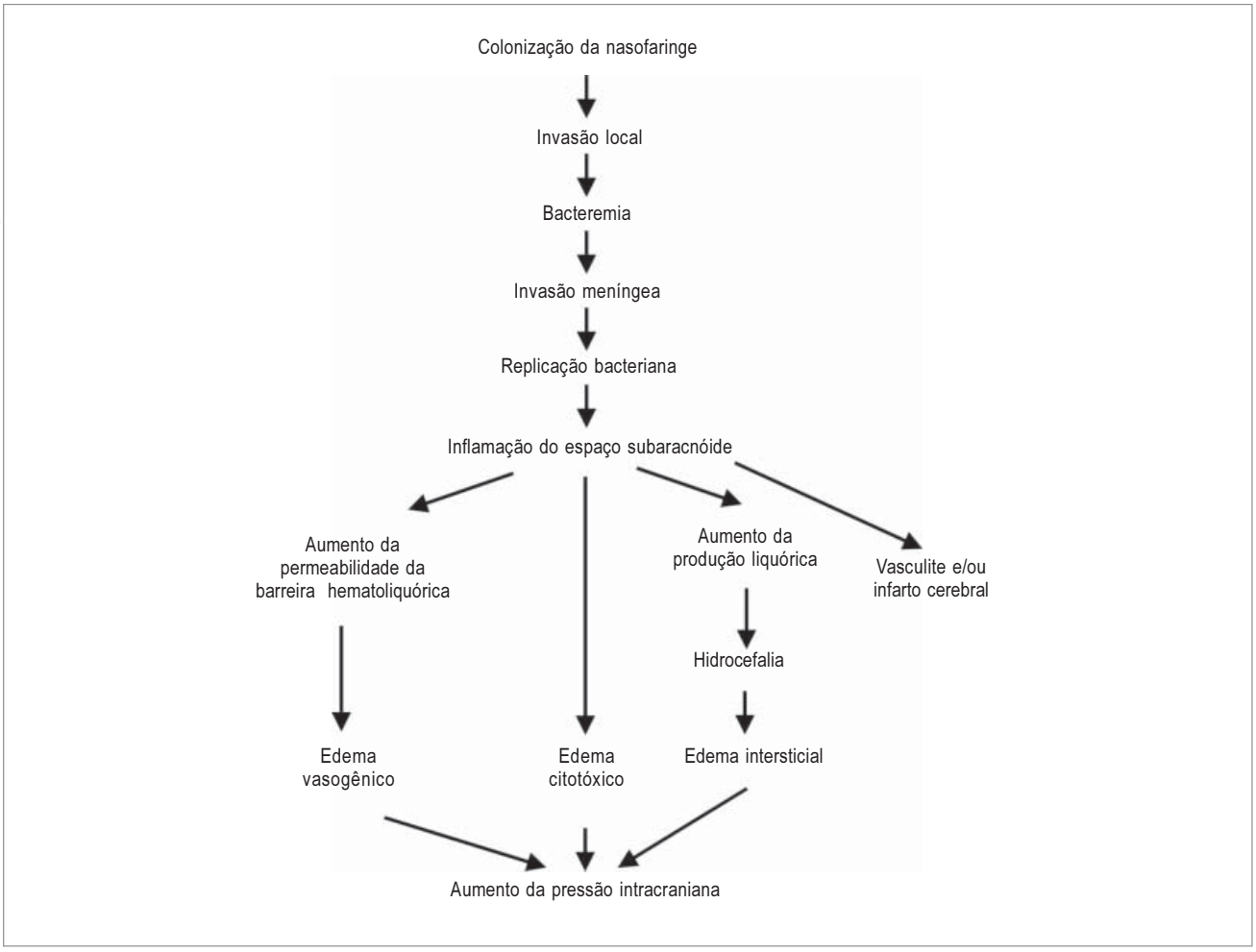


Fig. 26.2.2 – *Esquema da patogenia e fisiopatologia das meningites bacterianas. Traduzido e adaptado de Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Meningites bacterianas agudas em crianças e adultos. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds.). Infecção do sistema nervoso central. New York: Raven Press 1991; 335-410.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

CUIDADOS PREVENTIVOS E AÇÕES SOCIAIS CORRELATAS

Visam à eliminação do portador da *N. meningitidis* da orofaringe. Utilizam-se antimicrobianos apenas para os contactos íntimos e prolongados com o caso inicial (pessoas que comem e dormem no mesmo ambiente que o doente, mesmo domicílio, instituições fechadas). Esses portadores devem receber rifampicina 10 mg/kg/dose, duas doses, via oral, por dois dias e 600 mg para adultos cada doze horas, por dois dias.

Nos pacientes tratados com ceftriaxone, não é necessária a profilaxia, porque ele erradica o meningococo da orofaringe. Para profilaxia com ceftriaxone utilizam-se 125 mg, intramuscular, dose única, para crianças menores de doze anos, e 250 mg, intramuscular, para adultos e crianças maiores de doze anos. A grávida e o recém-nascido podem ser submetidos a quimioprofilaxia. De preferência, a quimioprofilaxia deve ser iniciada nas primeiras 24 horas, mas pode ser realizada até 30 dias após o contágio. Também se utiliza a ciprofloxacina, dose única, via oral, 250 mg em crianças e 500 mg em adultos.

Para a profilaxia do *Haemophilus influenzae* β utilizamos rifampicina 20 mg/kg/dia, dose única, e no adulto 600 mg dose única diária durante quatro dias. Isto é preconizado para contatos domiciliares menores de cinco anos e em creches para crianças menores de dois anos. Também deve ser realizada o mais precoce possível, sendo indicada até trinta dias após o contágio.

Hoje temos as vacinas conjugadas para o *Haemophilus influenzae* β a partir dos dois meses de idade, com grande proteção; as vacinas meningocócicas A e C e a vacina conjugada contra o meningococo C (acima dos dois meses de idade) com diminuição de 88% na incidência da meningite meningocócica no Reino Unido.

No caso do pneumococo, não há necessidade de quimioprofilaxia. Hoje nós temos a vacina pneumo-heptavalente, indicada a partir dos sete meses de idade, com grande proteção. Nas crianças maiores de dois anos e adultos com doença crônica de base, temos a vacina pneumocócica 23-valente (vacina polissacarídica) com boa proteção, por cerca de dois anos.

Estas três vacinas conjugadas (*Haemophilus influenzae* β, pneumococo heptavalente e meningococo C) poderão mudar o panorama nacional.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO (Fig. 26.2.7)

A suspeita diagnóstica das meningites é sempre baseada em dados clínicos. No recém-nascido e no lactente, pela imaturidade do sistema nervoso e do tônus, os sinais meníngeos não estão presentes. Portanto, o diagnóstico, torna-se extremamente difícil e se caracteriza por pequenos detalhes conhecidos como sinais de alarme: febre alta ou hipotermia, apatia, recusa alimentar, vômitos seguidos, sem relação com a alimentação e não precedidos de náuseas, apnéia (sem causa cardíaca ou pulmonar), fontanela abaulada e tensa, convulsões.

Na criança maior e no adulto, nos quais os tônus cervical e dorsal já estão bem estabelecidos, os sinais clínicos já são mais comuns, tornando a suspeita clínica mais evidente. Ocorrem basicamente três síndromes: síndrome infecciosa, síndrome de irritação radicular ou meníngea e síndrome de hipertensão intracraniana ou encefalítica. A *síndrome infecciosa* é caracterizada por febre ou hipotermia, anorexia, apatia e sinais indiretos de infecção. A *síndrome de irritação radicular* ou meníngea caracteriza-se por sinal de Brudzinski (flexão involuntária da perna sobre a coxa e desta sobre a bacia ao se tentar antefletir a cabeça), sinal de Köernig (resposta em flexão da articulação do joelho quando a coxa é colocada em certo grau de flexão relativo ao tronco, ou seja, não se consegue fletir a cabeça sobre o tronco), rigidez de nuca, sinal de Lasègue, na criança, o sinal do gatilho de fuzil (deita-se toda encolhida para não estirar as raízes nervosas), sinal do tripé (senta-se com as mãos apoiadas para trás) (Fig. 26.2.5). Na *síndrome de hipertensão intracraniana* ou encefalítica ocorrem cefaléia intensa, vômitos, e ao exame do fundo de olho observa-se edema de papila. Pode ocorrer alteração de sensório e às vezes torpor ou coma. No lactente com fontanela aberta, por adaptação da conformação da caixa craniana, esta apresenta-se abaulada e tensa, acompanhada de vômitos e sem alteração do exame do fundo de olho.

No caso da meningite meningocócica e da pneumocócica em asplênicos e pacientes com doenças hematológicas, pode acorrer apenas quadro septicêmico (meningococcemia ou pneumococcemia) pela vasculite e quadro inflamatório intenso, com alta letalidade, septicemia associada à meningite, ou apenas meningite. O início do quadro se caracteriza por petéquias na conjuntiva e artralgia, e em questão de minutos ou horas essas petéquias podem se disseminar pelo corpo todo, com quadro toxêmico grave, hipotensão arterial, choque e morte. Pode ocorrer na meningococcemia o quadro de necrose de supra-renal, conhecida como síndrome de Waterhouse-Friederickson, com grande mortalidade.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na suspeita clínica de meningite, deve-se sempre proceder à punção liquórica, salvo raras contra-indicações, para confirmar o diagnóstico e iniciar o tratamento precocemente. A punção liquórica é freqüentemente realizada na região lombar, entre L1 e S1, sendo mais indicados os espaços L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. A única contra-indicação formal para a punção liquórica lombar (desde que se suspeite de meningite) é a infecção no local da punção (Fig. 26.2.6). Havendo suspeita de hipertensão endocraniana grave (pressão acima de 40 cm de água), deve-se evitar a retirada de líquor neste momento, fazendo-se uso de medicamentos antiedema cerebral para baixar a pressão e posteriormente realizá-la.

Em hipertensões leves ou moderadas, deve-se de preferência puncionar o paciente deitado, para diminuir a ação da gravidade, e utilizar raquimanômetro para medida da pressão liquórica. Alguns autores usam dados matemáticos (a pressão final deve estar acima da metade da pressão inicial, ao término do procedimento) para se evitar engasgamento de amígdalas. Profissionais bem treinados, como neurologistas e infectologistas, podem realizar também a punção suboccipital ou ventricular. O líquor deve ser colhido para exames quimiocitológico e bacterioscópico e semeado em culturas para isolamento bac-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

teriano sempre que possível. Quando houver edema intenso ou sinais localizatórios, realizar tomografia cerebral antes da punção. O líquor normal é límpido e incolor como "água de rocha". O volume normal é de 80 a 150 mL. O aumento de elementos figurados (células) causa a turvação no líquor, variando sua intensidade com a quantidade e o tipo desses elementos.

Deve-se realizar os seguintes exames no líquor (Tabela 26.2.1):

a. *Quimiocitológico:* realizado imediatamente após a punção para evitar falsos resultados decorrentes da autólise celular e/ou alterações químicas. Analisa-se o aspecto do líquor, que pode ser purulento, turvo, xantocrômico ou límpido e incolor. Procede-se a nova análise após a centrifugação. Em seguida, faz-se a contagem do número de células (leucócitos) no líquor, cuja interpretação apresenta variações na literatura: considera-se normal no líquor do recém-nascido de zero a quinze células, e para alguns autores até 30 ou 50 células. Na criança maior e no adulto, considera-se até quatro a cinco células. Os neutrófilos predominam na fase aguda; os linfócitos, monócitos e eosinófilos, nos casos subagudos e crônicos. Faz-se a contagem total de células por mm^3 e o diferencial através de esfregaços corados.

b. *Bioquímico:* utilizam-se técnicas bioquímicas para dosagem de glicose, proteínas, cloretos e uréia. O nível de glicose liquórica deve corresponder a dois terços da glicemia. Varia normalmente de 42 a 78 mg% no recém-nascido, e de 15 a 45 mg% na criança maior e no adulto. Nas meningites bacterianas, pelo consumo pela bactéria e pela lesão neuronal, a glicorraquia geralmente é muito diminuída de início.

A quantidade de proteínas varia com a idade, sendo maior nas primeiras semanas de vida e na velhice. Varia também com o local da punção. No recém-nascido ou na criança maior e em adultos, varia até 20 mg% (líquor ventricular), 30 mg% (líquor suboccipital) e de 15 a 45 mg% (líquor lombar). Nas meningites bacterianas, a proteína costuma estar elevada pelo menos três vezes o valor normal.

O cloreto varia de 680 a 750 mg% na criança maior e no adulto; e de 702 a 749 mg% no recém-nascido. A uréia varia de 15 a 42 mg% em qualquer faixa etária. O cloreto e a uréia são de pouca importância nas meningites bacterianas. Além disso, temos as reações de Pandy, Nonne-Alpert e Takata-Ara, que detectam a presença de globulinas, servindo para avaliação evolutiva das meningites.

Realizam-se ainda provas imunobiológicas: látex, contra-imunoeletroforese (sérica e liquórica). Nos hospitais que possuem microscopia de fluorescência, pode-se realizar alaranjado de acridina ou azul de metileno; estes exames detectam 10^3-10^4 colônias/mL, sendo superiores ao Gram, que detecta apenas 10^5-10^6 colônias/mL e dão positividade alta, mesmo com uso prévio de antibióticos. A seguir, realizamos sob assepsia a cultura de líquor e hemocultura, tentando-se isolar o agente etiológico. Para cultura de líquor, semeia-se três a cinco gotas nos meios de ágar-sangue ou ágar-chocolate e Muller-Hynton com os fatores X e V do estafilococo, facilitando o crescimento do meningococo, do pneumococo e de hemófilos. Os meios de cultura devem ser distribuídos a quente nos frascos, sendo em seguida vedados com rolha de borracha estéril e tampa de alumínio e estocados em geladeira. Os *kits* devem ser distribuídos aos pontos de coleta de líquor acondicionados em caixa isotérmica ou em sacos plásticos resistentes e bem vedados. Deve-se ter cuidado especial na identificação de cada amostra de material.

TRATAMENTO

Estabelecida a suspeita diagnóstica e confirmada pelo resultado do exame de líquor, deve-se realizar o tratamento específico e de suporte para evitar a mortalidade e as seqüelas.

Tratamento de Suporte

Nos casos de menor gravidade, proceder à hidratação do paciente com muito cuidado, corrigindo-se distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos. A seguir, administrar o corticosteróide (dexametasona), de preferência trinta minutos antes da primeira dose de antibióticos. Segundo vários autores, isso reduziria em torno de 28% o risco de surdez nas meningites pneumocócicas e por hemófilos. Na doença meningocócica, seu uso é controverso.

Tabela 26.2.7
Rotina Laboratorial das Meningites Bacterianas. Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo, 2002.

Meningites Bacterianas – Identificação do Agente Etiológico
Exames Básicos

Tipo de material	*Exames necessários*	*Coletar*	*Recipientes*	*Conservação do material biológico até a entrega no laboratório*
Líquor	1. Quimiocitológico + 2. Bacterioscopia	2 a 3 ml	1 tubo estéril	• Encaminhar imediatamente ao laboratório. • Estes exames devem ser realizados no laboratório da Unidade.
	3. Contraimunoeletroforese + 4. Aglutinação pelo látex	1 a 2 ml	1 tubo estéril	• Realização em até 3 horas - manter em temperatura ambiente. • Realização mais de 3 horas - manter a 4ºC, excepcionalmente até 7 dias.
	5. Cultura	5 a 10 gotas (0,5 ml)	1 tubo ágar chocolate - base Müeler-Hinton	• Semear imediatamente neste meio de cultura. • Manter em **estufa a 37ºC**.
			1 tubo estéril	• Encaminhar imediatamente ao laboratório. • Semear e manter em **estufa a 37ºC**.
Sangue	6. Cultura	10 a 20% a quantidade do caldo da cultura	Frasco com meio de cultura (BHI ou TSB)	• Manter em **estufa a 37ºC**.
	7. Contraimunoeletroforese + 8. Aglutinação pelo látex	5 ml	1 tubo estéril **sem** anticogulante para obter soro	• Manter a 4ºC até 24 horas. • Acima de 24 horas manter a 4ºC ou **congelar**.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A administração da dexametasona na dose de 0,15 mg/kg/dose a cada seis horas, via endovenosa, por quatro dias, mostra-se eficaz, reduzindo seqüelas auditivas e neurológicas causadas pelo *Haemophilus influenzae* a partir da inibição da liberação das citocinas, diminuindo o processo inflamatório.

Nos casos graves com meningococcemia, choque séptico e CIVD, deve-se cateterizar veia profunda central para instalar PVC, corrigindo-se a hipovolemia com soro fisiológico 20 mL/kg a cada hora e colóides, como a albumina a 20% (2,5 mL/kg) em duas horas. Deve-se corrigir distúrbios do equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico (após avaliar gasometria e eletrólitos) para a adequação do débito cardíaco. Se necessário, quando pH menor que 7,1 e bicarbonato de sódio menor que 10, administrar bicarbonato de sódio 8,4% e corrigir sódio e potássio.

Quando, após essas correções, persistirem os sinais de choque com hipotensão, utilizam-se drogas vasoativas endovenosas, como a dobutamina, na dose de 5 microgramas/kg/minuto, ou dopamina, 4 microgramas/kg/minuto.

Se houver sinais de hipertensão intracraniana grave, com alterações do nível de consciência (escala de coma de Glasgow menor que 10) e sinais de descorticação ou descerebração, utilizar o manitol a 20% na dose de 0,25 a 1 g/kg/EV lentamente, por 20 a 30 minutos, ou furosemida na dose de 1 a 4 mg/kg/dia associado à dexatemasona. Pode-se também utilizar o glicerol.

Em casos de convulsões contínuas ou prolongadas, administrar um benzodiazepínico (diazepam na dose de 0,25 a 0,5 mg/kg/EV) lentamente (dose menor que 1 mg/minuto) até cessar a crise, seguido de difenilidantoína na dose de 15 a 20 mg/kg/EV, divididos em três tomadas, ou fenobarbital sódico, seguindo-se com dose de manutenção de 5 a 7 mg/kg/dia, divididas em duas doses, endovenosa ou via oral, mantendo-se por 5 a 7 dias, quando se associa o fenobarbital na dose de 5 mg/kg/dia intramuscular ou via oral por tempo prolongado, dependendo da avaliação neurológica e do eletroencefalograma. Caso persistam convulsões, procede-se à intubação, ventilação mecânica e uso de tionembutal ou midazolam.

Como medidas de suporte deve-se fazer pausa alimentar, uso de sonda nasogástrica aberta, suporte de glicose para evitar a cetose de jejum, fisioterapia respiratória e motora, controle de diurese, pressão arterial, PVC, freqüência cardíaca, aquecimento do paciente, desobstrução das vias aéreas superiores, aspiração das secreções e uso de cateter nasal com oxigênio.

Se houver miocardite, utilizar digitálicos com um terço a um quarto da dose e diuréticos. Nos casos de artrite tardia, decorrente da deposição de imunocomplexos, com edema e dor utiliza-se ácido acetilsalicílico 100 mg/kg/dia em quatro tomadas por poucos dias. Nos casos de lesões necróticas da pele e extremidades faz-se o aquecimento do local com enfaixamento. Os anticoagulantes são pouco eficazes. Após instalação das lesões deve-se fazer o desbridamento do tecido necrótico e às vezes até a amputação.

Tratamento Específico (Tabela 26.2.2)

Nas meningites neonatais, em menores de um mês de idade, o CDC de Atlanta contra-indica o uso de ceftriaxo-

Tabela 26.2.2
Terapia Antimicrobiana Específica para Meningites Bacterianas Agudas

Microrganismo/Bactéria	*Terapia Padrão*	*Terapia Alternativa*
Haemophilus influenzae		
β-lactamase negativa	ampicilina	cefalosporina 3ª geração, cefepime, cloranfenicol, aztreonam
β-lactamase positiva	cefalosporina 3ª geração	cefepime, cloranfenicol, aztreonam, fluoroquinolona
Neisseria meningitidis		
penicilina MIC < 0,1 mg/mL	penicilina G ou ampicilina	cefalosporina 3ª geração, cloranfenicol
penicilina MIC < 0,1-1,0 mg/mL	cefalosporina 3ª geração	cloranfenicol, fluoroquinolona
Streptococcus pneumoniae		
penicilina MIC < 0,1 mg/mL	penicilina G ou ampicilina	cefalosporina 3ª geração, cloranfenicol, vancomicina
penicilina MIC < 0,1-1,0 mg/mL	cefalosporina 3ª geração	meropenem, vancomicina
penicilina MIC > ou igual 2,0 mg/mL	vancomicina + cefalosporina 3ª geração	meropenem
Enterobacteriaceae	cefalosporina 3ª geração	aztreonam, fluoroquinolona, sulfametoxazol-trimetoprim
Pseudomonas aeruginosa	cefotazidima	aztreonam, fluoroquinolona, meropenem
Listeria monocytogenes	ampicilina ou penicilina G	sulfametoxazol-trimetoprim
Streptococcus agalactiae	ampicilina ou penicilina G	cefalosporina 3ª geração, vancomicina
Staphylococcus aureus		
meticilino-sensível	oxacilina	vancomicina
meticilino-resistente	vancomicina	

De Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. chap. 71: 959-997. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th, USA, Churchill Livingstone Inc., 2000.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

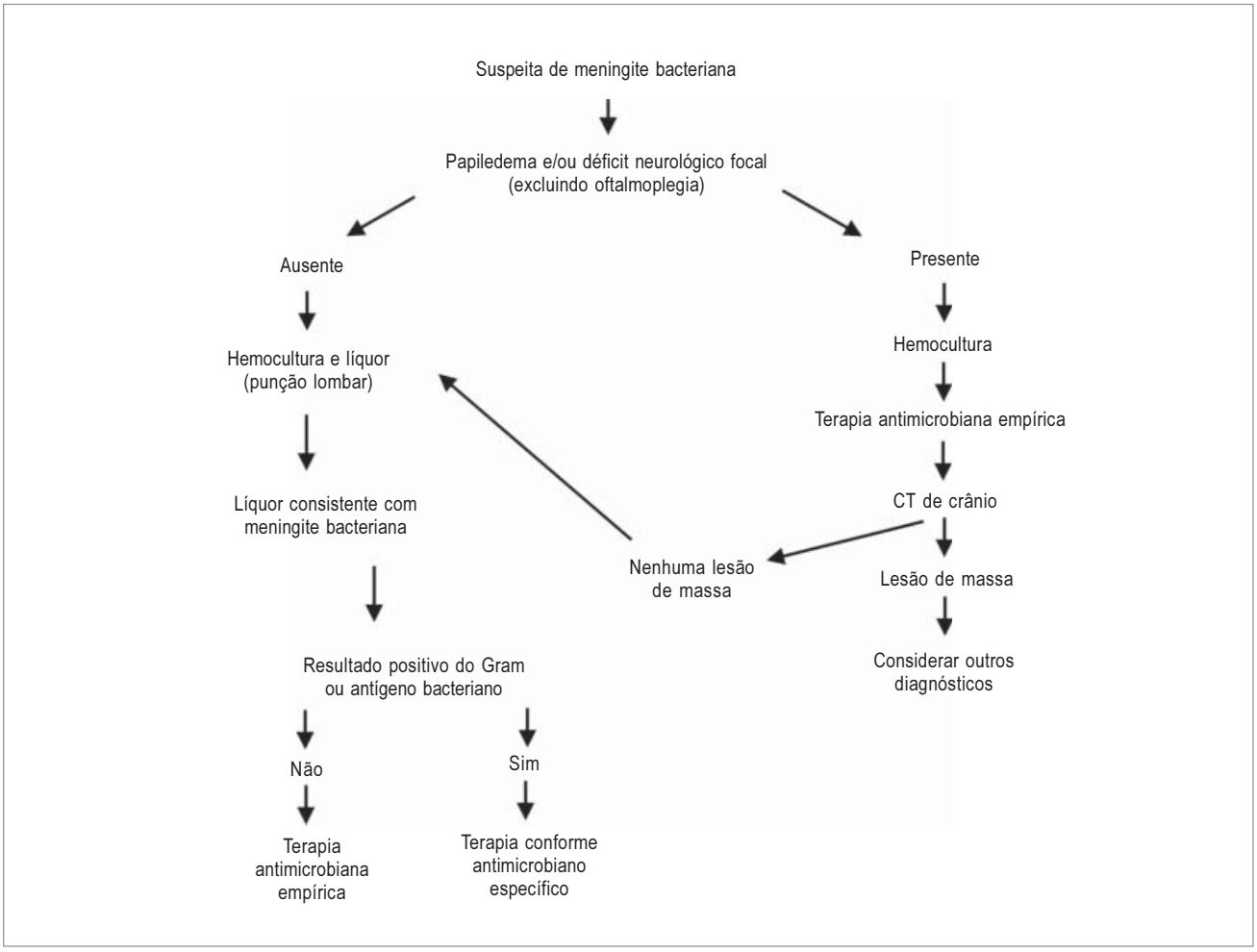


Fig. 26.2.7 – *Algoritmo do manejo inicial de pacientes com meningite. Adaptado de Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. Lancet 1995; 346: 1675-1680.*

ne pelo risco de kernicterus, preferindo-se a cefotaxima na dose de 150 a 200 mg/kg, dividida em quatro tomadas, associada à penicilina cristalina 300.000 UI a 500.000 UI/kg/dia divididas em duas doses por 14 a 21 dias. Nos maiores de um mês até três meses, utiliza-se o ceftriaxone na dose de 100 mg/kg/dia dividida em uma ou duas doses, endovenosa, associado a penicilina cristalina na dose já descrita, divididas de três em três ou de quatro em quatro horas, ou ampicilina na dose de 200 a 400 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas. Em crianças de quatro meses até cinco anos incompletos, onde predomina o *Haemophilus influenzae*, poderemos utilizar o cloranfenicol na dose de 100 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas, via oral ou endovenosa, ou ceftriaxone na dose de 100 mg/kg/dia em uma ou duas doses endovenosas por 14 a 21 dias. Nos maiores de cinco anos, onde predominam o pneumococo e o meningococo, pode-se utilizar a penicilina cristalina na dose de 300.000 a 500.000 UI/kg/dia dividida em quatro tomadas, endovenosa, ou ampicilina na dose de 200 a 400 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas, e nos casos de pneumococo resistente, ceftriaxone nas doses já descritas e/ou vancomicina na dose de 60 mg/kg/dia divididos em quatro tomadas, endovenosa, por dez a 14 dias. Nos casos de meningococo, penicilina ou ampicilina por sete a dez dias.

Nos casos especiais (*shunt*, pós-punção, infecção de válvula), tentamos isolar o agente e geralmente fazemos cobertura com vancomicina e ceftriaxone ou ceftazidima na dose de 200 mg/kg/dia nos casos de *Pseudomonas*.

COMPLICAÇÕES E SEQÜELAS

As complicações iniciais das meningites são mais graves, incluindo-se aí choque, miocardite, distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, encefalopatia, insuficiência renal. Quando o paciente sobrevive às complicações iniciais devemos estar atentos às tardias, que ocorrem na segunda e terceira semanas de doença, principalmente as neurológicas (coleções subdurais, empiemas subdurais, ventriculites e hidrocefalia), cuja suspeita é feita pela persistência ou reaparecimento da febre, líquor com sinais de dissociação protéico-citológica e CT de crânio alterada. Como seqüelas destas complicações poderemos ter surdez ou hipoacusia (10%), amaurose, labirintite ossificante com perda auditiva, retardo neuropsicomotor.

PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da faixa etária, do diagnóstico precoce e da forma clínica da doença.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

No caso do meningococo, a letalidade varia de 7 a 19%, chegando a 18 a 53% na presença de meningococcemia.

Em épocas epidêmicas, a letalidade diminui, pois todos ficam atentos para o diagnóstico precoce e o tratamento adequados. São sinais de mau prognóstico: petéquias com menos de duas horas do início dos sintomas, choque, ausência de meningite, leucócitos séricos menores que 10.000/mm^3 e VHS menor que 10 mm/hora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Meningites virais
- Meningoencefalite HSV-1
- Febre maculosa
- Hemorragia subaracnóide
- Meningite tuberculosa
- Meningite fúngica
- Abscesso cerebral
- Empiema subdural
- Endocardites
- Síndromes neurolépticas malignas

BIBLIOGRAFIA

1. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy, safety and imunogecity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis 2000; 19: 187-195.
2. Black SB, Shinefield HR, Ray P, et al. Safety of combined oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) and whole cell diphtheriae tetanus toxoids-pertussis vaccine in infancy. Pediatr Infect Dis 1993; 12: 981-985.
3. Brandtzaeg P, Mollnes TE, Kierulf P. Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. J Infect Dis 1989; 160: 58-65.
4. Burroughs M, Prasad S, Cabellos C, et al. The biologic activities of peptido-glycan in experimental Haemophilus influenzae meningitis. J Infect Dis 1993; 167: 464-468.
5. Campéas AE. O método do alaranjado de acridina no diagnóstico das meningites bacterianas. Tese de dissertação de mestrado apresentada à UNIFESP, 1991.
6. Farhat CK. Meningites. In Farhat CK & Kopelman B.J. Infecções perinatais. Atheneu, São Paulo 1992; p. 284.
7. Faria SM, Farhat CK. Meningites bacterianas no período neonatal. Vol. 1: cap. 663: 844-852. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2ª ed., Atheneu, São Paulo, 2002.
8. Fink S, Karp W, Robertson A. Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin biding. Pediatrics 1987; 80(6): 873-875.
9. Fitoussi F, Doit C, Benali K, et al. Comparative in vitro killing activities of meropenem, imipenem, ceftriaxone, and ceftriaxone plus vancomycin at clinically achievable cerebrospinal fluid concentracions against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae isolates from children with meningitis. Antimicrob. Agents Chemoter 1998; 42: 942-944.
10. Focaccia R. Meningites bacterianas - etioepidemiologia e meningites agudas. vol. 1: cap 66.1. 827-843. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2ª ed., Atheneu, São Paulo, 2002.
11. Hoffman JA, Zhang Y, Badger JL, Kim KS. Identification of a novel gene locus contributing to E. coli invasion of the blood-brain barrier. In: Program and abstracts of the 37th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington. DC: American Society for Microbiology, 1998.
12. Kilpi T, Peltola H, Jauhiainem T, et al. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 270-278.
13. Longo JC, Pereira CAP. Meningites bacterianas agudas. 221-224. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização terapêutica, 20ª ed., Artes Médicas, São Paulo, 2001.
14. Lopez- Cortes LF, Cruz Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al. Measurement of levels of tumor necrosis factor a and interleukin-1 β in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: Utility in the differential diagnosis. Clin Infect Dis 1993; 16: 534-539.
15. Meningites - Manual de Instruções - critérios de confirmação e classificação. 1-10, Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Institutos de Pesquisa, Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, Janeiro de 2000.
16. Meningites em geral Cap. 520: 1-9. In: Guia de vigilância epidemiológica, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Brasília, 1998.
17. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunization campain against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine 2002; 20:558-567.
18. Moller B, Mogensen SC, Wendelboe P, et al. Bioactive and inactive forms of tumor necrosis factor α in spinal fluid from patients with meningitis. J Infect Dis 1991; 163: 886-889.
19. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 1991; 324: 1525-1531.
20. Quagliarello V, Scheld W.M. Bacterial meningitis: Pathogenesis, Pathophysiology, and Progress. N Engl J Med 1992; 327: 864-872.
21. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis chap. 71: 959-997. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th, USA, Churchill Livingstone Inc., 2000.
22. Tunkel AR, Scheld WM. Acute Bacterial Meningitis. Lancet 1995; 346: 1675-1680.
23. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and Pathophysiology of Bacterial Meningitis. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 118-136.
24. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 555-581.
25. Tureen JH, Dworkin SL, Kennedy SL, et al. Loss of cerebrovascular autoregulation in experimental meningitis in rabbits. J Clin Invest 1990; 85: 577-581.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

27 Tétano

Jairo Aparecido Ayres
Benedito Barraviera

INTRODUÇÃO

O tétano é doença infecciosa, não contagiosa, causada pela ação da exotoxina liberada pela forma vegetativa do *Clostridium tetani*. Esta bactéria tem a capacidade de produzir exotoxina composta de duas frações: tetanolisina e tetanospasmina. Esta última fração tem ação principalmente no sistema nervoso central, provocando estado de hiperexcitabilidade, hipertonia muscular, hiper-reflexia, espasmos e contratura, podendo levar o doente ao óbito por distúrbios respiratórios ou metabólicos.

Trata-se de doença prevenível por meio de vacina, que é segura e eficiente. Esta tem contribuído para a menor freqüência de casos nos países desenvolvidos, porém ainda está presente nas regiões subdesenvolvidas, representando um importante problema de saúde pública. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, no ano de 2000 ocorreram 507 casos confirmados de tétano acidental. A maioria dos casos ocorreu nos estados do Nordeste. É uma doença infecciosa com alta letalidade, exigindo um tratamento complexo, utilizando recursos técnicos e humanos de alta qualidade. Portanto, se o tratamento do tétano é muito oneroso, a profilaxia por meio do uso de vacinas é eficaz e de baixo custo, podendo contribuir de forma adequada para a erradicação da doença.

ETIOLOGIA

O *Clostridium tetani* é um bacilo Gram-positivo, anaeróbico estrito, com aspecto de baqueta de tambor, medindo 2,5 µ de comprimento por 0,5 µ de largura. Sobrevive no meio ambiente sob a forma de esporos extremamente resistentes.

Existem disseminados no solo, em terra fértil, areias contaminadas com fezes de animais ou humanas, águas putrefeitas, espinhos de arbustos, pregos ou latas enferrujadas, agulhas de injeção esterilizadas indevidamente e instrumentos de lavoura. Podem permanecer latentes nos tecidos em condições viáveis durante meses. As fezes de animais, como cavalos, carneiros, bovinos, cães, gatos, cobaias, galinhas e até o homem podem conter o bacilo. Dessa forma, em qualquer situação em que ocorra uma quebra da barreira da pele pode haver a inoculação dos esporos, que em condições favoráveis assumem a forma vegetativa. Há necessidade, nesse caso, de ocorrer diminuição do potencial de oxirredução local, propiciando, assim, condições de anaerobiose, facilitando dessa forma o crescimento e o desenvolvimento da bactéria. A forma vegetativa do *Clostridium tetani* não é invasiva, mas é capaz de produzir exotoxinas altamente neurotrópicas, cuja potência só é superada pela toxina botulínica.

EPIDEMIOLOGIA

O tétano é uma doença grave, de distribuição universal, cuja maior ocorrência encontra-se nas áreas de baixa cobertura vacinal e de deficiência dos serviços de saúde. Continua sendo um problema de saúde pública, apesar de tratar-se de uma doença imunopreveníveL cuja vacina é segura e eficiente. Tem ocorrido numa freqüência cada vez menor nos países desenvolvidos, porém ainda é comum nos países pobres. O índice de mortalidade por tétano apresentou tendência decrescente ao longo dos anos. No Brasil, a mortalidade por tétano foi de 1,6/100.000 habitantes em 1993. Segundo a Fundação Nacional da Saúde, houve um decréscimo do número de casos. Em 1982, ocorreram 1.297 casos; em 2001, apenas 366, com um evidente deslocamento da faixa etária mais acometida para as pessoas idosas. Desta forma, a vacinação antitetânica foi introduzida na campanha do idoso, objetivando fortalecer a estra-

tégica de um maior controle da doença. As mortes causadas pelo tétano acidental também acompanharam uma tendência declinante, visto que no ano de 1982 foram registradas 713 ocorrências anuais, com uma redução extremamente significativa no ano de 2001 para 86 casos. Por outro lado, o tétano neonatal, que em 1982 foi de 584 casos, sofreu uma redução em 2001 para 34 casos. Isso deveu-se à iniciativa do Ministério da Saúde de intensificar a vacinação entre mulheres em idade fértil, como compromisso internacional de eliminar o tétano neonatal. Assim, o Brasil já atingiu a meta de incidência inferior a um caso por 1.000 nascidos vivos, considerada pela OPAS como indicativo de controle.

Embora não se ignore a tendência de declínio da doença no Brasil, permanece a necessidade de se instituírem medidas mais efetivas de vigilância e controle visando reduzir as seqüelas e evitar a ocorrência de óbitos, em especial na faixa etária entre 20 e 49 anos de idade, período mais produtivo da vida humana.

PATOGENIA

Havendo condições de anaerobiose, ou seja, queda do potencial de oxirredução, o esporo do tétano se transforma na forma vegetativa no prazo de aproximadamente seis horas. Inicia-se assim a produção de sua potente exotoxina, cuja fração tetanospasmina é a responsável pela maioria das manifestações clínicas da doença. Em geral, a "porta de entrada" do esporo é a pele, onde irá desenvolver-se e produzir a toxina a partir do foco da infecção. A seguir, propaga-se até as células motoras do sistema nervoso central, interagindo no controle motor, na função autonômica e na junção neuromuscular.

Os efeitos no controle motor ocorrem uma vez que a toxina penetra no sistema nervoso, primariamente pela junção neuromuscular dos neurônios alfa-motores. A toxina move-se por meio do sistema de transporte retrógrado até o corpo da célula neuronal. No interior dos neurônios não é neutralizada pela antitoxina, o que explica a progressão da doença por vários dias após o início do tratamento do doente. Após ser transportada para a medula espinhal e daí para o tronco cerebral, a toxina é liberada para o espaço extracelular, migrando transinapticamente e penetrando a seguir para o interior das células inibidoras. No interior destes neurônios, migra em direção às vesículas liberadoras de glicina, impedindo sua liberação. Acredita-se que a porção A da molécula de tetanospasmina seja a responsável pela inibição da liberação do neurotransmissor. Schiavo *et al*. propõem que a cadeia leve da toxina, que possui atividade proteásica, cliva a proteína sinaptobrevin-2 da membrana das vesículas sinápticas, perdendo assim a capacidade de liberar os neurotransmissores. Estas células, também conhecidas como neurônios internunciais, utilizam a glicina ou o ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor. As células produtoras de glicina são as mais importantes células inibidoras, localizadas na medula espinhal, enquanto as células produtoras de GABA são as responsáveis pela inibição em nível de tronco cerebral. Dessa forma, os neurônios inibidores perdem a capacidade de destruir informações indesejáveis que chegam ao sistema nervoso. Nesta situação, devido à falta de inibição fisiológica dos motoneurônios, o resultado será a rigidez muscular de repouso. Além disso, a qualquer estímulo do tipo aferente, o sistema motor responde com contrações simultâneas de músculos agonistas e antagonistas, o que caracteriza o espasmo tetânico. Além disso, outras conexões com neurônios interoceptivos e com o sistema reticular ascendente vão determinar o fato de estímulos viscerais como distensão vesical, distensão abdominal, tosse e deglutição serem capazes de determinar espasmos.

A toxina atua também sobre o sistema nervoso autônomo, determinando a síndrome da hiperatividade simpática. Atua ainda nos nervos periféricos e pares cranianos, principalmente no denominado tétano cefálico, em que, ao contrário das outras formas da doença, ocorrem manifestações paralíticas, decorrentes da ação da toxina sobre os pares cranianos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do tétano é basicamente clínico-epidemiológico, uma vez que esta doença não conta com apoio laboratorial para o seu diagnóstico.

Os dados epidemiológicos auxiliam no diagnóstico da doença, pois traduzem aspectos da natureza do ferimento e da zona geográfica onde ocorreu o acidente.

QUADRO CLÍNICO

O tétano pode ser apresentado didaticamente em quatro tipos, a saber: *localizado*, *cefálico*, *generalizado* e *neonatal*. A princípio, o tétano deve ser considerado uma doença grave, pois sua evolução não pode ser prevista. Por esse motivo, todo paciente deve ser mantido em Unidade de Terapia Intensiva com pessoal médico e de enfermagem especializado. Para uma melhor classificação do quadro clínico do tétano, há necessidade de se definir o período de incubação e o período de progressão da doença.

Período de incubação: é o tempo transcorrido desde o ferimento com a implantação do esporo do *Clostridium tetani* até o aparecimento do primeiro sintoma, que em geral é o trismo. O período de incubação em geral dura de sete a 10 dias, podendo estender-se até três ou quatro semanas e reduzir-se, às vezes, para até três dias ou menos. O menor período de incubação relatado na literatura é de 18 horas.

Período de progressão: é o tempo decorrido entre o primeiro sintoma clínico, que em 60% dos casos é o trismo, até o primeiro espasmo muscular. O período de progressão varia de poucas horas a vários dias.

Os períodos de incubação e de progressão estão relacionados à gravidade da doença. Assim, quanto menores os períodos de incubação e progressão, mais grave é o tétano. O inverso também é verdadeiro, ou seja, quanto maiores os períodos de incubação e progressão, menos grave é a doença.

A gravidade do tétano também está relacionada à porta de entrada ou ao foco de infecção do bacilo tetânico. As lesões ocorridas na cabeça, no tronco e nos membros superiores em geral são mais graves. Está incluído nessa situação o tétano cefálico ou de Rose, no qual a porta de entrada está situada na cabeça (face, ouvidos, amígdalas, den-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tes, boca, etc.). Em alguns casos de tétano cefálico, não é possível evidenciar a porta de entrada da bactéria. O tétano cirúrgico, resultante da contaminação de feridas operatórias, apresenta elevado índice de letalidade. Essas características também são observadas no tétano obstétrico, que pode instalar-se nos abortamentos infectados. O tétano neonatal, causado pela aplicação de diversos tipos de substâncias no coto umbilical, apresenta um período de incubação de aproximadamente sete dias ou menos, daí ser denominado "mal dos sete dias".

No tétano localizado, o quadro clínico pode restringir-se a sintomas não-característicos e representados por mialgias decorrentes da contração involuntária dos grupos musculares vizinhos da fonte de infecção. O doente refere apenas "beliscões" ou discretos repuxamentos de grupos musculares de determinado membro. Esses doentes em geral são parcialmente imunes, devido à vacinação ter sido feita há mais de dez anos ou à aplicação recente de soro antitetânico ou imunoglobulina humana antitetânica. Uma outra possibilidade é a de que houve pequena produção de toxina pelo bacilo, suficiente apenas para acometer determinados grupos musculares. Nestes doentes, o período de incubação costuma ser prolongado, podendo estender-se por vários meses.

Um tipo especial de tétano localizado e grave é o tétano cefálico de Rose, em que se observa a presença do trismo, paralisia de um ou mais nervos cranianos, entre eles o terceiro, quarto, sexto e 12º pares. A paralisia observada acomete o nervo localizado no lado do foco infeccioso. Esses casos são graves e, em geral, acompanhados de febre. O trismo é constituído pela contração permanente dos músculos masséteres, sendo o sinal mais característico tanto do tétano cefálico quanto do tétano generalizado. Neste caso, pode haver também a contração concomitante dos músculos da mímica facial, configurando o "riso sardônico" próprio da doença.

O tétano generalizado é a variedade clínica mais comum e é observado em cerca de 80% dos casos. Deve-se salientar que tanto o tétano localizado quanto o tétano cefálico podem generalizar-se. A evolução dessa forma clínica da doença se inicia por febre pouco elevada e trismo. A seguir, ocorre enrijecimento da musculatura paravertebral, cervical e abdominal. Clinicamente, observam-se opistótono, rigidez de nuca e abdome em "tábua". Dependendo da intensidade da rigidez de nuca e da contratura da musculatura paravertebral, o doente pode apresentar intensidade maior ou menor do opistótono. O fato é que, no tétano generalizado, são acometidos todos ou quase todos os grupos musculares, variando a atitude tomada pelo doente de acordo com a força de cada grupo muscular. As pernas permanecem em extensão, por causa da maior potência dos músculos extensores destes segmentos. Em decorrência desses fatores, instalam-se flexões dorsais dos pés, dos braços e contratura dos músculos da parede abdominal.

À medida que a doença evolui, surgem os espasmos, que são leves e transitórios no início, porém progridem rapidamente, com aumento de freqüência e intensidade. Como qualquer músculo pode ser atingido pelos espasmos, quando isso ocorre nos músculos respiratórios e da glote, indica-se a traqueostomia, pois pode evoluir para insuficiência respiratória e morte.

Os espasmos podem ser desencadeados por qualquer tipo de estímulos: extereoceptivos (tato, pressão, dor, variações de temperatura ambiente, ruídos, etc.), interoceptivos (de origem visceral) e proprioceptivos (dos músculos, tendões, etc.). Os espasmos são acompanhados por intensas mialgias e podem determinar fraturas, sobretudo em vértebras. Nos casos graves, os espasmos repetidos podem atingir os músculos respiratórios (intercostais e do diafragma) e os constritores da faringe e da glote. Os músculos da deglutição (em particular os elevadores e constritores da faringe) sofrem espasmos dos músculos intercostais, do diafragma e da glote e podem determinar asfixia e anoxia – muitas vezes responsável pela morte do doente –, diretamente e em conseqüência da retenção de secreções na árvore brônquica. A incapacidade, comumente observada, de o paciente com tétano expelir ou deglutir secreções, às vezes até a própria saliva, contribui para o agravamento da insuficiência respiratória e propicia condições para a instalação de infecções secundárias, em particular a broncopneumonia.

O tétano umbilical tem início, em geral, entre cinco e 13 dias, com uma média de sete dias, após a contaminação do coto umbilical. O primeiro sinal a denunciar o tétano neonatal é a dificuldade do bebê para sugar o seio materno ou o bico da mamadeira. Dentro de algumas horas, essa dificuldade se acentua, surgindo trismo e disfagia, com ausência dos reflexos da sucção. Os membros inferiores permanecem em hipotensão, e os superiores, em hipertensão, colados ao tórax, com flexão forçada de difícil abertura das mãos. O opistótono é, geralmente, intenso; a musculatura da mímica facial se contrai, apresentando o riso sardônico, os olhos cerrados, a fronte pregueada e os lábios contraídos.

Os doentes com a forma grave da doença podem evoluir com a chamada "síndrome da hiperatividade simpática". Estes doentes em geral necessitam de traqueostomia, curarização e ventilação assistida. Muitas complicações e mortes observadas no tétano grave são atribuídas a essa síndrome, que se caracteriza por variação nos níveis pressóricos, ou seja, hipertensão arterial seguida de hipotensão e vice-versa, taquiarritmias cardíacas, hipertermia podendo chegar a 42°C, intensos aumentos dos níveis urinários de catecolaminas, vasoconstrição periférica, sudorese profusa, excesso de secreções pulmonares, íleo paralítico e perda de pulso periférico.

A síndrome da hiperatividade simpática parece ter papel importante no prognóstico e na taxa de mortalidade. Assim, o controle farmacológico do sistema nervoso simpático pela depressão contínua deste, pelo uso de agentes bloqueadores periféricos ou pela combinação de ambos parece justificado.

A síndrome pode variar de poucos dias a duas semanas após o início dos sintomas da doença. Alguns autores têm sugerido que a variação da pressão arterial pode ser resultante da ação da toxina no nível do tronco cerebral, em vista da proximidade do 10º núcleo dorsal com o centro vasomotor. Acarretando prejuízos para o doente, principalmente durante os surtos de hipotensão, evoluindo para oligúria, anúria e conseqüente quadro de insuficiência renal aguda. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem prevenir esse quadro.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O uso de bloqueadores apenas tem sido preconizado por vários autores. Deve-se salientar que, no Brasil, essas drogas são veiculadas pela via oral, devendo o doente nessa situação estar com sonda nasogástrica. Além disso, o medicamento não deve ser administrado de maneira contínua, ou seja, deve ser suspenso ou ter a dose diminuída à medida que o doente responda com a normalização dos níveis pressóricos e do ritmo cardíaco. Deve-se avaliar previamente se o doente não é asmático e se está recebendo digitálicos e/ou bloqueadores de canais de cálcio.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial do tétano deve ser feito com várias patologias, em particular com aquelas que cursam com trismo. Podemos destacar os abscessos amigdaliano, retrofaríngeo, periodontal e a parotidite epidêmica. As meningites devem ser diferenciadas do tétano, pois cursam com febre alta, rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudizinsky, cefaléia e vômitos e, às vezes, opistótono sem apresentar o trismo. As meningoencefalites, entre elas a raiva, podem simular o tétano, porém, quando há ausência de história de ferimentos provocados por animais, convulsão e alterações de comportamento, descarta-se esta hipótese. Na intoxicação por estricnina há ausência de trismo e de hipertonia generalizada. A hipocalcemia decorrente de tetania ou alcalose apresenta espasmos de extremidades com ausência de trismo e os sinais de Chvostek e Trousseau positivos. A resposta à administração intravenosa de cálcio facilita o esclarecimento diagnóstico.

A doença do soro pode cursar com trismo decorrente da artrite têmporo-mandibular, que se instala após o uso do soro heterólogo. Além disso, podem ser observadas lesões maculopapulares, adenopatias, alterações renais e artrites.

EXAMES LABORATORIAIS

O diagnóstico do tétano é fundamentalmente clínico, já que não se dispõe, na atualidade, de exame laboratorial de aplicação prática para demonstração do agente etiológico ou de sua toxina. O laboratório auxilia no controle das complicações e no tratamento do paciente, uma vez que o hemograma habitualmente é normal, exceto quando há infecção inespecífica associada. As transaminases e a uréia sangüíneas podem estar elevadas nas formas graves da doença. A dosagem de eletrólitos é importante nos casos de insuficiência respiratória. O controle radiológico se faz necessário para o diagnóstico de infecções pneumônicas e fraturas de vértebras. Hemoculturas, culturas de secreção e de urina são indicadas nos casos de suspeita de infecção secundária.

TRATAMENTO

O tratamento do tétano pode ser dividido didaticamente em específico, sintomático e intensivo.

Tratamento Específico

O tratamento específico visa combater o bacilo e neutralizar a toxina que deverá ser feito pelo desbridamento do foco tetânico, pelo emprego de antibióticos e por soroterapia específica.

Desbridamento do Foco Tetânico

Deve-se desbridar amplamente o foco suspeito, para retirar do local o agente etiológico e eliminar as condições de anaerobiose, imprescindíveis à transformação do esporo na forma vegetativa, aplicando-se previamente ao redor do local cerca de 5.000 a 10.000 unidades de soro antitetânico a fim de neutralizar a toxina difundida. Essa conduta deve ser realizada meia hora antes de proceder o desbridamento, que deve ser amplo e profundo, com o objetivo de remover todo o tecido desvitalizado. Após a limpeza criteriosa, assegura-se a eliminação de todos os elementos que favorecem a anaerobiose. A seguir, aplicam-se substâncias oxidantes, tais como a água oxigenada ou solução de permanganato de potássio a 1/5.000. O desbridamento do foco tetânico deve ser realizado sempre após o controle dos espasmos, sob anestesia local.

Antibióticos

Os antibióticos exercem ação bacteriostática e bactericida sobre o *Clostridium tetani* e ainda têm ação em outros órgãos tais como os pulmões, onde freqüentemente ocorrem focos pneumônicos, decorrentes da dificuldade na aspiração de secreções e na mobilização do paciente

O antibiótico de escolha no Serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias é a penicilina G cristalina na dose de 500.000 a 2.000.000 unidades cada quatro ou seis horas. Também é recomendado o uso de tetraciclina por via intramuscular ou endovenosa na dose de 2 a 4 gramas diárias. A penicilina ainda é amplamente utilizada em pacientes com tétano. Outros antibióticos podem ser adicionados quando houver necessidade de ampliação do espectro para o tratamento de outros agentes microbiológicos envolvidos, com base em critérios clínicos e laboratoriais. Segundo, Cavalcante um outro antibiótico utilizado é o metronidazol por sete dias. Bleck justifica a escolha tomando como base três aspectos: inicialmente a penicilina tem ação antagonista ao GABA em neurônios corticais de coelho; Clarck & Hill (1972) descrevem que se poderia potencializar a ação da toxina reduzindo a eficácia do diazepam; a seguir, pacientes tratados com metronidazol no esquema de 500 mg de 6/6 horas apresentam maior sobrevida e menor tempo de hospitalização em comparação a outros tratados com penicilina procaína 1.500.000 de 8/8 horas por via intramuscular. Para indivíduos adultos, utilizar dois milhões de unidades, diluídas em 250 mL de solução glicosada a 5%, por via intravenosa, de quatro em quatro horas, durante 10 dias. Em crianças, utilizar 150.000 unidades/kg/dia, diluídas em 50 mL de solução glicosada a 5%, por via intravenosa, de quatro em quatro horas, durante dez dias. Nos casos de alergia à penicilina, utilizar o cloranfenicol, nas doses de 0,5 a 1,0 g de seis em seis horas, por via intramuscular ou intravenosa, durante dez dias. Para crianças, empregar o cloranfenicol na dose de 30 a 50 mg/kg/dia.

Por outro lado, Bleck tem preconizado o uso do metronidazol na dosagem de 500 mg por via intravenosa de seis em seis horas, durante sete a dez dias, isto porque, de acordo com Clark e Hill, a penicilina atua como um antagonis-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ta central dos neurônios inibidores que utilizam o ácido gama-aminobutírico como neurotransmissor. De acordo com Bleck, a penicilina poderia atuar sinergicamente com a tetanospasmina, piorando a hipertonia muscular e diminuindo a eficácia dos benzodiazepínicos.

Soroterapia Específica

Para neutralizar a toxina não ligada aos receptores, administra-se a imunoglobulina antitetânica humana ou heteróloga na dose de 500 a 1.000 unidades perilesionalmente e os 400 a 4.500 restantes nos demais membros. Recomenda-se que a imunoglobulina e as doses da vacina devem ser aplicadas em topografias diferentes.

O soro homólogo (gamaglobulina hiperimune antitetânica) é utilizado na dose de 2.500 unidades para crianças e de 5.000 unidades para adultos, por via subcutânea ou intramuscular. A utilização da via intratecal para administração de antitoxina seria uma forma de encurtar o tempo de internação, diminuir gravidade e, com isso, reduzir a mortalidade do tétano. A toxina produzida pelo *Clostridium tetani* liga-se à junção neuromuscular e então consegue ser transportada para os neurônios alfa-motores, de onde entra pela espinha adjacente nos internunciais inibidores impedindo a liberação de neurotransmissores e bloqueando a inibição normal dos antagonistas musculares. Uma vez a toxina ligada ao axônio ascendente, a terapêutica da imunoglobulina antitetânica não pode se deter na aplicação sistêmica, provavelmente por via intratecal tem ação a esse nível. A antitoxina por via intra-raquidiana agiria neutralizando a toxina já fixada no sistema nervoso central e a toxina livre no líquido cefalorraquidiano, em virtude de seu acesso direto, sem ter que ultrapassar a barreira hematoliquórica. Esse mecanismo, porém, é teórico. Veronesi *et al*. preconizam a aplicação por via raquidiana, preferencialmente por punção suboccipital, em dose única, de 1.000 unidades de antitoxina homóloga ou heteróloga, concomitantemente com a aplicação intravenosa de 10.000 unidades.

Por outro lado, as complicações advindas da soroterapia intratecal em geral são discretas e transitórias, embora existam complicações psicomotoras, paraplegia dos membros, reações anafiláticas, parada respiratória e óbito. Por conseguinte, os autores que preconizam esse tipo de tratamento utilizam antihistamínicos do tipo Fenergan, por via sistêmica, associados a corticosteróides sistêmicos e intratecais.

Levin *et al.*, em revisão recente do assunto, discutem a indicação desse tipo de tratamento e sugerem estudos prospectivos bem controlados e que levem em consideração as muitas variáveis envolvidas, para obtenção de conclusões definitivas.

Tratamento Sintomático

O tratamento sintomático inclui as medidas gerais, a sedação e o relaxamento muscular.

Medidas Gerais

O doente deve ser internado em ambiente confortável e desprovido de iluminação intensa e direta. O local precisa ser silencioso e deve-se manipular o doente o mínimo possível. Para tanto, é importante que se dê preferência à via intravenosa para infusão de medicamentos por meio de cateter central ou dissecção venosa. Aconselha-se estar atento ao ritmo respiratório, a fim de surpreender uma possível crise de depressão ou parada respiratória. Não esquecer que o paciente com tétano permanece consciente durante todo o tratamento. A equipe deve ser orientada a manter a discrição em seus prógnósticos. Quanto à higiene, deve ser sacrificada, limitando-se ao mínimo a manipulação do doente.

A alimentação deve basear-se na infusão venosa de 500 mL de solução glicosada a 50% a cada 12 horas para um indivíduo adulto. Em crianças, utiliza-se veia central para aplicar 130 a 150 mg/kg de peso/dia de solução de glicose a 50%. Quando o tratamento for prolongado, isto é, por mais de dez dias, avaliar a necessidade de nutrição parenteral total. A nutrição enteral preconizada por alguns autores deve ser utilizada somente após terem cessado totalmente os espasmos, uma vez que pode haver risco de aspiração de conteúdo gastrintestinal. A hidratação com solução fisiológica deve ser adequada, devido à grande perda de líquidos pela sudorese intensa, decorrente da própria doença. A avaliação hidroeletrolítica, com determinação dos níveis séricos de sódio, potássio e cálcio, deve ser diária ou feita a cada dois dias.

Sedação e Relaxamento Muscular

A sedação e o relaxamento muscular são feitos de preferência com a associação de hidrato de cloral e benzoadiazepínicos. Estes últimos exercem seu efeito principal no relaxamento muscular. A dose habitual de diazepínicos varia de 1 a 10 mg/kg/dia. As doses iniciais são de 2 mg/kg/dia. Tais doses são aumentadas gradativamente, de acordo com a resposta terapêutica e a gravidade do caso. A aplicação deve ser feita por via intravenosa, diluindo-se o medicamento em 250 mL de solução glicosada a 5%. Eventualmente, durante uma crise de espasmo muscular, pode-se utilizar uma ampola de 10 mg de benzodiazepínico diluída em 10 mL de solução glicosada a 5% e aplicada lentamente por via intravenosa, até que cessem os espasmos. Em indivíduos idosos, deve-se ter o cuidado de não se induzir coma prolongado em virtude do uso de dose excessiva.

O hidrato de cloral tem excelente efeito sedativo, além de potencializar os efeitos dos diazepínicos. A aplicação deve ser na forma de clister, de quatro a seis vezes por dia, na dosagem de:

Hidrato de cloral	0,5 a 1g
Julepo gomoso ou mucilagem de goma	20 mL
Láudano de Sydenham ou elixir paregórico	30 gotas

Os barbitúricos e a clorpromazina também podem ser utilizados como sedativos. Os barbitúricos podem deprimir o centro respiratório, porém estão indicados no controle de emergências, principalmente espasmos violentos e apnéias transitórias. Na prática, são utilizados os de ação lenta, tais como o fenobarbital, nas doses de 10 a 20 mg/kg/dia.

A clorpromazina apresenta sinergismo com outros depressores do sistema nervoso central. Entre os inconvenientes que pode causar, mencionam-se taquicardia, pali-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

dez, hipotensão arterial, glicosúria, icterícia e sudorese. As doses preconizadas variam de 5 a 10 mg, a cada seis a oito horas, por via intramuscular ou intravenosa, para adultos, e 1 mg/kg de peso/dia para recém-nascidos.

Tratamento Intensivo

O tratamento intensivo do tétano grave inclui a respiração assistida e o tratamento da síndrome da hiperatividade simpática.

Respiração Assistida

Quando se tratar de tétano grave, com espasmos incontroláveis e/ou presença de depressão respiratória, não existe uniformidade quanto ao momento certo de realização de traqueostomia e com indicação quando há presença de apnéia, disfagia com acúmulo de secreções traqueobrônquicas, espasmos freqüentes e duradouros, parâmetros gasométricos indicam hipoxemia e hipoventilação. Por outro lado, a traqueostomia permite a aspiração mais eficaz das secreções traqueobrônquicas e deve ser realizada com freqüência, empregando-se técnicas assépticas com uso de material esterilizado. Também se indica a instilação de solução fisiológica na traquéia, o que facilitará a remoção das secreções. O ar do aparelho deve ser umidificado.

Em geral, o controle da hipertonia e dos espasmos musculares paroxísticos pode ser obtido com a administração de benzodiazepínicos de forma continua, e sua posologia variará conforme a intensidade dos espasmos e também de acordo com a resposta individual. Por vezes, quando não se consegue o controle sobre os espasmos mais intensos, há necessidade de administrar, associadamente, um sedativo do grupo dos fenotiazínicos. Mesmo assim, quando as contraturas são incontroláveis e já se atingiu o limite máximo das drogas, recomenda-se a curarização do paciente com instalação da respiração artificial.

Entre os *curares*, dar preferência ao cloreto de alcurônio (Alloferine), que também pode ser utilizado em gestantes porque não atravessa a placenta, não libera histamina, não produz alterações hidroeletrolíticas e não tem efeitos simpaticomiméticos importantes. Essa droga está contraindicada na insuficiência renal. A aplicação é feita inicialmente diluindo-se duas ampolas (20 mg) em 10 mL de solução glicosada a 5% para infusão intravenosa de 0,08 a 0,15 mg/kg de peso. Após esta indução inicial, de acordo com a resposta clínica. Em crianças, utilizar 0,125 a 0,20 mg/kg de peso durante a indução e um terço da dose na fase de manutenção.

Em vigência de insuficiência renal, utilizar o brometo de pancurônio. Na indicação, são diluídas duas ampolas (4 mg) em 10 mL de solução glicosada a 5% para infundir 0,08 mg/kg de peso. Na fase de manutenção, utiliza-se um terço da dose inicial a cada 45 minutos, de acordo com a resposta clínica. Em crianças, utilizar 0,04 mg/kg de peso durante a indução e um terço da dose na fase de manutenção. Outro curare útil é o besilato de atracúrio (Tracrium), que é um derivado da papaverina também utilizado em dosagens individualizadas por via endovenosa (0,08 a 0,5 mg/kg). Assim como o pancurônio, o besilato de atracúrio não pode ser administrado na gravidez. Os curares não devem ser administrados em pacientes portadores de *miastenia gravis*.

Após a curarização, deve-se suspender as drogas anteriormente citadas e usar os tiobarbitúricos, a fim de suprimir o estado de consciência do doente. Para tanto, utilizar 100 mg de tionembutal diluídos em 50 mL de solução a glicosada a 5% por via intravenosa lenta. Para a fase de manutenção, utilizar 900 mg diluídos em 500 mL de solução glicosada a 5% nas 24 horas. Não se deve ultrapassar a dose de 1 g/dia. Em crianças, utilizar metade da dose preconizada para adultos. A curarização deve ser feita e orientada por anestesista.

Quando o doente estiver sentindo dor intensa, principalmente se tiver sido submetido a cirurgia, utilizar a meperidina, em doses variáveis, diluídas em 50 a 100 mL de solução glicosada a 5%. Aplicar 2 mL dessa mistura, por via intravenosa, quando necessário. Para crianças, a dose recomendada é de 1,5 mg/kg de peso por dia.

Atualmente, temos utilizado no Serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para os casos de tétano grave, a associação terapêutica entre os *curares*, o midazolam (derivado imidazobenzodiazepínico) (Dormonid) e o cloridrato de fentanila (analgésico potente) (Fentanil). As doses de curare já foram discutidas. O midazolam pode ser empregado nas doses entre 0,03 e 0,3 mg/kg de peso pela via intravenosa. A dose de manutenção preconizada varia entre 0,03 e 0,2 mg/kg de peso/hora. O cloridrato de fentanila deve ser utilizado nas doses entre 0,002 e 0,02 mg/kg de peso corporal. O doente deve ser acompanhado em regime de terapia intensiva, avaliando-se de hora em hora os estados de curarização e de consciência. Avaliamos estas situações pela estimulação do nervo ulnar, com aparelho específico. A resposta ideal é aquela na qual apenas o dedo mínimo responde a um estímulo quando o nervo ulnar é estimulado pelo aparelho. Quando os demais dedos apresentarem resposta após a estimulação adequada, estaremos diante de uma situação na qual o doente necessita de maiores doses das drogas preconizadas. Se, porventura, não houver resposta após estimulação do nervo ulnar, estaremos diante de um caso de excesso de medicamento. Neste caso, devemos diminuir a infusão das drogas e esperar a superficialização do paciente.

Além da traqueostomia com respiração assistida, curarização, uso de barbitúricos e/ou derivados benzodiazepínicos e analgésicos, outros cuidados devem ser tomados, como exemplificados a seguir:

- sondagem vesical, mantendo-se o volume urinário em torno de 0,5 a 1,0 mL/minuto;
- controle da hidratação e da pressão venosa central;
- aspiração de secreções traqueobrônquicas de hora em hora, momento em que o doente deve ser "desligado" do aparelho de respiração assistida por meio da utilização de ambu. Nessa ocasião, aproveita-se para desinsuflar o manguito da cânula de traqueostomia, para prevenir os efeitos colaterais tardios;
- dosagem arterial de gases, mantendo-se a pressão parcial de oxigênio acima de 70 mmHg e gás carbônico entre 30 e 40 mmHg;

- avaliação clínica e controle de pulso, pressão arterial, freqüência respiratória e freqüência cardíaca de hora em hora;
- exame radiológico do tórax, para avaliar as condições pulmonares.

Entre as complicações mais freqüentes, observam-se broncopneumonia, atelectasia, pneumotórax, embolia, fibrose pulmonar, etc.

- controle da hiperatividade simpática, caracterizada por elevação da freqüência cardíaca, da pressão arterial, pressão venosa central oscilante, febre, choque e sudorese profusa.
- Trujillo *et al*. avaliaram o impacto da terapia intensiva no prognóstico dos doentes com tétano e verificaram que a mortalidade decaiu de 43,58%, quando não se utilizava terapia intensiva, para 15,03% após a sua utilização. De acordo com estes autores a mortalidade do doente de tétano, após a indicação de terapia intensiva, decaiu quatro vezes.

Tratamento da Síndrome de Hiperatividade Simpática

O tratamento da síndrome da hiperatividade simpática tem sido realizado com o emprego de drogas vasoativas, entre elas os betabloqueadores adrenérgicos (propranolol) só ou associados a drogas alfa-adrenérgicas (alprenolol). O propranolol tem sido utilizado na dose de 10 mg/dia. Domenighetti *et al.* trataram um doente de 74 anos de idade com tétano grave e utilizaram o labetalol, bloqueador alfa e beta do sistema nervoso, para o controle da hiperatividade simpática. Preconizam atualmente, de 0,25 a 1 mg/minuto da droga pela via intravenosa como tratamento de escolha para a síndrome. No Serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Botucatu, temos utilizado o propranolol, pela via oral, na dose de 10 mg/dia, de acordo com a evolução clínica do doente. Infelizmente não dispomos destas drogas no Brasil pela via injetável.

Novas Propostas Terapêuticas

Dolar tem empregado a atropina, um potente agente anticolinérgico, em infusão contínua, para o tratamento do tétano grave. O autor acompanhou quatro casos, que, além do tratamento sedativo com tiopental em Unidade de Terapia Intensiva, receberam também a atropina. Ressalta que não foi necessária a curarização dos doentes.

Bborgeat *et al*. utilizaram o propofol, um sedativo usado pela via injetável em Unidades de Terapia Intensiva, e observaram a redução dos espasmos musculares e da rigidez. Discutem a possibilidade do propofol ser um relaxante muscular com efeito promissor no tétano.

Autores têm preconizado o sulfato de magnésio para os casos graves com disfunção autonômica, baseados nas seguintes observações:

- o magnésio é potente relaxante muscular;
- bloqueia a liberação de catecolaminas pelas glândulas adrenais;
- é vasodilatador e antagonista do cálcio, com conseqüente efeito cardiovascular;
- pode causar sedação e anestesia.

James e Manson utilizaram o sulfato de magnésio associado a sedativos, bloqueadores neuromusculares e ventilação mecânica em dez doentes com tétano grave. Dois deles evoluíram para o óbito.

Lipman *et al.* trataram um doente com sulfato de magnésio e demonstraram queda acentuada nos níveis de catecolaminas. Deve ser salientado que o magnésio só foi eficaz associado a sedativos.

É possível que o sulfato de magnésio, associado aos agentes sedativos e músculo relaxantes, venha ser uma nova proposta no tratamento do tétano.

COMPLICAÇÕES

As complicações do doente com tétano podem ser atribuídas ao efeito da própria doença ou ser inerentes à terapia intensiva a que muitas vezes o doente é submetido.

As fraturas vertebrais são de intensidade variáveis e estão relacionadas a idade, grau de hipertonia e freqüência de espasmos musculares. As lesões são bastante freqüentes nos doentes adolescentes e adultos jovens, e quase inexistentes nos velhos e nos neonatos. As lesões atingem, de preferência, as vértebras dorsais, entre D1 e D8, e acometem as superfícies das mesmas.

As complicações pulmonares, entre elas as broncopneumonias, as atelectasias, as embolias e o pneumotórax, podem ocorrer como decorrentes da hipersecreção pulmonar, associadas à manipulação da cânula de traqueostomia, com o objetivo de aspirar secreções.

Em geral, no doente submetido a regime de terapia intensiva, o aparecimento de febre por volta do quinto ou sétimo dia pode ser decorrente de uma broncopneumonia causada por um germe hospitalar. Nesse caso, a etiologia recai sobre os *Staphylococcus aureus* e bactérias Gram-negativas. Antibióticos de amplo espectro do tipo cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos ou tienamicina devem ser associados à penicilina. Uma outra possibilidade para o aparecimento da febre é que a síndrome da hiperatividade simpática esteja se instalando. Nesse caso, os antibióticos não terão efeito sobre os níveis febris.

Outras complicações observadas nos doentes sob regime de terapia intensiva são as complicações cardiovasculares, infecciosas, respiratórias e outras tais como sangramentos intestinais e até ruptura de aneurisma cerebral. De acordo com Trujillo *et al.*, a complicação mais freqüentemente observada em doentes tratados em terapia intensiva é a parada cardíaca. Esta ocorre de maneira inexplicada, sendo às vezes reversível, porém muitas vezes leva o doente ao óbito. Este tipo de complicação, de causa desconhecida, tem sido atribuída à síndrome da hiperatividade simpática. Os encontros histológicos no miocárdio são semelhantes aos observados nos doentes com feocromocitoma, e ambas as doenças evoluem com níveis elevados de catecolaminas séricas e urinárias, tendo estas talvez o papel etiopatogênico.

Outras complicações cardiovasculares, tais como o infarto do miocárdio, embolias pulmonares e hemorragias, também são observadas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

As complicações respiratórias observadas são: broncopneumonias, pneumonite aspirativa, hemoptises, pneumotórax, broncoespasmos, atelectasias e, tardiamente, estenose de traquéia. A maioria destas complicações ocorre devido à dificuldade em se fazer adequadamente uma boa fisioterapia respiratória.

Os doentes com tétano grave permanecem em média de 20 a 30 dias na Unidade de Terapia Intensiva.

Após a total cessação dos espasmos musculares, é chegado o momento da retirada das drogas sedativas e musculorrelaxantes. Assim que for possível, deve-se iniciar a fisioterapia, que em geral promove boa recuperação. Muitas vezes o doente acaba tendo alta hospitalar sem seqüelas.

PROFILAXIA

A profilaxia do tétano consiste em vários recursos, que podem ser aplicados isoladamente ou associados, dependendo da situação ou do estado imunitário do indivíduo. Para tanto, se faz necessário um conhecimento prévio dos aspectos fisiopatológicos que desencadeiam tétano, e a implementação de ações que visem ao reconhecimento dos casos suspeitos, assegurando o diagnóstico e o tratamento precoces. Não há dúvida de que a vacinação com a utilização do toxóide tetânico é hoje uma das medidas mais eficazes e seguras em nosso meio, iniciando-se com a vacinação de recém-nascidos, gestantes e adultos (Tabela 27.1).

A vacinação do recém-nascido é feita com a vacina tríplice (DTP), composta da associação do toxóide diftérico, *Bordetella pertussis* inativada e toxóide tetânico. O esquema básico consiste em três doses com intervalo de 60 dias, e nos casos incompletos, até seis anos e 11 meses, utilizar a vacina dupla tipo adulto (dT). A criança estará devidamente imunizada quando completar o esquema básico, recebendo o primeiro reforço seis a doze meses após a vacinação básica e o segundo reforço aos cinco ou seis anos de idade. A cada dez anos deve-se fazer reforço com vacina dupla tipo adulto (dT). A vacina deve ser aplicada por via intramuscular profunda, na região glútea ou no vasto lateral da coxa; em crianças maiores de dois anos pode-se utilizar a região do deltóide.

As reações que podem ocorrer com a vacina DTP raramente são de grande intensidade. Podemos ter dor local com vermelhidão, edema e indução, febrícula e sensação de mal-estar, com intensidade variável e passageira. Raramente a febre ultrapassa 39°C; nesses casos, consideramos a reação como intensa.

A vacina dupla infantil (DT) deve ser usada somente em crianças que tenham contra-indicação para receber a vacina tríplice ou tenham tido coqueluche, com diagnóstico bem fundamentado. Tanto a vacina tríplice quanto a vacina dupla infantil podem ser utilizadas em crianças que não completaram ainda sete anos de idade. Crianças acima de sete anos, quando houver indicação, devem receber a vacina dupla do tipo adulto (dT), que contém dose reduzida do componente diftérico, evitando-se assim a possibilidade do aparecimento de efeitos colaterais à vacina, mais comuns a partir desta idade.

A criança adequadamente vacinada deve receber uma dose de reforço de antitetânica ou, idealmente, da dupla tipo adulto, a cada 10 anos. Deve-se tomar cuidado com a aplicação freqüente e desnecessária do toxóide tetânico, prática comum em nossos pronto-socorros, pois, na idade adulta, isto pode levar a quadros de neurite periférica.

O esquema básico na gestação para adequada profilaxia do tétano neonatal compreende aplicação de duas doses da vacina dupla tipo adulto (dT). Na falta desta, utiliza-se a vacina contra o tétano (TT), com intervalo de dois meses ou mais entre as doses. A primeira dose deve ser administrada o mais precocemente possível, e a segunda dose até 20 dias antes do parto. Para a adequada proteção da mãe e prevenção do tétano neonatal em gestação futura, é importante a aplicação de uma terceira dose, que deverá ser feita seis meses após a segunda dose. Quando a gestante já estiver vacinada com três doses, aplicar uma dose de reforço somente quando a última tiver sido aplicada há mais de cinco anos.

Para a profilaxia do tétano após ferimentos sugerimos:

1. Limpeza do ferimento com água e sabão, seguido de desbridamento profundo, se necessário, o mais rápido possível.
2. Não há indicação para o emprego da penicilina benzatina. Quando houver infecção no local do ferimento, utilizar antibióticos, tais como penicilina, eritromicina, cefalosporinas ou tetraciclinas, com o propósito de tratar a infecção.
3. A necessidade de vacinação contra o tétano (VAT) com ou sem imunização passiva (SAT) depende do tipo e das condições do ferimento e da história de imunização prévia.
4. A imunoglobulina humana antitetânica deve ser administrada por via intramuscular, na dose de 250 U para as crianças e 500 U para os adultos.
5. O soro antitetânico heterólogo deve também ser aplicado por via intramuscular, na dose de 3.000 U para crianças e 5.000 U para adultos. A administração simultânea de vacina e imunoglobulina humana antitetânica e/ou soro antitetânico deve ser feita em locais diferentes.

Com o advento dos transplantes, Ljungman *et al*. avaliaram a resposta à imunização tetânica em 48 doentes transplantados de medula óssea. Observaram que todos os doentes devem ser reimunizados contra o tétano e que o esquema de três doses proporciona resposta imune adequada. Nesse sentido, as crianças com AIDS devem receber a imunização antitetânica básica convencional.

Recentemente, Crone e Reder divulgaram três casos de tétano grave em doentes previamente imunizados e com níveis adequados de anticorpos séricos. Sugerem que a falha pode ter sido por variação antigênica entre a toxina e o toxóide empregado.

Por fim, deve ser salientado que alguns autores têm proposto a avaliação do estado imunológico utilizando o teste da hemaglutinação, no que concerne ao nível de anticorpos protetores contra o tétano, para os doentes acidentados que procuram as unidades de emergência e que serão submetidos a imunização. Por outro lado, houve uma concordância de 82% entre níveis de anticorpos pesquisados e indicação de imunização utilizando-se o quadro apresentado. Dessa forma, o método proposto necessita ser

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 27.1
Imunização Antitetânica e Ferimentos

História de Imunização Antitetânica	*Ferimento Limpo ou Superficial*		*Outros Ferimentos*	
	VAT	SAT	VAT	SAT
Incerta ou menos de duas doses	Sim	Não	Sim	Não
Duas doses	Sim	Não	Sim	Não
Três doses ou mais	Não	Não	Não	Não

VAT = Vacinação contra o tétano para crianças abaixo de sete anos: DTP (tríplice) ou DT (dupla infantil), se o componente pertussis for contra-indicado. A partir dos sete anos, dT (dupla adulto) ou, na falta destes, o TT (toxóide tetânico).
SAT = Imunização passiva: de preferência à imunoglobulina humana antitetânica, na dose de 250 U por via intramuscular, ou ao soro antitetânico heterólogo na dose de 5.000 U por via intramuscular. Aplicar em lugar diferente da vacina.
1. Aproveitar a oportunidade para indicar a complementação do esquema de vacinação
2. Exceto quando o ferimento ocorreu há mais de 24 horas
3. Exceto quando a última dose tenha sido dada há mais dez anos
4. Exceto quando a última dose tenha sido dada há mais de cinco anos.

barateado sobremaneira, a fim de que possa ser utilizado nos serviços de emergência dos países subdesenvolvidos. Nesse caso, a utilização do quadro apresentado ainda é a maneira mais eficaz, barata e adequada de se prevenir o tétano nos doentes acidentados.

Vacina Combinada Acelular Contra Difteria, Tétano e Coqueluche (DTPa)

A vacina antipertussis de células inteiras combinada com os toxóides tetânico e diftérico (DTP) vem sendo utilizada desde a década de 1940. Nos países com elevada cobertura vacinal, a vacina DTP foi responsável por uma dramática redução no número de casos de coqueluche. Nesses países, com a diminuição da importância da coqueluche como um problema de saúde pública, surgiu a preocupação com os eventos adversos associados à vacina, que, apesar de eficaz, é bastante reatogênica, causando reações locais, sistêmicas e de caráter neurológico.

Entre os eventos adversos, devemos lembrar das reações locais ou sistêmicas, das convulsões e da síndrome hipotônica-hiporresponsiva (SHH). A ocorrência destes eventos e a suspeita de reações neurológicas graves, tais como a encefalite, foi responsável pela redução e/ou suspensão do uso da vacina de células inteiras em diversos países.

Com o progresso no conhecimento dos constituintes mais importantes da *Bordetella pertussis* e do papel que eles têm na resposta imunológica, foi possível desenvolver vacinas mais purificadas e menos reatogênicas – as vacinas acelulares (DTPa). Estas apresentam eficácia semelhante à das vacinas de células inteiras e causam menos efeitos colaterais do que as vacinas celulares. Em alguns países desenvolvidos, foram incorporadas ao calendário de rotina, substituindo a vacina DTP. No Canadá e nos Estados Unidos, após a substituição da vacina de células inteiras pelas vacinas acelulares no calendário de rotina, os episódios de convulsão e SHH associados à vacina contra coqueluche foram reduzidos em 80%.

Por serem menos reatogênicas, as vacinas acelulares podem ser utilizadas na prevenção da coqueluche em adolescentes e adultos. Isto porque, na última década, em diversos países, verificou-se um aumento na incidência de coqueluche nesses grupos. Apesar de os adolescentes e adultos apresentarem menores taxas de complicação da coqueluche do que os lactentes e crianças jovens, a doença causa enorme morbidade em todas as faixas etárias.

Enquanto a vacina DTP é contra-indicada para crianças maiores de sete anos, as vacinas acelulares combinadas com os toxóides tetânico e diftérico, em formulação para uso adulto (DTPa), apresentam excelente eficácia e são bem toleradas por adolescentes e adultos. Dessa forma, as vacinas acelulares podem ser recomendadas para indivíduos com mais de sete anos de idade, como dose de reforço a cada 10 anos. Esta formulação previniria, além da coqueluche, ainda o tétano e a difteria.

A indicação da vacina DTPa para adolescentes e adultos, em que pese seu custo ainda elevado, abre a perspectiva de erradicação da coqueluche, pois com a vacinação desses grupos seria possível eliminar as fontes de infecção para os lactentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barone AA, Raineri HC, Ferreira JM. Tétano: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Análise de 461 casos. Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo, São Paulo. 1976; v. 31, p. 215-225.
2. Barraviera B, Peraçoli TS. Soroterapia heteróloga. In: Barraviera B. Venenos animais: uma visão integrada, Rio de Janeiro: EPUME, 1994; cap. 28. p. 361-362.
3. Bborgeat A *et al*. Sedation by propofol intetanus – is it a muscular relaxant? Intensive Care Med. New York, 1991; v. 17, p 427-429.
4. Beytout J *et al*. Rapide evaluation of tetanus immunity by a haemagglutination test in the injured at a hospital emergency unit. Biomed. Pharmacother, Paris 1989; v. 43, p. 621- 625.
5. Bleck TP. Tetanus. In: Scheld WM, Whitney RJ, Durack DT. Infections of the central nervous system. New York: Raven Press 1991; p. 603-623.
6. Bleck TP. Tetanus: Pathophysiology, management and prophilaxis. Dis Mon St Louis 1954; v. 115, p. 1535.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Brasília: FUNASA, 1999; p. 26.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2002; v. 2, p. 776-809.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de normas de vacinação. 3ª ed. Brasília: FUNASA, 2001; 68 p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional Sanitária do Centro Nacional de Epidemiologia. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 1994; p. 373.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica das doenças transmissíveis no Brasil. Brasília: FUNASA, 2002; p. 9-43.
12. Cavalcante NJF. Incidência e fatores de risco para pneumonia hospitalar e complicações respiratórias em pacientes com tétano. 2001; 129 p. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
13. Clarck G HIll, RG Effects of a focal penicillin lesion on response of rabbit cortical neurones to putative neurotransmitters. Br. J. Pharmacol., London, 1972; v. 44, p. 435-441.
14. Crone N, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. Neurology, Minneapolis 1992; v. 42, p. 761-764.
15. Dolar D. The use of continuous atropine infusion in the management of severe tetanus. Intensive Care Med., New York 1992; v. 18, p. 26-31.
16. Domenighetti GM, Savary S, Striker H. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus. Br. Med. J., London 1991; v. 288. p. 1483-1484.
17. Filho DBM. Tratamento do tétano com imunoglobulina antitetânica por via intratecal. 2001. 139p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
18. James MFM.; Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions the management of very severe tetanus. Intensive Care Med., New York 1985; v. 11, p. 5- 12.
19. Kerr JH. *et al*. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. Lancet, London 1968; v. 2, p. 236-241.
20. Levin ASS.; Barone Aashiroma M. Soroterapia intratecal no tétano. Revisão. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, São Paulo 1987; v. 29, p. 255-267.
21. Lipmam J *et al*. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. Crit. Care. Med., Baltimore 1987; v. 15, p. 987-988.
22. Ljungman P *et al*. Response to tetanus toxoid immunization after allogenic bone marrow transplation. J. Infect. Dis., Chicago 1990; v. 162, p. 496-500.
23. Menon J, Mathews L. Intrathecal immunoglobulin in the treatment of tetanus. Indian. Pediatr., New Delhi 2002; v. 39, p. 654- 657.
24. Prys-Roberts *et al*. Treatment of sympathetic overacivity in tetanus. Lancet, London 1969; v. 2, p. 542-546.
25. São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica. Norma do Programa de Imunização. "Prof. Alexandre Vranjac". São Paulo, 1998; 51 p.
26. Schiavo G *et al*. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter by proteolitic cleavage of synaptobrevin. Nature, London 1992; v. 359, p. 832-835.
27. Schiavo GO *et al*. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release and protease activity depend on zinc. EMBO. J., Oxford 1992; v. 11, p. 3577-3583.
28. Trujillo MH *et al*. Impact of intensive management on the prognosis of tetanus. Chest, El Paso 1987; v. 92, p. 63-65.
29. Tsueda K, Oliver, PB Richter, RW. Cardiovascular manifestations of tetanus. Anesthesiology, Philadelphia 1974; v. 40. p. 588-592.
30. Veronesi R. *et al*. Tétano. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu 1996; cap. 73, p. 887-912.
31. Veronesi R.; Foccacciar.; Mazza, CC. Tétano. In: Veronesi, R. Doenças infecciosas e parasitárias. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1991; cap. 59, p. 447-466.
32. Weckx LY, Amato Neto V. Controvérsias em imunização. São Paulo: Lemos Editorial 2002; 140p.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

28 Tuberculose

Hélio Arthur Bacha

INTRODUÇÃO

A história da tuberculose (tb) no homem se inicia no período neolítico, com a domesticação do gado bovino e, possivelmente, a infecção humana pelo *Mycobacterium bovis* através do leite.

Apesar de hoje dispormos de terapia medicamentosa teoricamente eficaz em curar 100% dos casos, a tb mantém-se como um problema de saúde pública no mundo, com uma prevalência ainda mais elevada nos países subdesenvolvidos e nas populações pobres de países ricos. No Brasil, um terço da população adulta está infectada por *Mycobacterium tuberculosis;* ocorrem 15 óbitos por dia tendo como causa básica a tb.

A tb, no século XIX, ainda como doença incurável, foi símbolo do romantismo, inspirando poetas, pintores e músicos na criação de uma nova estética nas artes. No início do século XXI, após a descoberta dos quimioterápicos eficazes em curá-la, transformou-se em um símbolo da irresponsabilidade de nossas políticas sanitárias, em uma das muitas faces da estética da miséria.

A tb, a hanseníase e a micobacteriose são doenças infecciosas que têm como agentes causais as micobactérias.

O gênero *Mycobacteria*, da família Mycobacteriaceae, compõe com as famílias Actinomycetaceae e Streptomy-cetaceae a ordem Actninomycetales. É formado por mais de uma centena de espécies de micobactérias, das quais várias são agentes de doenças no homem. O *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, em sua edição de 1986, relacionava apenas 54 espécies de micobactérias, demonstrando o grande número de novas espécies de micobactérias descritas nas últimas décadas.

As micobactérias se definem por apresentar característica tintorial específica decorrente da presença do ácido micólico em sua parede celular. São bacilos álcool-ácido resistentes quando submetidos à coloração com a técnica de Ziehl-Nielsen (ZN).

O ácido micólico é um dos componentes lipídicos que constituem predominantemente a complexa e grande estrutura da parede celular das micobactérias. Enquanto as bactérias Gram-positivas têm em torno de 5% e as Gram-negativas 20%, as micobactérias têm 60% de sua parede celular constituída por componentes lipídicos.

Se as micobactérias são sempre, por definição, fortemente álcool-ácido resistentes, outras bactérias também possuem estas características, porém em menor grau:

- *Mycobacterium* (fortemente álcool-ácido resistente)
- *Nocardia* (parcialmente álcool-ácido resistente)
- *Rhodococcus* (parcialmente álcool-ácido resistente)
- *Corynebacterium* (algumas vezes fracamente álcool-ácido resistente).

Os padrões bioquímicos mínimos para inclusão de uma espécie no gênero *Mycobacterium* são:

1. resistência a descoloração álcool-ácido;
2. conter ácidos micólico com cadeias de 60-90 carbonos que são clivados por pirólise em ácidos graxos com 22 a 26 carbonos;
3. conter entre 61 a 71% de guanina + citosina em seu DNA.

O único hospedeiro importante em termos epidemiológicos da micobactéria da tb é o homem. Outras fontes de transmissão são possíveis, o leite como transmissor do *Mycobacterium bovis*, por exemplo, é um exemplo histórico dos tempos em que o leite não era pasteurizado. Entretanto, na atualidade, a quase totalidade dos casos de transmissão se faz pessoa a pessoa.

O gênero Mycobacterium tem suas espécies agrupadas em complexos conforme sua identidade genética. O *Com-*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

plexo M. tuberculosis contém cinco espécies, e todas podem causar doença no homem: *M. tuberculosis, M. bovis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium canetti e Mycobacterium microti*. O *M. microti* é uma espécie que compõe o complexo por sua estrutura genética. Inicialmente, esta espécie era tida como causa de doença somente em algumas espécies de roedores, mas não no homem; entretanto, vários trabalhos a têm identificado como causadora de doença no homem, mesmo entre pacientes imunocompetentes.

O bacilo da tuberculose é estritamente aeróbico, não apresenta motilidade e tem multiplicação intracelular. Mede de 2 a 4 μm de comprimento por 0,2 a 0,5 μm de largura; ao Gram apresenta-se fracamente positiva. Apresenta multiplicação celular lenta, levando 15 a 20 horas para cada divisão celular e três a quatro semanas para formarem colônias perceptíveis em meio de cultura específico.

EPIDEMIOLOGIA

A tb, mesmo após a introdução de esquemas antimicrobianos eficientes, capazes de curar praticamente todos os casos da doença, continua sendo um desafio para o homem. Para a tb, os números são ainda muito significativos: um terço da população mundial está infectada pelo *M. tuberculosis*. Em 1996, houve, no mundo, 7.963.000 novos casos de tb, dos quais cerca de 3% morreram por decorrência da doença. Dez por cento das pessoas infectadas pela *M. tuberculosis* irão desenvolver a doença, cinco por cento no primeiro ano pós-infecção e os outros cinco no tempo restante de suas vidas, a maior parte nos três primeiros anos.

No Brasil, estima-se que um terço da população esteja infectada pela micobactéria, tendo 120.000 casos novos por ano, dos quais 80.000 são diagnosticados. Os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Bahia têm 60% de todos os casos do país. Observou-se na cidade de São Paulo aumento de 55% da mortalidade por tb entre os anos de 1985 e 1995.

DIAGNÓSTICO

Como a fonte de importância na transmissão da tuberculose é o próprio homem, deve-se procurar identificar precocemente os casos de pacientes bacilíferos, de forma a instituir tratamento e romper a cadeia de transmissão da doença. Isso deve ser realizado através da busca ativa de sintomáticos respiratórios, isto é, pacientes que tossem mais de três semanas, não importando se apresentam ou não outros sintomas tais como febre ou emagrecimento. Esses pacientes devem realizar baciloscopia com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes em três amostras de escarro.

O diagnóstico de certeza da tuberculose é feita com o isolamento do *M. tuberculosis* em algum sítio biológico do paciente suspeito. Deve-se sempre procurar identificar o agente como confirmação diagnóstica. Vários exames podem nos auxiliar:

Baciloscopia de Escarro

Todo paciente suspeito de tuberculose deve ter três amostras de escarro examinadas como método de pesquisa diagnóstica para micobactéria.

A amostra de escarro deve ser colhida logo após o paciente acordar e realizar higiene oral, e ser encaminhada para exame de pesquisa direta de BAAR através de coloração específica. Para os pacientes que não conseguem espontaneamente produzir escarro, podemos induzi-lo através de inalação de solução salina hipertônica provocando tosse.

A baciloscopia é exame de fácil execução e deve ser realizado em todos os pacientes que produzem escarro. Sua sensibilidade é de 75%, estimando-se que sejam necessários de 10^4 a 10^5 bacilos/mL de escarro para ser possível a sua detecção ao microscópio óptico.

Cultura

A cultura para micobactéria tem mais sensibilidade que a baciloscopia. São necessários somente 10 a 100 bacilos por mililitro de espécime para dar crescimento de colônias em meio específico (Löwenstein-Jensen – sólido e Middlebrook 7H9 – líquido). São necessárias três a quatro semanas para a comprovação de positividade de micobactérias com as técnicas convencionais.

Três sistemas automatizados de monitoração contínua de detecção de crescimento de microrganismo no sangue estão adaptados para detecção também de micobactérias: sistema BACTEC 9000MB (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems), sistema ESP II (AccuMed International, Westlake, Ohio) e sistema MB/Bact (Organon Teknicka, Durham North Caroline).

- BACTEC 9000 MB usa o meio Middlebrook 7H9 enriquecido com PANTA[1] (inibidor de crescimento de microrganismo contaminante) e um composto que contém ácido oléico, dextrose e albumina, estimulador de crescimento de micobactérias. Possui um sensor impregnado com rutênio capaz de medir o oxigênio consumido pelo meio que contém micobactérias em crescimento quando recebe luz ultravioleta.
- MB/Bact utiliza o meio similar ao Middlebrook 7H9, suplementado com fatores de crescimento e antimicrobianos inibidores de contaminantes. Possui um sensor colorimétrico que mede o nível de CO_2 produzido nos frascos de hemocultura contendo micobactérias em crescimento.
- ESP II detecta produção de gases pelas bactérias em multiplicação através de um sensor de pressão conectado aos frascos.

Todos os três sistemas apresentam desempenho e características operacionais semelhantes.

Identificação da Micobactéria

Toda micobactéria isolada em cultura deve ser identificada quanto à sua espécie. O método tradicional de identificação se faz através da verificação das características de crescimento, pigmentação da colônia e testes bioquímicos convencionais (arilsulfatase, catalase, oxidação férrica,

[1]Suplemento contendo uma mistura de antimicrobianos composta por polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprim e azeocilina.

niacina, redução de nitrato, pirazinamidase, urease, entre outros), capazes de identificar peculiaridades metabólicas específicas de cada espécie de micobactéria. Os meios e reagentes específicos para a realização desses testes estão disponíveis comercialmente. A identificação microbiológica tradicional tem boa padronização, é de custo relativamente baixo e de fácil realização, entretanto é demorada. Desde 1987 está disponível no mercado o Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test *Accuprobe*® [Gen-Probe, Inc.] teste de hibridização de DNA complementar que diminui o tempo de identificação da micobactéria para duas horas, com sensibilidade de 100% e especificidade de 99,2%.

O AccuProbe® utiliza técnica de hibridização do ácido nucléico baseada na sua capacidade de alinhamento específico de seus pares de bases em fita complementar formando complexos estáveis de filamento duplo. O sistema AccuProbe® usa uma sonda de fita única de DNA com um marcador luminescente químico que é complementar ao RNA ribossomal da micobactéria-alvo. O RNA ribossomal combina-se com a sonda de DNA específica que contém o marcador, produzindo luminescência. O aparelho de leitura da Gen-Probe contém um luminômetro capaz de identificar combinações estáveis de DNA/RNA que significam positividade para identificação do marcador específico com especificidade de seqüências conhecidas dos complexos de micobactérias.

Estas sondas estão disponíveis para a identificação dos complexos *M. tuberculosis*, *M. gordonae*, *M.kansasii*, *M. avium-intracellulare.*

Prova Tuberculínica

Indica a infecção do paciente por micobactéria, não necessariamente por micobactéria típica da tuberculose, e sua capacidade de resposta imunológica celular. Os indivíduos com imunodeficiência grave, mesmo infectados, não terão condições de resposta imunológica para positivar o exame. No Brasil, a prova é realizada injetando-se, por via subcutânea, 0,1 mL de PPD RT23 e fazendo-se leitura, por pessoa com treinamento específico prévio, de 72 a 96 horas após a aplicação através de régua milimetrada. A leitura é classificada conforme o esquema:

- Até 5 mm: não reator;
- 5 a 9 mm: reator fraco;
- 10 mm ou mais: forte reator.

A interpretação do resultado deve levar em conta se o paciente é imunodeficiente, se tem vacinação prévia recente com BCGid, se tem contacto íntimo com portador de tuberculose pulmonar bacilífera, se tem risco profissional para tuberculose (profissionais da saúde).

Medidas superiores a 15 mm indicam, com certeza, a infecção por micobactéria tuberculosa. Entretanto, nos pacientes com imunodeficiência grave, medidas de até 2 mm podem ser valorizadas.

Todo paciente infectado pelo HIV (HIV+), não importando sua contagem de linfócitos CD_4+, carga viral ou estágio clínico, deve ter sua reação ao PPD testada logo na primeira investigação laboratorial.

Raios X de Tórax

Desde sua introdução na prática médica, a radiologia tem sido usada na investigação diagnóstica da tuberculose. No Brasil, até o final dos anos 1970, o cadastro torácico foi o principal meio de busca de casos de tuberculose; entretanto, pela sua baixa especificidade e não identificação do paciente bacilífero, foi substituído pela baciloscopia de escarro. As lesões típicas de tuberculose aos raios X são cavitação, infiltrados, nódulos em segmentos pulmonares apicais posteriores. Mas qualquer imagem de lesão pulmonar, desde discreta infiltração até grande imagens de condensação, é compatível com tuberculose; não há possibilidade, pelo exame radiológico, de excluir tuberculose como hipótese diagnóstica.

É incomum tuberculose pulmonar cavitária com baciloscopia de escarro negativa para micobactéria. Assim, devemos indicar maior investigação diagnóstica nesses casos, pois há forte possibilidade de outra patologia ser a causa da lesão pulmonar.

Adenosina Deaminase

Adenosina deaminase – ADA – é uma enzima produzida na proliferação de linfócitos que tem sido encontrada aumentada nas efusões produzidas nos quadros de tuberculose. Tem a vantagem de ser um exame rápido e não caro. Sua maior utilidade tem sido no diagnóstico diferencial do derrame pleural, sendo suspeitos de tuberculose índices maiores que 40 unidades.

A utilidade da ADA como recurso auxiliar no diagnóstico de tuberculose paucibacilar e na avaliação da eficácia do tratamento tem sido pesquisada.

Amplificação Genômica

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método de amplificação de DNA que possibilita identificação de agentes infecciosos com uma alta sensibilidade teórica. Pode ser útil no diagnóstico diferencial da tb com outras infecções pulmonares, pois apresenta sensibilidade semelhante à da cultura normal com um tempo de realização menor (24 horas). Há experimentos na literatura que descrevem a possibilidade de diagnóstico de tb disseminada através de exame de PCR diretamente em amostra de sangue de pacientes com AIDS com suspeita de tb, embora na prática clínica não tenha sido ainda avaliada a sua real importância diagnóstica.

Há dois produtos disponíveis comercialmente: o Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD) – GenProbe, Inc. e o Amplicor Mycobacterium tuberculosis – Roche Diagnostic System.

Inicialmente os estudos clínicos demonstraram um excelente desempenho (sensibilidade de 95 a 96%, especificidade de 100%) quando testados em amostras de escarro de pacientes bacilíferos ao ZN. Quando testados em pacientes BAAR negativos à baciloscopia de escarro, a PCR não teve o mesmo nível de qualidade: sensibilidade de 48 a 53% e especificidade de 96 a 99%. Esses resultados levaram o CDC a recomendar, em 1996, o uso da PCR apenas nos pacientes com escarro positivo na baciloscopia. Posteriormente, analisando resultados de outro trabalho de

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

investigação clínica em que a PCR foi testada em presidiários com a sensibilidade de 87,5% para pacientes BAAR negativo ao escarro, o CDC modificou sua recomendação para, em algumas situações, a PCR ter seu uso em diagnóstico de tb em amostra de escarro negativas à baciloscopia.

Não há recomendação oficial de uso da PCR em amostras que não sejam de material do trato respiratório, nem mesmo os fabricantes dos dois produtos disponíveis reivindicam o seu uso fora dessa situação.

A PCR, apesar das esperanças iniciais em tê-la como um exame rápido, sensível e específico, ainda é uma técnica sem padronização laboratorial clínica e cara. É, assim, exame de alto custo e que, atualmente, não substitui os métodos tradicionais, como a baciloscopia e cultura, não tendo indicação como método diagnóstico de rotina.

QUADRO CLÍNICO

A clínica da tuberculose pulmonar tem vários padrões de apresentação. Na maior parte das vezes inicia-se com sintomas inespecíficos. O quadro clínico típico da tuberculose pulmonar tem como sintomas principais tosse que se inicia quase imperceptivelmente e vai se intensificando com a evolução da doença, astenia, anorexia e febre – geralmente em torno de 38°C e vespertina – e sudorese noturna. Nas formas mais graves, pode evoluir com hemoptise e insuficiência respiratória. A tosse é mais intensa nas primeiras horas da manhã, logo após o paciente se levantar. A febre pode apresentar-se com padrão de variação diurna: vai se elevando durante o dia, apresentando sua intensidade máxima vespertina, voltando aos níveis normais durante a noite, quando surge, então, um quadro de diaforese. Com a evolução da doença, aparece perda de peso.

Os sintomas mais comuns na tuberculose pulmonar são: tosse (75,8%), febre (50,6%), fadiga (58,6%), perda de peso (43%), anorexia (40,2%) e hemoptise (23,8%).

O exame físico também é pouco específico, especialmente nas formas iniciais da doença, mesmo quando ao exame radiológico já se apresenta com grande comprometimento de parênquima. Nos casos mais graves, podemos observar estertores crepitantes e/ou bolhosos na ausculta pulmonar.

A tuberculose faz diagnóstico diferencial com pneumoconiose, pneumonia, bronquiectasia, sarcoidose, abscesso pulmonar, neoplasias e infecções fúngicas, podendo ocorrer simultaneamente com qualquer dessas patologias.

Em crianças, o sintoma mais comum e quase único é febre, que pode acompanhar-se de retardo de desenvolvimento físico.

Tuberculose Extrapulmonar

A tuberculose pode desenvolver-se em qualquer parte do corpo humano. Nas últimas décadas, tem sido observado um aumento do número de casos de tuberculose extrapulmonar tanto em pacientes HIV+ como naqueles com sorologia negativa. Os pacientes imunodeprimidos, em especial os pacientes com AIDS, apresentam um maior número de casos de forma de tuberculose extrapulmonar. Em países subdesenvolvidos, *Mycobacterium tuberculosis* tem sido uma importante causa de septicemia.

Eis as formas mais comuns de tuberculose extrapulmonar:

Tuberculose Pleural

A pleura pode ser sede tanto de tuberculose por processo específico local como por resposta inflamatória de foco pulmonar. A tuberculose pleural é a principal causa de efusão pleural entre pacientes nos serviços de pneumologia e clínica médica, acometendo geralmente um único hemitórax, sem preferência por lado. A efusão tem característica de exsudato com padrão linfocitário. A adenosina deaminase (ADA) é um marcador altamente sensível, sendo importante no diagnóstico diferencial de outras causas de derrame pleural. A baciloscopia direta do líquido pleural quase nunca identifica a micobactéria, e a cultura em meio específico para tuberculose é em torno de 20%.

Tuberculose do Sistema Nervoso Central

O envolvimento do sistema nervoso central é a apresentação mais grave da tuberculose, que, se não tratada, tem uma mortalidade de quase 100%, especialmente em crianças e idosos.

A infecção do sistema nervoso central é secundária a um outro foco original da infecção tuberculosa. Nos adultos, em cerca de 50% dos casos de envolvimento do SNC por tuberculose, podemos identificar um foco primário em outro órgão, geralmente o pulmão. Em crianças, esse número chega a 90%. Pode-se afirmar que 60% das crianças que morrem de tuberculose apresentam meningoencefalite. Dentre todos os casos de tuberculose, 8% se complicam com meningoencefalite em indivíduo que abrigue os bacilos tuberculosos. As infecções agudas, principalmente o sarampo e a coqueluche, podem desempenhar o papel de fatores desencadeantes em crianças. A micobactéria aloja-se geralmente nas meninges por via hematogênica, proveniente de um foco primário pulmonar quando da primoinfecção. Em raros casos a via pode se dar por contigüidade, como nos casos de otite ou mastoidite por tuberculose.

O diagnóstico precoce e a imediata introdução de terapia específica podem diminuir esse número. A apresentação clínica da tuberculose do sistema nervoso central é muito variada. Febre, meningismo, cefaléia, mudança no comportamento, envolvimento de nervos cranianos – o VI par é o afetado na maior parte das vezes – geralmente são observados, mas nem sempre. O tempo de evolução também não é constante. A apresentação pode se dar sem nenhum pródromo; por outro lado, existem casos com meses de evolução de sintomas inespecíficos antecedendo a abertura típica do caso clínico.

É clássica a classificação em três estágios de apresentação clínica:

Estágio I: apenas sintomas inespecíficos, sem deficiência neurológica ou de consciência.

Estágio II: meningismo, envolvimento de pares cranianos com paresias menos intensas.

Estágio III: movimentos anormais, convulsões, estupor, coma, envolvimento neurológico severo.

O diagnóstico ainda é dependente de uma alta presunção clínica, devendo introduzir-se a terapia específica logo

após a coleta de uma amostra de líquor para baciloscopia e cultura. A baciloscopia é positiva em menos de 10% dos casos; a cultura é positiva em cerca de 50% dos casos, entretanto, pode levar até dois meses. Em um estudo, 10% dos casos confirmados de meningite por tuberculose tinham tomografia computadorizada normal.

Tuberculose Urinária

A tuberculose renal é sempre uma complicação da tuberculose pulmonar por disseminação hematogênica. É grande o número de pacientes com tuberculose renal que se mantêm assintomáticos e que são diagnosticados por suspeita de uma análise de sedimento urinário com leucocitúria estéril. Os sintomas mais comuns são disúria, dor lombar e hematúria.

A urografia excretora se apresenta com lesões na grande maioria dos casos. As mais comuns são estenoses ureterais múltiplas, diminuição da capacidade vesical, cavitação de parênquima renal e calcificações de contornos irregulares.

TRATAMENTO

Na ausência de tratamento antimicobacteriano, a letalidade da tuberculose é aproximadamente de 50%. O tratamento efetivo da tuberculose teve início nos anos 1940 com a introdução da estreptomicina, que se mostrou capaz de negativar escarro de pacientes com tuberculose pulmonar. O entusiasmo inicial logo se desfez quando se deparou com a resistência bacteriana. No início dos anos 1950, a introdução da isoniazida associada a estreptomicina e ao ácido para-amino-salicílico por tempo prolongado (dois meses com as três drogas e manutenção da isoniazida até 24 meses) mostrou que a capacidade da micobactéria para fazer resistência a várias drogas ao mesmo tempo era praticamente nula e que a taxa de cura chegava a quase 100% dos pacientes. A tuberculose se tornou uma doença curável (Tabela 28.1).

Entretanto, os efeitos colaterais das drogas e a extensão muito longa do tratamento levavam a uma baixa adesão ao esquema, levando a uma taxa de abandono grande. Nos anos 1970, a introdução da rifampicina propiciou o tratamento por seis meses, com eficácia clínica e bacteriológica.

Tabela 28.1
Fatores que Influenciam Resposta ao Tratamento

Sem importância:
• Repouso
• Acomodação
• Dieta
• Enfermagem
• Clima
• Fatores psicológicos
Relativamente sem importância:
• Gravidade da doença
Importantes:
• Uso da medicação
• Cooperação do paciente

Principais Drogas Utilizadas no Tratamento da Tuberculose

Os medicamentos de eleição para o tratamento da tb são denominados *drogas de primeira linha*. Seguem seus nomes e principais características:

Isoniazida

Droga largamente usada no tratamento da tuberculose, foi introduzida na prática clínica no início dos anos 1950. É a droga bactericida mais potente disponível ainda hoje. É, em associação com outras drogas, o principal agente terapêutico na terapia da tuberculose. É muito ativa contra a *M. tuberculosis* quando esta se encontra em divisão celular. A isoniazida é absorvida rapidamente após ingestão oral e se distribui por todo o organismo tanto no espaço extracelular como intracelular. O seu principal efeito colateral é a hepatotoxicidade, que pode ir desde um discreto aumento das transaminases até hepatite medicamentosa que pode levar ao óbito. A gravidade é maior nos pacientes mais velhos e nos alcoólatras. Todos os pacientes, antes de iniciar o tratamento, devem ter seus níveis de enzimas hepáticas monitorizados.

Outro efeito colateral importante é a neuropatia periférica, muito comum nos pacientes HIV+ , bem como nos alcoólatras. Esse efeito é decorrente da competição da isoniazida com a vitamina B6, estando, assim, indicado o uso profilático com esse produto nos pacientes com risco.

Rifampicina

É um antibiótico de largo espectro, isolado em 1957, que demonstrou efeito bactericida contra *M. tuberculosis.* É considerado o agente *esterilizador* por sua ação bactericida, mesmo nas formas quiescentes do *M. tuberculosis*. Associado à isoniazida e à pirazinamida, possibilitou, nos anos 1970, a adoção do esquema curto (seis meses), com eficácia semelhante ao esquema clássico com isoniazida + PAS + estreptomicina por um ano. A hepatotoxicidade por rifampicina é controversa; sabe-se, entretanto, que interfere na excreção de bilirrubina, podendo elevar a bilirrubina sérica, e tem uma importante ação de potencializar a hepatotoxicidade da isoniazida quando usada em esquema associado.

A rifampicina é um potente indutor da atividade enzimática do sistema P450 hepático, acelerando a metabolização de um grande número de outras substâncias, entre elas inibidores da protease, azólicos, corticosteróides, anticoagulantes orais, opiáceos, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais orais, macrolídeos, fenil-hidantoína, bloqueadores do canal de cálcio, β-bloqueadores, benzodiazepínicos e ciclosporina. Porém, inibidores da protease, azólicos e ciprofloxacino são compostos que inibem as enzimas do citocromo P450, provocando um aumento da meia-vida da rifampicina.

Pirazinamida

A pirazinamida é um droga estruturalmente análoga à nicotinamida, sintetizada no início dos anos 1950, e que foi considerada medicação de segunda linha contra

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

a tuberculose pela sua hepatotoxicidade na dose então utilizada. Nos anos 1970, constatou-se sua utilidade como terceiro agente no esquema de terapia curta, com a toxicidade hepática contornada com seu uso de apenas dois meses na dose de 25 a 35 mg/kg/dia. Dessa forma, a pirazinamida é, no esquema antituberculose atual, a terceira dose de eleição em associação com a isoniazida e rifampicina. A pirazinamida pode causar elevação da uricemia, levando cerca de 40% dos pacientes à poliartralgia, que costuma ceder com uso de analgésicos comuns.

Etambutol

Composto sintetizado em 1961, é bem absorvido por via oral e excretado por via renal, devendo ter dose corrigida na insuficiência renal. Em altas doses pode levar a quadro de neurite ótica com diminuição da acuidade visual, na dosagem de 15 a 25 mg/kg peso; entretanto, esse efeito é baixo. O etambutol tem sido a droga de escolha para se associar ao esquema I (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) quando se deseja uma segurança maior em evitar resistência: retratamento, tratamento em regiões com números significativos de resistência primária à isoniazida.

Estreptomicina

Primeira droga com eficácia comprovada usada no tratamento da tuberculose. É um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos, descoberto em 1940. Sua absorção por via oral é insignificante, sendo obrigatório o seu uso parenteral – tanto intramuscular como intravenoso. Deve ser usado na dose de 15 mg/kg de peso com dose máxima de 1 g por dia. Para pessoas com menos de 60 anos, a dose máxima deve ser de 500 mg.

Pode causar, como efeitos colaterais, disfunção coclear com ataxia e perda de acuidade auditiva irreversíveis, bem como, tal qual outros aminoglicosídeos, nefrotoxicidade.

Rifabutina

Como a rifampicina, é um antibiótico do grupo das rifamicinas. Tem um impacto menor nas enzimas hepáticas do sistema P450, o que possibilita seu uso, desde que tenha seus níveis plasmáticos monitorizados com antiretrovirais inibidores da protease. Não está disponível comercialmente no mercado brasileiro.

Rifapentina

É a única droga a ser aprovada para o tratamento da tuberculose nos Estados Unidos em 25 anos. É, como a rifampicina, um antibiótico do grupo das rifamicinas. Por apresentar uma meia-vida muito longa, possibilita dose semanal de tomada da medicação. Tem eficácia clínica semelhante a da rifampicina em pacientes imunocompetentes, entretanto, por ter apresentado falha terapêutica em um grande número de pacientes HIV+, seu uso está contraindicado uso nesses pacientes. Não se encontra disponível no mercado brasileiro.

Drogas de Segunda Linha

Chamamos de drogas de segunda linha aquelas substâncias que têm atividade contra a *M. Tuberculosis* mas que, no entanto, pela sua toxicidade e/ou menor potência contra a micobactéria, podem ser reservadas como alternativas terapêuticas na situação de falência de tratamento com as drogas de primeira linha. As principais são:

Rifabutina

Como a rifampicina, é um antibiótico do grupo das rifamicinas. Tem um impacto menor nas enzimas hepáticas do sistema P450, o que possibilita seu uso, desde que tenha seus níveis plasmáticos monitorizados com antiretrovirais inibidores da protease. Não está disponível comercialmente no mercado brasileiro.

Rifapentina

É a única droga a ser aprovada para o tratamento da tuberculose nos Estados Unidos em 25 anos. É, como a rifampicina, um antibiótico do grupo das rifamicinas. Por apresentar uma meia-vida muito longa, possibilita dose semanal de tomada da medicação. Tem eficácia clínica semelhante à da rifampicina em pacientes imunocompetentes, entretanto, por ter apresentado falha terapêutica em um grande número de pacientes HIV+, seu uso está contraindicado nesses pacientes. Não se encontra disponível no mercado brasileiro.

Ácido Para-aminossalicílico (PAS)

Essa droga compunha o grupo de agentes antimicobacterianos do primeiro esquema tríplice, no início dos anos 1950. Com a descoberta da rifampicina e do etambutol, as indicações do PAS na terapia da tuberculose se tornaram muito restritas.

Etionamida

Como a isoniazida, é um derivado do ácido isonicotínico, entretanto menos potente, apresentando mais efeitos colaterais que o seu congênere.

Ciclosserina

É um antibiótico isolado em 1955 que apresentou efeito antimicobacteriano e que na prática clínica de hoje está reservado como droga para compor esquemas de tratamento de tuberculose multirresistente. Seu principal efeito colateral é a neurotoxicidade, que pode levar a quadros convulsivos e/ou psiquiátricos, especialmente em pacientes alcoólatras.

Tiacetazona

Em países muito pobres, essa droga tem sido usada compondo esquema de 18 meses de tratamento em conjunto com a estreptomicina e a isoniazida. Em pacientes com AIDS, tem provocado casos gravíssimos de necrólise de pele, estando contra-indicado seu uso nesses pacientes.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 28.2
Esquema I

Fases do Tratamento		*< 20 kg (mg/dia)*	*20 a 35 kg (mg/dia)*	*35 a 45 kg (mg/dia)*	*> 45kg (mg/dia)*
Primeira fase 2 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
Segunda fase 4 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida.

O tratamento deve ser sempre realizado com combinação de, pelo menos, três drogas, tendo preferência absoluta a combinação de rifampicina e isoniazida entre elas. No Brasil, os esquemas indicados pelo Ministério da Saúde são:

Esquema I (esquema básico): para os casos novos ou recidivas sem tratamento prévio nos últimos cinco anos, tratamento por menos de 30 dias (Tabela 28.2).

Esquema IR (esquema básico + etambutol): para os casos de retratamento por recidiva após cura ou abandono de tratamento (Tabela 28.3).

Esquema II (esquema para tuberculose meningoencefálica): para os casos de tuberculose do sistema nervoso central. Ao esquema quimioterápico deve ser adicionado corticosteróide (prednisona 1 mg/kg/dia até a dose máxima de 30 mg/dia) no início do tratamento por um a quatro meses (Tabela 28.4).

Esquema III (esquema de falência): para os casos de falência do esquema I ou IR (Tabela 28.5).

Tratamento da Tuberculose – Infecção Latente (quimioprofilaxia)

Os pacientes com infecção por *M. tuberculosis* latente recente, sem indícios clínicos, laboratoriais e radiológicos de infecção ativa (tuberculose doença), devem receber isoniazida na dose de 10 mg/kg/dia (dose máxima 300 mg/dia) por seis meses.

Os critérios adotados para diagnóstico de infecção latente recente são:

- recém-nascido que co-habita residência com paciente tb bacilífero;
- menor de 15 anos com não vacinado com BCGid, comunicante de paciente bacilífero, com PPD maior que 10 mm;
- paciente imunodeprimido comunicante de paciente bacilífero;
- indivíduos com viragem tuberculínica recente (aumento de mais de 10 mm em seu PPD nos últimos 12 meses);
- paciente reator forte à tuberculina sem sinais de doença ativa com condição clínica de risco de desenvolver tuberculose tais como: alcoolismo, diabetes, silicose, doenças oncológicas, sarcoidose, AIDS.

Tratamento da Tuberculose no Paciente HIV+

A tuberculose no paciente HIV+ provoca uma evolução mais rápida da doença viral, levando a um aumento da carga viral e diminuição do número de linfócitos CD4+, tanto a curto prazo como a longo prazo. O tratamento da tuberculose no paciente HIV+ é tão eficaz quanto no paciente não infectado pelo vírus, apresentando a mesma taxa de cura. Entretanto, a intensidade e a freqüência dos efeitos colaterais são maiores, tornando mais difícil a adesão do paciente. Os esquemas indicados para os pacientes não infectados pelo HIV são os mesmos indicados para os pacientes HIV+, entretanto, nos pacientes com sua imunidade mais comprometida, o esquema I poderá ter seu período prolongado para até nove meses de tratamento para evitar taxa inaceitável de recidiva.

A grande dificuldade da terapêutica antituberculose no paciente HIV+ é a contra-indicação do uso da rifampicina

Tabela 28.3
Esquema IR

Fases do Tratamento		*< 20 kg (mg/dia)*	*20 a 35 kg (mg/dia)*	*35 a 45 kg (mg/dia)*	*> 45kg (mg/dia)*
Primeira fase 2 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
Segunda fase 4 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1.200

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 28.4
Esquema II

Fases do Tratamento		*< 20 kg (mg/dia)*	*20 a 35 kg (mg/dia)*	*35 a 45 kg (mg/dia)*	*> 45kg (mg/dia)*
Primeira fase 2 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
Segunda fase 7 meses	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida.

Tabela 28.5
Esquema III (esquema de falência de tratamento)

Fases do Tratamento		*< 20 kg (mg/dia)*	*20-35 kg (mg/dia)*	*35-45 kg (mg/dia)*	*> 45kg (mg/dia)*
Primeira fase 3 meses	S	20	500	1.000	1.000
	Z	30	1.000	1.500	2.000
	Et	12	250	500	750
	E	25	600	800	1200
Segunda fase 9 meses	Et	12	250	500	750
	E	25	600	800	1.200

– fármaco que possibilita o esquema curto de seis meses de tratamento – associada aos inibidores da protease ou dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, que são as principais armas na terapia anti-retroviral. A rifampicina é metabolizada pela enzima hepática citocromo P450 3A4, que, sendo ativada, diminui em até 80% a *área sobre a curva* dos inibidores da protease e dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

As opções de tratamento da tuberculose com substituição da rifampicina são de prazo mais prolongado e com medicações menos potentes e de administração parenteral, levando a maiores taxas de não adesão. E os esquemas anti-retrovirais potentes que são indicados em imunossupressão mais grave devem conter inibidor de protease ou inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo. A publicação de alguns trabalhos que demonstravam a possibilidade de combinar a rifampicina com o inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo efavirenz ou com a combinação dos dois inibidores de protease ritonavir + saquinavir abriu a possibilidade de lançarmos mão dessas associações nos casos de AIDS que se acompanha de tuberculose com um número de linfócitos auxiliares suficientemente baixo ou carga viral elevada que imponham o tratamento concomitante das duas patologias.

O Centro de Prevenção e Controle de Doenças do governo americano (CDC) editou um pequeno manual de orientação, tendo em vista esses breves trabalhos. Pela relevância do problema, reformulou suas recomendações anteriores com uma breve nota aos leitores em março de 2000, recomendando a possibilidade da utilização dos esquemas anti-retrovirais potentes em conjunto com esquemas antituberculose contendo rifampicina. Hoje está indicado o tratamento da tuberculose em pacientes HIV+ com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 500 células/mL e/ou carga viral acima de 100.000 cópias/mL associando esquemas anti-retrovirais potentes com esquema I, esquema IR ou esquema II antituberculose, desde que se utilize o abacavir, ou efavirenz ou a associação do ritonavir com o saquinavir. Nesses esquemas associados de tratamento, deve-se dar atenção à possibilidade de hepatotoxicidade. O controle das enzimas hepáticas é obrigatório, estando contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática estabelecida. Outras alternativas menos potentes são:

Esquemas Possíveis de Tratamento da Tuberculose no Paciente HIV+ (Adaptado de Pozniak)

1. *Esquema I ou I reforçado por seis meses sem terapia anti-retroviral*: indicado para pacientes que não estejam em uso de terapia para o HIV e que tenham sua doença viral estável; pacientes que tenham dificuldade de adesão a tratamento.
2. *Esquema I ou I reforçado por dois meses*: no terceiro mês, substituir a rifampicina por estreptomicina + etambutol e introduzir esquema anti-retroviral com três drogas, mantendo o tratamento antituberculose por até oito meses.
3. Substituir a rifampicina por estreptomicina + etambutol e introduzir esquema anti-retroviral com três drogas, mantendo o tratamento antituberculose por 12 a 18 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Aranda CP. Pyrazinamida. In: Tuberculosis, William Ron/ Stuart Garay 1996.
2. Benedek IH, Joshi A, Fiske WD et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

volunteers. Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference, Geneve, Switzerland, 1998.

3. Bruckner DA, Colonna P, Bearson BL. Nomenclature for Aerobic and Facultative Bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29:713-23.
4. CDC. Tuberculosis in Developing Countries. MMWR 1990; 39:561-569.
5. Center for Diseases Control and Prevention – CDC. Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. MMWR 1996; 45: 950-1.
6. Centers for Disease Control and Prevention, Noticed to Readers: Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000; v. 49, n. 9, 185-189.
7. Condos R, McClune A, Rom WN, Schluger NW. Peripheral-blood-based PCR assay to identify patients with active pulmonary tuberculosis. Lancet 1996; 347:1082-5.
8. Donnabella V, Martiniuk F. Rifampin. In: Tuberculosis. William Ron/Stuart Garay 1996.
9. Drug & Their Perspect 13(7):1-4, 1999. © 1999 Adis International Limited.
10. Drug & Their Perspect 13(7):1-4, 1999. © 1999 Adis International Limited.
11. Eisenstein BI. The polymerase chain reaction, a new method of using molecular genetics for medical diagnosis. N Engl J Med 1990; 322:178-83.
12. Folgueira L, Delgado R, Palenque E, Aguado JM, Noriega AR. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR. J Clin Microbiol 1999; 34:512-5.
13. Fredricks DN, Relman DA. Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infections diseases. Clin Infect Dis 1999; 29:475-88.
14. Gatti G, Papa P, Torre D, Andreoni M, Poggio A, Bassetti M, Marone P. Population Pharmacokinetics of Rifabutin in Human Immunodeficiency Vírus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother.*
15. Global Tuberculosis Control. WHO Report. Geneve, 1999.
16. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. Clin Infect Dis 2001; 33:834-46.
17. Holdiness MR. Clinical pharmocokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1984; 9:511-544.
18. I Consenso Brasileiro de Tuberculose – 1997 J. Pneumol 23(6) nov-dez 1997; 295.
19. Iseman MD. A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
20. Kritski AL, Conde MB, Souza GR. Tuberculose do Ambulatório à Enfermaria. Editora Atheneu, 1999.
21. Lewis ML, Aranda CP, Berkowitz KA, Smith RL. Ethambutol. In: Tuberculosis. William Ron/Stuart Garay, 1996.
22. McDonald LC, Archibald LK, Rheanpumikankit S, Tansuphaswadikul S, Eampokalap B, Nwanyanawu O, Kazembe P, Dobbie H, Reller LB, Jarvis WR. Unrecognised *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. The Lancet 1999; 354:1159:1163.
23. Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P. A Population-Based Survey of Tuberculosis Symptoms: How Atypical Are Atypical Presentations? Clinical Infectious Diseases 2000; 30:293-299.
24. Pérez-Rodríguez E, Walton IJP, Hernández JJS, Pallarés E, Rubi J, Castro DJ, Nuevo GD. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. Respir Med 1999; 93:816-821.
25. Pozniak A L, Miller R, Ormerod P. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. AIDS 1999; 13:442.
26. Riley WR Isoniazid Chemistry, Metabolism, and Mechanism of Action. In: Tuberculosis William Ron/Stuart Garay, 1996.
27. Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN. Amplification of RNA of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. Lancet 1999; 344: 232-3.
28. Schürmann D, Nightingale SD, Bergmann F, Ruf B. Tuberculosis and HIV infection: a review. Infection 1997; 12 274-80.
29. Schürmann D, Nightingale SD, Bergmann F, Ruf B. Tuberculosis and HIV Infection: A Review Infection 1997; 12:274-280.
30. Tuset M, Miró JM, Codina C et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la turberculosis. Enfermidades Emergentes 1999; v. 02, n. 01:16-32.
31. Veldkamp AI, Hetelmans MW, Beijinen JH, et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Inf Dis 1999; v. 29:1586.
32. Verdon R, Chevret S, Laissy J, Wolff M. Tuberculous Meningitis in Adults: Review of 48 Cases. Clinical Infectious Diseases 1996; vol. 42, n. 8, p. 2017-2023, 1998.
33. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:129-35.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Capítulo 8 — Doenças Causadas por Vírus



Fig. 8.3 – *Espectro da doença.*

Capítulo 10.1 — Hepatites por Vírus (A, B, D)

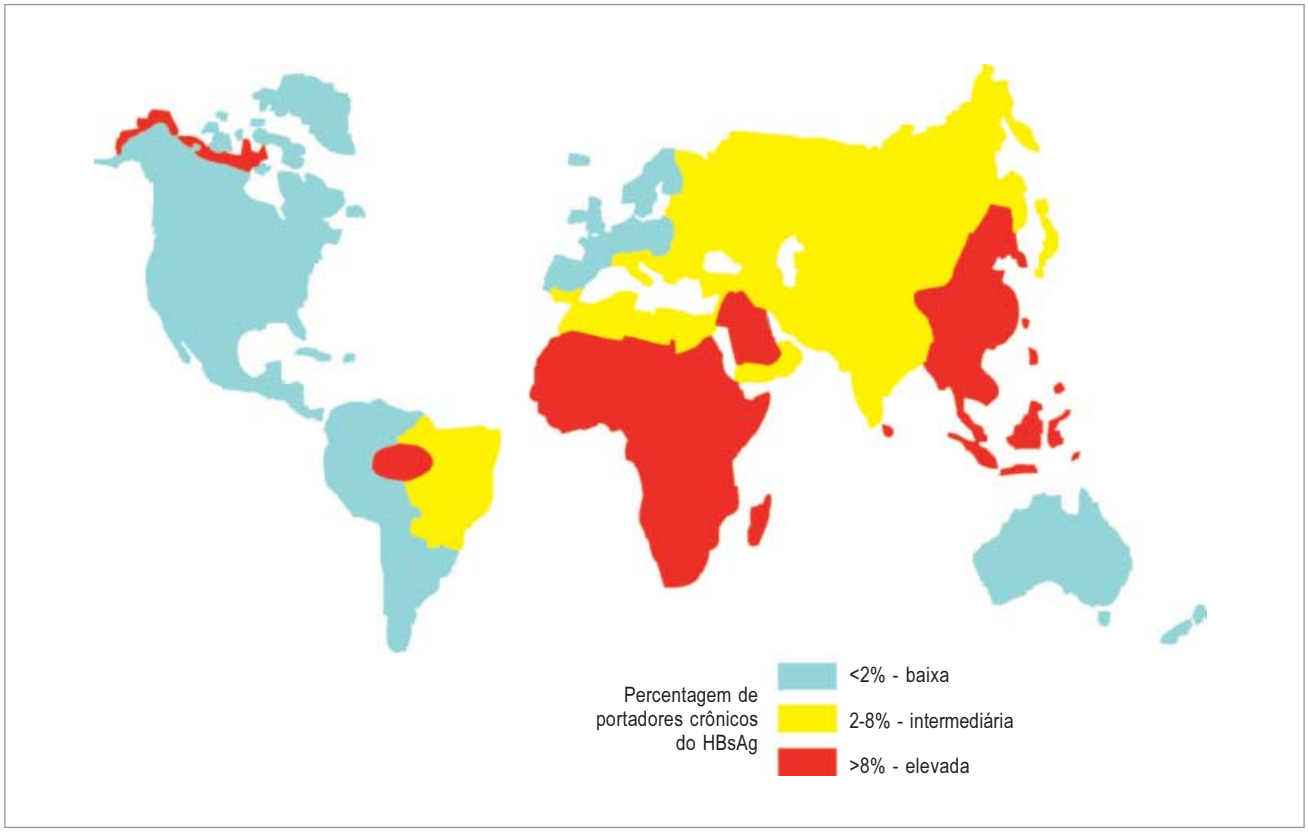


Fig. 10.1.2 – *Prevalência de portadores crônicos do VHB no mundo.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

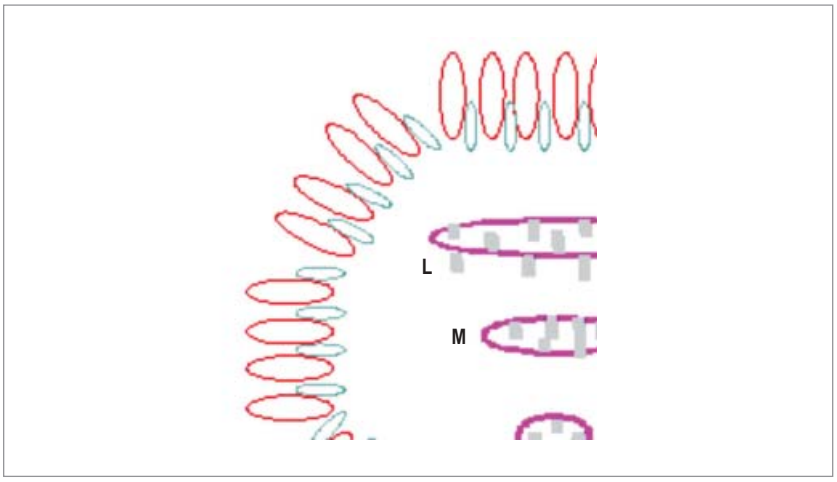


Fig. 11.1 – *Desenho esquemático de uma partícula de* Hantavirus *e da estratégia para replicação e tradução do RNA viral.*

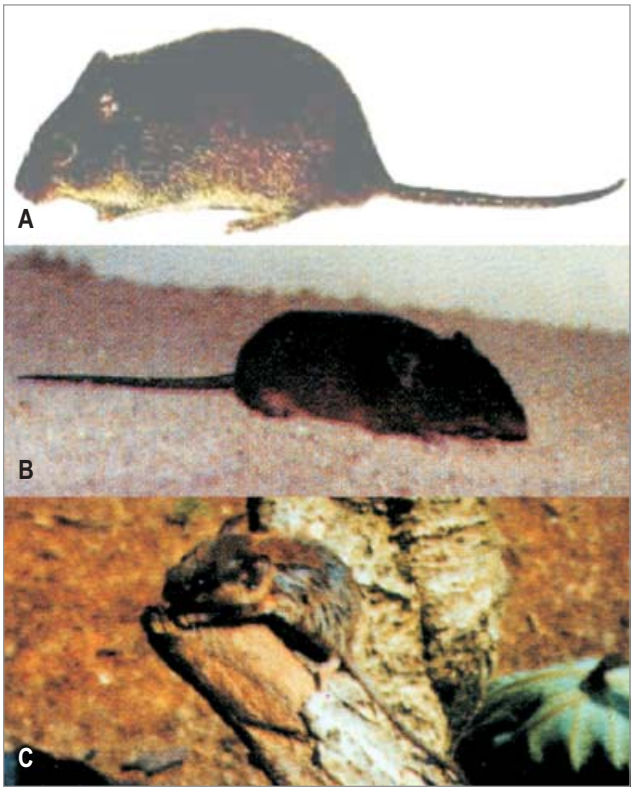


Fig. 11.2 – *Roedores silvestres reservatórios de* Hantavirus *causadores da síndrome pulmonar e cardiovascular no estado de São Paulo. A.* Bolomys lasiurus *(rato do rabo peludo ou rato do mato); B.* Akodon *sp. (rato da mata); C.* Oligoryzomys *sp. (ratinho do arroz).*

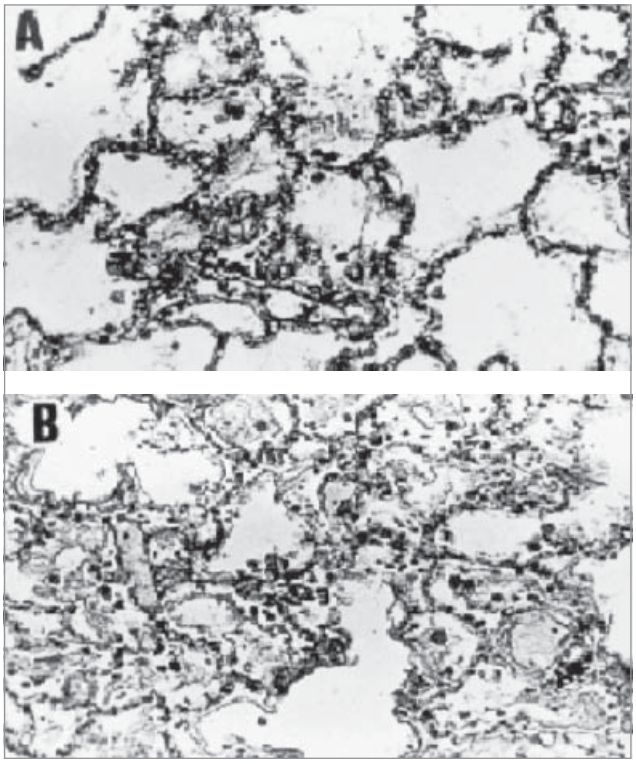


Fig. 11.3 – *A e B. Estudo microscópico do tecido pulmonar de dois pacientes falecidos por síndrome pulmonar e cardiovascular por* Hantavirus *mostrando distensão dos espaços alveolares por edema líquido contendo sangue e membranas hialinas fibrinosas. Observa-se, também, infiltrado intersticial moderado por imunoblastos e alargamento dos septos alveolares.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

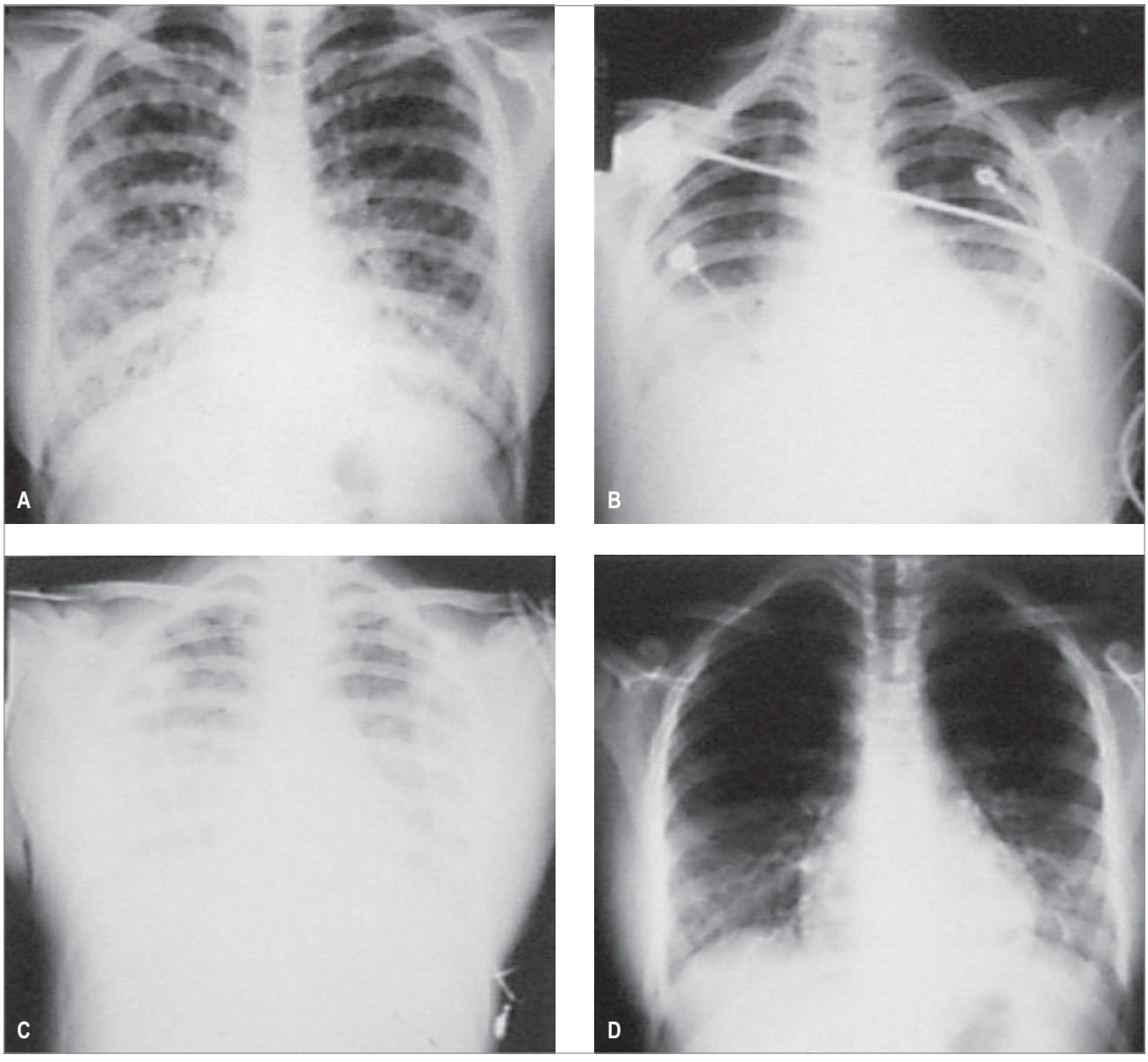


Fig. 11.7 – *Evolução radiológica da paciente com síndrome pulmonar e cardiovascular por* Hantavirus*: no exame de 20/6/99, observa-se velamento pulmonar de padrão misto, alveolar e intersticial, com áreas de confluência nas bases; no exame de 22/6/99, observa-se aumento em extensão e densidade dos velamentos que acometem completamente os pulmões; em 27/6/99, observa-se remissão progressiva dos infiltrados, que em 30/6/99 apresentam-se como reticulações apenas em bases pulmonares.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

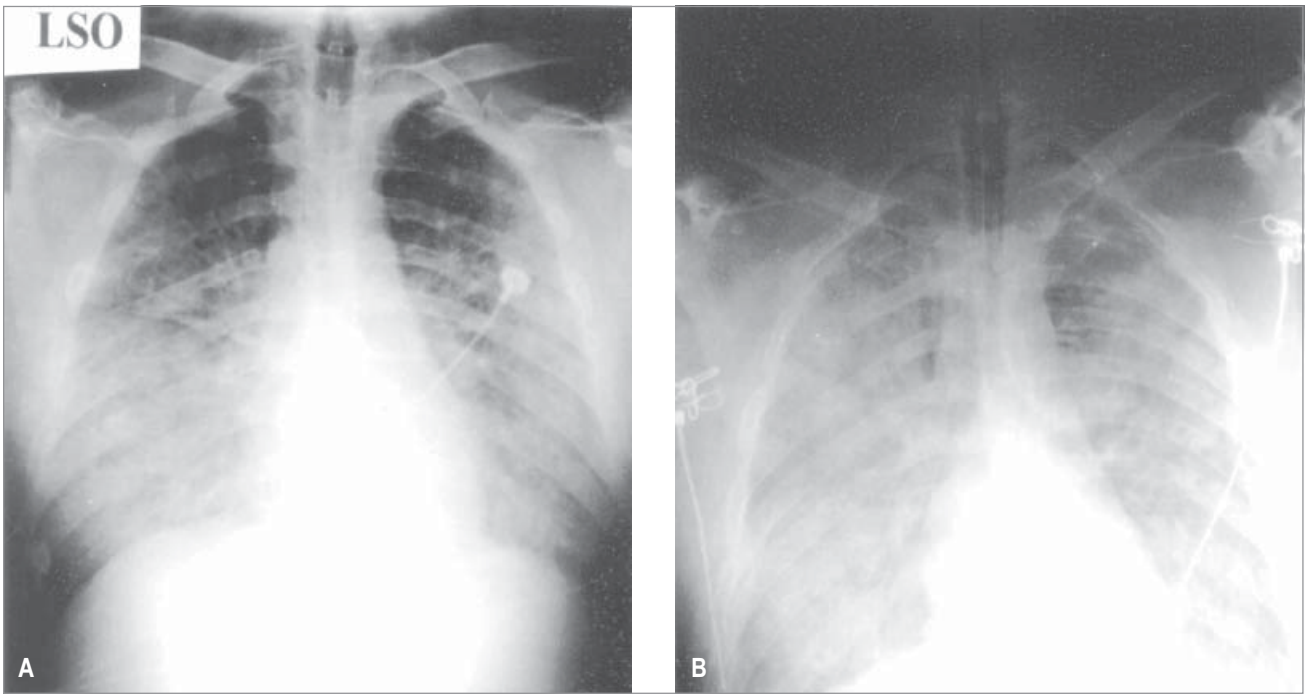


Fig. 11.8 – *Evolução radiológica de paciente, caso fatal de SPCVH.*

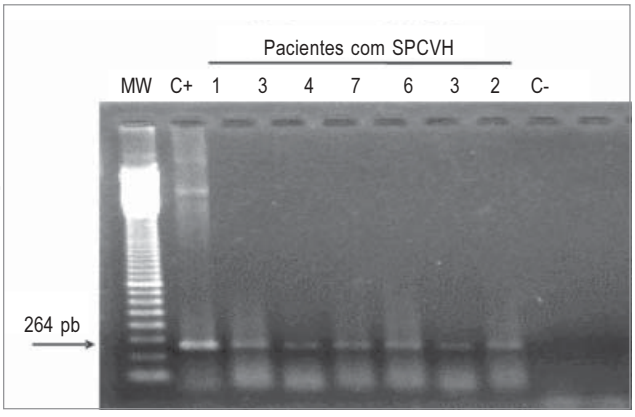


Fig. 11.10 – *Gel de agarose corado com brometo de etídio mostrando à luz ultravioleta bandas com aproximadamente 264 pares de bases (pb) que correspondem a produto amplificado por RT-PCR do gene de N (segmento S do genoma viral) oriundo do sangue de sete pacientes com SPCVH. C+, controle positivo, corresponde a amplicom oriundo de plasmídio clonado com gene N do vírus Sin Nombre. C-, controle negativo, corresponde a água.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

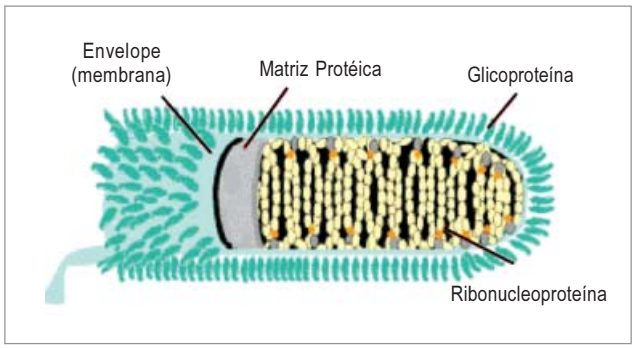


Fig. 14.1 – *Vírus da raiva.*

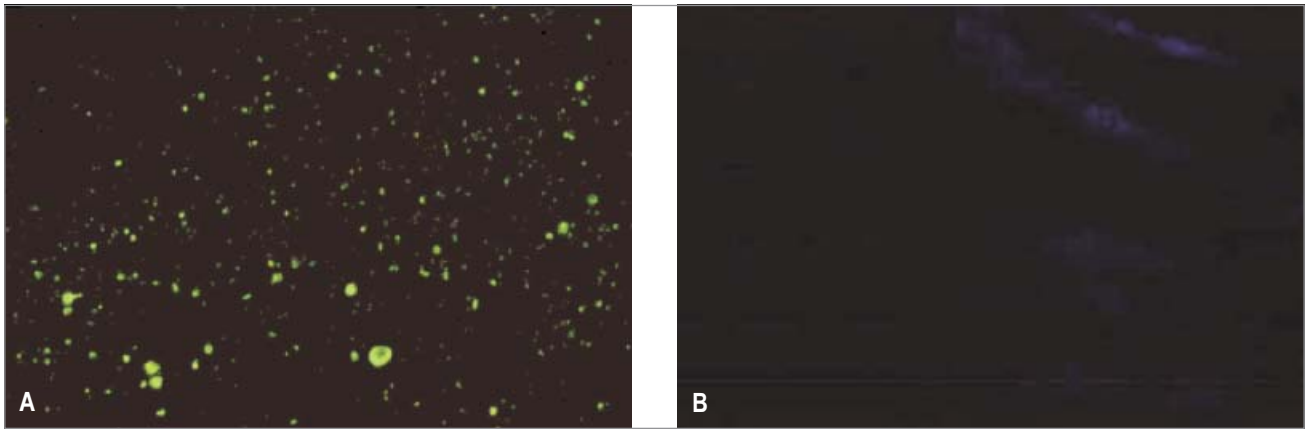


Fig. 14.2 – *Imunofluorescência direta em cérebro: À esquerda pesquisa positiva, à direita, negativa.*

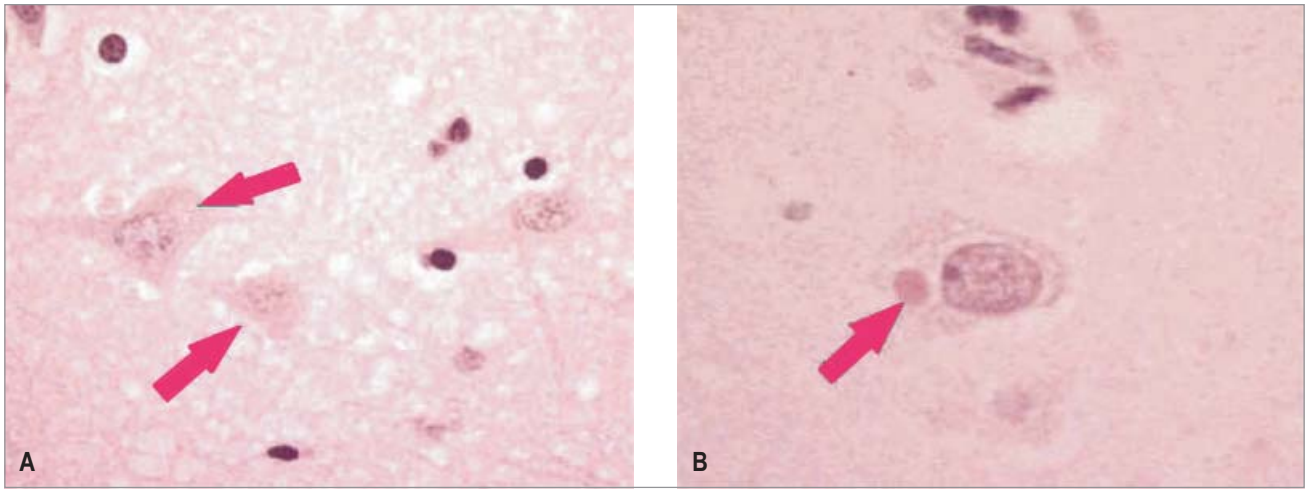


Fig. 14.3 – *A. Histopatológico com ausência, e B. presença de corpúsculo de Negri.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

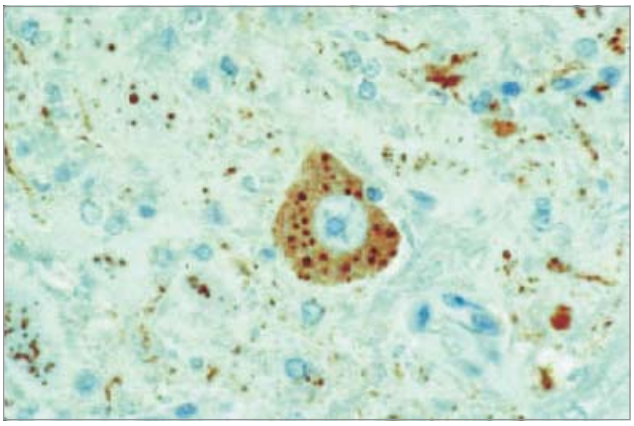


Fig. 14.4 – *Célula nervosa apresentando antígenos virais intracitoplasmáticos em vermelho; técnica de imuno-histoquímica.*

Capítulo 16 — Doenças Exantemáticas



Fig. 16.1 – *Manchas de Köplik características.*



Fig. 16.2 – *Sarampo.*



Fig. 16.3 – *Eritema infeccioso: "face esbofeteada".*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

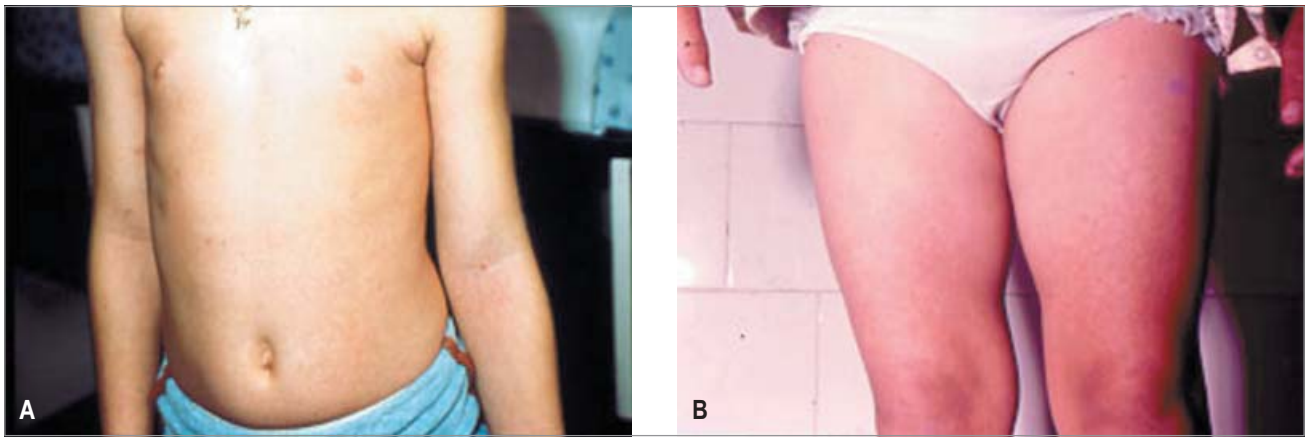


Fig. 16.4 A e B – *Escarlatina.*



Fig. 16.5 A e B – *Febre maculosa.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

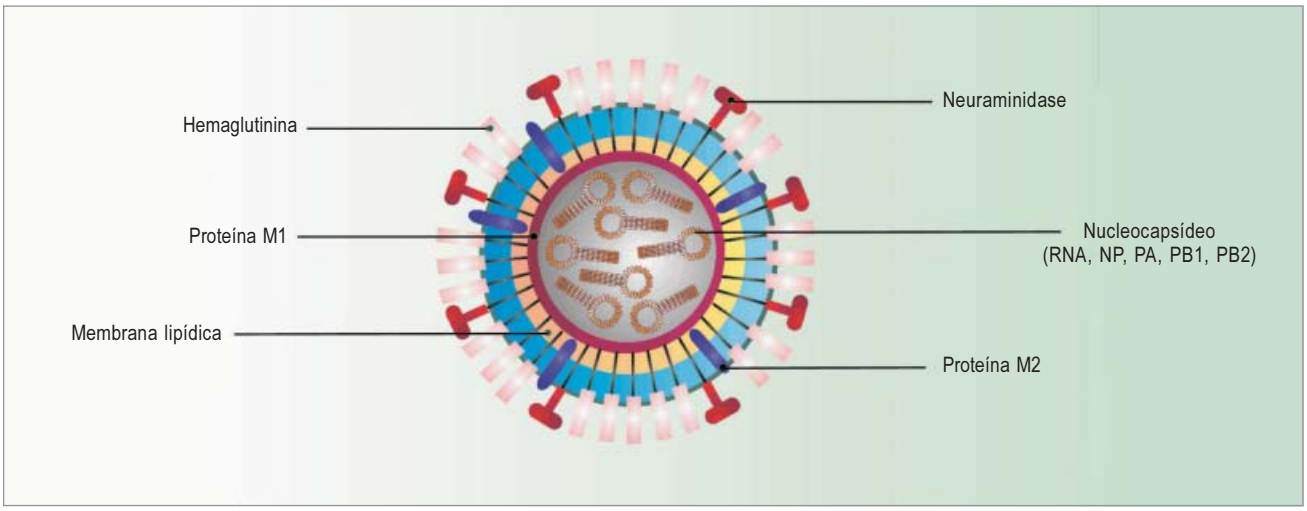


Fig. 17.1 – *Estrutura do vírus* Influenza. *Adaptado de Hannoun C, 1995.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

3ª PARTE Doenças Causadas por Bactérias

Capítulo 18 — Antraz (Carbúnculo)

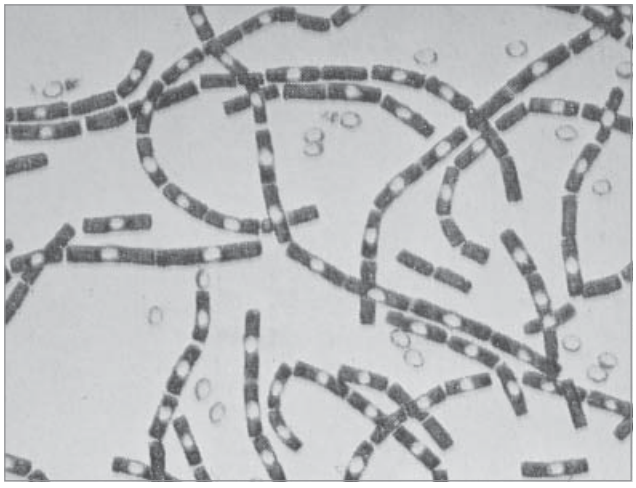


Fig. 18.1 – Bacillus anthracis*: coloração pelo Gram, ampliação 1.000× (cortesia do Prof. Freitas da Fonseca, Faculdade de Medicina do Porto).*

Capítulo 19 — Botulismo

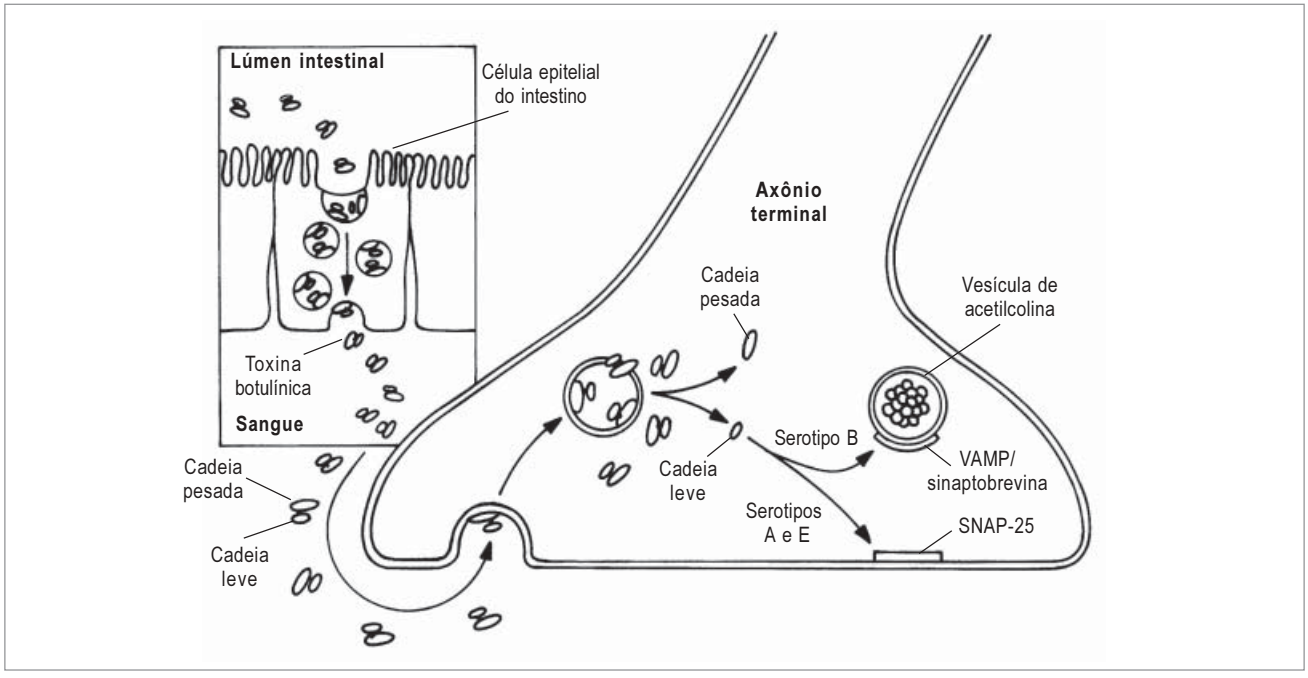


Fig. 19.1 – *Absorção intestinal da toxina botulínica e sua captação pelos neurônios colinérgicos. A clivagem pelas diferentes toxinas das proteínas do complexo de fusão (sintaxina, sinaptobrevina e SNAP-25) impede a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular. (Adaptado de Hospital Practice, vol. 4, n.º 9.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 19.2 – *Doente do sexo feminino com marcada secura da língua. (Cortesia do Professor Henrique Lecour.)*



Fig. 19.3 – *Doente com 10 anos evidenciando ptose palpebral. (Cortesia do Professor Henrique Lecour.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 20.1 – *Lesão em face de verruga peruana.*

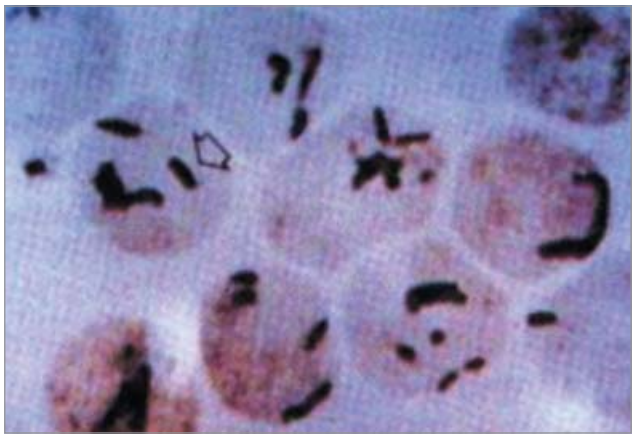


Fig. 20.3 – *Coloração.*



Fig. 20.4 – *Lesão facial de doença de arranhadura de gato.*



Fig. 20.6 – *Nódulo em membro superior com diagnóstico final de angiomatose bacelar.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

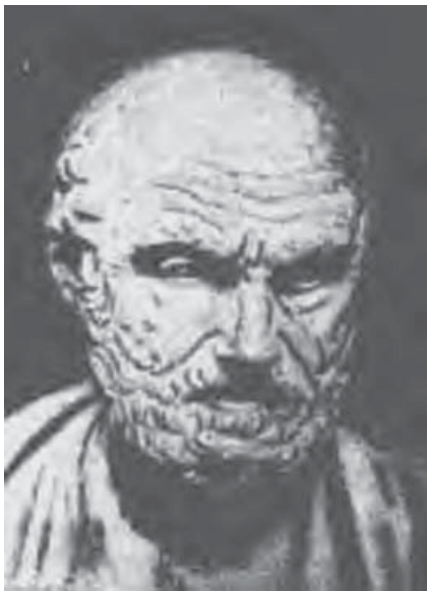


Fig. 26.1.1 – *Hipócrates, pai da medicina ocidental.*



Fig. 26.1.2 – *Thomas Willis.*



Fig. 26.1.3 – *Fotografia do início do século XX, na qual se encontram os médicos Teodoro Bayma, Carlos Meyer e Victor Godinho, responsáveis pelo diagnóstico dos primeiros casos de doença meningocócica no Brasil. Dentre eles encontra-se o próprio Dr. Emílio Ribas (segundo da direita para esquerda, sentado). Fonte: Museu Emílio Ribas de Saúde Pública.*

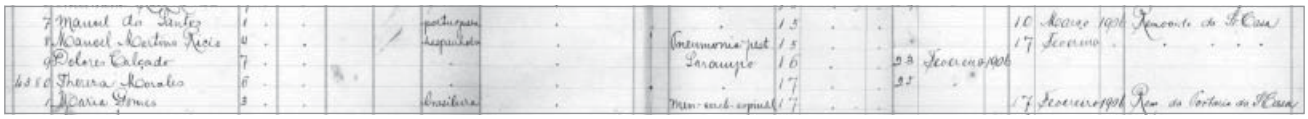


Fig. 26.1.4 – *Livro de Registro de Doentes do Hospital de Isolamento, no período de 1903 a 1906, no qual se encontram os nomes dos três primeiros pacientes – Manoel dos Santos, Manoel Martino Ricio e Maria Gomes – com doença meningocócica no Brasil.*

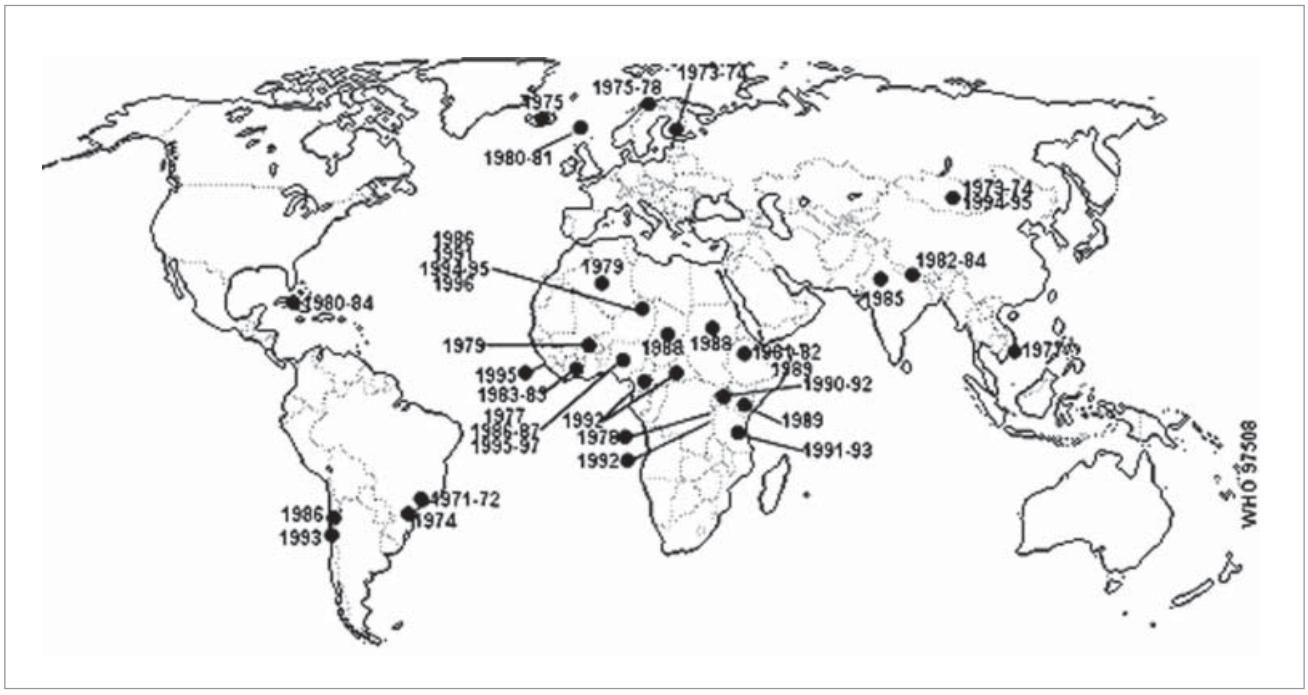


Fig. 26.1.5 – *Principais epidemias de meningite meningocócica, no mundo, no período de 1971 a 1997.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

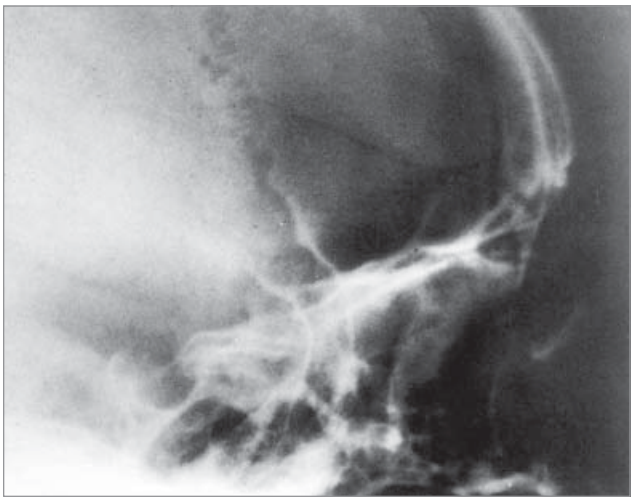


Fig. 26.2.1 – *Meningite bacteriana recorrente: radiografia mostrando fratura na região da lâmina crivóide. Adaptado de Infections of the Central Nervous System. unit 3: 3.4 in: Lambert HP, Farrar WE. Slide Atlas of Infectious Diseases, Gower Medical Publishing, USA, 1990.*



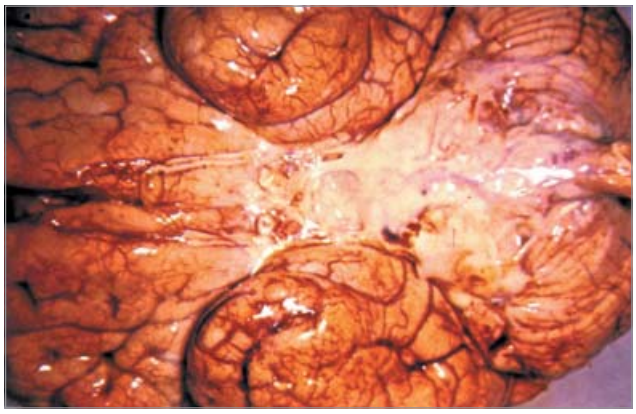


Fig. 26.2.3 – *Meningite pneumocócica: congestão vascular e extensa coleção de exsudato purulento na base do cérebro. Adaptado de Infections of the Central Nervous System – unit 3: 3.2 in: Lambert HP, Farrar WE. Slide Atlas of Infectious Diseases, Gower Medical Publishing, USA, 1990.*

Fig. 26.2.4 – *Meningite bacteriana recorrente: demonstração de rinorréia cerebrospinal. Adaptado de Infections of the Central Nervous System unit 3: 3.5 in: Lambert HP, Farrar WE. Slide Atlas of Infectious Diseases, Gower Medical Publishing, USA, 1990.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

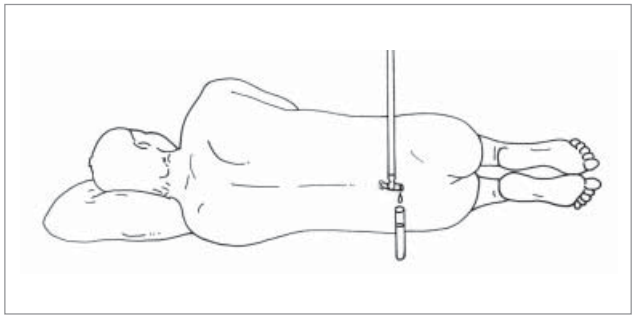


Fig. 26.2.6 – *Técnica de punção lombar: paciente em decúbito lateral, com pernas e joelhos fletidos. Punção realizada entre as vértebras L4-L5 ou L3-L4, no espaço subaracnóideo. Adaptado de Fishman RA: Examination of the cerebrospinal fluid: techniques and complications. In: Fishman RA (ed.): Cerebrospinal fluid in diseases of the central nervous system, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders: 157-182, 1992.*

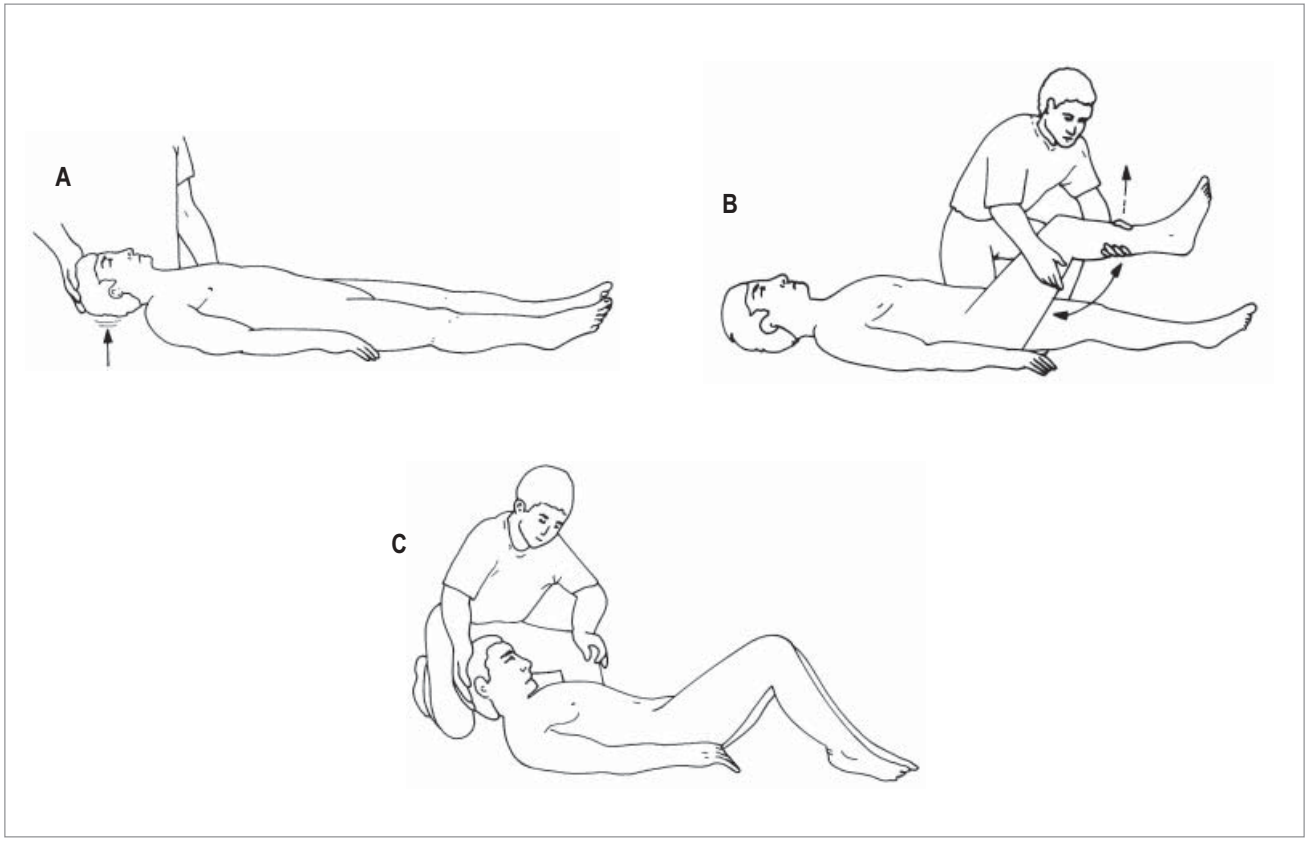


Fig. 26.2.5 – *Sinais clássicos de irritação meníngea: A. rigidez de nuca: resistência à flexão passiva da nuca; B. sinal de Koërnig: flexão da coxa e joelhos enquanto o paciente fica em posição supina. C. sinal de Brudzinski: a flexão passiva do pescoço causa flexão de quadril e joelhos. Adaptado de Acute Bacterial Meningitidis – Central Nervous System and Eye Infections – vol. III: 1.7 in: Mandel GL – Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Doenças Causadas por Parasitas

4 PARTE

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

29 Cisticercose

Raúl E. Istúriz
Jaime Torres R.

INTRODUÇÃO

Entende-se por cisticercose a infecção tecidual do homem ou dos animais causada pelo *Cysticercus cellulosae* e *Cysticercus racemosus*, formas larvárias, metacestódeos da *Taenia solium*. A afecção do sistema nervoso central (neurocisticercose ou NCC) é considerada, em nível global, como a enfermidade parasitária neurológica mais comum no ser humano.

Trata-se de uma parasitose zoonótica na qual tanto o ser humano como o gado suíno podem atuar como hospedeiros naturais intermediários; mas somente o humano, hospedando o cestódeo adulto, serve como hospedeiro definitivo. A enfermidade constitui um sério problema de saúde pública para alguns países em desenvolvimento e está relacionada como uma das enfermidades emergentes nas populações dos países desenvolvidos que recebem grande imigração de indivíduos provenientes de áreas endêmicas.

ETIOLOGIA, CICLO VITAL E EPIDEMIOLOGIA

O cisticerco típico é uma vesícula única elipsoidal com um a dois centímetros de diâmetro, de cor branco-acinzentada opalescente, constituída por uma parede membranosa translúcida de três capas que contém um líquido claro, que, por sua vez, recobre um protoescólex esférico invaginado, equipado com ganchos e ventosas na cabeça, e ligado à capa interna reticular por um estróbilo rudimentar. Sua localização mais freqüente é no córtex cerebral, nos gânglios basais e na substância branca. Em localizações subaracnóideas, como a fissura silviana e as cisternas basais, podem crescer, provavelmente por menor limitação de pressão, até uns cinco centímetros. Os cisticercos intraventriculares são de tamanho variável e podem flutuar livremente ou aderir-se ao plexo coróideo. O cisticerco racemoso se forma por crescimento desproporcionado da membrana e consiste em múltiplas estruturas císticas, acefálicas a olho nu, interconectadas, com subdivisões ou ramificações irregulares lobuladas, e de até dez centímetros de diâmetro em conjunto. A apresentação clínica tende a ser mais agressiva e a localização preferencial nas cisternas basais. As razões pelas quais se desenvolve uma ou outra forma cestódica larvária ainda não são bem definidas; ambas podem ser observadas no mesmo paciente.

O ser humano adquire cisticercose ao ingerir ovos de *Taenia solium* provenientes de sua própria infecção intestinal ou das fezes de outras pessoas com teníase, fenômeno denominado auto-infecção externa. A auto-infecção interna também é possível através do transporte dos proglótides grávidos ou ovos por um fenômeno de retroperistaltismo para o estômago humano. Os estudos epidemiológicos mostram a aglomeração de casos clínicos de NCC nas proximidades de indivíduos portadores de teníase intestinal, sugerindo que a contaminação direta, e não através do ambiente, seja a principal fonte de infecção no ser humano. Embora seja possível registrar uma história de teníase intestinal prévia em aproximadamente 25% dos pacientes com NCC, menos de 10% são portadores de teníase no momento do diagnóstico.

Uma vez ingeridos, os ovos liberam no duodeno os embriões, denominados oncosferas, que penetram na mucosa intestinal e ganham acesso à circulação sangüínea, onde se distribuem em numerosos locais ou órgãos corporais, especialmente nos tecidos subcutâneos, musculoesqueléticos e nervosos, nos quais maturam lentamente recobrindo-se de uma cápsula fibrosa, até que eventualmente entrem em um processo de degeneração que termina com a morte. Esse processo evolutivo sucede por etapas que são imaginativamente estimáveis e pode durar em

torno de cinco anos. O parasito morto dá lugar finalmente a uma lesão nodular calcificada.

A cisticercose é endêmica em numerosas áreas do mundo. Na América Latina, os países nos quais se observa a incidência mais alta são: México, Peru, Brasil, Bolívia, Colômbia, Equador e Venezuela. A incidência também é alta na Índia e nas Filipinas, assim como nas regiões da África e Ásia, especialmente no Sudeste Asiático e em todas as áreas onde se consome carne de porco. Estimativas recentes indicam que cerca de 75 milhões de pessoas vivem em áreas onde a cisticercose é endêmica e aproximadamente 400 mil delas sofrem de doença sintomática. A proporção de casos de epilepsia de instalação tardia (em indivíduos com idade acima de 25 anos) atribuíveis à NCC em áreas de endemicidade na América Latina é de 25 a 50%, sendo assim possível assumir que, nessas mesmas áreas, para cada mil habitantes, quatro a cinco casos de epilepsia são devidos à NCC.

A enfermidade está nitidamente ausente em países ou comunidades islâmicas ou judaicas, onde a proibição religiosa dessa dieta impede a propagação da teníase *solium* e interrompe seu ciclo vital. Na Europa meridional e na Europa oriental, Espanha e Portugal a cisticercose continua endêmica, porém a incidência é menor. Nos Estados Unidos e em outras nações industrializadas, nas quais se exerce um controle sanitário da carne de porco que limita a incidência de teníase, a cisticercose é vista às vezes com características epidemiológicas de problema emergente em imigrantes, em cidadãos que regressam de áreas endêmicas, ou transmitida de forma autóctone a indivíduos que não viajaram mas que têm contato caseiro com infectados por *Taenia solium*. A recente descrição no Brooklin, estado de Nova York, de um surto de NCC em uma comunidade judaica ortodoxa e, portanto, sem história de consumo de carne de porco, porém com imigrantes ilegais como empregados domésticos, serve de exemplo para recordar que a cisticercose não é causada pela ingestão de carne de porco, mas pelos ovos da *Taenia solium*.

FISIOPATOLOGIA

A oncosfera, após alojar-se no tecido, evolui para metacestódeo em dois ou três meses, e estado larvário patogênico. Os cisticercos são cobertos por uma membrana colágeno-epitelial nutriente e, enquanto se mantêm saudáveis, não provocam maior reação imunológica local. Os cistos típicos crescem muito lentamente, em anos ou décadas. Nessa fase, podem determinar alterações fisiológicas por compressão e atrofia do tecido circunjacente. É quando começa sua degeneração e até depois de sua morte, que provocam uma reação inflamatória local tipo granulomatosa, e são encerrados por uma rede de tecido conectivo celularmente rica, composta de células plasmáticas, linfócitos, eosinófilos e macrófagos. A gravidade da inflamação está associada ao nível de deterioração do parasito. Embora a maioria dos cisticercos se aloje na musculatura estriada, as manifestações da doença geralmente provêm das localizações no sistema nervoso central (SNC). De 1 a 1.000 cisticercos (geralmente menos de 10) podem se localizar aproximadamente no tecido parenquimatoso cerebral (60%), o espaço subaracnóideo; na região meningobasal e cortical (40%); no sistema ventricular (10%); em diversas áreas simultâneas (> 50%); e na medula espinhal (1%). Em alguns casos o processo inflamatório pode produzir vasculite, neurite e fenômenos vasculares obstrutivos que tornam o diagnóstico diferencial ainda mais difícil. A presença de parasitos nos ventrículos e sua passagem para as meninges se associam a meningite basal. A elevação da pressão intracraniana resultante é freqüente na NCC.

A cisticercose humana é acompanhada também de uma resposta defensiva sistêmica, principalmente humoral, que pode ser medida para fins diagnósticos e prognósticos no soro, liquor e até na saliva.

QUADRO CLÍNICO

O estado de invasão de cisticercose é geralmente assintomático ou produz sintomas leves e inespecíficos como febre, fadiga e dores musculares, podendo ser acompanhados de eosinofilia. As infecções nos tecidos moles costumam se manifestar com o aparecimento de nódulos palpáveis ou até visíveis que se convertem em dados diagnósticos especialmente em pacientes da Ásia e da África.

A NCC pode ser variar de assintomática a letal e seu prognóstico é sempre reservado. Quando há produção de sinais e/ou sintomas, os mesmos aparecem por volta dos 4,8 anos após a infecção e dependem da localização das lesões, do número e tipo de cistos, e principalmente da resposta inflamatória do paciente. Esse pleomorfismo de localização, tamanho e grau de inflamação no SNC explica a variabilidade das síndromes e enfermidades neurológicas resultantes que podem ser desde muito simples até extraordinariamente complexas.

A epilepsia é a apresentação mais constante, presente em mais de 50% dos casos com localizações intracerebrais. O exame neurológico entre as crises, que podem ser focais ou generalizadas, costuma ser normal. A NCC é uma causa tão importante de epilepsia em regiões endêmicas que seu aparecimento, especialmente em adultos, deve sugerir o diagnóstico e constitui uma indicação para exames complementares adequados. A cefaléia é outro sintoma freqüente. Os cistos intraventriculares costumam provocar sintomas subagudos como convulsões, cefaléias, sinais de focalização neurológica e demência, que podem progredir de forma rápida. Os mesmos são causados por hidrocefalia causada pela obstrução do fluxo normal do LCR ou por inflamação meníngea. A hidrocefalia pode também ser causada pela presença de encefalite ou obstrução por cistos de grande tamanho. Neste último caso, quando se apresenta a síndrome de Brun – perda súbita do conhecimento relacionada à posição da cabeça que favorece a posição do cisto nas áreas de passagem do LCR. A hipertensão intracraniana se apresenta com cefaléia severa e às vezes violenta, acompanhada de vômitos, alterações visuais e papiledemas que podem ser intermitentes ou progressivos. Manifestações psiquiátricas podem ocorrer associadas ou não a outra sintomatologia neurológica. Os sintomas focais mais freqüentes são subagudos ou crônicos, e incluem sinais piramidais, sensoriais, cerebelosos, extrapiramidais e disfunção na haste cerebral. A encefalite cisticercótica é uma forma muito severa de NCC, na qual a infecção é maciça. É vista freqüentemente em mulheres jovens e em crianças, e se caracteriza pela diminuição progressiva sen-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

sorial, hipertensão intracraniana severa e mau prognóstico. Recentemente descreveu-se na América Latina uma forma de apresentação particular de NCC caracterizada pela ocorrência de infecção cerebral maciça com cistos viáveis e mínima reação inflamatória no parênquima circundante, em associação com uma inesperada e elevada incidência de teníase intestinal.

A cisticercose racemosa é outra apresentação agressiva de NCC, na qual cistos proliferativos crescem na base do cérebro produzindo, algumas vezes, deterioração neurológica rápida, coma e morte. As lesões intra-espinhais apresentam sintomas precocemente, as extra-espinhais, mais gradativamente. As manifestações são também inespecíficas. Os cistos intraparenquimatosos produzem déficits motores e sensitivos, e a racnoidite ocorre com dor radicular e debilidade, todos no nível da lesão. As manifestações oculares são geralmente causadas pela localização dos cistos no humor vítreo e nos tecidos sub-retinianos, e podem se complicar com o desprendimento da retina e coriorretinite. A cisticercose miocárdica é geralmente assintomática.

Diversos sintomas neurológicos associados com múltiplos cistos em localizações e em fases de desenvolvimento diferentes podem produzir uma progressão de manifestações neurológicas bizarras, capazes de desafiar as habilidades diagnósticas dos melhores clínicos.

Diagnóstico Imagenológico e Laboratorial

Com a impossibilidade da visualização direta do metacestódeo a olho nu, embora a presença da teníase intestinal ou a história da permanência em locais endêmicos, o achado de nódulos subcutâneos e uma enfermidade neurológica com eosinofilia moderada e/ou pleocitose do LCR – dados que sugerem cisticercose –, não é possível realizar um diagnóstico confiável da afecção. Por outro lado, a recuperação do parasito do SNC é muito difícil. Entretanto, o emprego de métodos neuroimagenológicos, que permitem mostrar a localização dos cisticercos e suas diversas fases de desenvolvimento ou involução, e também a identificação de áreas de atrofia ou edema cerebral, e a medição dos ventrículos, em associação com técnicas sorológicas que avaliam a resposta humoral específica do paciente no soro ou no LCR, podem ser de grande utilidade e tornam possível a realização de um diagnóstico mais adequado.

Das técnicas de imagens cerebrais, a tomografia axial computadorizada (TAC), especialmente se acompanhada do uso do contraste, e a ressonância magnética nuclear (RM) são as mais úteis, especialmente quando mostram a típica lesão hipodensa (cisto) com um ponto excêntrico (escólex) em seu interior, ou os maiores racemos (cistos racemosos) característicos. A TAC é preferível para demonstrar calcificações e a utilização de contrastes facilita o reconhecimento do edema perilesional. A RM visualiza melhor os cistos em áreas como as convexidades cincunvolucionais, o edema cerebral que rodeia algumas lesões e pode evidenciar melhor as alterações evolutivas internas no cisticerco. Em algumas ocasiões, ambas as técnicas são suplementares e necessárias no mesmo paciente.

A detecção de anticorpos específicos anticisticerco no soro ou no LCR permite a confirmação diagnóstica. A prova preferida é o *imunoblot* (imunoblot enzimático de eletrotransferência), que utiliza antígenos de glicoproteínas purificadas de cisticercos. Sua especificidade é de 100% e sua sensibilidade excede 90% em enfermos com múltiplos cistos viáveis; entretanto, abaixa para 50% a 70% em pacientes com lesões únicas ou somente com lesões calcificadas.

Diagnóstico Diferencial

As manifestações clínicas da NCC são tão inespecíficas e pleomórficas, que o diagnóstico pode ser confundido com numerosas enfermidades neurológicas, especialmente as que cursam com convulsões, efeito de massa, hidrocefalia, meningite crônica, encefalite e lesões da medula espinhal. A epilepsia, os tumores cerebrais ou espinhais, a enfermidade vascular cerebral incluindo a vasculite, e diversas outras enfermidades neuropsiquiátricas produzem quadros indistinguíveis. As neuroimagens compatíveis devem ser diferenciadas de cistos coenurais ou hidáticos, de neoplasias primárias ou secundárias, de lesões isquêmicas e de abscessos, tuberculomas, e infecções fúngicas e luéticas do SNC.

TRATAMENTO

Muitos pacientes com NCC requerem tratamento específico, e para a maioria deles o tratamento de escolha é o farmacológico. Entretanto, o emprego de tratamento antiparasitário na NCC continua sendo motivo de controvérsia. É de grande importância reconhecer que, por tratar-se a NCC de uma patologia pleomórfica, tanto do ponto de vista do quadro clínico como da viabilidade do parasito, não existe um tratamento único para todas as apresentações. Por isso, a individualização é a chave da terapêutica vitoriosa. Tanto o albendazol (10 a 15 mg/kg/dia durante oito dias) como o praziquantel (50 mg/kg/dia durante 15 a 30 dias) possuem propriedades cisticidas *in vivo*; melhoram as lesões tomográficas e favorecem a evolução de pacientes selecionados. Ambos mostraram utilidade quando as lesões de NCC são produzidas por cistos viáveis que se encontram em localização intraparenquimatosa. O albendazol também pode ser utilizado com êxito no tratamento de cistos subaracnóideos grandes e na cisticercose intra-ocular. Outra utilidade das substâncias anticisticercóticas é o seu papel ao permitir o diagnóstico diferencial de lesões císticas parenquimatosas em pacientes com convulsões. A exacerbação da inflamação local que se produz concomitantemente à rápida perda de viabilidade dos cistos cisticercóticos, como efeito do tratamento antiparasitário, pode ser responsável pela exacerbação (às vezes severa) dos sintomas entre o segundo e o quinto dia. O uso de esteróides controla o edema e a hipertensão endocraniana resultantes, porém pode diminuir os níveis séricos de praziquantel. Outro potencial inconveniente do praziquantel é que os níveis séricos de difenilidantoína e de carbamazepina podem baixar quando se as administra ao mesmo paciente, que requer uma medicação apropriada durante todo o tratamento.

Apresentações clínicas da NCC, como a encefalite, pioram com o tratamento cisticida, contra-indicado em alguns pacientes. Nos outros, como os que apresentam cis-

tos parenquimatosos e hidrocefalia, deve-se colocar uma derivação ventricular antes do tratamento antiparasitário, a fim de evitar uma elevação maior da pressão intracraniana. Nos que apresentam grandes cistos subaracnóideos viáveis, a administração de corticosteróides é indispensável para evitar a severa reação inflamatória que pode levar a infartos cerebrais.

Lesões de NCC que afetam as cisternas basais ou laterais, lesões calcificadas e aquelas causadas pela forma racemosa não respondem bem ao tratamento anticisticercótico e requerem avaliação e intervenção neurocirúrgica às vezes de urgência. A extirpação do metacestódeo e a colocação de válvulas apropriadas para a melhoria da hidrocefalia resultante podem ser requisito para salvar a vida ou preservar a integridade neurológica do paciente. A hidrocefalia cisticercótica é difícil de tratar. As derivações com freqüência devem ser mudadas por obstrução causada pela inversão do trânsito do LCR e a passagem de células inflamatórias e restos parasitários. O prognóstico piora em cada alteração. Novos projetos de válvulas para derivação que produzem fluxo constante estão em fase de avaliação. Pacientes com NCC freqüentemente exigem fármacos antiepilépticos, e seu uso às vezes deve ser mantido mesmo depois de obter a morte dos parasitos, especialmente quando se encontram calcificações depois de tratamento com albendazol, ou quando o paciente apresentava convulsões recorrentes e múltiplos cistos antes do tratamento. Os esteróides são também freqüentemente necessários, em ocasiões mandatórias, às vezes associados ao manitol e outras medidas antiedema.

Profilaxia, Prevenção e Controle

A erradicação vitoriosa da infecção por *Taenia solium* tem sido possível em países industrializados por meio de práticas estritas de processamento e inspeção da carne de porco, de medidas higiênicas e instalações sanitárias adequadas que permitam a disposição segura de excrementos humanos, de educação sanitária, assim como o tratamento maciço de grandes números de indivíduos com fármacos tenicidas. O diagnóstico precoce da teníase em imigrantes de áreas endêmicas e o seu tratamento protegem grupos selecionados da população de países desenvolvidos. A niclosamida e o praziquantel foram particularmente úteis nessa indicação, diminuindo com eficácia os reservatórios de ovos infectantes no hospedeiro definitivo e conseqüentemente no ambiente. A niclosamida deve ser seguida por um laxante suave para evitar a auto-infecção potencial retroperistáltica, e o praziquantel tem o risco de incluir sintomas neurológicos nos pacientes portadores de uma NCC assintomática, necessitando por isso de uma administração rigorosamente acompanhada. O oxfendazol mostrou ser eficaz e barato para o tratamento do hospedeiro suíno. Entretanto, em países em desenvolvimento a manutenção e a disseminação destas zoonoses são um fato, porque as medidas mencionadas não foram aplicáveis. O desenvolvimento de uma vacina contra a *Taenia solium*, teoricamente possível por clonagem do imunogênio contra *Taenia ovis*, está atrasado em virtude da falta de um modelo animal experimental.

Em pacientes com lesões císticas e viáveis, com convulsões, especialmente quando estas são generalizadas, o tratamento com albendazol diminui a carga parasitária e reduz o número de convulsões com poucos efeitos secundários se comparado ao placebo.

O emprego de drogas antiparasitárias no tratamento da neurocisticercose tem sido um tema intensamente controverso por mais de 20 anos. Três argumentos importantes contra o uso corrente da terapia antiparasita em neurocisticercose têm sido empregados: a. podem desencadear riscos imediatos devido aos sintomas neurológicos associados à inflamação aguda como resultado da morte dos cistos; b. o prognóstico a largo prazo do transtorno convulsivo subjacente pode agravar-se devido ao crescimento de maiores cicatrizes corticais pelo processo inflamatório agudo; c. o tratamento é desnecessário já que a maioria dos cistos morre por si própria em um período relativamente curto.

Não obstante, estudos recentes, com numerosos pacientes acompanhados em forma prospectiva e controlada, mostram que em pacientes com convulsões causadas por cistos parenquimatosos possíveis, a terapia antiparasitária com albendazol diminui a carga parasitária de forma segura e eficaz, pelo menos em relação à redução do número de crises convulsivas generalizadas, se comparado a pacientes tratados somente com placebo. Por outro lado, os cistos cerebrais resolvem-se bem mais rapidamente depois do tratamento com albendazol do que depois do placebo, tal como tem sido demonstrado também previamente em estudos de tratamento em porcos e em diversas séries de pacientes tratados sem grupos de controle comparativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bern C, García HH, Evans C et al. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. Clin Infect Dis 1999; 29:1.203.
2. Bickerstaff ER, Cloake PCP, Hughes B et al. The racemose form of cerebral cysticercosis. Brain 1952; 75:12.
3. Colli BO, Martelli N, Assirati JA Jr. et al. Results of surgical treatment of neurocysticercosis. J Neurosurg 1986; 65:309.
4. Cysticercosis working group in Peru. The marketing of cysticercotic pig in the sierra of Peru. Bull World Health Organ 1993; 71(2):223.
5. Del Brutto O, Sotelo J, Aguirre R et al. Albendazol therapy for giant subarachnoid cysticerci. Arch Neurol 1992; 49:535.
6. Del Brutto O, Sotelo J, Roman GC. Therapy for neurocysticercosis: A reappraisal. Clin Infect Dis 1993; 17:730.
7. Dixon HBF, Lipscomb FM. Cysticercosis: An analysis and follow-up of 450 cases. Medical Research Council report nº 299. London, Her Majesty's Stationary Office, 1961; p. 1.
8. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodriguez-Carbajal J, Taveras JM editores: Cysticercosis of the Central Nervous System. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1983; p. 27.
9. Garcia HH, Del Brutto O. Taenia solium cysticercosis. In: E Gotuzzo R Isturiz editores, Infect Dis Clin North Am 2000; 14(2):91.
10. Garcia HH, Del Brutto OH. Heavy nonencephalitic cerebral cysticercosis in tapeworm carriers. Neurology 1999; 53:1.582.
11. Garcia HH, Gilman R, Martinez R et al. Cysticercosis, a major cause of epilepsy in Peru. Lancet 1993; 341:197.
12. Garcia HH, Harrison LJS, Parkhuose RME et al. and the Cysticercosis Working Group in Peru: 1998. Application of

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

a specific antigen detection ELISA to the diagnosis of human neurocysticercosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 92:411-414.

13. Garcia HH, Herrera G, Gilman RH et al. Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 50:152.
14. Garcia HH, Martinez SM. Taenia solium: Taeniasis/Cisticercosis, 2ª ed. Lima, Editorial Universo, p. 346, 1999.
15. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. N Eng J Méd 2004;350:249-258.
16. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, Martinez SM, et al. A Trial of Antiparasitic Treatment to Reduce the Rate of Seizures Due to Cerebral Cysticercosis. NEJM, 2004; 350:249-258.
17. Martinez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G et al. MR imaging in neurocysticercosis: A study of 56 cases. J Neuroradiol 1989; 10:1.011.
18. Mervis B, Lotz JW. Computed tomography (CT) in parenchymatous cerebral cysticercosis. Clin Radiol 1980; 31:521.
19. Miller B, Goldberg MA, Heiner D et al. A new immunologic test for CNS cysticercosis. Neurology 1984; 34:695.
20. Rangel R, Torres B, Del Brutto O et al. Cysticercotic encephalitis. A severe form in young females. Am J Trop Med Hyg 1987; 36:387.
21. Santoyo H, Corona R, Sotelo J. Total recovery of visual function after treatment for cerebral cysticercosis. N Eng J Med 1991; 324:1.137.
22. Schantz PM, Moore AC, Muñoz J et al. Neurocysticercosis in an orthodox jewish community in New York City. N Eng J Med 1992; 327:692.
23. Schantz PM. Larval cetodiases. In: Hoeprich PD, Colin Jordan M, Ronald A, editores. Infectious Diseases. JB Lippincot, Philadelphia 1994; p. 850.
24. Sotelo J, Marin C. Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis: A long term follow-up review of 92 cases. J Neurosurg 1987; 66:686.
25. Sotelo J, Rubalcava MA, Gomez-Llata S. A new shunt for hydrocephalus that relies on CSF production rather than on ventricular pressure: Initial clinical experiences. Surg Neurol 1995; 43:324.
26. Torres JR, Noya O, Noya BA et al. Seizures and praziquantel. Rev Inst Med Trop São Paulo 1988; 30:6:36.
27. Tsang VCW, Brand J, Boyer E. Enzime-linked immunoelectrotransferency blot assay and glicoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis. J Infect Dis 1989; 159:50,.
28. White AC Jr. Neurocysticercosis: A common cause of neurological disease worldwide. Clin Infect Dis 1997; 24:101.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tripanossomíase Americana (Doença de Chagas)

30

Maria Aparecida Shikanay Yassuda

INTRODUÇÃO

A tripanossomíase americana (doença de Chagas) é uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). A doença aguda pode ocorrer em qualquer idade, sendo caracterizada por febre, edema palpebral bilateral e de membros, linfadenopatia, esplenomegalia, miocardite e meningoencefalite.

A doença crônica ocorre em geral em pacientes com mais de 20 anos, sendo classificada como forma indeterminada, cardíaca e digestiva.

Tem grande importância no contexto médico-social pela elevada prevalência, originando importante absenteísmo, morbidade e mortalidade consideráveis pela gravidade que pode atingir, além do alto custo do tratamento das formas graves de arritmias, da implantação de marca-passo ou das intervenções cirúrgicas nas formas digestiva e cardíaca.

É uma endemia que passou a se manifestar em centros urbanos pelo elevado contingente de pessoas infectadas que migraram a partir da zona rural e pode ser considerada como uma doença emergente em vista da co-infecção com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da sua incidência em imunodeprimidos submetidos a transplantes de órgãos e terapêutica imunodepressora.

EPIDEMIOLOGIA

Distribuição

A doença de Chagas ocorre endemicamente na América – do México, ao norte, até a Argentina e o Chile, ao sul. Afeta aproximadamente 20 milhões de indivíduos, principalmente no Brasil, Argentina, Venezuela, Chile, Bolívia, Paraguai e Uruguai, onde de 1 a 10% da população rural suburbana é infectada. O inquérito nacional sorológico realizado em 1975 e 80 mostrou uma prevalência de 4,2% em áreas rurais no Brasil excetuando o estado de São Paulo, corrigida para 2,7% para a população geral do Brasil e elevando-se para 3,1% com a inclusão de São Paulo, acometendo cerca de 3.472.000 pessoas. Em 1995, estimava-se que a soroprevalência no Brasil era de 1,3% com 1.961.000 infectados. A transmissão vetorial por *Triatoma infestans* está controlada em dez dos 12 estados endêmicos, excetuando-se Goiás e Tocantins, conforme se pode observar na Fig. 30.1. O sucesso do controle vetorial é comprovado pelo baixo índice de triatomíneos intradomiciliares e redução drástica da taxa de crianças infectadas no período.

Uma análise da efetividade do Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas no Brasil estimou que foram prevenidas 5% das transmissões potenciais de infecção, 41% de mortes e 50% de incapacitação por doença de Chagas; considerando-se a triagem sorológica em bancos de sangue, a efetividade estimada foi de 81%. Quanto aos gastos médico-hospitalares, estimou-se uma redução de 64% bem como de 19% de gastos previdenciários.

Ciclo de Vida do Parasito

T. cruzi é um protozoário hemoflagelado (isto é, utiliza a hematina obtida da hemoglobina sangüínea para respiração aeróbica), que é transmitido por insetos hematófilos do gênero *Triatoma* (vetores) para um hospedeiro vertebrado.

São conhecidos dois ciclos, doméstico e silvestre, envolvendo, respectivamente, animais domésticos e silvestres. O triatomíneo injeta o parasita quando se alimenta do sangue do vertebrado. O protozoário se mantém no intes-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tino do inseto nos seis a 15 dias seguintes sob a forma de epimastigotas, que se multiplicam e migram para o intestino grosso ou reto, onde eventualmente evoluirão para a forma de tripomastigotas metacíclicos. Estes são então eliminados pelas fezes do inseto enquanto ele se alimenta de sangue na pele do hospedeiro vertebrado e penetram na pele com erosão ou com mucosas intactas. Apesar disso, a transmissão não ocorre necessariamente em qualquer refeição de sangue do inseto.

Dentro do hospedeiro vertebrado, os protozoários passam por uma multiplicação intracelular nos fagócitos mononucleares na forma de amastigotas, sendo então eliminados no sangue periférico como formas tripomastigotas, havendo parasitemia elevada na fase aguda, e baixa e persistente na fase crônica da doença.

Modos de Transmissão

Transmissão Vetorial

Triatomíneos do genero *Triatoma, Rhodnius e Panstrongilus* representam o vetor de maior importância na transmissão, ocorrendo a contaminação após a picada, com deposição de formas infectantes após o repasto sangüíneo e inoculação dessas formas metacíclicas após o ato de coçar no local da picada.

A transmissão vetorial representa a forma mais importante e comum de contaminação. O período de incubação varia de cinco a 22 dias.

Transmissão por Transfusão de Sangue

Transfusão de sangue é um importante meio de transmissão nos países endêmicos em decorrência da migração para centros urbanos, como no Brasil e em áreas não endêmicas nas quais imigrantes infectados podem se tornar doadores de sangue como nos EUA. A prevalência média de doadores com provas sorológicas positivas em bancos de sangue no Brasil foi referida como 0,6 a 0,7% nos anos de 2000 e 2001; no entanto, índices de até 5% ocorrem em Goiás, sendo que outros muito mais elevados (60%) têm sido registrados em outros países como a Bolívia.

A transmissão por via transfusional ocorre na ausência de triagem sorológica adequada dos doadores com duas técnicas de referência (ELISA e imunofluorescência). O período de incubação varia de dez a 117 dias.

Transmissão Congênita

Em relação à transmissão congênita, considera-se que, no Brasil, o risco de transmissão é de cerca de 1%, sendo variável de 0,5 a 4% ao ano, ocorrendo após o terceiro mês de gestação. Em países como a Bolívia e o Chile, essa forma de transmissão tem mais importância. Dados preliminares em pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) sugerem que essa taxa seja muito mais elevada em mães co-infectadas por HIV e *T. cruzi*.

Transmissão por Via Oral

Esta forma de transmissão tem grande importância na região Amazônica, onde surtos de contaminação oral, envolvendo açaí ou frutos de palmeira, têm sido descritos. São também conhecidos como prováveis veículos de transmissão oral bebidas ou alimentos contaminados por triatomíneos infectados ou excreção de glândula anal de gambás. A infecção por via oral com bebidas contaminadas artificialmente tem sido reproduzida em animais de laboratório. A transmissão do parasito durante a amamentação por ingestão de leite materno contendo formas infectantes ou de sangue de mãe infectadas através de fissuras mamilares é incomumente descrita.

Transmissão por Acidentes Perfurocortantes

Acidentes em laboratório com inoculação inadvertida de formas infectantes durante pesquisas experimentais ou mesmo em ambientes hospitalares por contaminação através do sangue de pacientes com elevada parasitemia apontam para a necessidade de práticas seguras para evitá-los e para o controle de infecção assintomática de todos os trabalhadores que lidam com essas formas.

Transmissão por Transplantes de Órgãos

Embora a transmissão da doença a partir de um doador infectado a um receptor não infectado represente uma via menos freqüente de contaminação, ela ocorre quando a triagem do doador não é realizada adequadamente por duas provas de elevada sensibilidade. Tem importância a transmissão por transplante de medula óssea ou rim ou outros órgãos sólidos.

Outras Vias de Transmissão

Vias alternativas de infecção por outros vetores que não os triatomíneos tais como contaminação com líquido menstrual têm sido objeto de discussão, porém sem estudos conclusivos a respeito.

PATOGENIA E PATOLOGIA

Após a introdução das formas infectantes, ocorre um período de incubação variável segundo a via de transmissão.

Após a infecção no hospedeiro vertebrado, o parasito é fagocitado pelo macrófago, multiplicando-se como amastigota até o rompimento da célula, seguido pela liberação de formas íntegras ou degeneradas de epi, tripo e amastigotas. Qualquer célula pode ser parasitada, com exceção dos eritrócitos, havendo disseminação para o sangue e para os tecidos.

Na Forma Aguda

A parasitemia por tripomastigotas é elevada e um infiltrado mononuclear é observado ao redor dos parasitos no miocárdio e nos plexos mioentéricos, assim como circundando fibras não parasitadas. Desnervação intensa também pode ocorrer. Deve-se lembrar que, na forma vetorial, estima-se um caso agudo aparente para aproximadamente 29 inaparentes, atribuindo-se importante papel ao hospedeiro para definir uma forma aguda aparente. A resposta inflamatória é devida à presença do parasito, sugerindo-se que, após a primeira semana, a amplificação da respos-

ta de hipersensibilidade tardia aos antígenos do parasito contribua para a manutenção do infiltrado inflamatório ao nível do miocárdio.

Na Forma Crônica

A parasitemia é baixa e persistente, encontrando-se os parasitos sob forma de amastigotas no tecidos, nos quais o infiltrado linfomononuclear é observado na fase crônica. Nesse estágio, os parasitos são escassos no miocárdio e nos plexos mioentéricos. Esta escassez de parasitos na presença de foco inflamatório em associação ao reconhecimento de epitopos comuns entre o parasito e fibra cardíaca ou nervosa sugere que a inflamação na forma crônica também se deva à reatividade cruzada entre tais epitopos. Tem-se, no entanto, demonstrado que antígenos de *T. cruzi* e mesmo do DNA do parasito estão presentes no foco inflamatório na cardiopatia chagásica crônica. Na doença humana é necessário estabelecer a relação quantitativa entre presença de DNA e foco inflamatório em áreas mais extensas, com e sem lesão, já que o DNA do parasito pode persistir nos tecidos.

Por outro lado, embora baixa, a parasitemia é persistente nessa forma, supondo-se que a multiplicação de amastigotas na fibra cardíaca facilite a liberação de antígenos, que se incorporarão novamente às células cardíacas, servindo de alvo às células citotóxicas. Dessa forma, a pesquisa de tratamento mais eficiente na forma crônica, capaz de eliminar formas amastigotas nos tecidos não é suficiente apenas para suprimir a parasitemia.

Estudos mais recentes sugerem que na forma crônica indeterminada predomina a secreção de citocinas do tipo TH2 e na forma cardíaca as de tipo TH1. A presença de maior número de células CD8 citotóxicas, com poucos macrófagos, expressão de fator de necrose tumoral e moléculas de classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade sugerem a participação de mecanismos citotóxicos destruindo a fibra cardíaca.

Ocorre fibrose no miocárdio e intensa desnervação neuronal no plexo mioentérico. Cardiomegalia, dilatação e hipertrofia das câmaras, aneurismas e tromboses apicais, insuficiência mitral e tricúspide podem também estar presentes. Dilatação do esôfago (megaesôfago) e/ou dilatação (megacolo) e alongamento (dolicolo) do colo, possivelmente como conseqüência de destruição neuronal, caracterizam a forma digestiva da doença.

QUADRO CLÍNICO

Fase Aguda

É chamada de forma aguda quando clinicamente aparente, apenas um em cada 30 pacientes que apresentam a doença crônica tiveram sinais clínicos da forma aguda. O período de incubação da doença é de cinco a 22 dias (mais freqüentemente de seis a dez dias) depois da picada do triatomíneo ou de dez a 117 dias (mais comumente de dez a 20 dias) depois da transfusão do sangue infectado. A parasitemia dura de um a três meses. A fase aguda pode passar desapercebida; na maior parte dos pacientes, com desaparecimento dos sintomas após quatro a 12 semanas. A doença pode ser grave em função do comprometimento miocárdico, encefálico ou sistêmico em neonatos, lactentes e em pacientes idosos ou imunodeprimidos, sendo responsável por 5 a 10% de letalidade particularmente nos extremos de idade. Em imunodeprimidos, a letalidade pode atingir 100% na ausência de tratamento precoce.

Lesões da Porta de Entrada

São detectadas em 50% dos pacientes infectados por vetores. Elas compreendem chagomas de inoculação, o sinal de Romaña (um edema bipalpebral indolor, unilateral de cor róseo-violáceo, acompanhado de hiperemia e congestão conjuntival, como se vê na Fig. 30.2) e aumento de linfonodos satélites. Na transmissão por via transfusional e por via oral, faltam os sinais da porta de entrada.

Hepato e Esplenomegalia, Febre e Exantema Cutâneo

Ocorrem freqüentemente. O exantema pode ser máculo-papular, vesicular retequial, purpúrico podendo simular quaisquer outros exantemas.

Edema Não-inflamatório

Característica comum na doença aguda. Pode ser restrito à face ou generalizado. Nesse estágio o edema não tem relação com a insuficiência cardíaca.

Miocardite

Taquicardia sinusal e sopro mitral sistólico, com ou sem cardiomegalia, podem estar presentes em pacientes com miocardite. O eletrocardiograma de repouso mostra alterações primárias na repolarização ventricular, complexos QRS de baixa voltagem, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e arritmias.

Meningoencefalite

Pode estar presente, podendo o parasito ser encontrado no liquor, com hiperproteinorraquia e celularidade predominantemente linfomononuclear.

Gravidez

A infecção pode causar aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer. Neonatos com infecção congênita podem ter acometimento cardíaco, aumento do sistema fagocitário mononuclear (gânglios, fígado e baço e do SNC) e icterícia.

Fase Crônica

Com a diminuição da elevada parasitemia da fase aguda, permanece baixa parasitemia persistente, característica da fase crônica, que pode se apresentar sem sintomas ou sinais clínico-laboratoriais pelo resto da vida (forma indeterminada) ou evoluir com comprometimento cardíaco (forma cardíaca, com sinais de comprometimento cardíaco) ou digestivo (sinais de comprometimento digestivo), em função da presença do parasito e da interação com o

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

hospedeiro nos tecidos, resultando em infiltrado inflamatório e lesão da fibra cardíaca ou desnervação neuronal com conseqüente dilatação do tubo digestivo nos seus diversos níveis.

Forma Indeterminada

A forma indeterminada da doença de Chagas representa, em geral, o período inicial da fase crônica da doença, podendo, no entanto, permanecer pelo resto da vida, acometendo aproximadamente 40% dos indivíduos infectados no Brasil e 20% na Argentina e Chile, 20 a 30 anos após a contaminação.

O paciente é assintomático, normal ao exame físico, tem um ECG de repouso sem alterações e radiografias de coração e esôfago normais. Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes nas regiões endêmicas apresentam a forma indeterminada da doença. Investigações com técnicas mais sensíveis, eletrocardiografia dinâmica, ecocardiograma e vetocardiograma, estudos com radioisótopos e histopatológicos detectam alterações em 30 a 60% dos pacientes, porém geralmente sem a gravidade das anormalidades encontradas na forma cardíaca mais avançada.

Forma Cardíaca

Ocorre em 30 a 40% dos pacientes com tripanossomíase crônica nas regiões endêmicas do Brasil sendo a forma mais comum em adultos jovens, geralmente homens com idade superior aos 25 anos. Dispnéia, palpitação e dor no peito são os sinais e sintomas mais presentes. Arritmias, insuficiência cardíaca e episódios de tromboembolismo podem ocorrer. Palpitações isoladas ou associadas à tonturas, decorrentes de distúrbios importantes de condução, como, por exemplo, a síndrome de Stokes-Adams, com síncope por baixo débito, com indicação de marca-passo, também foram registradas. Pacientes oligossintomáticos aparecem em freqüência variável, sendo comumente encontrados entre candidatos a doadores de sangue, tendo o diagnóstico confirmado pelos exames eletrocardiográfico e sorológico.

O ECG mostra alterações na condução no ritmo, na morfologia, variando de alterações pouco significativas juntamente às relacionadas a um pior prognóstico (arritmias ventriculares polifocais freqüentes, taquicardia ventricular paroxística, padrões de fibrose, entre outras).

Estudando-se grupos de pessoas com provas sorológicas positivas e negativas para doença de Chagas em regiões endêmicas, as seguintes alterações eletrocardiográficas foram consideradas sugestivas de doença de Chagas.

Alterações de Ritmo

- Bradicardia sinusal (menor de 50 batimentos por minuto)
- Taquicardia sinusal
- Extra-sístoles ventriculares polifocais
- Fibrilação e *flutter* atrial
- Alteração de condução
- Bloqueio completo de ramo direito
- Bloqueio da divisão ântero-superior
- BAV 2º grau
- BAV total
- Alterações morfológicas
- Alterações da onda T e do QRS sem hipertrofia venticular por outras afecções cardíacas
- Padrões de fibrose

O exame de eletrocardiografia dinâmica tem valor para avaliação de arritmias, sendo mais sensível que o eletrocardiograma de repouso.

Insuficiência cardíaca ocorre por falência do miocárdio, podendo haver também pericardite. A evolução pode ser insidiosa ou rápida para a morte. O coração pode ou não estar aumentado. O estudo radiológico de área cardíaca pode mostrar o seu aumento (Fig. 30.3) e o ecocardiograma mostra uma hipomotilidade de todo o coração ou da região apical e os trombos podem ser vistos na superfície do endocárdio, podendo originar êmbolos no coração e em outros órgãos.

Forma Gastrintestinal

Disfagia ou dificuldade de deglutição progressiva a sólidos e depois a líquidos, dor retroesternal causada pela esofagite de refluxo, regurgitação, hipersalivação e hipertrofia da glândula parótida são ocorrências normais em pacientes com megaesôfago. Nas formas mais graves ocorre subnutrição e caquexia com complicação de broncoaspiração; a pneumonia pode ser responsável por graves dificuldades. Alongamento (dolico) e dilatação de vísceras ocas (mega) do estômago, intestino delgado ou grosso podem estar presentes, sendo mais freqüentes no esôfago e colo. Pacientes com megacolo sofrem de obstipação maior de 6 dias, chegando a meses no fecaloma. A torsão do colo sobre a sua própria raiz provoca um quadro de abdome agudo conhecido por volvo.

Forma Neurológica

Apesar de alterações no EEG terem sido descritas na doença de Chagas crônica, há controvérsias entre os clínicos sobre a existência de uma forma neurológica da doença.

DOENÇA DE CHAGAS EM IMUNODEPRIMIDOS

Pode ocorrer associadamente a: a. infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV); b. doenças hematológicas, particularmente leucemias e linfomas; c. receptores de transplante de órgãos de pacientes chagásicos; d. pacientes com doença de Chagas crônica submetidos a transplante de coração.

A doença manifesta-se de forma grave como encefalite e miocardite agudas em função da deficiência de imunidade celular, em pacientes com AIDS associado a baixos níveis de CD4.

Essa reativação tem como características:

- detecção do parasito no sangue ou fluido cefalorraquidiano (LCR) por exame direto ou por meio de tratamento com acridina orange;

- achados histopatológicos similares aos encontrados na doença de Chagas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Clínico-Epidemiológico

Paralelamente à suspeita clínico-epidemiológica de sinais e sintomas das diferentes formas clínicas, bem como dos antecedentes epidemiológicos, tem importância o leucograma com linfocitose e atipia na forma aguda, presença de pleocitose no liquor. Quanto aos exames complementares na forma cardíaca, o eletrocardiograma de repouso mostra as alterações de ritmo, condução e morfologia e a eletrocardiografia dinâmica é mais sensível para a detecção de alterações de ritmo. O estudo radiológico de tórax pode mostrar cardiomegalia e possível congestão pulmonar, e o ecocardiograma dá mais informações sobre o interior das câmaras cardíacas e aspectos funcionais das funções ventriculares e auriculares, bem como sobre a presença de áreas com hipomotilidade. O estudo radiológico do trato digestivo complementa as informações sobre a morfologia e a função dos diversos órgãos e a endoscopia digestiva alta e colonoscopia/retossigmoidoscopia dão informações sobre a mucosa digestiva e outras possíveis alterações presentes.

São ainda fundamentais para o diagnóstico da forma aguda um método parasitológico direto e para o diagnóstico da forma crônica uma técnica sorológica de elevada sensibilidade.

Diagnóstico Parasitológico

Pesquisa Direta do Parasito no Sangue Periférico ou Líquidos Estéreis

Pesquisa direta do parasito no sangue periférico (creme leucocitário ou método de Strout) ou líquidos estéreis (liquor, pericárdio), com elevada sensibilidade na fase aguda e ausência de parasitos na fase crônica (Fig. 30.4 e Tabela 30.1.) É o método de eleição para o diagnóstico da fase aguda incluindo a doença congênita.

A aplicação da técnica de QBC (*quantitative buffy coat*), inicialmente descrita na malária, mostrou ser altamente sensível na doença de Chagas aguda para identificação dos parasitos corados por acridina orange (Fig. 30.4), sendo negativo na fase crônica.

A identificação de parasitos por gota espessa ou por coloração dos leucócitos em esfregaço (Giemsa – Fig. 30.4) não é realizada com segurança por pessoas sem experiência pela presença de restos de elementos celulares e corantes que dão margem à confusão no exame direto.

Pesquisa Indireta do Parasito no Sangue Periférico

Xenodiagnóstico in vivo *e* in vitro*:* o xenodiagnóstico *in vivo*, também chamado de xenodiagnóstico natural, é realizado com 20 a 40 ninfas de terceiro estágio de *Triatoma infestans* ou de primeiro estágio de *Dipetalogaster maximus*, criadas em laboratório e deixadas em jejum antes de serem aplicadas, dentro de caixas, sobre a pele dos pacientes durante 30 minutos. No sangue ingerido, caso o parasito esteja presente, se multiplicará no interior do tubo digestivo do inseto e será eliminado pelos excretas que são observados por leitura microscópica aos 30, 60 e 90 dias, quer individualmente quer juntando-se as excreções do conjunto de ninfas. A leitura individual tem permitido observar a percentagem de ninfas infectadas, variável particularmente útil na detecção da reativação da doença de Chagas em imunodeprimidos por ser mais elevada nesta condição em comparação à encontrada em pacientes crônicos.

Xenodiagnóstico in vitro *ou artificial:* realizado por meio da coleta de 10 mL de sangue do paciente em seringa heparinizada, oferecida através de uma membrana (Magipack) ao mesmo número de ninfas do xenodiagnóstico natural em ótimas condições para a alimentação, mantendo-se a temperatura do sangue coletado similar à do corpo humano. De acordo com nossos estudos, a sensibilidade alcan-

Tabela 30.1
Diagnóstico de Laboratório na Doença de Chagas segundo a Forma Clínica

Forma Clínica	*Aguda*	*Crônica*
Parasitemia		
Exame direto	++++	- - - - -
Exames indiretos (xeno, hemocultura)	+++	+ ou –
PCR	++++	++ ou –
Anticorpos Específicos (ELISA < IF*)		
IgM	+++++	———
IgG	+, após IgM	++++
Imunoblot	anti-SAPA** +	anti-160 Kda +
Antígeno		
Urina	+++	+ ou –

**IF = reação de imunofluorescência indireta.*
***SAPA* = shed acute phase antigen.
Imunoblot, PCR e antigenúria = não disponíveis na rotina.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

çada com o exame artificial é levemente inferior ao natural, porém na literatura vários autores encontram resultados similares ou até superiores no exame artificial. A principal vantagem desse exame é evitar a exposição do paciente à picada e aos antígenos inoculados pelo inseto, não havendo riscos de reações adversas aos antígenos do vetores após exames sucessivos, além de soluções de continuidade facilitadoras de infecções em pacientes imunodeprimidos.

O exame do xenodiagnóstico é muito sensível na fase aguda (100%) e tem baixa sensibilidade na fase crônica (30 a 50%), porém em um caso individual de paciente com antecedentes pregressos epidemiológicos de doença de Chagas não permite excluir um caso agudo de um caso crônico. Por isso, na fase aguda, o exame parasitológico indicado é o exame direto, negativo na fase crônica.

Hemocultura: realizada com 10 a 30 mL de sangue em meio de LIT, no qual os parasitos crescem durante 30, 60, 90 e 120 dias, sendo a leitura realizada por microscopia em amostras do sangue nestes períodos.

Resultados de elevada sensibilidade na fase aguda e de 30 a 60% de positividade na forma crônica.

Diagnóstico Molecular

PCR

Mais recentemente, as reações de PCR com iniciadores que amplificam o DNA do cinetoplasto ou DNA genômico têm sido usadas para o diagnóstico de doença de Chagas aguda e crônica, sendo a sensibilidade ótima na fase aguda e variável de 45 a 100% na forma crônica. A reação de amplificação da polimerase em cadeia tem como vantagem fornecer resultados mais rápidos que os exames indiretos, porém devem ser considerados os riscos inerentes à elevada sensibilidade de alguns oligonucleotídeos iniciadores, propiciando contaminação e, conseqüentemente, resultados falso-positivos. Pelas dificuldades inerentes a essa técnica tais como necessidade de infra-estrutura adequada e risco de contaminação, sua aplicação tem lugar particularmente no diagnóstico da doença congênita, de pacientes com provas sorológicas duvidosas e no controle de tratamento na forma crônica da doença.

Provas Sorológicas

São provas de referência o imunoensaio (ELISA), a reação de imunofluorescência indireta e a hemaglutinação indireta, com elevadas positividades nas fases aguda e crônica.

A prova ELISA com antígeno de epimastigotas (extrato alcalino) tem sido empregada como padrão ouro. Na fase aguda, anticorpos IgM específicos aparecem mais precocemente que anticorpos IgG tanto por ELISA como por imunofluorescência indireta. Deve-se estar atento à presença do fator reumatóide com conseqüentes resultados falso-positivos à pesquisa de IgM, devendo ser absorvido antes de se processar a reação.

Na fase crônica, a pesquisa de anticorpos constitui o método de escolha para o diagnóstico.

Em função da possibilidade de reatividade cruzada com outros tripanossomatídeos, outras provas sorológicas com técnicas mais sensíveis (imunoblot com antígeno de secreção e excreção de formas tripomastigotas e reação de quimioluminescência com mucina de formas tripomastigotas) têm sido propostas na fase aguda, a prova de imunoblot permite a detecção de anticorpos IgM antifrações antigênicas de alto peso molecular (anti-SAPA, *shed acute phase antigen*), sendo útil também na forma crônica por detectar anticorpos IgG antifração de 160 Kda.

Pesquisa de Antigenúria

Técnica descrita como alternativa para o diagnóstico da forma congênita na qual a pesquisa de anticorpos específicos não apresenta a sensibilidade desejável, havendo dificuldades para o processamento de técnicas parasitológicas indiretas em curto espaço de tempo. Tem-se observado a positividade de antígeno específico do parasito na urina em 60% dos casos crônicos e em mais de 90% dos casos agudos. Não é rotineiramente executada, sendo mais recentemente utilizada a PCR para diagnóstico da doença congênita.

Diagnóstico Diferencial

Na fase aguda, o sinal de Romaña deve ser diferenciado das picadas do inseto. Na ausência de uma porta de entrada visível, outras síndromes mononucleose-símile ou outras causas de miocardite e de meningoencefalite devem ser excluídas.

O diagnóstico diferencial de cardiomiopatia crônica deve incluir doenças isquêmicas e hipertensivas, outras cardiomiopatias e derrame pericárdico. Em pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana, o diagnóstico diferencial de meningoencefalite deve incluir neurotoxoplasmose, linfoma, tuberculose e micoses do sistema nervoso central.

Tratamento

O tratamento sintomático da insuficiência cardíaca deve ser realizado com sintomáticos, diuréticos, sendo por vezes indicados os cardiotônicos em doses baixas. Amiodarona e outros antiarrítmicos podem ser utilizados, porém nas formas graves de arritmia a resposta não é satisfatória.

Refluxo esofágico deve ser tratado com orientação sobre postura e dieta. Educação intestinal, dieta e supositórios podem ajudar o paciente com obstipação.

Tratamento Cirúrgico

Técnicas não-invasivas (dilatação do segmento inferior) ou ressecção cirúrgica são indicadas para correção do megaesôfago, particularmente em graus avançados. O tratamento cirúrgico do megacolo é indicado para as formas mais graves (casos avançados) e presença de volvo.

Tratamento Específico

Tem indicação absoluta nas formas agudas, incluindo a doença congênita, e na reativação da parasitose. Também

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

indicado na forma crônica precoce (infecção há menos de cinco anos ou em indivíduos menores de dez a 14 anos) pela referência de resultados similares aos da fase aguda e menor incidência de eventos adversos que na forma crônica. O tratamento na forma crônica é realizado em caráter experimental, sob controle médico, em função dos eventos adversos descritos a seguir que podem ocorrer em 30 a 70% dos casos. Considerado o papel do parasito na gênese das lesões da fase aguda e crônica e sua presença nos tecidos na forma crônica, é importante sua eliminação. No entanto, é fundamental o avanço no encontro de drogas menos tóxicas, que possam atuar com eficácia nos tecidos. É bem conhecida a ação supressiva das drogas descritas a seguir sobre o parasito circulante, sendo possível que a falta de uma maior ação tecidual explique a menor eficácia na forma crônica.

Nifurtimox: indicado na dose de 8 a 10 mg/kg de peso/dia para adultos e 15 mg/kg de peso/dia para crianças. Efeitos colaterais como náusea, anorexia, vômitos, perda de peso, insônia, polineuropatia, psicose, alergia cutânea e leucopenia são comuns.

Benzonidazol: na dose de 5 a 7 mg/kg/dia em adultos e de 5 a 10 mg/kg/dia para crianças, ministrado em duas doses durante 60 dias, é a medicação mais utilizada no Brasil, com resultados superiores ao nifurtimox. Pode causar os seguintes efeitos colaterais: náusea, vômitos, exantema maculopapular ou purpúrico, eritema polimorfo, polineuropatia, agranulocitose.

A eficácia do nifurtimox foi confirmada na Argentina, no Chile e no sul do Brasil. O benzonidazol foi eficaz na fase aguda no Brasil e em outros países, com 60 a 90% de cura em pacientes (65% no Brasil). Deve ser prescrito na reativação da doença de Chagas (7 a 10 mg/kg/dia) por mais de 60 dias. É possível que pacientes portadores de AIDS com encefalite ou miocardite aguda necessitem de manutenção com benzonidazol intermitentemente; depois do tratamento inicial por 60 dias visa ao controle da reativação da parasitemia. Na doença crônica, a negativação das provas sorológicas ocorre em torno de 20% dos casos, não apresentando segurança quanto à cura em função da menor sensibilidade de técnicas parasitológicas. Uma das dificuldades reside na falta de critérios mais adequados para o controle da cura na fase crônica. As provas sorológicas permanecem positivas e o parasito pode não ser detectável antes do tratamento em função da baixa sensibilidade das provas parasitológicas.

A PCR, por sua elevada sensibilidade, pode ser uma opção no controle pós-terapêutico. Pacientes sob tratamento devem ter hemogramas completos repetidos a cada duas semanas. Se houver agranulocitose, ela pode ser revertida por descontinuidade imediata da droga.

Prognóstico

O prognóstico de um paciente com a forma aguda da doença depende da idade e da gravidade. A letalidade é alta na doença congênita, em pacientes imunodeprimidos, lactentes e idosos.

Quanto à doença crônica, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares e atriais graves indicam um mau prognóstico na forma cardíaca crônica. São indicadores de mau prognóstico: fração de ejeção de VE < 50%, extrassistolia ventricular polifocal, bloqueio AV total, padrões de fibrose, taquicardia ventricular paroxística. Nesta forma, o óbito pode advir da insuficiência cardíaca ou de acidentes tromboembólicos ou por morte súbita por taquiarritmia cardíaca, taquicardia ventricular paroxística com fibrilação ventricular ou por causa ainda não definida.

Na forma crônica digestiva, a morte pode decorrer de desnutrição grave ou broncoaspiração e complicações subseqüentes nos pacientes com megaesôfago ou de obstrução intestinal aguda ou complicações nos pacientes com megacolo.

Prevenção

O principal método de prevenção é o controle do vetor. Isso foi alcançado em algumas áreas através de dedetização periódica do interior das casas com inseticidas residuais tais como hexacloreto de benzeno (BHC) ou com o piretróide sintético menos tóxico (deltametrina ou cipermetrina).

Outras medidas de prevenção válidas são projetos de educação sanitária e manutenção da casa.

Medidas essenciais para prevenção da transmissão da doença por transfusão são:

- Triagem sorológica de doadores de sangue usando no mínimo dois ensaios, incluindo a reação de imunofluorescência indireta ou ELISA.
- Tratamento do sangue para transfusão com violeta genciana (0,25 g/1.000 mL de sangue a 4ºC por 24 horas).

Em caso de acidentes perfurocortantes com material biológico com parasitemia elevada, recomenda-se o uso de benzonidazol 5 a 7 mg/kg/dia por dez dias, dividido de 8/8 ou 12/12 horas. O tratamento por 30 dias também é indicado por ocasião de acidentes de laboratório com elevadas quantidades do parasito, após descrição de falha de profilaxia com o emprego de medicamento específico por dez dias.

BIBLIOGRAFIA

1. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil. PNUD/FNS. 1996.
2. Almeida IC, Covas DT, Soussumi LM, Travassos LR. A highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of active Trypanosoma cruzi infection. Transfusion 1997; 37:850-857.
3. Borges-Pereira J, Junqueira AC, Santos LC, de Castro JA, Araújo IB & Coura JC. Xenodiagnóstico na doença de Chagas crônica: Sensibilidade de *Panstrongylus megistus* e *Triatoma infestans*. Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29:341-47.
4. Britto C., Cardoso, MA, Vanni CM, Hasslocher-Moreno, A, Xavier SS, Oeleman W, Santoro M, Pirmez C, Morel CM, Wincker P. Polymerase chain reaction detection of Trypanosoma cruzi in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. Parasitology 1995; 110:241-47.
5. Camargo ME & Takeda GKF. Diagnóstico de laboratório. In Brener Z. & Andrade Z. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 1ª ed. Guanabara Koogan SA, Rio de janeiro 1979; p. 165-98.
6. Chiari E, Dias JCP, Lana M, Chiari CA. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas' disease. Rev Soc Bras Med Trop 1989; 22: 19-23.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

7. Luz MP, Coutinho MG, Cançado JR, Krettli AU. Hemocultura: Técnica sensível na detecção de *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1994; 27:134-8.
8. Moraes-Souza H. Chagas infection transmission control: Situation of transfusional transfusion in Brazil and other countries of Latin America. Mem Inst. Oswaldo Cruz 1999; 94: supl.1; 419-23.
9. Moser DR, Kirchhoff LV, Donelson JE. Detection of Trypanosoma cruzi by DNA amplification using the polimerase chain reaction. J Clin Microbiol 1989; 27:1.477-82.
10. Pinto Dias JC. Epidemiologia in Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M. 2ª ed. Guanabara Koogan, p. 48-74, 2000.
11. Portela Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. Rev Saúde Pública 2002, 37:107-115.
12. Russomando G, Figueredo A, Almiron M, Sakamoto M, Morita K. Polimerase chain reaction-based detection of Trypanosoma cruzi DNA in serum. J Clin Microbiol 1992; 302:864-8.
13. Santos AH, Silva IG, Rassi A. Estudo comparativo entre o xenodiagnóstico natural e artificial, em chagásicos crônicos. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28:367-73.
14. Sartori AMC, Eluf Neto J, Nunes EV, Braz LMA, Caiaffa-Filho H, Oliveira OC, Amato Neto V, Shikanai-Yasuda MA. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency vírus (HIV)-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002, 19:872-875.
15. Silveira AC & Vinhaes MC. Elimination of vector-borne transmission on Chagas disease. Mem Inst. Oswaldo Cruz 1999; 94:supl. 1;405-11.
16. Umezawa ES, Shikanai-Yasuda MA, Stolf AM. Changes in isotype composition and antigen recognition of anti-Trypanosoma cruzi antibodies from acute to chronic Chagas disease. J Clin Lab Analysis 1996; 10:407-413.
17. Wincker P. et al. PCR-based diagnosis for Chagas' Disease in Bolivia children living in an active transmission area: Comparison with conventional serological and parasitological diagnosis. Parasitology 1996; 114: 367-73.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

31 Filariose Bancroftiana

Gerusa Dreyer
Joaquim Norões

INTRODUÇÃO

O entendimento da patogenia da filariose bancroftiana mudou consideravelmente ao longo dos últimos 10 anos, trazendo como conseqüência novas possibilidades de melhora para os portadores das formas crônicas dessa infecção. O reconhecimento de ser a filariose bancroftiana uma doença multifatorial e o seu substrato anatomopatológico uma linfangiectasia não obstrutiva permitiu que os profissionais de saúde chegassem mais perto do paciente, com esperanças concretas de que a evolução para as formas crônicas desfigurantes pode ser adiada e até mesmo prevenida. A intenção do presente capítulo é trazer, de uma forma prática, as condutas utilizadas na rotina diagnóstica e de tratamento dos pacientes referidos ao pediatra, clínico geral, infectologista, dermatologista, angiologista e urologista, apresentando as diversas formas clínicas direta ou indiretamente relacionadas à infecção filarial presente ou passada. Sempre que for pertinente, os métodos de investigação da infecção ou da doença serão ressaltados, assim como as condutas clínicas, de modo a conduzir o paciente de forma mais eficaz, contribuindo para a melhoria de sua qualidade de vida em um menor espaço de tempo. O embasamento para a confecção do presente capítulo foi obtido de estudos nos quais diferentes aspectos da doença foram abordados, incluindo a ultra-sonografia no armamentário diagnóstico e propedêutico da infecção e da doença, materiais didáticos de auto-ajuda para o paciente, manuais para os profissionais de saúde e vídeos educativos. Assim, para um maior aprofundamento sobre as bases da classificação das formas clínicas e seus mecanismos aqui citados, deve-se buscá-los na bibliografia citada ao final do capítulo.

GENERALIDADES

A filariose bancroftiana, doença exclusiva do homem também conhecida por elefantíase (Fig. 33.1), é causada por um nematódeo intravascular, a *Wuchereria bancrofti*, que é transmitida por um mosquito que, na maioria das regiões do mundo, é o *Culex quinquefasciatus*, conhecido nas áreas endêmicas do Brasil como muriçoca e carapanã.

A bancroftose afeta pelo menos cerca de 100 milhões de pessoas, distribuídas em 80 países dos diferentes continentes. A doença de Bancroft, através das suas seqüelas crônicas, é um duro encargo social e econômico inerente aos trópicos e subtrópicos da Ásia, África, Pacífico Ocidental e certas regiões das Américas. Embora a distribuição da doença seja global, ela não é uniforme, e aproximadamente um terço dos indivíduos infectados reside na Índia, outro terço na África e o menor número restante se encontra, predominantemente, na região ocidental do Pacífico e no sudeste da Ásia. As Américas representam apenas 0,3% da prevalência global, com o Haiti tendo o maior número de casos, seguido da República Dominicana e, em terceiro lugar, o Brasil com focos de transmissão ativa no Grande Recife, em Pernambuco, e na cidade de Maceió, em Alagoas. O Belém do Pará, que na década de 1960 era a área de maior prevalência no Brasil, hoje é considerado um foco sob controle, onde a transmissão foi interrompida.

O desenvolvimento de metodologias de diagnóstico individual e de tratamento em massa tem proporcionado novos horizontes, no sentido de eliminar globalmente a *W. bancrofti*. Em 1993, a Força Tarefa para Erradicação de Doenças elegeu a filariose linfática como uma das seis doenças potencialmente eliminávels. Em maio de 1997, a Assembléia Mundial de Saúde consolidou essa resolução, anunciando a eliminação global da filariose como um problema de saúde pública. Em julho de 1997, em Townsville,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Queensland, Austrália, representantes da OMS, de seus centros colaboradores, ministérios de saúde, organizações não-governamentais, academias científicas e indústrias estabeleceram que o controle da filariose seria baseado em dois grandes pilares: a interrupção da transmissão e o controle da morbidade, cujas bases científicas para a nova metodologia do tratamento nos seus diversos níveis foram revistas recentemente por Dreyer & Dreyer.

As manifestações clínicas da filariose podem ser derivadas tanto dos vermes adultos quanto das microfilárias. Enquanto os vermes adultos causam lesão, primariamente, no vaso linfático, as microfilárias são imputadas como responsáveis pela produção de manifestações extralinfáticas. Na dependência do sexo e da idade dos indivíduos infectados, os parasitos adultos têm sítios de localizações diferentes. Assim, na pré-puberdade, o local de predileção são os linfonodos mais periféricos. Nessa idade, os vermes adultos podem ser encontrados em qualquer cadeia de drenagem, desde a submandibular, as axilares e até as cadeias inguinais. Assim, em área endêmica nesse grupo etário, é importante colocar a filariose como diagnóstico diferencial de adenopatia isolada, recorrente ou não. Já na população adulta, masculina e feminina, esse estágio do parasito pode, apenas eventualmente, ser encontrado em linfonodos. Nos indivíduos do sexo feminino, em idade pós-púbere, a localização mais freqüente dos vermes adultos é em linfáticos periféricos que drenam os linfonodos crurais, inguinais, epitrocleanos e mamários, não parecendo haver predileção desses sítios entre si. Nos indivíduos do sexo masculino em idade adulta, a grande maioria dos parasitos se localiza em linfáticos que drenam o conteúdo escrotal, promovendo o aparecimento de linfangiectasias clínicas ou apenas subclínicas. Tanto os vermes *per se*, como as complicações decorrentes da dilatação dos linfáticos intra-escrotais podem determinar o acúmulo de líquido na cavidade serosa, dando lugar à forma clínica mais comum da bancroftose, a hidrocele testicular. Nos adultos, existe uma outra forma clínica crônica, a quilúria, comum aos dois sexos. O aspecto leitoso da urina é dado pelo rico conteúdo linfático de quilomícrons, resultantes da absorção de gordura intestinal, e pelo conseqüente refluxo para os vasos que drenam e se rompem para dentro do sistema excretor do aparelho urinário.

Assim, a localização do vaso linfático dilatado, roto ou íntegro, influencia no tipo de forma clínica que o paciente poderá desenvolver. Quando o vaso linfático em questão drena a pele, o paciente está sob o risco de desenvolver linfedema, pela possibilidade de estar mais suscetível a infecções bacterianas secundárias causadas pela disfunção linfática produzida pela linfangiectasia. Por outro lado, quando a linfangiectasia compromete linfáticos de drenagem de segmentos internos do corpo onde normalmente não existem bactérias, como ocorre com o conteúdo escrotal e com o trato urinário, a ruptura do vaso determina o aparecimento de síndromes de fistulização como a quilúria e a quilocele, já citadas anteriormente. Diferentemente das manifestações crônicas descritas, a linfangite e a adenite filarial aguda decorrem e sucedem, imediatamente, a morte da filária adulta. Os detalhes desses processos estão descritos no item de tratamento antifilarial.

Recentemente foi definido que na grande maioria dos pacientes encontrados em área endêmica, o que predispõe ao linfedema crônico e à sua evolução para a elefantíase é a recorrência dos episódios infecciosos agudos da pele causados por bactérias (Fig. 33.2) e não a reação inflamatória decorrente da morte da filária adulta, por ação de droga antifilarial ou por indução de reações imunológicas. Ao que tudo indica, a presença de lesões interdigitais (Fig. 33.3) que agem como porta de entrada, parece determinar uma maior predisposição a infecções bacterianas. Vale salientar, novamente, que a linfangiectasia – determinada pela *W. bancrofti* – isoladamente não leva ao edema crônico. Para que este ocorra, é necessária a presença de co-fatores que, somados ao dano linfático induzido pelo parasito, estabelecem em conjunto as condições que levam à progressão do linfedema e, conseqüentemente, à sua cronicidade. Compreendendo o processo dessa maneira, fica fácil entender que as medidas gerais que visam a evitar os episódios agudos bacterianos passam a ser a primeira linha na conduta clínica referida para esses pacientes.

DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Pesquisa de Microfilária Circulante

O diagnóstico parasitológico clássico é feito pela pesquisa da microfilária (Mf) em sangue periférico. A forma mais difundida é a gota-espessa, mensurada ou não, preferida para inquéritos hemoscópicos e para a triagem individual, especialmente para o indivíduo adulto jovem do sexo masculino. Tem boa sensibilidade em casos de elevada parasitemia, mas essa é menor quando os níveis de microfilaremia se encontram abaixo de 30 Mf/mL de sangue. Já as técnicas que pesquisam a presença da microfilária em volumes maiores de sangue venoso periférico corrigem essa falha na sensibilidade demonstrada na gota-espessa. A técnica de filtração de sangue em membrana de policarbonato é usada na rotina dos centros de pesquisa e é considerada o *gold test* para a identificação e a quantificação da microfilaremia. Qualquer que seja a metodologia empregada, a pesquisa ou a avaliação da densidade de microfilaremia deve ser feita obedecendo-se ao critério da periodicidade do aparecimento do embrião em sangue periférico. No caso das áreas endêmicas no Brasil, as Mf são de periodicidade noturna, com o horário de pico ocorrendo entre 23:00 e 01:00h da manhã.

Pesquisa de Vermes Adultos

Vermes adultos degenerados, calcificados ou aparentemente intactos podem ser encontrados em material de biópsia. Normalmente, a adenectomia como método de diagnóstico de doença filarial não deve constituir uma rotina para a pesquisa do parasito, apesar de ter espaço no diagnóstico diferencial em relação a outras adenopatias de prognóstico mais reservado. Por outro lado, a persistência da suspeita de filariose, a falta e a necessidade da sua comprovação clínico-laboratorial levam à indicação da biópsia de nódulos em vasos linfáticos encontrados no exame físico, quando localizados no conteúdo escrotal.

Recentemente, a ultra-sonografia mostrou-se eficaz na identificação e na localização desses vermes em segmentos de vasos linfáticos dilatados da região escrotal. Através do ultra-som, com sonda de 7,5 MHz, pôde-se detectar os

parasitos (Fig. 33.4) graças aos seus movimentos ativos e contínuos, denominados "sinal da dança da filária (SDF)". O SDF pode ser visto com sonda de 7,5 MHz ou de maior resolução, quando o calibre do vaso linfático é superior a 1 mm de diâmetro. Em vasos de diâmetros maiores, as filárias adultas podem ser identificadas até com sonda de 3,5 MHz. A ultra-sonografia mostrou também ser útil na visualização desse estágio do parasito em outras localizações, como nos linfáticos superficiais da mama feminina, dos membros superiores e inferiores e em linfonodos.

Até o momento, dois anticorpos monoclonais (AcMo) foram obtidos e são usados nos testes do "Og4C3" (sangue venoso e a técnica de ELISA) e do "ICT card" (sangue capilar e a técnica imunocromatográfica em cartão). Os AcMo reconhecem produtos excretórios e secretórios de vermes adultos de *W. bancrofti*, devendo-se, *a priori*, interpretar o teste positivo como resultado da presença da filária adulta, independentemente do *status* de microfilaremia do paciente. Esses dois testes podem ser feitos durante o dia. Têm boa sensibilidade, permitindo a identificação de todos os pacientes com densidade de microfilária a partir de 1 a 5 Mf/mL de sangue, na maioria dos pacientes portadores de densidades ultrabaixas e de, pelo menos, 50% dos amicrofilarêmicos portadores de vermes adultos (Gerusa Dreyer, comunicação pessoal). Apesar de serem importados, esses testes já estão disponíveis comercialmente. Pela simplicidade, o teste do ICT parece bastante promissor para ser utilizado em larga escala nas áreas endêmicas. No entanto, estudos complementares sobre a especificidade dos testes devem ser encorajados, principalmente por já se ter relatado a existência de reação cruzada com a dracunculíase.

TRATAMENTO ANTIFILARIAL

O tratamento antifilarial está indicado em todos os indivíduos com evidências de infecção ativa (vermes adultos e/ou microfilárias), independentemente de apresentarem ou não qualquer manifestação clínica relacionada, direta ou indiretamente, à bancroftose. Duas drogas estão registradas para o uso em filariose linfática: a dietilcarbamazina (DEC*), com efeito micro e macrofilaricida, e a ivermectina (IV)**, com um efeito somente microfilaricida. No entanto, pela sua potente ação sobre as microfilárias, a ivermectina é a droga mais promissora para a interrupção da transmissão nos programas de tratamento em massa. Para o tratamento individual da bancroftose nas áreas onde não existe a co-infecção pela *Onchocerca volvulus* ou pela *Loa loa*, a droga de escolha é a dietilcarbamazina, uma vez que a maioria das formas clínicas está relacionada ao verme adulto. Infelizmente o seu poder adulticida está longe do ideal, uma vez que, pelo que se estima, cerca de 50 a 60% dos vermes adultos são refratários ao tratamento. Esse aspecto pôde ser observado diretamente através do uso da ultra-sonografia como forma de monitorização do tratamento de pacientes comprovadamente com vermes adultos. Dessa forma foi possível definir a existência de ninhos de vermes com subpopulações sensíveis e outras que não respondiam ao tratamento com a DEC. Isso acontece mesmo quando se administram doses tão altas da droga quanto 12 mg/kg de peso corporal por um período de até 30 dias. Até o momento não se tem uma explicação exata para esse mecanismo de falha. Assim, a cura parasitológica de um determinado indivíduo está na dependência da sensibilidade dos vermes à droga e, desse modo, não é possível antever a resposta terapêutica. O esquema clássico recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento individual de portadores de microfilaremia é o de 6 mg/kg de peso por 12 dias. Essa conduta foi preconizada quando não se sabia ainda que a dose única de 6 mg/kg tem o mesmo efeito macrofilaricida que o tratamento por 12 dias. Assim sendo, o efeito adulticida da DEC é dose-independente, a partir de 6 mg/kg de peso corporal, em uma única tomada. Portanto, se o tratamento individual objetiva a morte do verme adulto, ele poderá ser feito em dose única. Até o momento, as tentativas de repetição do tratamento com uma única tomada a cada seis ou 12 meses por até quatro anos têm falhado quanto ao propósito de eliminar os vermes adultos que anteriormente foram refratários à ação da droga (Gerusa Dreyer, comunicação pessoal). Já o efeito microfilaricida a curto prazo da DEC é dose-dependente, mas, após um ano, o resultado, utilizando-se dose única, é equivalente ao do tratamento por um período de 12 dias. Se o tratamento individual visa ao efeito microfilaricida (forma clínica extralinfática), doses maiores podem ser usadas. Maiores detalhes sobre a DEC podem ser encontrados no trabalho de revisão feito por Dreyer e Norões, no qual os autores abordam sua farmacocinética, sua farmacodinâmica e sua eficácia terapêutica.

Os efeitos colaterais do tratamento antifilarial, isto é, aqueles que não se relacionam com a morte do parasito, são dose-dependentes. Eles inexistem com a ivermectina e são leves e transitórios quando se usa a DEC. Esses efeitos se caracterizam por sonolência, náusea e mal-estar gástrico que, geralmente, desaparecem após o terceiro dia da administração da droga, mesmo sem redução da dose, quando o tratamento de 12 ou 30 dias é recomendado.

As reações adversas sistêmicas são microfilária-dependentes, e semelhantes para as duas drogas, caracterizando-se principalmente por hematúria transitória, geralmente microscópica e febre, podendo ainda existir cefaléia e mialgia. Tais reações podem ocorrer precocemente em cinco horas, desaparecendo em torno de 48 horas após o início do tratamento. Não há como predizer se um determinado indivíduo irá ou não apresentar reações adversas sistêmicas, no entanto, uma vez presentes, essas reações serão tanto mais severas quanto mais elevada for a microfilaremia, podendo ocorrer reação adversa sistêmica com parasitemia a partir de 250 a 300/mL. Em alguns poucos casos, pode haver necessidade do uso de antitérmicos e analgésicos. Não há indicação para o emprego de corticosteróides com a finalidade de minimizar ou de abolir tais reações.

As reações adversas localizadas estão associadas à morte dos vermes adultos e clinicamente apresentam-se como linfangite e adenite, dependendo de o verme adulto estar

* A DEC é derivada da piperazina, distribuída no Brasil pela Fundação Nacional de Saúde e fabricada por Farmanguinhos – FIOCRUZ. É apresentada em comprimidos de 50 mg do sal citratado.

** A ivemerctina já está comercializada no Brasil pela Sintofarma® com o nome de Revectina. É apresentada em comprimidos de 6 mg.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

localizado no vaso linfático ou no linfonodo, respectivamente. Tais reações podem ocorrer após o uso da DEC, mas não são observadas com a ivermectina quando essa droga é administrada isoladamente. O processo conhecido como linfangite ou adenite filarial aguda (LFA) é exatamente o mesmo, independentemente de a morte do parasito ser induzida por droga ou não.

É importante fazer uma ressalva para a destoante severidade da linfangite filarial aguda observada em algumas mulheres grávidas. Além de sentirem dor intensa localizada, elas podem evoluir com quadro clínico sistêmico semelhante ao de uma infecção bacteriana, incluindo febre alta, calafrios, náusea e até vômitos, nos casos mais severos. Nessas situações, o tratamento sintomático permitido para gestantes é somado ao repouso e ao uso local de compressas frias. Mesmo intenso, esse processo agudo não deixa seqüelas crônicas.

Apesar de não existirem relatos na literatura de teratogênese em seres humanos relacionada com a DEC, ela não é recomendada para uso em mulheres grávidas e no primeiro mês de lactação. Em crianças, pode ser usada em qualquer faixa etária não existindo limite de idade para a sua utilização. É importante lembrar, contudo, a possibilidade do aparecimento de reações adversas sistêmicas nos microfilarêmicos idosos com outras doenças associadas, como cardiopatias e pneumopatias. Esses casos merecem um acompanhamento cuidadoso, principalmente nas primeiras 48 horas do tratamento.

No Brasil, a DEC não está disponível comercialmente, mas é encontrada nos postos de saúde da rede pública e na própria Fundação Nacional de Saúde das áreas endêmicas. Para que o paciente possa dispor da medicação, o médico assistente deve fazer uma prescrição com uma justificativa da indicação do tratamento.

FORMAS CLÍNICAS, CONDUTAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

Indivíduos Assintomáticos Infectados

Todo indivíduo que vive em área endêmica de filariose, ao procurar o médico assistente, deve ser orientado para fazer a pesquisa de microfilária em sangue periférico por gota-espessa nos postos de saúde da rede pública, a cada seis meses. O exame deve ser estendido aos familiares. Nos indivíduos em que essa pesquisa for negativa, mesmo apresentando suspeita clínica de infecção, deve-se proceder à pesquisa de antígeno circulante se o teste estiver disponível. Também nos indivíduos adultos do sexo masculino, independentemente da pesquisa parasitológica, existe indicação para a realização da ultra-sonografia escrotal, para a pesquisa do SDF. Caso o SDF seja identificado e o indivíduo levado a tratamento com a DEC, a ultra-sonografia, associada ao exame físico, será útil na monitorização do efeito macrofilaricida da droga. O SDF pode, menos freqüentemente, ser encontrado na mama feminina e nos linfáticos periféricos de mulheres e crianças. A ultra-sonografia também pode ser indicada para se investigarem essas populações. Nos casos de pesquisa de microfilárias negativa em gota-espessa, quando for importante continuar com a investigação e não se dispuser da pesquisa de antígeno e da ultra-sonografia, deve-se solicitar a pesquisa de microfilárias em volumes maiores de sangue pela técnica de concentração de Knott. Normalmente, o volume de sangue pesquisado varia de 1 a 10 mL, a critério do médico assistente ou da rotina do laboratório.

Mesmo que a investigação parasitológica para a filariose dos familiares (ou dos que habitam a mesma residência) do indivíduo infectado seja negativa, deixa-se a sugestão para o tratamento dos familiares de 6 mg/kg em dose única, semelhante ao que ocorreria nos programas em massa. Isso permitiria que indivíduos não identificados na rotina diagnóstica, mas infectados, recebessem o tratamento antifilarial.

Doença Linfática: Verme Adulto Dependente

Adenopatia/Adenite Filarial

A adenopatia filarial é uma ocorrência praticamente restrita à faixa etária pediátrica. No entanto, deve-se enfatizar que, dependendo da época do(s) primeiro(s) contato(s) com o parasito, a linfadenopatia pode se dar em qualquer idade, como nos mostram as observações fornecidas através do que ocorre com os imigrantes adultos e mesmo na população endêmica adulta, embora em uma percentagem muito pequena. À medida que o indivíduo envelhece, o parasito parece "evitar" o linfonodo como seu hábitat permanente. A explicação para esse processo ainda não é conhecida.

Enquanto o parasito está vivo, existe a adenopatia – geralmente isolada – de consistência elástica e não aderente aos planos mais profundos. A grande maioria dos pacientes é praticamente indolor à palpação. Pode regredir de forma silenciosa e nunca provoca edema crônico distal ipsilateral. Não existem sinais ou sintomas sistêmicos ou eosinofilia periférica induzida pelos vermes adultos vivos ou pelas microfilárias circulantes. Caso o paciente apresente eosinofilia deve-se investigar outras causas, como por exemplo as parasitoses intestinais. A ultra-sonografia tem um papel fundamental na investigação do linfonodo. A identificação do verme adulto vivo pelo SDF, ou de estruturas tubulares ou císticas sem fluxo no seu interior, representando linfangiectasia intranodal, ou mesmo subcapsular, coloca a filariose como a primeira hipótese diagnóstica. O tratamento antifilarial está indicado e a adenectomia proscrita. Caso o diagnóstico de filariose não seja definitivo ou altamente sugestivo pelos achados ultra-sonográficos e exista a necessidade de se descartar outras doenças, como tuberculose, tumor, fica a critério do médico assistente a realização da biópsia do linfonodo.

A adenite filarial pode ocorrer em duas circunstâncias: após o tratamento com a DEC ou devido à morte espontânea do parasito no interior do linfonodo, já descrito com mais detalhes no item de tratamento antifilarial. Está indicado também o uso da ultra-sonografia, porém seriada, com intervalos de uma semana a um, dois e três meses após o episódio agudo. Isso é necessário para se ter a certeza de que todos os parasitos morreram. Caso se continue visualizando o SDF nos pacientes que tiveram a morte espontânea do verme, o tratamento com a DEC está indicado, após resolução completa do quadro inflamatório. Se o verme for sensível à DEC, um novo episódio de adenite

filarial deve ocorrer. Os pacientes não apresentam sintomatologia sistêmica durante a fase aguda, induzida pela morte do parasito adulto. Quando sintomáticos, referem dor local leve, geralmente não dificultando a marcha, quando a reação granulomatosa é localizada em membros inferiores. Pode haver hiperemia local. O edema agudo ipsilateral é raríssimo e, quando acontece, deve estar associado à outra doença de base do linfonodo ou de vasos linfáticos de uma mesma cadeia. Se necessário, compressas frias no local e repouso devem ser usados. O uso de antiinflamatório ou de antibiótico não está indicado. Não há ocorrência de edema crônico ipsilateral seguindo-se à morte de vermes adultos em linfonodos.

Linfangiectasia/Linfangite Filarial

Já foi dito que a linfangiectasia não-obstrutiva é o substrato anatomopatológico da bancroftose. Através da avaliação ultra-sonográfica, ela é encontrada em, praticamente, 100% dos infectados. O local mais freqüente de visualização das varizes linfáticas é a região escrotal, em particular os linfáticos de drenagem dos testículos, fazendo-se, portanto, necessário diferenciá-las de varicocele. Mesmo sem o auxílio do Doppler, essa diferenciação pode ser feita através da ultra-sonografia, sendo comum se detectar o SDF no interior dos vasos dilatados. Na maioria das vezes, essas dilatações não são percebidas ao exame físico. São denominadas, assim, de linfangiectasias subclínicas e têm calibre geralmente inferior a 6 mm de diâmetro (Joaquim Norões, comunicação pessoal). Algumas vezes, elas podem ser mais calibrosas, com diâmetros superiores a esse valor, passando a ser palpáveis ou, mais raramente, visualizadas à inspeção, sendo denominadas de linfangiectasias clínicas. Apesar de difícil, a diferenciação entre esta última condição e a varicocele pode ser feita através da palpação do conteúdo escrotal. Em mulheres e em crianças não se tem detectado linfangiectasia clínica. A razão para isso é desconhecida; não se sabe se, nessas populações, a resposta do vaso linfático ao estímulo da dilatação é menor, se é menor a vida-média dos parasitos, ou mesmo se, por questões anatômicas, as condições para que ocorram ou se visualizem as dilatações de grande calibre são desfavoráveis.

A morte do parasito adulto no interior do vaso linfático causa a linfangite filarial, que é de fácil diagnóstico quando ocorre em vasos linfáticos periféricos dos membros superiores e inferiores. Nesse caso, ela é sempre retrógrada a partir do local onde o nódulo se formou. Acompanhando a linfangite, pode ocorrer adenite satélite, situação diferente da adenite filarial. Ao contrário da adenite filarial, a linfangite pode determinar o aparecimento de edema agudo distal ipsilateral, quando o volume do granuloma é suficiente para ocluir a luz de um importante vaso linfático de drenagem. Essa, no entanto, não é uma situação freqüentemente vista, porque, na maioria das vezes, a linfangiectasia já existe e, por isso, o nódulo não chega a ocluir toda a luz do vaso linfático dilatado. Quando ocorre, o edema agudo é leve e transitório, desaparecendo à medida que o granuloma vai sendo reabsorvido. Os casos mais demorados podem chegar a, no máximo, 6 meses de duração.

Em caso da ocorrência do granuloma filarial em vasos linfáticos de drenagem intra-escrotal, o nódulo pode ser detectado através da palpação cuidadosa do conteúdo escrotal. A ultra-sonografia, por sua vez, não identifica facilmente esses granulomas, dada a semelhança da ecogenicidade do nódulo com a das estruturas circunvizinhas, principalmente no início do quadro. A linfangite filarial aguda pode não determinar sintomas ou apenas causar dor que, geralmente, é de pequena intensidade no local ou nas proximidades de onde ocorreu a morte dos vermes. Além da dor, pode haver um leve aumento de volume no conteúdo escrotal, uma conseqüência que se deve tanto à formação do granuloma filarial quanto ao aparecimento de hidrocele aguda. A reação granulomatosa é circunscrita ao local do nódulo e, por ser um processo localizado, não determina, verdadeiramente, um quadro de funiculite, epididimite ou orquite. O que leva autores a fazerem citações como essas é, talvez, o fato de a dor, quando presente, ser referida pelos pacientes como sendo de localização intra-escrotal e, ao exame físico, se identificar uma massa, fruto de uma reação inflamatória aderente a uma dessas estruturas. Só raramente pode haver hiperemia de parede da bolsa escrotal, enquanto o edema nunca é visto.

À semelhança do que ocorre em relação à adenite filarial, esses pacientes devem-se submeter à ultra-sonografia seriada e, naqueles casos em que se encontram vermes adultos sem tratamento prévio, deve-se prescrever a DEC, após a resolução do processo agudo. O uso de analgésicos é necessário, apenas ocasionalmente, e os antiinflamatórios não devem ser prescritos. Recomenda-se apenas repouso relativo e a aplicação de compressas frias na região escrotal. Quando o granuloma causa obstrução de um tronco importante de drenagem linfática da túnica vaginal parietal, pode haver a formação de hidrocele aguda, que reverte espontaneamente, na maioria dos casos (cerca de 80%), em até 7 meses a partir da sua formação. Nas hidroceles que cronificam e causam transtorno, os pacientes devem ser encaminhados ao urologista.

Hidrocele/Quilocele

O acúmulo crônico de líquido na bolsa escrotal de pacientes com filariose pode ocorrer de duas maneiras. Por um defeito da drenagem linfática da túnica serosa parietal, conseqüente da fibrose resultante do acúmulo intersticial de macromoléculas na parede da túnica, decorrente da disfunção linfática das linfangiectasias. Os episódios de obstruções transitórias das linfangites filariais agudas precipitam essa disfunção que, naturalmente, poderia acontecer ou por ruptura de varizes linfáticas para dentro da cavidade serosa que acumula linfa. Na primeira situação, o líquido acumulado é amarelo citrino. Na segunda, o líquido é leitoso por ser composto de linfa rica em quilomícrons, devido ao refluxo quiloso resultante do comprometimento filarial do sistema linfático retroperitoneal. Os pacientes com hidrocele crônica ou quilocele devem ser encaminhados ao urologista para avaliação e decisão da conduta cirúrgica.

Nas áreas endêmicas de filariose, a hidrocele/quilocele é a forma clínica prevalente da doença. Diferentemente dos portadores de linfedema crônico, os portadores de hidrocele/quilocele têm uma maior possibilidade de apresentar infecção ativa filarial concomitante e, por isso, devem ser investigados para a presença do verme adulto ou

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

para microfilárias circulantes (ver diagnóstico parasitológico anteriormente). Os pacientes com infecção ativa devem ser tratados com droga antifilarial, recomendando-se que preceda ao tratamento cirúrgico.

Quilúria

A ruptura ou a fistulização de vasos linfáticos dilatados para dentro do sistema excretor urinário leva ao extravasamento de linfa, que se junta à urina, produzindo a quilúria. A sua causa mais comum, em regiões endêmicas, é a filariose bancroftiana, apesar da existência de inúmeras etiologias, como doenças inflamatórias crônicas, por exemplo, a tuberculose, as malformações congênitas – quando a quilúria ocorre em idade mais precoce após o nascimento –, o traumatismo abdominal, a gravidez entre outras. É preciso observar que, quando a urina assume um aspecto turvo e esbranquiçado, por piúria ou fosfatúria, ela pode ser confundida com a urina leitosa da quilúria. Para se fazer a diferenciação, basta deixar a urina em repouso e observá-la após alguns minutos: a urina quilosa permanece com aspecto homogêneo (não se visualiza uma camada de urina normal e de sedimento), enquanto nas outras situações, haverá uma nítida diferença entre o sedimento e o sobrenadante, que assume o aspecto de urina normal. Concomitante à quilúria, sempre ocorre algum grau de micro-hematúria, que resulta da ruptura dos vasos sangüíneos nutridores da parede dos vasos linfáticos. Quanto mais calibroso for o vaso sangüíneo, mais importante será a hematúria, que poderá passar a ser macroscópica, conferindo um aspecto rosado ou sanguinolento à urina leitosa denominando-se a quilúria de hematoquilúria.

A quilúria de origem filarial parece acometer em igual proporção homens e mulheres e é incomum antes dos 15 anos de idade. Apesar do seu clássico aparecimento intermitente, a importante perda protéica associada faz da quilúria a mais consumptiva dentre todas as manifestações da filariose de Bancrofti. O quadro clínico é completado por anorexia, astenia e importante perda de peso, que tem na proteinúria o seu principal responsável. A proteína presente na urina é o fibrinogênio seguido, em menor escala, das imunoglobulinas. Assim, o resultado da proteinúria na quilúria é a magreza e não o edema generalizado, como ocorre na síndrome nefrótica, por exemplo, em que a perda urinária de proteína é representada pela albumina. Diferentemente da perda de fibrinogênio urinário, a imunoglobinúria determina o comprometimento imunológico do paciente. Como exame de triagem, o sumário de urina tem o seu papel, demonstrando além da proteinúria, a hematúria e um grande número de células mononucleares. A pesquisa positiva de linfócitos como principal componente do sedimento urinário faz, contudo, a confirmação diagnóstica laboratorial da quilúria.

O tratamento da quilúria é eminentemente clínico, consistindo em uma dieta hipolipídica e hiperprotéica. A dieta deve conter, principalmente, triglicerídeos de cadeia média. A hidratação generosa é uma recomendação feita com a finalidade de, aumentando-se a diurese, diminuir a ação irritativa da linfa no epitélio vesical, como também o risco de formação de trombos proteináceos que causam desconforto e dor miccional, podendo, algumas vezes, levar à retenção aguda de urina e à conseqüente necessidade de cateterismo vesical de alívio. O tratamento cirúrgico, que ocupou destacado papel no passado, é hoje rara indicação.

Os pacientes devem ser monitorizados com vistas à resposta do seu estado nutricional, a melhoria da eventual anemia – dependendo da importância da hematoquilúria – e a monitorização da proteinúria, para que se possa avaliar os necessários ajustes na dieta. A resposta ao tratamento clínico é bastante satisfatória, sendo importante o papel conjunto de um nutricionista e um assistente social na adaptação da nova dieta às condições econômicas reais do paciente. Esse papel, na maioria das vezes, é o fator que pode fazer diferença entre o sucesso ou o fracasso da conduta médica. O trabalho desses profissionais é de suma importância para trazer o paciente motivado e, junto com ele, buscar soluções criativas para se sobreporem aos problemas de ordem social em que está inserido.

Linfedema

A educação do paciente é um passo fundamental no tratamento do linfedema. Deve ser usada tanto para mudar os conceitos errôneos e fatalistas preexistentes de uma doença inevitável quanto para ensinar os procedimentos corretos para os cuidados diários, encorajando e motivando o paciente a participar do programa de tratamento. Nas áreas endêmicas de filariose, onde as condições de higiene pessoal estão muito aquém das ideais, o mais importante para a prevenção dos episódios agudos bacterianos de repetição é um programa de educação visando à higiene corporal, com ênfase para o membro afetado. É uma forma simples de prevenir a progressão do edema e de curar as portas de entrada, principalmente as interdigitais, utilizando-se água e sabão comum (Fig. 33.5). Vale ressaltar também a importância dos cuidados de higiene no membro contralateral, mesmo que este não esteja afetado, para evitar as portas de entrada e conseqüentemente o primeiro episódio agudo bacteriano. O tratamento tópico das lesões com cremes antibióticos e/ou antifúngicos pode ser necessário, principalmente em pacientes com doença mais avançada. Da mesma forma, deve-se chamar a atenção para a importância das medidas que visam ao melhoramento do retorno linfático e venoso como a fisioterapia ativa e a drenagem postural (noturna e diurna). Individualmente, como recomendação adicional, pode-se fazer uso de medidas compressivas, sempre com o acompanhamento do fisioterapeuta.

O edema crônico de membros superiores geralmente está ligado à disfunção linfática mais complexa, desencadeada pela mastectomia, com adenectomia axilar ou malformação linfática. O edema crônico de mama é raro e normalmente inicia-se durante a lactação, se houver o aparecimento de lesões que provoquem o episódio agudo bacteriano de repetição. O uso de antibiótico profilático de depósito, a cada três semanas, como a benzetacil, está indicado nos casos mais severos devendo estender-se por um período a ser avaliado pelo médico assistente, dependendo do número de episódios agudos no ano anterior. Como regra, a cirurgia reconstrutora nos membros inferiores não é indicada para a grande maioria dos pacientes, ao contrário da intervenção para a retirada de nódulos ou formações verrucóides, principalmente das lesões pediculadas. Esse procedimento ajuda não só a reduzir as portas poten-

ciais de entrada, por se tratarem de lesões mais susceptíveis ao trauma, mas também é útil pelo efeito estético, importante em alguns pacientes. Isso, em muitos casos, torna mais fácil a confecção de sapatos.

A linfocintigrafia pode ser utilizada para se avaliar a disfunção linfática apresentada pelo paciente, mas, independentemente dos resultados, ela não tem nenhum papel em indicar ou sugerir a etiologia filarial do edema.

Os episódios bacterianos agudos (denominados de dermatolinfangioadenite aguda ou DLAA) são tratados com o emprego de repouso, da elevação do membro afetado e de antibioticoterapia sistêmica (oral ou parenteral, dependendo da severidade do quadro clínico, e mantida por sete a dez dias). A essas medidas se adiciona o uso local de compressas úmidas frias, que devem ser usadas de forma continuada, até o desaparecimento da dor, e que são de fundamental importância para que se evite o dano linfático adicional. Em muitas situações, o tratamento de resfriamento com essas compressas pode evitar o aparecimento de bolhas que pioram o prognóstico dos pacientes. Quanto mais cedo se iniciar o antibiótico sistêmico, menores serão a duração do episódio agudo e a lesão linfática adicional. Os antiinflamatórios não devem fazer parte do tratamento por sua ineficiência nesses casos. Tão logo tenha condições para fazê-los, prontamente o paciente deve retomar os cuidados de higiene. O tratamento das lesões interdigitais ou de qualquer outra porta de entrada deve fazer parte da conduta durante o episódio agudo. Para o melhor manejo clínico do paciente nas fases agudas e crônicas, o linfedema de membros inferiores foi agrupado em sete estágios, de acordo com a necessidade do uso de antisépticos, de tratamento medicamentoso curativo e preventivo e de cirurgia cosmética.

O mecanismo fisiopatológico que se aplica para o linfedema dos membros inferiores é o mesmo do linfedema da genitália externa masculina. Assim, o estabelecimento do linfedema crônico do pênis e da bolsa escrotal é determinado pelos episódios repetitivos de infecção bacteriana da pele dessa região (Fig. 33.6). Da mesma maneira, é igual a conduta terapêutica para os casos crônicos e agudos do linfedema de outras regiões do corpo. Diferente, no entanto, é o resultado do referido tratamento, uma vez que a maioria dos casos de edema linfático da genitália externa não segue um padrão de resposta relativamente uniforme, como o observado com o tratamento do linfedema dos membros inferiores. O fator determinante dessa diferença é encontrado principalmente nas relações sexuais, por conduzirem a uma maior exposição bacteriana e provocarem traumatismos pelo atrito do coito, gerando lesões, portas de entrada e, por isso, uma maior vulnerabilidade da pele aos repetidos surtos de infecção aguda, com a conseqüente progressão da doença. O maior volume do pênis pelo edema é, por si só, um fator propiciador e perpetuador de traumatismos por ocasião do coito. Esses geram ferimentos, favorecendo o aparecimento de infecções que intensificam o edema existente, agravando, progressivamente, o quadro anterior.

Uma variável clínica urológica do linfedema é o linfoescroto, quando na superfície da pele aparecem vesículas linfáticas que podem facilmente ser rompidas e a secreção linfática serve como um excelente meio de cultura, propiciando os episódios de DLAA. Para os pacientes portadores de linfedema com ou sem linfoescroto, a cura pode ser obtida através da cirurgia reconstrutora, com retirada completa da pele doente, substituindo-a por auto-enxerto (Joaquim Norões, comunicação pessoal). O uso do tratamento antifilarial em nada ajuda esses pacientes, embora esteja indicado no caso de infecção filarial ativa, o que, na realidade, é muito raro nos portadores de linfedema crônico.

Os princípios básicos podem também ser empregados em pacientes com linfedema que não sejam procedentes de áreas endêmicas de filariose.

Em áreas endêmicas de filariose, pessoas portadoras de linfedema tendem a ser excluídas da vida em comunidade devido às dificuldades físicas, psicológicas e sociais trazidas pela doença. Essa exclusão, quando associada à idéia de que a progressão da doença é inevitável, produz nesses pacientes sentimentos de dependência, passividade e desespero. Essa realidade pode ser transformada através da implementação dos programas de tratamento que será assegurada pela criação de Clubes da Esperança – nos quais os pacientes compartilham experiências, motivando uns aos outros a voltarem a participar como membros ativos da sociedade. Os Clubes da Esperança são o resultado de um trabalho inovador que nasceu há nove anos no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FIOCRUZ, Recife, Brasil. Atualmente, o trabalho tem tido o apoio da Universidade Federal de Pernambuco e da Organização Não-governamental Amaury Coutinho, criada em dezembro de 1997. O grande objetivo do Clube da Esperança é manter os pacientes treinados e motivados para continuar o tratamento de seu linfedema de forma independente, além de disseminar o protocolo nas áreas endêmicas onde residem, para que outros pacientes possam se beneficiar. Através da participação e do apoio em grupo, os pacientes são conscientizados de que o sucesso ou não do tratamento depende deles e que podem fazer uso dos recursos que possuem, sejam físicos, emocionais ou sociais.

Doença Extralinfática: Microfilária Dependente

Doença Renal

A doença renal decorrente da filariose se traduz por hematúria e proteinúria, que podem ser observadas em cerca de um terço dos indivíduos microfilarêmicos adultos do sexo masculino que ainda não receberam tratamento específico. A hematúria é predominantemente do tipo microscópica e nunca foi identificada nos pacientes sem microfilaremia, não apresentando, todavia, relação com a densidade dos embriões circulantes. Quando se institui o tratamento antifilarial com a DEC ou com a ivermectina nos indivíduos com doença renal, observa-se uma exacerbação transitória da proteinúria, enquanto a micro-hematúria desaparece, em paralelo com o *clearance* das microfilárias. É interessante observar que muitos dos indivíduos com parasitemia, nos quais não se encontram hematúria microscópica nem proteinúria pré-tratamento quando recebem a medicação antifilarial, apresentam um sumário de urina denunciando, transitoriamente, a presença de hemácias na sedimentoscopia. Ao contrário do que ocorre com pacientes com quilúria, nos quais essas alterações são encontradas e originadas no sistema excretor urinário,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tais alterações têm como berço o glomérulo renal. A despeito de se imputar a ação direta das microfilárias como responsável pelo dano renal que leva à hematúria, acredita-se que a responsabilidade pela patologia renal seja a deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular, uma vez que já se detectou glomerulonefrite em pacientes com infecção filarial diferente da bancroftiana. No entanto, somente em pacientes com oncocercose, tem sido formalmente determinado que os antígenos e os imunocomplexos depositados nos rins são de origem filarial. Nos portadores de hematúria filarial, o tratamento de 12 dias deve ser repetido tantas vezes quantas forem necessárias para levar ao desaparecimento das microfilárias circulantes. Quando o paciente apresentar vermes adultos não susceptíveis e continuar produzindo microfilárias com o reaparecimento da hematúria, deve-se lançar mão da associação da DEC com a ivermectina (6 mg/kg e 400 mg/kg de peso, respectivamente, em dose única). Essa indicação tem como objetivo a melhor ação microfilaricida da combinação das duas drogas e, conseqüentemente, a obtenção de um maior tempo de *clearance* das microfilárias circulantes.

Eosinofilia Pulmonar Tropical

Muitas espécies de helmintos podem causar infiltrado pulmonar e eosinofilia, resultando na síndrome eosinofílica pulmonar (SEP), uma condição geralmente aguda e transitória decorrente da migração das larvas através do pulmão. Os vermes filariais são os que mais freqüentemente causam uma variante crônica da SEP, conhecida como Eosinofilia Pulmonar Tropical ou EPT. A EPT ocorre, particularmente, em pacientes do sexo masculino, não apresentando ocorrências antes dos 15 anos de idade e acomete apenas uma parcela muito pequena da população infectada com a filária linfática (*Wuchereria* e *Brugia*). Os outros helmintos podem, também, causar uma síndrome pulmonar similar, denominada de *EPT-like*. A EPT se caracteriza clinicamente por ataques asmatiformes e tosse paroxística, predominantemente noturnos, anorexia e perda de peso. É a única forma clínica da filariose bancroftiana que cursa com eosinofilia periférica, cujos níveis encontrados estão situados acima de 2.500 a 3.000/mm^3, podendo chegar a valores tão altos quanto 60.000/mm^3. De uma forma característica, a pesquisa de microfilária em sangue periférico é, consistentemente, negativa, mesmo quando se analisam volumes maiores de sangue, como 10 a 20 mL. Daí a EPT ser também conhecida como "filariose oculta". Os testes de função pulmonar podem revelar padrões obstrutivos, restritivos ou mistos. Acredita-se que a doença intersticial pulmonar seja resultante de uma hiper-reatividade às microfilárias, que são retidas e destruídas no pulmão por citotoxicidade anticorpo-dependente, com envolvimento dos eosinófilos, antes de serem lançadas à circulação geral. Isso desencadeia um processo inflamatório, mantido até que o tratamento com a DEC seja instituído. Os parasitos degenerados liberam alérgenos somáticos que se ligam aos receptores IgE das células e desencadeiam a liberação de moléculas inflamatórias e vasoativas pelos basófilos e mastócitos pulmonares. São esses mediadores que causam as manifestações asmatiformes da EPT. As microfilárias ou seus fragmentos estão presentes no infiltrado pulmonar dos pacientes e servem como mantenedores do processo patogênico. A presença de vermes adultos vivos, que se localizam em vasos linfáticos, pode ser identificada pela ultra-sonografia em portadores de EPT. Eles produzem as microfilárias que promovem o estímulo que garantirá a cronicidade da síndrome clínica. A DEC deve ser usada por até 30 dias, na dose de 6 a 12 mg/kg por dia, dividida geralmente em três ou quatro tomadas diárias. É oportuno ressaltar que essa síndrome pode levar o paciente ao óbito pelo desenvolvimento de fibrose intersticial pulmonar. Dessa forma, existindo dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial em relação a outras síndromes pulmonares eosinófilas, o teste terapêutico com a DEC se faz imperativo. É importante frisar que os corticoesteróides não estão indicados para o tratamento de EPT, por reduzirem o efeito microfilaricida da DEC e por proporcionarem uma melhora apenas passageira, com o subseqüente agravamento do quadro clínico.

AGRADECIMENTOS

A confecção do presente capítulo foi financiada pela Organização Não-governamental Amaury Coutinho.

BIBLIOGRAFIA

1. Amaral F, Dreyer G, Figueredo-Silva J, Norões J, Cavalcanti A, Samico SF et al. Live adult worms detected by ultrasonography in human bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg 1994; 50(6):753-7.
2. Andrade LD, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Rocha A, Figueredo-Silva J et al. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89(3):319-21.
3. Bloch P, Simonsen PE, Weiss N, Nutman TB. The significance of guinea worm infection in the immunological diagnosis of onchocerciasis and bancroftian filariasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998; 92:518-21.
4. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Lymphatic filariasis: hope for a better life. Video-executive producer, promoted by the WHO Collaborating Center for Control and Elimination of Lymphatic Filariasis in the Americas. Volumes I e II, 2000.
5. Ch'en TT. Demonstration of microfilaricidal action of Hetrazan, antimony and arsenic preparations in man. Chin Med J 1964; 83:625-40.
6. Dreyer G, Addiss D, Aguiar AM, Bettinger J, Dreyer P, Luiz A, et al. New hope for people with lymphedema. CDC, 1999, 16 pages.
7. Dreyer G, Addiss D, Dreyer P, Noroes J. Basic lymphoedema management: treatment and prevention of problems associated with lymphatic filariasis. Hollis, NH: Hollis Publishing Co, 2002.
8. Dreyer G, Addiss D, Norões J, Amaral F, Rocha A, Coutinho A. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeated high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. Trop Med Int Hlth 1996; 1(4):427-32.
9. Dreyer G, Addiss D, Roberts J, Norões J. Progression of lymphatic vessel dilatation in the presence of living adult *Wuchereria bancrofti*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002; 96:157-61.
10. Dreyer G, Addiss D, Santos A, Figueredo-Silva J, Norões J. Direct assessment *in vivo* of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Wuchereria bancrofti. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998; 92(2): 219-22.

11. Dreyer G, Addiss D. Hope clubs: new strategy for lymphatic filariasis endemic areas. Trans R Soc Trop Med Hyg – Bull Trop Med Int Hlth 2000; 8(1):8.
12. Dreyer G, Brandão AC, Amaral F, Medeiros Z, Addiss D. Detection by ultrasound of living adult *Wuchereria bancrofti* in the female breast. Mem Inst Oswaldo Cruz 1996; 91(1):95-6.
13. Dreyer G, Coutinho A, Miranda D, Norões J, Rizzo JA, Galdino E et al. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil: a two year comparative study of the efficacy of single treatments with ivermectin or diethylcarbamazine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89(1):98-102.
14. Dreyer G, Dreyer P, Piessens W. Extralymphatic disease due to bancroftian filariasis. Braz J Med Biol Res 1999; 32(12): 1.467-72.
15. Dreyer G, Dreyer P. Bases para o tratamento da morbidade em áreas endêmicas de filariose. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(2):217-21.
16. Dreyer G, Dreyer P. Diagnóstico Laboratorial da Filariose Bancroftiana. In: De Carli GA, ed. Parasitologia clínica: seleção e uso de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas. São Paulo: Atheneu 2001; 373-94.
17. Dreyer G, Figueredo-Silva J, Carvalho K, Amaral F, Ottesen EA. Lymphatic filariasis in children: adenopathy and its evolution in two young girls. Am J Trop Med Hyg 2001; 65(3):204-7.
18. Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, Leal NC, De Castro LG, Piessens WF. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93(4):413-7.
19. Dreyer G, Norões J, Addiss D, Santos A, Medeiros Z, Figueredo-Silva J. Bancroftian filariasis in a paediatric population: An ultrasonographic study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93(6):633-6.
20. Dreyer G, Norões J, Addiss D. The silent burden of sexual disability associated with lymphatic filariasis. Acta Trop 1997; 63(1):57-60.
21. Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. Parasitol Today 2000; 16(12):544-8.
22. Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J. Elimination of lymphatic filariasis as a public health problem. New insights into the natural history and pathology of bancroftian filariasis: implications for clinical management and filariasis control programs. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94(6):594-6.
23. Dreyer G, Norões J, Rocha A, Addiss D. Detection of living adult *Wuchereria bancrofti* in a patient with tropical pulmonar eosinophilia. Braz J Med Biol Res 1996; 29(8):1.005-8.
24. Dreyer G, Norões J. Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30(3): 229-40.
25. Dreyer G, Pimentel A, Medeiros Z, Béliz F, Galdino E, Moura E et al. Studies on the periodicity and intravascular distribution of *Wuchereria bancrofti* microfilariae in paired samples of capillary and venous blood from Recife, Brazil. Trop Med Int Hlth 1996; 1(2):264-72.
26. Dreyer G, Pires ML, Andrade LD, Lopes E, Medeiros Z, Tenorio J et al. Tolerance of diethylcarbamazine by microfilaraemic and amicrofilaraemic individuals in an endemic area of bancroftian filariasis. Recife, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88(2):232-6.
27. Dreyer G, Santos A, Norões J, Addiss D. Proposed panel of diagnostic criteria, including the use of ultrasound, to refine the concept of "endemic normals" in lymphatic filariasis. Trop Med Int Hlth 1999; 4(8):575-9.
28. Dreyer G, Santos A, Noroes J, Amaral F, Addiss D. Ultrasonographic detection of living adult *Wuchereria bancrofti* using a 3.5 MHz transducer. Am J Trop Med Hyg 1998; 59(3): 399-403.
29. Dreyer G, Santos A, Norões J, Rocha A, Addiss D. Amicrofilaraemic carriers of adult *Wuchereria bancrofti*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90(3):288-9.
30. Fasana F. The pathogenesis and pathology of hydrocele in the tropical countries. In: Hydrocele in the temperate and tropical countries. Florida, CRC Press, Inc. 1983; 31-45, vol. II.
31. Figueredo-Silva J, Dreyer G, Guimarães K, Brandt C, Medeiros Z. Bancroftian lymphadenophathy: Absence of eosinophils in tissues despite peripheral blood hypereosinophilia. J Trop Med Hyg 1994; 97(1):55-9.
32. Földi E, Földi M, Clodius L. The lymphedema chaos: A lancet. Ann Plast Surg 1989; 22:205-515.
33. Fontes G, Rocha EMM, Brito AC, Antunes CMF. Lymphatic filariasis in brazilian urban area (Maceió, Alagoas). Mem Inst Oswaldo Cruz 1998; 93(6):705-10.
34. Jungmann P, Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphadenophathy: a histopathologic study of fifth-eight cases from Northeastern Brazil. Am J Trop Med Hyg 1991; 45(3):325-31.
35. Jungmann P, Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphangitis in Northeastern Brazil: a histopathological study of 17 cases. J Trop Med Hyg 1992; 95(2):114-18.
36. Marchetti F, Piessens FW, Medeiros Z, Dreyer G. Abnormalities in the leg lymphatics are not specific for bancroftian filariasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998; 92(6):650-2.
37. Medeiros Z, Gomes J, Beliz F, Coutinho A, Dreyer P, Dreyer G. Screening of army soldiers for *Wuchereria bancrofti* infection in metropolitan Recife region, Brazil: implications for epidemiologic surveillance. Trop Med Int Hlth 1999; 4(7): 499-505.
38. Ngu JL, Chatelanat F, Leke R, Ndumbe P, Youmbissi J. Nephropathy in Cameroon: evidence for filarial derived immune-complex pathogenesis in some cases. Clin Nephrol 1985; 24:128-34.
39. Norões J, Addiss D, Amaral F, Coutinho A, Medeiros Z, Dreyer G. Occurrence of living adult *Wuchereria bancrofti* in the scrotal area of men with microfilaremia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90(1):55-6.
40. Norões J, Addiss D, Cedenho, Figueredo-Silva J, Lima G, Dreyer G. Filarial hydrocele: Risk associated with intrascrotal nodules caused by death of adult *Wuchereria bancrofti*. Trans R Soc Trop Med Hyg. *In press*.
41. Norões J, Addiss D, Santos A, Medeiros Z, Coutinho A, Dreyer G. Ultrasonographic evidence of abnormal lymphatic vessels in young men with adult *Wuchereria bancrofti* infection in the scrotal area. J Urol 1996; 156(2):409-12.
42. Norões J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Medeiros Z, Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti in vivo*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91(1):78-81.
43. Rocha A, Dreyer G, Poindexter RW, Ottesen EA. Syndrome resembling tropical eosinophilia but of non-filarial aetiology: Serologic findings with filarial antigens. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89(5):573-5.
44. Trent SC. Reevaluation of World War II veterans with filariasis acquired in the South Pacific. Am J Trop Med Hyg 1963; 12:877-87.
45. World Health Organization – WHO. Strategies for control of lymphatic filariasis infection and disease: Report of a WHO/CTD/TDR consultative meeting held at the Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia, 22-24 August 1994 (TDR/CTD/FIL/ PENANG/94.1).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

32 Oncocercose

Alexandre Ely Campéas
Marisa Virginia de Simone Campéas

HISTÓRICO

A filaríase foi descoberta por O'Neil em 1875, na costa da Guiné.

Em 1893, o verme adulto obtido de nódulos removidos da escápula de um nativo do oeste da África foi designado por Leuckart como filária *volvulus*. Blanchard, em 1899, demonstrou o parasita em um tumor, também encontrado por outros pesquisadores na África Ocidental e Central.

Em 1915, Robles descreveu a doença na Guatemala mostrando que os nódulos do couro cabeludo se associavam a perturbações oculares e admitiu que os simúlios eram os vetores.

Luna, em 1918, descreveu as lesões oculares e Calderón definiu a situação das zonas endêmicas na América Central.

No ano seguinte, Brumpt estudou parasitas africanos e americanos e constatou pequenas diferenças morfológicas entre ambos, o que aliado à diferente distribuição geográfica e localização dos tumores justificava denominar os últimos de *Onchocerca coecutiens* (filária que causava cegueira). Fullebon (1924, 1926) e Sandground (1933) refutavam esta denominação, considerando a segunda como variedade biológica da primeira, visto que as únicas diferenças residem na distribuição geográfica e espécie de vetor habitual.

Blaclok, em 1926, demonstrou, como Robles, a transmissão desta filariose por simúlios.

DEFINIÇÃO

Helmintíase provocada pela filária nematóide *Onchocerca volvulus* causando doença crônica da pele e olhos, podendo levar à cegueira.

São filárias do gênero *Onchocerca*, família Dipetalonematidae, subfamília Onchocercinae.

Foram descritas duas espécies morfologicamente semelhantes: *Onchocerca volvulus* (africana) e *Onchocerca coecutiens* (americana), atualmente designadas genericamente como *Onchocerca volvulus*.

SINONÍMIA

Cegueira dos rios, doença de Robles, volvulose, erisipela da costa, mal morado, oncocercíase.

ETIOPATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

Os vermes adultos vivem enovelados e encapsulados no tecido celular subcutâneo do hospedeiro; têm cutícula com estriação transversal e suas dimensões variam de acordo com o sexo (Fig. 32.1).

A larva infectante é inoculada na pele durante a picada do mosquito desenvolvendo-se em uma hora.

As fêmeas adultas podem viver por cerca de 15 horas nos nódulos fibrosos abaixo do subcutâneo. Os vermes machos adultos migram entre os nódulos e periodicamente inseminam as fêmeas. Estes vermes maduros produzem microfilárias vivas que migram ao redor da pele e invadem os olhos.

As fêmeas, muito longas, têm de 40 a 70 cm de comprimento por apenas 0,3 a 0,4 mm de espessura. Os machos pequenos têm somente 2 a 4 cm de comprimento por 0,15 a 0,20 mm de espessura. Vivem cerca de 15 anos, mas a sua vitalidade se reduz com a idade de infestação. Cada fêmea origina cerca de um milhão de embriões por ano.

As microfilárias de *Onchocerca volvulus* são de dois tipos, no que diz respeito às dimensões (com comprimen-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

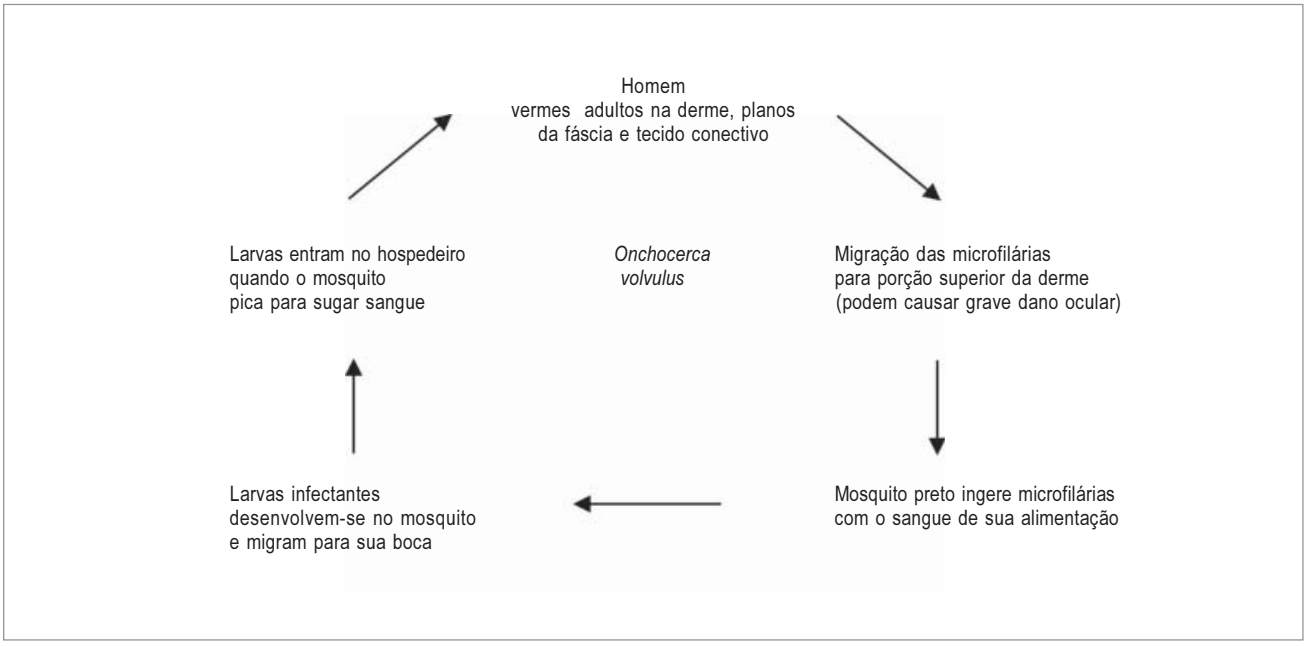


Fig. 32.1 – *Ciclo de vida da oncocercose. De:* Filarial nematodes. *chap. 12: 253. in: Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology, 2ª ed., Washington, USA, 1993.*

to mínimo e máximo de 150 a 370 micras, respectivamente); não têm bainha, possuem coluna de núcleos alongados que não atingem a extremidade posterior (deixando espaço claro maior que na *D. streptocerca*). Sua extremidade da cauda é pontiaguda; são encontradas na pele e podem sobreviver cerca de 30 meses.

Os nódulos são constituídos por camadas concêntricas, contendo do centro para a periferia: helmintos enovelados, tecido granulomatoso pouco vascularizado infiltrado de células redondas, plasmócitos, eosinófilos, neutrófilos, fagócitos endoteliais e células gigantes, fibroblastos, cápsula fibrosa resultantes da condensação de tecido conjuntivo à periferia (Fig. 32.3). Com a instituição do tratamento ocorrem alterações na estrutura dos nódulos, acompanhadas de necrose das microfilárias intra-uterinas e reabsorção lenta dos vermes. Pode-se encontrar vermes adultos fora dos nódulos, não encapsulados, entre os músculos e na proximidade de ossos e articulações.

A persistência de microfilárias nos tecidos por longo tempo leva a sinais inflamatórios crônicos no tegumento, na córnea ou nos gânglios linfáticos, com infiltração linfoplasmocitária, que se acompanha de neoformação vascular e proliferação conjuntiva (Fig. 32.4).

As microfilárias são mais abundantes nas áreas ao redor dos nódulos, encontrando-se nas papilas dérmicas abaixo da camada germinativa da epiderme e partes profundas do córion.

Ao nível da pele observam-se acantose, hiper e paraqueratose associadas a infiltrados linfoplasmocitários, eosinofílicos e histiocítico. A lesão mais precoce é a diminuição das fibras elásticas subepidérmicas, que desaparecem levando à atrofia, espessamento e despigmentação, com conseqüente aumento do tecido conjuntivo. Encontram-se granulomas focais na superfície da derme, linfedema e alterações vasculares (oclusão e transformação fibrosa) depois da morte das microfilárias. Histologicamente a conjuntiva mostra lesões semelhantes às da pele: proliferação perivascular, infiltrado celular, fibroblastos e invasão por microfilárias, que atingem o olho através da junção córneo-escleral ou pela circulação, encontrando-se ainda na bainha do nervo óptico.

EPIDEMIOLOGIA E MECANISMOS DE TRANSMISSÃO E CONTÁGIO

Das cerca de 30 milhões de pessoas infectadas, 270 mil têm cegueira e 50 mil estão com visão diminuída.

Infecção e doença são mais comuns entre os paralelos 20ºN e 12ºS abrangidos nas regiões intertropical e saariana da África, menores focos no Iêmen (Ásia), sudeste do México, Guatemala, Equador, Colômbia, Venezuela e Amazônia brasileira (Fig. 32.5).

A ocorrência de oncocercose está na dependência do sistema hidrográfico dos territórios onde é endêmica. Sua prevalência é influenciada pela proximidade dos rios e seus afluentes, com velocidade de corrente de 3-4 km/hora, que são os locais do desenvolvimento larvar dos vetores.

A infestação prevalece no sexo masculino e aumenta proporcionalmente com a idade, a ponto de quase 100% dos adultos estarem infestados nas áreas hiper-endêmicas.

Na África há variações do grau de infestação nas zonas de floresta densa e de savanas devido a fatores relativos ao vetor (densidade, grau de dispersão, longevidade da fêmea, possibilidade de contato com o homem e coeficientes de transmissão, natureza dos focos de infestação difusos ou circunscritos). Nas zonas de floresta os nódulos são abundantes, mas as concentrações de microfilárias são moderadas e a cegueira atinge cerca de 3% dos doentes. Nas savanas os nódulos são menos numerosos e as concentrações de microfilárias altas, com cegueira freqüente. Na América, especialmente México e Venezuela, os nódulos e

as microfilárias predominam na cabeça e no dorso, com grande risco de lesões oculares.

O homem é hospedeiro definitivo, com significado epidemiológico, e o gorila e o chimpanzé também são reservatórios. Os vetores da oncocercose são dípteros do gênero Simulium (família Simulidae) (Fig. 32.6), que têm distribuição geográfica maior que a da doença e cujo hábitat depende da proximidade de cursos de água. Na América temos como vetores principais: *S. metallicum*, *S. ochraeceum*, *S. callidum*, na África Ocidental, o *S. damnosum*, e na África Oriental, o *S. naevi*. Os simúlios (moscas negras) picam durante o dia, próximo das margens dos rios e não atacam em habitações e nem de noite, tendo maior longevidade nas zonas florestais. As espécies de savanas, porém, são mais agressivas. A fêmea hematófaga ingere as microfilárias do tecido celular subcutâneo dos doentes e após um período de incubação extrínseco, cerca de uma semana, tornam-se infectantes. Existem raças biológicas, em função das áreas bioclimáticas de florestas ou de savanas, que influenciam a sua densidade, longevidade, raio de ação e poder de dispersão; verificando-se variações estacionais na sua biologia e atividade, o que afeta secundariamente o ritmo de transmissão.

CUIDADOS PREVENTIVOS E AÇÕES SOCIAIS CORRELATAS

Nenhuma droga tem se mostrado protetora contra a infecção por *Onchocerca volvulus*. Ao mesmo tempo, a administração anual ou semestral de ivermectina tem efetivo controle sobre a doença e pode diminuir a transmissão do parasita.

A remoção cirúrgica de todos os oncocercomas acessíveis reduz a contagem de microfilárias na pele e pode diminuir a prevalência da cegueira.

Na teoria é possível minimizar a picada do simúlio pela captura manual, em zonas de baixa densidade vetorial com intervalos de uma a duas semanas. Admite-se que a transmissão cessa ou diminui quando se atinge o número crítico de um simúlio /capturador/hora. Além disso, os inseticidas para larvas e inseto adulto não afetam os ovos. Quanto a estes, retiram-se as plantas aquáticas que lhes servem de suporte, ou com modificação de velocidade da corrente pela construção de barragens ou derivação da água para lagos artificiais.

Outro mecanismo profilático e de ação social é a proteção da população sã: aconselha-se evitar as margens dos rios (locais de simúlios) e aplicar repelentes de ação prolongada.

Uma campanha deve primeiro conhecer perfeitamente a região para determinação dos índices epidemiológicos relativos a doentes e vetores. Deve haver uma fase preparatória incluindo o tratamento dos reservatórios das microfilárias e o combate aos simúlios (larvicidas e imagocidas), com aumento progressivo do raio de ação das operações.

A seguir deve-se passar para a fase de ataque, de modo a abranger a cobertura total da região de risco. Por último fazemos a manutenção e consolidação dos resultados, depois de reduzir em nível crítico a densidade de vetores, vigiando os focos residuais e elaborando novas estratégias para êxito da campanha.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

É baseado em dados regionais e nos sinais e sintomas clínicos.

O período de incubação é longo, cerca de um ano, com variações de três a 15 meses após o qual aparecem os nódulos subcutâneos, alterações da pele e lesões oculares. Mede-se a gravidade da situação clínica pela contagem dos nódulos, pela sua localização próxima da cabeça e pelo número de microfilárias em retalho cutâneo (a densidade é alta quando houver mais de 25 microfilárias por mg ou sua presença no olho) (Tabela 32.1).

Doença Nodular

Os nódulos subcutâneos (oncocercomas) que contêm vermes adultos são visíveis e palpáveis, porém assintomáticos (Fig. 32.7). São compostos por células inflamatórias e tecido fibrótico em várias proporções, sendo que os nódulos mais velhos têm caseum e calcificação. São freqüentes nas áreas em que os ossos têm contato com a pele, localizando-se no tecido conjuntivo superficial supra e subaponeurótico. Ocorrem principalmente na região pélvica (espinhas ilíacas, virilhas e trocânteres), tórax, superfícies justarticulares e cabeça (região da nuca, couro cabeludo e face).

O número varia de um nódulo único (raro) até cem nódulos. São de forma esférica ou ovóide, de contorno liso e regular ou bocelado; em geral duros, não aderentes à pele, indolores, exceto os justarticulares. A supuração é rara. Constituem-se em aglomerado de vermes rodeados de reação inflamatória granulomatosa e infiltração celular.

Na África 70 a 80% dos doentes têm nódulos; na Venezuela apenas 30%.

Doença Dermatológica (Fig. 32.8)

A dermatite oncocercária é causada pelo estágio de microfilária do parasita. Prurido intenso pode ser o primeiro sintoma em pessoas precocemente infectadas; piora à noite e acompanha-se de edema e rubor.

As lesões de pele usualmente consistem em *rash* maculopapular com escoriações secundárias, que evoluem com ulcerações, liquenificação, xerodermia, pseudoictiose, com moderada linfadenopatia. Ocorrem atrofia da pele, grande aumento de nódulos inguinais e femorais, obstrução linfática, hipopigmentação pré-tibial, inguinal e na parte inferior do tecido celular. Podem ocorrer áreas transitórias localizadas de edema e eritema. A estase linfática se traduz por linfedema, hipertrofia ganglionar indolor, adenolinfocele, hidrocele e elefantíase. A dermatite oncocercal é generalizada na maioria dos pacientes, porém a dermatite eczematosa com hiperqueratose e variação pigmentar (Sowdah) é comum somente no Iêmen e na Arábia Saudita.

O diagnóstico diferencial da forma dermatológica da oncocercose deve ser feito com fotodermatites, escabiose, bouba, lepra, micoses e avitaminoses.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 32.1
Graus de Endemia por Oncocercose

Grau de Endemia	*Presença de Nódulos (%)*	*Índice de Infecção por Microfilária (%)*
Hipoendemia	Até 15	Até 30
Mesoendemia	Entre 16 e 40	31 a 69
Hiperendemia	Entre 41 e 60	70 ou Maior

Ferreira FSC (in memorian), Rocha LAC, Veronesi R. Filaríases, vol. II, cap. 110: 1.414. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia, 2ª ed., Atheneu, São Paulo, 2002.

Doenças dos Olhos (Fig. 32.9)

A oncocercose é a segunda maior causa de cegueira no mundo, após o tracoma. A cegueira é comum na Savana (região da África) onde predomina a ceratite esclerosante, e menos comum em áreas florestais chuvosas onde é causada por lesões de coriorretinite; mais raras ainda nas Américas, onde é causada por lesões do segmento posterior do olho.

Variam de formas leves de alteração visual até a cegueira completa. Ocorrem anos depois de contraída a infecção.

Os fatores predisponentes são o tempo da infecção, nódulos na parte superior do corpo, áreas de maior densidade de microfilárias na pele e carência de proteínas e vitamina A.

As lesões do olho anterior incluem conjuntivite, com edema de pálpebras e xerose, ceratite e infiltrado inflamatório do corpo ciliar e córnea. Pode ainda ocorrer uveíte anterior ou iridociclite que leva à deformação da pupila, coriorretinite, neurite óptica e atrofia óptica.

As lesões da porção posterior do olho afetam as estruturas profundas e são tardias, bilaterais e de evolução crônica. Raramente se observam microfilárias nos tecidos atingidos. As lesões podem ser de caráter inflamatório e inespecíficas, com intensa congestão dos vasos da coróide, com oclusão e fibrose secundárias à lesão da parte anterior do olho; com esclerose, despigmentação da coróide e atrofia óptica.

A coriorretinite difusa degenerativa pode ser uni ou bilateral, com esclerose da coróide, anomalias pigmentares do fundo de olho, com aspecto tigróide, atrofia do nervo óptico e retinite tipo Ridlei (atrofia capilar da coróide, manchas irregulares e zonas nacaradas de esclerose em áreas onde a atrofia é total).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com catarata senil, tracoma, intoxicações, carências alimentares, sífilis, lepra e tripanossomíase africana.

Existe grande associação entre loíase e oncocercose com glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Consiste na identificação do verme adulto ou das microfilárias nos tecidos. Dentre os exames inespecíficos temos eosinofilia de 20 a 75% e aumento de IgE e a intradermo-reação.

A reação Mazzotti tem sido utilizada como diagnóstico pressuposto quando a pesquisa de microfilárias na pele for negativa. Consiste na administração de uma única dose de dietil carbamazepina (DECA) em pacientes infectados, o que em geral provoca um intenso prurido em poucas horas, que some em dois a três dias.

No exame biomicroscópico aumenta-se a positividade com a movimentação da cabeça ou massagens do globo ocular. Na conjuntiva raramente é utilizado.

Os nódulos palpáveis são detectados pela ultra-sonografia ou MRI *Scanning*, e podem ser excisados e examinados para vermes adultos pela rotina histológica após digestão com colagenase. Nos nódulos subcutâneos pesquisam-se as microfilárias por punção com agulhas e aspiração após prévia injeção de algumas gotas de soro fisiológico e massagem dos nódulos. Na pele a pesquisa é feita por biópsia de retalho, contando epitélio e derme a fresco, após 30 minutos de imersão em soro fisiológico e coloração.

Deve-se repetir os exames, pois há variação do número de microfilárias, também ausentes em certas áreas de pele. Os locais de eleição para biópsia são junto aos nódulos ou à espádua e cristas ilíacas para a oncocercose americana e glúteo para a africana.

A pesquisa no sedimento urinário tem relação da presença de microfilárias com sua densidade na pele e presença de proteinúria.

Raramente encontram-se microfilárias nos linfócitos das camadas profundas da pele, gânglios da proximidade dos vermes, sangue e sistema muscular.

Pode-se utilizar ainda os testes sorodiagnósticos e os de imunidade, utilizando-se de antígenos recombinantes de oncocerca específicos. Modernamente temos utilizado a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) baseada nos métodos para detectar parasitas DNA em biópsia de pele, com DNA probes espécie-específicos, que são mais sensíveis que as técnicas-padrão. O PCR mostra alta sensibilidade (96%), enquanto a presença de IgG 4 foi detectada em 94% das amostras e o Western blot em apenas em 70% dos casos.

TRATAMENTO (Fig. 32.10)

O tratamento deve ser misto utilizando-se um fármaco ativo contra as microfilárias (microfilaricida) e outro contra os vermes adultos (macrofilaricida). O microfilaricida é a DECA ou a ivermectina e o macrofilaricida é a suramina. Durante muitos anos utilizou-se a DECA em

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

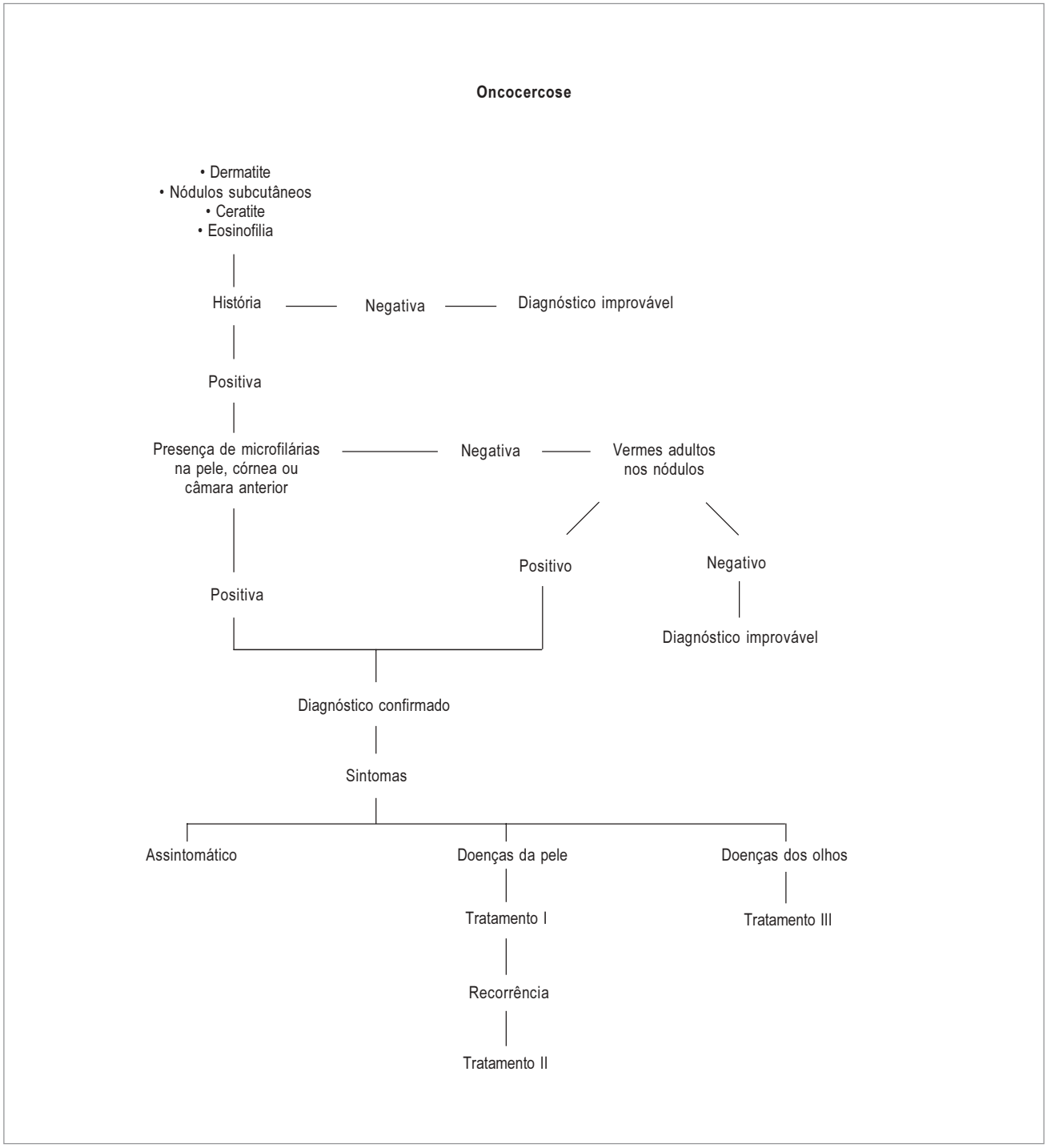


Fig. 32.10 – *Algoritmo da oncocercose. Filarial Nematodes, cap. 12: 245. in: Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology, 2ª ed., Washington, USA, 1993.*

doses pequenas de 50 mg/dia, com aumento de 0,5 a 1 mg/kg/dia até 6 a 9 mg/kg/dia, divididas em três doses diárias, por duas a três semanas. Deve ser repetida após o tratamento com o macrofilaricida. Os comprimidos são de 50 e 100 mg administrados após as refeições e rapidamente absorvidos via oral, atingindo concentração máxima sérica em três horas, caindo à concentração zero em 48 horas, sendo então excretado na urina.

Atualmente a DECA não é recomendada para oncocercose, pois causa febre, prurido, nefrotoxicidade, reação Mazzoti, com danos na pele e olhos e, raramente, encefalopatia, colapso cardiovascular e precipita cegueira em muitos pacientes infectados. Nestes casos deve-se introduzir a prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia e atropina simultaneamente.

A suramina é efetiva, administrada por via endovenosa, semanalmente, na dose de 15 mg/kg, com dose total para adultos de 4,5 a 5,5 g. Deve ser utilizada por várias semanas, pois tem atividade macro e microfilaricida. Além da sua toxicidade existem as reações provocadas pela mor-

te das microfilárias, como ocorre com a DECA, e sintomas pela morte dos vermes adultos, incluindo dores nos nódulos e articulações.

A droga de escolha é a ivermectina dada em dose única de 150 mg/kg, via oral, duas a três vezes por ano. Utilizada desde 1987 é um antibiótico semi-sintético, derivado da ivermectina B, produzida pelo *Streptomyces avermititis*. Estudos recentes realizados em Recife revelam que doses únicas baixas de ivermectina (20 mg/kg), via oral, são tão eficazes quanto doses altas (200 mg/kg) e com menos efeitos adversos.

A ivermectina não deve ser administrada em menores de cinco anos de idade, ou com peso menor de 15 kg, mulheres grávidas, mães nutrizes durante o primeiro ano de vida e pessoas severamente doentes. Em cerca de 48 horas, reduz as microfilárias na pele e olhos. Apesar de não matar os vermes adultos, bloqueia o desenvolvimento de microfilárias no útero por vários meses. As reações adversas decorrentes da sua toxicidade química geralmente surgem logo após sua ingestão e persistem durante poucas horas. Os principais sintomas são astenia, tontura, letargia, sonolência, náuseas e vômitos. Os efeitos colaterais são quantitativamente similares aos da DECA, porém menos comuns e severos. Os efeitos colaterais decorrentes da morte dos parasitas são mais freqüentes e severos, caracterizados por pruridos, edema de pele, artralgia, cefaléia e raramente hipotensão. Embora reduza significativamente as microfilárias no hospedeiro e a dermatite, não tem efeito na melhora da despigmentação e não evita a formação de escaras.

Como opções terapêuticas ainda temos o mebendazol, albendazol, flubendazol, benzimidazole e derivados que são efetivos microfilaricidas. O melarsoprol e o melasonil potássico foram abandonados como microfilaricidas.

O mebendazol não é absorvido e requer múltiplas doses; ele é teratogênico e embriogênico em experimentos com animais de laboratório, e contra-indicado na gravidez. Embora o flubendazol de uso intramuscular não seja teratogênico, produz ulcerações no local da injeção.

A amocarzina é uma nova droga que age como macro e microfilaricida e não previne a evolução da coriorretinopatia.

O metrifonato, a amodiaquina e a nitrofurantoína são também ativos, porém ainda com poucos estudos controlados.

Além do tratamento farmacológico deve-se proceder a nodulectomia para eliminação dos vermes adultos, o que é útil quando os nódulos são acessíveis e em pequeno número.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics [onchocerciasis (river blindness, filariasis)] in: Pickering LK, ed. 2000. Red book: Report of the committee on infectious diseases, 25ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000; [412-413].
2. Anonymous. Onchocerciasis and its control world health organ. Tech Rep Ser 1995; 852: 1-104.
3. Anonymous. Onchocerciasis: Progress towards elimination in the Americas. WKLY Epidemiol Rec 1996; 71: 277-279.
4. Bradley JE, Unnasch TR. Molecular approaches to the diagnosis of onchocerciasis. ADV Parasitol 1996; 37: 57-106.
5. Cline BL, Hernandes JL, Mather FJ, et al. Albendazole in the treatment of onchocerciasis. Double-blind clinical trial in Venezuela Am J Trop Med Hyg 1992; 47: 512-520.
6. Cooper PJ, Proano R, Beltran C, et al. Onchocerciasis in Ecuador, evolution of chorioretinopathy after amocarzine treatment. BR J Ophthalmol 1996; 80: 337-342.
7. Davidson RN, Godfrey-Fausset P, Bryleson ADM. Adverse reactions in expatriates treated with ivermectin. Lancet 1990; 336: 1.005.
8. Davies JB. Sixty years of onchocerciasis vector control: A chronological summary with comments on eradication, reinvasion, and insecticide resistance. Annu Rev Entomol 1994; 39: 23-45.
9. Ferreira FSC (in memoriam), Rocha LAC, Veronesi R. Filaríases. vol. II, cap. 110: 1.412-24. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2ª ed., Atheneu, São Paulo, 2002.
10. Klager S, Whitworth JA, Downham MD. Viability and fertility of adult onchocerca volvulus after six years of treatment of ivermectin. Trop Med Int Health 1996; 1: 581-589.
11. Longo JC, Camargo LFA, Campéas AE. Filarioses Sec. 4: 281-283. In: Prado FC, Ramos JA, Valle. Atualização terapêutica – Manual prático de diagnóstico e tratamento. 20ª ed., Artes Médicas, São Paulo, 2001.
12. Mabey D, Whitworth JA, Eckstein M, et al. The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. Ophthalmology 1996; 103: 1.001-8.
13. Merediti Seo, Schoone GJ, Kroon CCM, et al. Detection of onchocerca volvulus DNA in blood using the PCR. Parasite. J Soc Franc Parasit 1994; 1: 22.
14. Murdoch ME, Hay RJ, Mackenzie CD, et al. A clinical classification and grading system of the cutaneos changes in onchocerciasis BR J Dermatol 1993; 129: 260-269.
15. Newland HS, White AT, Greene BM, et al. Ocular manifestations of onchocerciasis in a rain forest area of West Africa. BR J Ophthalmol 1991; 75: 163-169.
16. OMS. Deuxième Rapport du Comitê OMS D'Experts de L'Onchocercose. OMS. Ser Rapp Techn 1966; nº 355.
17. OMS. Epidemiologie de L'Onchocercose. Rapport D'un Comité OMS d'Experts. OMS. Ser Rapp Techn 1976; nº 597.
18. Onchocerca volvulus (onchocerciasis). Grove DI. cap. 278 (2): 2.943-49. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin P. Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed., USA, 2000.
19. Onchocerciasis Sec. cap. 13: 161. Parasitic Infectious: 1.267-68. In: The Merck manual of diagnosis and therapy. 17ª ed., Division of Merck & CO, Inc., Whitehouse Station, N.J., 1999.
20. Plaisier AP, Alley ES, Boatin BA, et al. Irreversible effects of ivermectin on adult parasits in onchocerciasis patients in the onchocerciasis control programme in West Africa. J Infect Dis 1995; 172: 204-210.
21. Semba RD, Murphy bRP, Newland HS, et al. Longitudinal study of lesions of the posterior segment in onchocerciasis ophthalmology 1990; 97: 1.334-1.341.
22. Soboslay PT, Geiger SM, Weis N, et al. The diverse expression of immunity in humans at distinct states of onchocerca volvulus infection. Immunology 1997; 90: 592-599.
23. Taylor HR. Recent development in the treatment of onchocerciasis. Bull Who 1984; 62: 509.
24. Van Lae T, Lopes C. Treatment of onchocerciasis. Drugs 1996; 52: 861-869.
25. Whitworth JA, Maude GH, Downham MD. Clinical and parasitological responses after up to 6,5 years of ivermectin treatment for onchocerciasis. Trop Med Int Health 1996; 1: 786-793.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

33 Leishmaniose

Reynaldo Dietze

INTRODUÇÃO

O termo "leishmanioses" engloba um grupo de doenças causadas por diferentes espécies de protozoários do gênero Leishmania (Ross, 1903). Suas diferentes apresentações clínicas dependem da espécie causadora da infecção, de fatores ligados ao hospedeiro e podem acometer em graus variados a pele, mucosas (boca, nariz, faringe e laringe) e órgãos do sistema fagocítico mononuclear.

A transmissão da doença ocorre através da picada de insetos hematófagos conhecidos genericamente por flebotomíneos. Cerca de 30 espécies de *Leishmania* são conhecidas atualmente no mundo, das quais 21 são consideradas patogênicas para o homem. Destas, 15 já foram descritas no continente americano (Tabela 33.1).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

A infecção causada pela *L.* (L.) *chagasi* apresenta um espectro clínico amplo que varia desde formas completamente assintomáticas (infecção inaparente) passando por formas clínicas com sintomatologia discreta ou moderada até aquelas de apresentação mais grave (infecção aparente).

As infecções inaparentes são sempre assintomáticas e, portanto, sem evidência clínica de doença. O diagnóstico é baseado em resultados sorológicos (RIFI ou ELISA) ou através da intradermorreação de Montenegro (leishmanina). Os títulos de anticorpos em geral são baixos e podem permanecer positivos por longo tempo. Vale a pena lembrar que: a. os pacientes com história prévia de LV ou leishmaniose tegumentar podem "mimetizar imunologicamente" (sorologia e intradermorreação positiva) os pacientes com infecção inaparente; b. nas demais formas da doença a intradermorreação de Montenegro é classicamente negativa. Portanto, as formas assintomáticas são aquelas vistas em pacientes provenientes de áreas endêmicas, onde há evidência epidemiológica e imunológica (sorológica ou intradermorreação) da infecção. Não existe qualquer indicação terapêutica nesses casos. O conhecimento da existência das infecções inaparentes tem importância durante o diagnóstico diferencial de doenças febris agudas ou subagudas causadas por outros agentes infecciosos quando se depara com uma sorologia positiva para LV. Nestes casos uma intradermorreação de Montenegro positiva exclui o diagnóstico de LV.

As infecções aparentes variam desde formas clínicas discretas com pouca sintomatologia passando por formas clínicas moderadas até aquelas de apresentação mais grave que, se não tratadas, levam o paciente ao óbito. Deve-se suspeitar clinicamente de LV quando o paciente apresentar os seguintes sinais e sintomas: febre há mais de duas semanas, anemia (palidez cutaneomucosa), adinamia e esplenomegalia associada ou não à hepatomegalia. A doença apresenta período de incubação variável de cerca de três meses, podendo ser superior a 12 meses. Entretanto, devido à instalação insidiosa da doença, essa informação geralmente é imprecisa e de pouca valia. Do ponto de vista clínico-evolutivo, as formas aparentes da leishmaniose visceral podem ser divididas em:

Período Inicial

Esta fase da doença caracteriza o início da sintomatologia que pode ser variável, mas na maioria dos casos inclui febre irregular com duração inferior a quatro semanas, palidez cutaneomucosa e hepatoesplenomegalia. O estado geral do paciente via de regra está preservado e a esplено-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 33.1
Leishmaniose Tegumentar Americana: Subgêneros e Espécies Patogênicas para o Homem Descritas nas Américas

Subgêneros	*Espécies*
Viannia Lainson & Shaw, 1987	*L. (V.) brasiliensis* – Vianna, 1911 *L. (V.) guyanensis* – Floch, 1954 *L. (V.) panamensis* – Lainson & Shaw, 1972 *L. (V.) peruviana* – Velez, 1913 *L. (V.) lainsoni* – Silveira *et al.*, 1987 *L. (V.) naifi* – Lainson & Shaw, 1989 *L. (V.) shawi* – Lainson *et al.*, 1989 *L. (V.) colombiensis* – Kreutzer *et al.*, 1972 *L. (V.) equatoriensis* – Grimaldi *et al.*, 1972
Leishmania Ross, 1903	*L. (L.) mexicana* – Biagi, 1953 *L. (L.) amazonensis* – Lainson & Shaw, 1972 *L. (L.) pifanoi* – Medina & Romero, 1959 *L. (L.) venezuelensis* – Bonfante & Garrido, 1980 *L. (L.) garnhami* – Scorza *et al.*, 1979 *L. (L.) chagasi* *L. (L.) donovani* *L. (L.) infatum*

megalia geralmente é discreta, não ultrapassando a 5 cm do rebordo costal esquerdo. Esses pacientes não raro procuram o serviço médico fazendo uso de antimicrobianos sem resposta clínica e muitas vezes apresentam história de tosse seca e diarréia.

Um percentual pequeno de pacientes, geralmente crianças, pode apresentar na fase inicial da doença um quadro clínico discreto com pequena hepatoesplenomegalia, palidez cutaneomucosa leve, febre baixa, diarréia e/ou tosse não produtiva de curta duração, geralmente inferior a duas semanas, que pode evoluir para cura espontânea (forma oligossintomática). Esta apresentação clínica se confunde facilmente com outros processos infecciosos de natureza benigna.

Período de Estado

Nesta fase exacerbam-se os sinais e sintomas da fase inicial da doença descritos anteriormente. O paciente apresenta febre irregular com um a dois picos diários, adinamia, emagrecimento progressivo evidente, mucosas descoradas e aumento da hepatoesplenomegalia. À palpação abdominal o baço apresenta consistência elástica ligeiramente endurecida. O crescimento do fígado é uniforme, não havendo predomínio do lobo esquerdo como ocorre na esquistossomose. Geralmente os pacientes procuram o médico com história de um quadro clínico arrastado por mais de dois meses de evolução, geralmente associado ao comprometimento do estado geral com patente palidez cutaneomucosa. O abdome está aumentado à custa de volumosa hepatoesplenomegalia (Fig. 33.1).

A Tabela 33.2 resume os principais sinais e sintomas descritos na LV clássica.

Período Final

Sem diagnóstico e tratamento a doença evolui progressivamente para o período final, com febre contínua e comprometimento mais acentuado do estado geral. Instala-se a desnutrição protéico-calórica (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca) e edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Outras manifestações importantes incluem distúrbios hemorrágicos (enterorragias, epistaxes, gengivorragias e petéquias), icterícia e ascite. Nestes pacientes, o óbito geralmente ocorre por infecções bacterianas e sangramentos. As principais causas de óbito são as pneumonias, sepsis, insuficiência cardíaca (cor anêmico), gastroenterites e hemorragias digestivas agudas.

O diagnóstico diferencial da LV pode variar sua conforme distribuição geográfica e sua coexistência com outras endemias. Ele deve incluir:

a. *Malária:* o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente nas formas "crônicas", recidivantes da malária (indivíduos com imunidade parcial) e na Síndrome da Esplenomegalia Hiper-reativa da Malária, em que a esplenomegalia está presente podendo ou não estar acompanhada de hiperesplenismo e hipergamaglobulinemia. Nestes casos a ausência ou encontro de plasmódios no sangue periférico não confirma ou exclui o diagnóstico de LV. Caso a intradermorreação de leishmanina seja positiva, ela afasta o diagnóstico de LV, que só poderá ser confirmado de forma parasitológica ou sorológica. A malária aguda raramente se confunde com o calazar. A doença apresenta uma evolução mais aguda, a febre é, via de regra, mais elevada e acompanhada de calafrios e a anemia é mais proeminente e rapidamente progressiva. O hemograma geralmente mostra número de leucócitos normais ou discretamente aumentados;

b. *Histoplasmose disseminada:* pode produzir sintomatologia clínica praticamente idêntica à da LV com febre, emagrecimento, linfoadenomegalias, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. O diagnóstico da histoplasmose pode ser confirmado através da sorologia, exame direto e cultura do fungo durante a mesma propedêutica uti-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 33.2
Freqüência dos Principais Sinais e Sintomas Presentes na Leishmaniose Visceral Clássica

Sinais e Sintomas	*Freqüência*
Febre	98 a 100%
Esplenomegalia	98 a 100%
Hepatomegalia	90 a 100%
Linfoadenopatia	30 a 50%
Diarréia	15 a 35%
Emagrecimento	80 a 100%
Palidez	35 a 70%
Adinamia	80 a 100%
Epistaxis	15 a 30%
Petéquias	20%
Icterícia	5%

lizada na LV: punção aspirativa de medula óssea, baço e linfonodos. O histoplasma também se cora pelo Giemsa e pode se confundir à primeira vista com formas amastigotas da *Leishmania*, mas não apresenta os aspectos característicos do núcleo e cinetoplasto;

c. *Enterobacteriose septicêmica prolongada (ESP):* a ESP também pode produzir sintomatologia clínica idêntica à da LV com febre irregular e prolongada e grande hepatoesplenomegalia. O lobo esquerdo do fígado é proeminente e de consistência endurecida devido à esquistossomose. O hemograma também mostra anemia, mas os leucócitos estão normais ou em número aumentado, com presença de eosinófilos. A enterobactéria responsável pela doença pode ser isolada das hemoculturas ou da mielocultura. O exame de fezes é positivo para ovos de *S. mansoni* e a febre desaparece com o tratamento da esquistossomose;

d. *Esquistossomose mansônica aguda:* a esquistossomose aguda pode ser confundida com o calazar, pois febre alta e persistente e hepatoesplenomegalia fazem parte de seu quadro clínico. Entretanto, os sintomas gastrintestinais são mais exuberantes com diarréia muco-sanguinolenta e dor abdominal. O hemograma mostra leucocitose com eosinofilia marcante. A história epidemiológica de contato prévio com coleções hídricas suspeitas é decisiva para que a esquistossomose possa ser incluída no diagnóstico diferencial. O exame de fezes é positivo para ovos de *S. mansoni* somente após 45 dias do contato infectante.

Algumas doenças infecciosas podem em algum ponto de sua evolução mimetizar os sinais e sintomas da leishmaniose visceral. São elas: a tuberculose miliar, a paracoccidioidomicose, a brucelose, a toxoplasmose, a doença de Chagas aguda, a febre tifóide, a endocardite infecciosa e a sífilis secundária. Devem também ser consideradas no diagnóstico diferencial da LV patologias de causas não infecciosas como as hemoglobinopatias (anemia falciforme), leucemias (especialmente em crianças) e os linfomas não-Hodgkin.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Os achados laboratoriais mais constantes da LV são a pancitopenia, a hipergamaglobulinemia e a hipoalbuminemia. Entretanto, dependendo da fase evolutiva da doença, eles podem ser mais ou menos proeminentes.

Na forma oligossintomática o hemograma revela anemia, geralmente normocítica normocrômica, porém pouco expressiva (Hb > 9 g/dL). A contagem de leucócitos ainda está dentro dos valores normais, porém próximo de seus limites inferiores havendo predominância de células linfomonocitárias. A contagem de plaquetas também se encontra dentro dos limites normais. A velocidade de hemossedimentação está elevada (> 50 mm) e a eletroforese de proteínas, discretamente alterada. A sorologia é invariavelmente reativa (RIFI e ELISA) e a intradermorreação negativa. A punção aspirativa de baço e medula óssea pode ou não mostrar a presença de formas amastigotas do parasita.

No período de estado da doença as alterações do hemograma descritas (anemia, trombocitopenia e leucopenia com linfomonocitose e anaeosinofilia) tornam-se mais evidentes. Há uma inversão na relação albumina/globulina. As provas bioquímicas anteriormente normais podem estar alteradas, como elevação das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais) e bilirrubinas assim como alteração discreta nos níveis de uréia e creatinina. Os títulos de anticorpos específicos antileishmânia estão elevados e a intradermorreação é negativa. Nesse período evolutivo da doença, as leishmânias são facilmente demonstráveis, quer seja através de exame direto em esfregaços de aspirado de medula óssea ou baço, quer seja através de cultivo desse material em meio de NNN ou Schneider.

No período final as alterações laboratoriais descritas tornam-se ainda mais acentuadas. Os leucócitos geralmente estão abaixo de 3.000 mm^3 e as plaquetas abaixo de 70.000 mm^3. A fração gamaglobulina está elevada e os níveis séricos de albumina bastante diminuídos.

DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO

Na LV os testes sorológicos apresentam em geral boa sensibilidade em virtude da grande quantidade de anticorpos (principalmente IgG) presentes na doença, secundários à ativação policlonal de células B. Os testes sorológicos entretanto são métodos indiretos de detecção do parasita e, devido à sua praticidade, devem preceder, sempre que possível, os métodos parasitológicos podendo até em algumas situações substitui-los. Na presença de dados clínicos e laboratoriais, uma sorologia reagente praticamente confirma o diagnóstico de calazar. Entretanto, um teste reagente na ausência de manifestações clínicas sugestivas não autoriza o início do tratamento.

No Brasil, as técnicas mais usadas são a imunofluorescência indireta (RIFI) e os ensaios imunoenzimáticos (ELISA, imunocromatografia). Os resultados da imunofluorescência normalmente são expressos em diluições, sendo reagentes os títulos iguais ou superiores a 1:40. A RIFI, apesar de ser menos sensível que o ELISA, é o método mais utilizado no Brasil. O teste imunoenzimático ELISA tem seu resultado expresso em unidades de absor-

bância a um raio de luz (espectrofotometria), em uma reação que pode utilizar diluições fixas (resultado quantitativo) ou apenas reagente ou não (resultado qualitativo). Apesar de ser um método sensível, ele apresenta como desvantagem o fato de não estar, até o momento, disponível comercialmente para venda, o que dificulta sua padronização. Mais recentemente antígenos recombinantes (K39, K26) têm sido empregados em testes rápidos imunocromatográficos com sensibilidade e especificidade variando de 67 a 100% e de 98 a 100%, respectivamente. Esses testes têm um futuro promissor dado sua simplicidade e rapidez de resultados.

A intradermorreação de Montenegro, ou teste de leishmanina, não tem indicação de uso no diagnóstico da leishmaniose visceral. Ao contrário do que ocorre na leishmaniose tegumentar, a intradermorreação de Montenegro é sempre negativa durante a doença, tornando-se positiva somente após a cura clínica dos pacientes. Na grande maioria a intradermorreação positiva-se em um período que varia de seis meses a três anos após o término do tratamento.

DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

O diagnóstico parasitológico da LV pode ser feito através da visualização do parasita em cultura (formas promastigotas) ou em esfregaço de punção aspirativa de baço, medula óssea, linfonodos ou em biópsias de tecido (formas amastigotas) (Fig. 33.2).

O aspirado esplênico é o método de maior sensibilidade, seguido do aspirado de medula óssea, biópsia hepática e aspiração de linfonodos. Na prática, devido à quase ausência de efeitos colaterais recomenda-se o aspirado de medula óssea esternal ou da crista ilíaca posterior na rotina diagnóstica da doença. A punção esplênica deve ser realizada somente por pessoa treinada e em hospitais com retaguarda cirúrgica e banco de sangue.

As lâminas devem estar limpas e desengorduradas. Após secagem, o esfregaço deve ser fixado em álcool metílico e corado pelo Giemsa ou, alternativamente, Wright, Leishman ou Diff-quick; todas essencialmente colorações de Romanovsky. O encontro das formas amastigotas do parasita é diretamente proporcional à qualidade do material do aspirado de medula, à experiência do microscopista e ao número de campos observados. Portanto é necessário que a lâmina seja exaustivamente examinada antes de ser considerada negativa. Em situações ideais a sensibilidade do aspirado de medula óssea é de aproximadamente 85%.

Além do exame direto, o material das punções aspirativas pode ser inoculado em meios especiais de cultura. O clássico meio de NNN, contendo ágar e sangue desfibrinado de coelho, mais comumente empregado. A utilização de uma interface líquida sobre o NNN, como o meio LIT ou Schneider, aumenta e acelera a positividade da cultura. As culturas devem ser mantidas entre 24 e 26°C e observadas em microscópio óptico invertido semanalmente, por até quatro semanas.

A inoculação intraperitoneal em hamsters (*Mesocricetus auratus*) das amostras clínicas obtidas da punção aspirativa de medula óssea ou baço dos pacientes não tem valor prático no diagnóstico da doença devido ao seu longo tempo de positivação (um a três meses).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

Do ponto de vista didático a LTA pode ser dividida em cinco formas clínicas: a leishmaniose cutânea localizada (LCL), a leishmaniose cutânea disseminada ou generalizada (LCD), a leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD), a leishmaniose mucosa (LM) e a leishmaniose cutaneomucosa (LCM).

A apresentação cutânea localizada (LCL) da LTA é a manifestação clínica mais freqüente, observada em 85% dos pacientes. A lesão cutânea característica é uma úlcera com bordos elevados e emoldurados, geralmente indolor. A lesão é pouco exsudativa, sem sinais flogísticos, com fundo granuloso avermelhado ou amarelado quando há deposição de fibrina. A lesão pode apresentar-se recoberta por uma crosta serofibrinosa que esconde o aspecto ulcerado típico. A presença de sinais flogísticos é indicativa de infecção bacteriana associada que, nesses casos, confere um aspecto purulento à lesão que pode ser dolorosa.

A localização das lesões causadas pela *L. (V.) braziliensis* (espécie de maior importância epidemiológica no Brasil e América Latina) pode variar conforme a faixa etária. Nas crianças com idade inferior a cinco anos existe uma predominância de lesões acima da cintura. Na faixa etária de seis a 15 anos as lesões se distribuem igualmente acima e abaixo da cintura, e nos pacientes com 15 anos ou mais as lesões tendem a ocorrer abaixo da cintura. As lesões cicatriciais são atróficas e hipocrômicas, semelhantes àquelas secundárias a queimaduras. O comprometimento ganglionar pode chegar a 83% dos casos. Na LTA causada pela *L. (V.) guyanensis* (segunda espécie em importância epidemiológica no Brasil com distribuição por toda calha norte do rio Amazonas nos estados do Pará, Amapá, Amazonas e Roraima), as lesões tendem a ser menores e mais numerosas e de localização acima da cintura. O comprometimento ganglionar é menor (60%) se comparado à doença causada pela *L. (V.) braziliensis*.

O período de incubação da LCL situa-se normalmente entre quatro e oito semanas. No local da picada surge inicialmente uma pápula que evolui para ulceração, e esta, se não tratada, aumenta progressivamente durante os primeiros três a quatro meses quando então se estabiliza e começa a regredir. Pode haver cura espontânea em até 50% dos casos ao longo de seis meses nos casos de LTA causada por *L. (V.) braziliensis* (Marsden PD *et al*., 1984). Lesões com aspectos diferentes dos mencionados são menos freqüentes e incluem: lesões úlcero-crostosas, úlcero-vegetantes, verru-cosas, impetigóides, ectimatóides, tuberosas e liquenóides. Nestas formas, em sua fase inicial, é freqüente a linfangite e/ou adenopatia satélite que pode preceder a lesão de pele. Às vezes os nódulos linfangíticos podem se ulcerar lembrando a esporotricose (Figs. 33.3 e 33.4).

Na LCL o diagnóstico diferencial deve ser feito com as úlceras crônicas de membros inferiores (úlcera de estase, úlcera hipertensiva, etc.), com as úlceras de etiologia fusoespiralar (úlcera tropical), com a esporotricose, paracoccidioidomicose, impetigo, miíase e neoplasias de pele (carcinoma basocelular e espinocelular). Nas lesões verrugosas e vegetantes o diagnóstico diferencial deve ser

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

feito principalmente com a cromomicose, histoplasmose e tuberculose cutânea (Fig. 33.4).

A leishmaniose cutânea disseminada ou generalizada (LCD) caracteriza-se pela presença de lesões ulceradas pequenas, muitas vezes de aspecto acneiforme, distribuídas por todo o corpo. Essas lesões seriam secundárias à disseminação hematogênica do parasita. Na quase totalidade dos casos essa forma clínica é descrita nas infecções causadas por leishmânias do subgênero *Viannia*, mas recentemente também descrita com *L. (L.) amazonensis*. Tanto a LCL quanto a LCD respondem bem a terapêutica com antimoniais. Na fase inicial da disseminação, o diagnóstico diferencial deve ser feito com o impetigo (Fig. 33.5).

A Leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD) é uma apresentação clínica rara da LTA, apresentada até o momento somente com espécies do subgênero *Leishmania*. A doença foi descrita pela primeira vez por Convit na Venezuela. A LCAD também já foi descrita na Colômbia e no Brasil nos estados do Pará, Maranhão, Bahia e Paraná. Entre nós, a *L. (L.) amazonensis* é a única espécie responsável pelos casos de LCAD. Clinicamente a doença se caracteriza por infiltração difusa da pele, onde vemos grande quantidade de lesões nodulares, papulares e placas infiltradas que raramente se ulceram lembrando a hanseníase virchowiana. Nos casos de evolução arrastada (mais de cinco anos), as lesões podem se disseminar ocupando quase toda a superfície corporal, embora as lesões de extremidades sejam predominantes. A resposta terapêutica é insatisfatória e as recidivas são a regra. O diagnóstico diferencial nesses casos deve ser feito principalmente com a hanseníase virchowiana e a doença de Jorge Lobo (lobomicose).

A leishmaniose mucosa geralmente se manifesta anos após o aparecimento das lesões cutâneas, mas pode também surgir na vigência de lesões ativas (14 a 28% dos casos) e em pacientes sem história prévia de lesões cutâneas. As lesões geralmente surgem ao longo dos primeiros cinco anos subseqüentes à lesão cutânea inicial, mas já foram descritos casos após décadas da lesão primária. Não existem dados definitivos sobre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desse tipo de lesão, mas especula-se que estariam sob risco pacientes com lesões múltiplas localizadas acima da cintura e pacientes que não receberam tratamento adequado. A disseminação para as mucosas se dá provavelmente por via hematogênica, acometendo a mucosa das vias aéreas superiores, mais freqüentemente o nariz com predileção pelo septo nasal e envolvimento menos freqüente da mucosa da cavidade oral e laringe. Nos casos de lesões nasais, as queixas clínicas mais comuns são: obstrução nasal, epistaxes, rinorréia e formação de crostas. No início, a doença pode se manifestar sob a forma de uma rinite alérgica que não responde aos tratamentos convencionais. Nas lesões de faringe o principal sintoma é a odinofagia e nas lesões laríngeas a rouquidão e a tosse. Em alguns casos as lesões podem ser pequenas e os sintomas discretos, daí a necessidade do exame rotineiro da cavidade nasal. Ao exame clínico pode-se observar infiltração, ulceração, lesões úlcero-vegetantes ou úlcero-crostosas e perfuração do septo nasal que pode estar desviado para o lado contralateral da lesão. As lesões da cavidade oral (língua, gengivas e mucosa jugal) são raras e estão geralmente presentes na leishmaniose cutaneomucosa. A maioria das lesões mucosas é causada por parasitas do subgênero *Viannia* geralmente a *L. (V.) braziliensis* (Figs. 33.6 e 33.7)

O diagnóstico diferencial da LM deve incluir as doenças granulomatosas de mesma localização anatômica que produzem perfuração do septo nasal como a hanseníase e sífilis. Outras doenças incluem o *cancrum oris* (noma), a paracoccidioidomicose, a tuberculose, rinosporidiose, granuloma da linha média e neoplasias em geral (Fig. 33.7).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

O diagnóstico laboratorial da LTA pode ser feito através de métodos diretos (biópsia com impressão por aposição, histopatologia e cultura), imunomarcação (imunofluorescência direta, imuno-histoquímica), métodos moleculares (hibridização e reação em cadeia pela polimerase) e métodos indiretos (intradermorreação de Montenegro e reações sorológicas de ELISA e RIFI). Na prática, entretanto, os dois métodos diagnósticos mais utilizados são o exame direto do esfregaço obtido por impressão por aposição de material de biópsia ou raspado da lesão e a intradermorreação de Montenegro.

O material para exame direto (biópsia ou raspado da lesão) deve ser obtido antes do início do tratamento. A biópsia deve ser feita sempre na borda da lesão e, em caso de raspado, o mesmo deve ser feito preferencialmente em áreas não necróticas e sem infecção secundária. As lâminas onde serão feitos os esfregaços devem estar limpas e desengorduradas. Após secagem, o esfregaço deve ser fixado em álcool metílico e corado pelo Giemsa ou, alternativamente, Wright, Leishman ou Diff-quick, todas elas essencialmente colorações de Romanovsky. O encontro das formas amastigotas do parasita é diretamente proporcional à qualidade do material coletado, à experiência do microscopista e ao número de campos observados. Portanto é necessário que a lâmina seja exaustivamente examinada, antes de ser considerada negativa. Deve-se também ter em mente que o encontro do parasita em material da lesão é inversamente proporcional ao tempo de evolução da doença.

Além do exame direto, o material da biópsia, raspado ou punção aspirativa da lesão, pode ser inoculado em meios especiais de cultura. O clássico meio de NNN, contendo ágar e sangue desfibrinado de coelho, é o mais comumente empregado. A utilização de uma interface líquida sobre o NNN, como o meio LIT ou Schneider, aumenta e acelera a positividade da cultura. As culturas devem ser mantidas entre 24 e 26°C e observadas em microscópio óptico invertido semanalmente até quatro semanas, quando então devem ser descartadas.

A inoculação em pata ou focinho de hamster (*Mesocricetus auratus*) das amostras clínicas obtidas dos pacientes não tem valor prático no diagnóstico da doença devido ao seu longo tempo de positivação (um a três meses).

Na LTA a sensibilidade dos métodos diretos é variável. Na Guatemala, Navin *et al.* (1990) recomendam a associação de raspado da lesão com cultivo do parasita como forma de aumentar a sensibilidade diagnóstica que foi de 83%. No Panamá, a sensibilidade do exame histopatológico da lesão foi de 77%, da cultura, de 65% e a combinação das

duas técnicas, de 89%. Na Colômbia a sensibilidade foi 58% (exame direto de aspirado da lesão + cultura). Apesar dos bons resultados obtidos no Panamá, a histopatologia apresenta em geral baixa sensibilidade (14 a 35%) e não deve ser usada como método isolado no diagnóstico da LTA. Entretanto ela pode ser útil nos casos em que não foi possível o isolamento ou visualização do parasita, uma vez que o tipo de infiltrado celular pode sugerir ou afastar o diagnóstico de LTA.

A sensibilidade dos métodos diretos pode ser melhorada através de técnicas de imunomarcação (imunofluorescência com anticorpos monoclonais) e de técnicas de biologia molecular (PCR ou técnicas de hibridização *in situ*). Com o auxílio destas técnicas a sensibilidade pode chegar a percentuais acima de 90%. Entretanto, elas ainda não estão disponíveis para uso rotineiro.

A intradermorreação de Montenegro foi idealizada pelo médico João Batista de Freitas Montenegro em 1926, que utilizou extrato bruto do parasita como antígeno para o teste intradérmico. É usada até os dias atuais e consiste na aplicação intradérmica de 0,1 mL de antígeno fenolado de formas promastigotas do parasita. Sua leitura é feita 48 a 72 horas após a injeção e indurações com diâmetro acima de 5 mm são consideradas positivas. Um teste positivo indica infecção, mas não necessariamente doença. Em áreas endêmicas, percentuais de até 35% de positividade podem ser encontrados, associados ou não à história pregressa de leishmaniose, o que sem dúvida pode induzir a um erro diagnóstico em pacientes com lesões suspeitas, mas de outras etiologias (Pignatti MG *et al.*, 1995). A reação de Montenegro torna-se positiva três a seis semanas após o aparecimento da lesão e mantém-se nesse estado provavelmente por toda a vida. A sensibilidade da intradermorreação de Montenegro é elevada nas infecções causadas por *L. (V.) braziliensis* (80 a 95%), mas baixa nas infecções causadas por *L. (L) amazonensis* (51%). Antígenos de diferentes espécies de leishmânia (velho e novo mundo) já foram testados em diferentes regiões do mundo mostrando que existe reação cruzada entre eles. Entretanto, para se obter otimização da sensibilidade deve-se, sempre que possível, dar preferência a antígenos que utilizem cepas homólogas.

Várias técnicas têm sido utilizadas no diagnóstico sorológico da LTA. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é a mais difundida, mas sua sensibilidade (67%) é inferior àquela obtida com métodos diretos. Além do mais, pode haver reação cruzada com a doença de chagas. O ponto de corte da reação é 1:32 e títulos mais elevados ocorrem nos pacientes com múltiplas lesões.

A reação imunoenzimática de ELISA é mais sensível que a RIFI (76 a 91%), mas também existe reação cruzada com a doença de chagas.

Os títulos de anticorpos específicos antileishmânia geralmente persistem por anos, mesmo após a cura clínica da lesão. Entretanto, o principal problema das reações sorológicas é a ausência de padronização dos antígenos utilizados e sua não produção sob condições de boas práticas de fabricação (GMP), o que impede sua comercialização.

TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES

Os compostos antimoniais trivalentes foram as primeiras drogas clinicamente eficazes usadas no tratamento da leishmaniose. Esta descoberta foi feita em 1912 por Gaspar Vianna, que tratou com sucesso um paciente com leishmaniose cutaneomucosa utilizando o tártato emético. No calazar a droga só foi utilizada dois anos após, na Itália. Os derivados pentavalentes (Sb^{+5}), utilizados atualmente, foram introduzidos na década de 1940 e desde então têm sido considerados as drogas de primeira escolha no tratamento da doença em todo o mundo. Existem duas formulações disponíveis comercialmente: o estibogluconato de sódio e o antimoniato de N-metil-glucamina. Aceita-se que ambas tenham eficácia terapêutica semelhante. A formulação disponível no Brasil é o antimoniato de N-metil-glucamina. A droga é distribuída pelo Ministério da Saúde em ampolas de 5 mL, contendo 405 mg de Sb^{+5} (1 mL = 81 mg de Sb^{+5}).

Após mais de seis décadas de uso dos antimoniais, pouco se conhece sobre seus mecanismos de ação. Sabe-se que eles inibem enzimas da via glicolítica e da oxidação de ácidos graxos do parasita. Entretanto, por se tratar de metais pesados é provável que tenham outros sítios de ação. Também já foram descritos casos de resistência tanto *in vitro* quanto *in vivo* aos antimoniais. Os mecanismos intrínsecos desta "resistência" ainda não estão totalmente esclarecidos, mas sabe-se que os parasitas podem ser induzidos a adquirir resistência *in vitro*, através de sua exposição a doses crescentes de estibogluconato de sódio. Estudos *in vitro* sugerem ainda que essa resistência estaria na dependência da presença de uma P-glicoproteína nas leishmânias mutantes.

Por não existirem diferenças significativas na farmacocinética dos antimoniais em relação à via de administração, os mesmos podem ser utilizados tanto por via intramuscular quanto endovenosa. Nos casos de administração endovenosa, a infusão deve ser feita lentamente ao longo de cinco a dez minutos. A dose pode ser diluída em solução glicosada a 5% para facilitar a infusão.

Os efeitos colaterais dos antimoniais são bem conhecidos e estão relacionados à sua toxicidade cardíaca, hepática, pancreática, renal e sobre o sistema musculoesquelético.

A cardiotoxicidade traduz-se principalmente por distúrbios da repolarização ventricular que incluem alterações de onda T (achatamento ou inversão) e aumento do intervalo QTc. Estas alterações estão presentes em percentuais que variam de 10 a 50% dos casos e são dose e tempo dependentes. Os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade ainda são desconhecidos, mas sabe-se que lotes do medicamento com osmolaridade elevada (acima de 1.000 mOsm/L) apresentam risco aumentado deste paraefeito. Por serem drogas potencialmente arritmogênicas, os antimoniais estão contra-indicados em pacientes que fazem uso de betabloqueadores (principalmente sotalol e propranolol) e drogas antiarrítmicas, como a amiodarona e quinidina. Os antimoniais também estão contra-indicados em pacientes com intervalo QTc superior a 400 ms (homens) e 450 ms (mulheres).

Os efeitos colaterais relacionados ao aparelho gastrintestinal são os mais freqüentes e incluem náuseas, anorexia e dor abdominal, em percentuais que variam de 12 a 28%. A hepatotoxicidade também é freqüente e pode ocorrer em até 50% dos pacientes tratados. Sabe-se atualmente que as manifestações gastrintestinais são decorrentes em

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

parte de uma pancreatite química presente na quase totalidade dos pacientes. Essa pancreatite raramente contra-indica a continuidade do tratamento por ser assintomática na maioria dos doentes. Entretanto, o tratamento deve ser interrompido se os níveis séricos de amilase e lipase forem superiores, respectivamente, a quatro e 15 vezes os valores normais de referência.

Os antimoniais são eliminados principalmente por via renal. Esta eliminação é rápida com 80% da droga excretada nas primeiras seis horas após administração parenteral. Após 16 horas, os níveis plasmáticos do medicamento caem a 1% dos valores de pico. Portanto, qualquer diminuição do *clearance* renal da droga potencializa seus efeitos tóxicos. A insuficiência renal secundária ao uso do Sb^{+5}, nas doses habituais, é um evento raro. O principal efeito nefrotóxico dos antimoniais, quando utilizados nas doses habituais, é uma diminuição na capacidade de concentração urinária. Esse para-efeito, reversível após o tratamento, seria secundário a uma competição da droga com o hormônio antidiurético nos tubos coletores renais. A excreção renal dos antimoniais e a inexistência de tabela de ajuste de doses na insuficiência renal contra-indicam o seu uso em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Nestes casos, por mais paradoxal que pareça, a droga de escolha seria o desoxicolato de anfotericina B ou sua formulação liposomal (Ambisome®). Apesar da nefrotoxicidade potencial, essa indicação deve-se à eliminação extra-renal da anfotericina B e ao fato de seus níveis séricos não serem afetados na insuficiência renal. Devido à ausência de estudos conclusivos sobre a teratogenicidade dos antimoniais no período gestacional, a anfotericina B também é a droga de escolha para tratamento da doença durante a gravidez.

Outros efeitos colaterais descritos com o uso de antimoniais incluem: neuropatia periférica reversível, leucopenia severa, hemorragias, artralgia e mialgias, farmacodermia e morte súbita.

Leishmaniose Tegumentar Americana

No Brasil, a dose recomendada pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LTA é de 10 a 20 mg de Sb^{+5} por kg/dia (sugere-se 15 mg) em doses consecutivas durante 20 dias tanto para a LCL quanto para a LCD com limite máximo de três ampolas por dia (FUNASA, 2000). Espera-se com esta posologia que haja cicatrização das lesões ao final de três meses. Caso isto não ocorra, o tratamento deve ser repetido utilizando-se as mesmas doses, porém com 30 dias de duração (vide critérios de cura).

Na LM a dose recomenda é de 20mg de Sb^{+5} por kg/dia em doses consecutivas durante 30 dias, administradas de preferência em ambiente hospitalar. Caso não ocorra cicatrização completa da lesão ao final de três meses o tratamento deverá ser repetido mais uma vez. Em caso de nova recidiva ou não resposta terapêutica deve-se iniciar tratamento com anfotericina B (seja adiante).

Os índices de cura dos antimoniais na LTA são difíceis de serem precisados devido a falta de estudos controlados sobre o assunto e das diferentes posologias empregadas. Além do mais, a partir de 1996 antimoniais pentavalentes de diferentes origens e fabricantes foram utilizados no país, alguns deles retirados do mercado posteriormente devido a problemas no seu controle de qualidade. Com as doses recomendadas os índices de cura na LCL variam de 62 a 81%. Na doença causada pela *L. (V.) guyanensis* os índices de cura são menores (40%).

Na leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa os índices de cura com antimoniais nas doses preconizadas são variáveis (30 a 75%), mas em geral inferiores àqueles obtidos na LCL e LCD. As recidivas são freqüentes (30%) e os pacientes virgens de tratamento são os que melhor respondem ao tratamento.

Logo após o início do tratamento, pacientes com lesões extensas de orofaringe e laringe podem apresentar piora do quadro clínico e sintomas de obstrução das vias aéreas superiores devido a edema da área lesionada secundário ao aumento da reação inflamatória em resposta à destruição dos parasitas. Nestes tipos de lesão mucosa, recomenda-se a terapêutica com corticosteróides antes e durante a primeira semana do início do tratamento antileishmânia.

Leishmaniose Visceral

Desde o início do uso disseminado dos antimoniais no tratamento da LV em meados da década de 1940, doses progressivamente maiores dessa substância têm sido preconizadas no seu tratamento. Isto se deve a "resistência" ou não resposta terapêutica cada vez mais freqüente em países como Índia, Quênia, Etiópia e China. Na Índia, por exemplo, um tratamento com 10 doses administradas em dias consecutivos era suficiente para curar 94% dos pacientes na década de 1950. Nos anos 1980, os índices de "resistência primária", ou não resposta terapêutica, subiram para 10% e doses de 20 mg de Sb^{+5} por kg/dia durante 40 dias passaram a ser preconizadas. Atualmente, esses percentuais chegam a 60% dos casos, o que praticamente contra-indica o uso desses medicamentos no tratamento da doença na Índia. No Brasil, doses menores que as preconizadas atualmente também foram usadas no passado no tratamento da LV. Na década de 1960 o professor Jaime Neves utilizou a posologia de uma ampola de antimoniato de N-metil-glucamina duas vezes por semana no total de dez ampolas, independente do peso e faixa etária do paciente, com índices de cura próximos a 100%. Entre nós, o fenômeno da não resposta terapêutica tem sido observado em menor escala e ainda não existem estudos *in vitro* que o comprovem, sendo às vezes observada *in vivo*. Do ponto de vista prático, os relatos na literatura sobre o insucesso terapêutico na doença e a inexistência de estudos controlados sobre a dimensão exata do problema acabaram por elevar as doses recomendadas no tratamento da LV em todo o mundo. A dose recomendada atualmente no Brasil é de 20 mg de Sb^{+5} por kg/dia por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, com limite máximo de três ampolas por dia. Este tempo máximo de tratamento estaria reservado aos casos mais avançados da doença, onde a resposta clínica nos primeiros 20 dias não foi satisfatória (vide critérios de cura). Alguns cuidados devem ser observados antes do início do tratamento. As condições clínicas do paciente devem ser avaliadas e estabilizadas e as infecções concomitantes tratadas simultaneamente. A indicação de transfusões sangüíneas deve ficar a critério médico. Todavia recomenda-se níveis de hemoglobina acima de 8 g/dL

para o início do tratamento, que pode ser feito em ambulatório desde que existam condições de seguimento. Entretanto, as seguintes condições contra-indicam o tratamento ambulatorial: a. anemia acentuada (hemoglobina inferior a 5 g/dL); b. diarréia grave ou prolongada; c. edema generalizado; d. desnutrição grave; e. presença de sangramento ou infecções bacterianas concomitantes; f. doenças associadas (cardiopatia, nefropatia, hepatopatia, hipertensão arterial); g. presença de icterícia e h. pacientes com menos de seis meses de vida ou mais de 65 anos.

Como foi dito antes, os antimoniais podem ser usados tanto por via endovenosa quanto intramuscular. Entretanto a via endovenosa está formalmente indicada nos pacientes com trombocitopenia e/ou com desnutrição devido a pouca massa muscular. Nos casos de administração endovenosa, a infusão deve ser feita lentamente ao longo de dez a 30 minutos. A dose deve ser diluída em solução glicosada a 5% para facilitar a infusão.

Tratamento das Leishmanioses: Drogas de Segunda Escolha

Anfotericina B

De todas as drogas já usadas até o momento no tratamento das leishmanioses, a anfotericina B é a que possui ação leishmanicida mais potente, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

A anfotericina B pertence ao grupo dos antibióticos poliênicos isolados de diferentes espécies de *Streptomyces*. Ela foi obtida a partir do *Streptomyces nodosus*, isolado da bacia do rio Orinoco na Venezuela em 1956. Existem duas formas de anfotericina: A e B, sendo a última mais ativa e a única usada clinicamente.

A anfotericina B é uma droga anfotérica, insolúvel em solução aquosa de pH neutro. As preparações comerciais utilizam o desoxicolato de sódio como agente "dispersante", para aumentar sua solubilidade. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação preferencial da droga com esteróis (ergosterol ou episterol) presentes na membrana plasmática da *Leishmania*, alterando dessa forma sua permeabilidade, promovendo perda de nutrientes e conseqüente lise celular.

Após a infusão de uma dose terapêutica (0,65 mg/kg), níveis séricos máximos de 1,8 a 3,5 μL são atingidos na primeira hora de infusão. Estes níveis permanecem por seis a oito horas para só então caírem gradualmente. A anfotericina B não sofre acumulação plasmática com a utilização de doses diárias. Ao final de uma infusão de quatro horas, ela é eliminada do sangue com meia vida inicial de 24 a 48 horas. Ao final do sexto dia de aplicação ocorre equilíbrio do compartimento periférico extravascular de órgãos com capilares não contínuos como fígado, baço e intestino, aumentando a meia-vida da droga para aproximadamente 15 dias. Esta meia-vida final longa é a responsável pelo encontro do medicamento no soro e urina dos pacientes até sete semanas após o término do tratamento. Nenhum metabólito da anfotericina B foi identificado até o momento nem se conhece sua via de eliminação. A eliminação da droga por via urinária e biliar contribui com menos de 5% do total da dose infundida. Os níveis séricos da anfotericina B não são afetados por disfunção hepática ou renal nem por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Os principais efeitos colaterais da anfotericina B são: febre, calafrio, cefaléia, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão, todos eles geralmente observados durante a infusão da droga. A flebite também é um para-efeito comum. Nas doses comumente usadas no tratamento das infecções fúngicas, a anfotericina B produz anemia em 75% dos pacientes tratados e dano renal temporário e reversível em praticamente todos os pacientes. Durante o tratamento, a filtração glomerular medida pelo *clearance* de creatinina diminui em aproximadamente 40%. Essas alterações seriam secundárias à vasoconstricção renal com conseqüente isquemia cortical e diminuição da filtração glomerular. Nos tratamentos prolongados pode ocorrer hipopotassemia devido à perda aumentada deste íon no túbulo contornado distal. Hipocalcemia, hipomagnesemia, neurotoxicidade e cardiotoxicidade também podem ocorrer. Parada cardíaca já foi descrita em casos de infusão rápida (menos de uma hora) assim como desconforto respiratório, dispnéia e cianose. Estas alterações seriam secundárias à ação direta da droga sobre células mononucleares e células do endotélio vascular com liberação de ácido araquidônico, cujos metabólitos (prostaciclinas e tromboxano A_2) causariam vasoconstricção e hipertensão pulmonar. Estes efeitos podem ser antagonizados pelos antiinflamatórios inibidores da Cox-2 (ciclooxigenase-2).

Leishmaniose Tegumentar Americana

A anfotericina B foi usada com sucesso e pela primeira vez na terapêutica da LTA (Lacaz et al., 1959) no tratamento de três pacientes com leishmaniose mucosa. Posteriormente trataram também com sucesso 20 pacientes com leishmaniose cutaneomucosa.

Apesar de sua superior eficácia *in vitro*, a experiência clínica acumulada com o uso da anfotericina B (desoxicolato) no tratamento da LTA ainda é pequena e está restrita aos casos de LM ou LCM e LACD que não responderam inicialmente aos antimoniais.

A dose recomendada pelo Ministério da Saúde é de 1 mg/kg (máximo de 50 mg/dose), administrada em dias alternados, na dose total de 1 a 1,5 g na leishmaniose cutânea e 2,5 a 3 g na leishmaniose mucosa.

Mais recentemente, formulações lipídicas da anfotericina B começaram a ser usadas no tratamento da LTA com bons resultados. Estas novas formulações são menos tóxicas que o desoxicolato de anfotericina B podendo ser administradas em doses maiores que a anfotericina B convencional. No momento sua utilização estaria restrita aos casos não responsivos aos antimoniais, em que a toxicidade da anfotericina B convencional é a maior preocupação. Existem atualmente disponíveis para uso clínico três formulações lipídicas da anfotericina B: o AmBisome®, o Amphocil® e o Abelcet®. Das três, o AmBisome® parece ser o menos tóxico e com melhor eficácia terapêutica. A dose recomendada é de 2 a 3 mg/kg/dose durante 20 dias. Os efeitos colaterais descritos com essas formulações são semelhantes, porém de menor monta que aqueles descritos para a anfotericina B e incluem: febre, calafrios, taquipnéia, flebite, cefaléia, náuseas e vômitos.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Leishmaniose Visceral

A anfotericina B foi usada com sucesso e pela primeira vez na terapêutica da leishmaniose visceral pelo professor Aluísio Prata em 1960, que tratou e curou três pacientes em Salvador, Bahia.

A partir de então, principalmente devido a sua toxicidade com as doses e posologias empregadas, esse medicamento teve seu uso limitado aos casos em que não havia resposta terapêutica aos antimoniais. Nesses casos a dose recomendada era de 1 mg/kg (máximo de 50 mg/dose), administrada em dias alternados, na dose total de 25 a 30 mg/kg de peso, o que implicava tempo de tratamento aproximado de dois meses. A partir do início da década de 1990, devido ao aumento da não resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes na Índia, pesquisadores desse país começaram a utilizar a anfotericina B em doses menores (0,5 a 1 mg/kg/dose em dias alternados) e tempo reduzido (14 a 20 doses) com índices de cura próximos a 100%. Posteriomente, Thakur *et al*. mostraram não haver diferença quanto a eficácia clínica (cura de 100%) e toxicidade da anfotericina B (20 doses de 1 mg/kg) em relação ao tempo de administração (se em dias alternados ou consecutivos). Devido aos elevados índices de cura e à baixa toxicidade descrita nos estudos citados, a anfotericina B passou a ser a droga de escolha no tratamento da LV na Índia (Shyam Sundar, comunicação pessoal). No Brasil, Carvalho comparou a eficácia clínica e toxicidade de 14 doses de anfotericina (0,5 e 1 mg/kg/dose) administradas em dias consecutivos em 101 pacientes pediátricos com LV. Os resultados com a dose de 0,5 mg/kg mostraram índices de cura de somente 57%, bem abaixo daqueles obtidos nos estudos indianos. Entretanto a dose de 1 mg/kg/dia curou 97,5% dos pacientes. Os efeitos colaterais observados (52% dos pacientes) foram de pequena monta e relacionados principalmente à infusão da droga (febre e calafrios). A toxicidade renal (aumento de uréia e creatinina) ocorreu em apenas dois pacientes, não havendo, mesmo nesses casos, necessidade de interrupção da medicação. A utilização de baixas doses de anfotericina B no tratamento da LV é uma alternativa interessante, pois associa altos índices de cura a uma curta duração do tratamento (duas semanas).

Mais recentemente, formulações lipídicas da anfotericina B tornaram-se disponíveis para o tratamento da LV. Essas novas formulações são menos tóxicas que o desoxicolato de anfotericina B, podendo ser administradas em doses elevadas e por períodos de tempo ainda mais curtos que a anfotericina B convencional (cinco a dez dias). A lógica de sua utilização no tratamento da LV estaria na rápida retirada da circulação das partículas lipídicas que contém a anfotericina B. Este *clearance* da droga seria feito pelas células do sistema fagocítico mononuclear do fígado, baço e medula óssea, local de refúgio e multiplicação das leishmânias, diminuindo assim os efeitos colaterais da medicação e potencializando a destruição do parasita. Portanto, sua utilização estaria indicada em situações nas quais a toxicidade e a duração da terapia são as maiores preocupações. Existem, atualmente, para uso clínico três formulações lipídicas disponíveis da anfotericina B: o AmBi-some®, o Amphocil® e o Abelcet®. Inúmeros estudos relatando índices de cura semelhantes aos da anfotericina B convencional já foram publicados utilizando as diferentes formulações lipídicas no tratamento da LV, tanto em pacientes imunocompetentes quanto em pacientes co-infectados com o vírus HIV. Apesar de todos os estudos terem sido unâmines quanto a boa tolerabilidade das formulações, o Amphocil® parece ser a apresentação mais tóxica, o Abelcet® de toxicidade intermediária e o AmBisome® a menos tóxica. Os efeitos colaterais descritos com essas formulações são semelhantes àqueles descritos para a anfotericina B e incluem: febre, calafrios, taquipnéia, flebite, cefaléia, náuseas e vômitos. Apesar da inexistência de estudos comparando a eficácia e toxicidade das três apresentações, a formulação recomendada para o tratamento da LV é o AmBisome® e suas doses variam dependendo do local de infecção do paciente. Para a doença adquirida na Europa ou Brasil a posologia recomendada é de 3 a 4 mg/kg/dose. Para o continente africano é de 3 mg/kg/dose e para o calazar indiano de 2 a 3 mg/kg/dose. Todas as doses administradas em seis aplicações, sendo as cinco primeiras em dias consecutivos e a sexta no 10º dia de tratamento. Apesar de menos tóxicas e aparentemente mais eficazes que o desoxicolato de anfotericina B, essas novas formulações lipídicas são bem mais caras que a anfotericina convencional, dificultando seu uso rotineiro.

Pentamidina

A pentamidina (Pentacarinate® e Pentan®) é uma diamidina aromática cujo mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas parece estar relacionado à inibição da RNA polimerase, função ribossomial e síntese de proteínas e fosfolipídios. Seu efeito leishmanicida deve-se à sua ligação seletiva ao DNA do cinetoplasto da leishmania, causando edema e perda da sua função. A pentamidina não possui ação sinérgica com os Sb^{+5} e nenhuma combinação lógica foi testada até o momento com outras drogas. Nos vários estudos publicados, os índices de cura são semelhantes àqueles obtidos com os antimoniais.

Os efeitos colaterais mais comumente encontrados são anorexia, astenia, náuseas, dor abdominal, dor no local da aplicação da injeção, abscesso subcutâneo estéril, mialgias, cefaléia, pirose, hepatite, gosto metálico, taquicardia, insuficiência renal reversível em 25% dos pacientes, hipotensão, hiper e hipoglicemia reversível e hipocalcemia em 10% dos pacientes tratados. A pancreatite pode levar ao aparecimento de *diabetes mellitus* irreversível em 5 a 15% dos casos tratados.

Leishmaniose Tegumentar Americana

A dose recomendada no tratamento da LTA é de 3 a 4 mg/kg, por via intramuscular profunda, três vezes por semana, não devendo ser ultrapassada a dose total de 2 g. Na região amazônica doses menores têm sido usadas com bons resultados (três doses de 4 mg/kg com intervalo de dois dias). Com esta posologia os efeitos colaterais são menos freqüentes e de pequena monta.

Leishmaniose Visceral

Apesar de a pentamidina ser efetiva no tratamento da LV, esquemas prolongados são necessários para prevenir recidivas, tornando alta sua toxicidade. Nos vários estudos

publicados, os índices de cura variam de 25% a percentuais próximos a 100%. Nesses estudos, entretanto, a pentamidina não foi comparada a nenhuma outra droga. Um único estudo publicado, comparando a pentamidina com a anfotericina B, mostrou que esta última apresenta índices de cura superiores aos da pentamidina (98% *versus* 77%).

A dose recomendada no tratamento do calazar é de 4 mg/kg, IM ou EV, três vezes por semana, durante cinco a 25 semanas dependendo da resposta clínica e parasitológica do paciente.

Outros Medicamentos

Leishmaniose Tegumentar Americana

Tratamentos alternativos, associados ou não aos antimoniais, também já foram tentados e incluem o uso de imunomoduladores (interferon gama, imiquimod), paramomicina, miltefosine®, a terapêutica com derivados imidazólicos e triazólicos, alopurinol e macrolídeos dentre outros. Com raras exceções os estudos que avaliaram estes medicamentos ou são estudos descritivos ou não controlados e com pequena casuística. No geral, os índices de cura relatados foram inferiores àqueles obtidos com os antimoniais e a anfotericina B.

Leishmaniose Visceral

A idéia do uso de imunomoduladores (interferon gama) no tratamento da LV surgiu a partir da constatação *in vitro* e *in vivo* de que existem, durante a evolução da doença, alterações no sistema imune do hospedeiro responsáveis pela persistência do parasita e progressão da doença como, por exemplo, a ausência de resposta blastogênica dos monócitos do sangue periférico de pacientes a antígenos do parasita, produção diminuída de interleucina 2 e interferon gama, dentre outras. Nove estudos clínicos já foram publicados sobre o assunto com resultados variados. O que se pode concluir desses estudos é que: a. o interferon gama, usado como monoterapia no tratamento da leishmaniose visceral, apesar de reduzir a carga parasitária do paciente não é suficiente para curar a doença; b. a associação de antimoniais com interferon gama induz a uma negativação mais precoce do aspirado esplênico quando comparado ao antimônio isoladamente; c. os percentuais de cura clínica obtidos com a associação interferon gama + Sb^{+5} não são diferentes daqueles obtidos com o uso isolado dos antimoniais, apesar de alguns autores sugerirem que percentuais de cura aceitáveis poderiam ser obtidos com esquemas mais curtos de tratamento, utilizando essa associação. Ao menos na Índia, onde a eficácia terapêutica dos antimoniais tem declinado progressivamente nas duas últimas décadas, essa assertiva não pôde ser confirmada. Além do seu elevado custo, o interferon gama apresenta como principais efeitos colaterais: febre, sensação de "formigamento" no local da aplicação, adinamia, mialgias e cefaléia.

Na esperança de se encontrar o tratamento ideal para a leishmaniose visceral, inúmeras drogas já foram avaliadas em ensaios clínicos, na tentativa de se identificar uma que pudesse substituir os antimoniais. Todas, entretanto, ou não tem efeito sobre a doença ou são menos potentes que os antimoniais pentavalentes. São elas: o alopurinol, os derivados imidazólicos e triazólicos, o etambutol isolado ou associado à isoniazida, rifampicina associada à isoniazida, o cotrimazol, o metronidazol, e uma 8-aminoquinoleína (WR6026).

Mais recentemente, uma droga oral antineoplásica, Miltefosine® (Metil-hexadecilfosfocolina) tem sido usada com resultados promissores no tratamento da leishmaniose visceral na Índia. O estudo clínico de fase 2 mais recente com este medicamento mostrou índices de cura de 100% com doses de 50 mg, duas vezes ao dia, durante 21 dias. Os efeitos colaterais relacionados ao seu uso incluem distúrbios gastrintestinais em mais de 50% dos pacientes (náuseas, vômitos e diarréia), insuficiência renal, elevação dos níveis séricos da creatinina e das aminotransferases.

CRITÉRIOS DE CURA

A cura parasitológica na LTA é difícil de ser definida por falta de marcadores parasitológicos. O critério de cura utilizado é portanto clínico e pode ser definido como reepitelização das lesões com regressão do edema e da infiltração três meses após o término do tratamento e ausência de sinais da doença no seguimento de 12 meses. Nas formas mucosas o critério de cura baseia-se na regressão de todos os sinais e sintomas da doença até seis meses após o término do tratamento. O paciente deve mostrar ao exame otorrinolaringológico ausência de sinais de atividade da doença. A alta por cura clínica do paciente será dada no seguimento de 12 meses após o término do tratamento.

A cura parasitológica na LV é difícil de ser precisada por não existirem ainda métodos disponíveis para tal. O critério de cura utilizado em todo o mundo é clínico e pode ser definido como a ausência de sinais e sintomas da doença no seguimento de 12 meses após do término do tratamento. Entretanto, antes deste período, marcadores clínicos e laboratoriais da resposta terapêutica podem ser usados como indicadores de possível cura/recidiva da doença. São eles: a. o desaparecimento da febre, que é precoce e geralmente ocorre por volta do 5º dia de tratamento; b. a redução da hepatoesplenomegalia nas duas primeiras semanas do tratamento (ao final do mesmo o baço geralmente apresenta redução de 50% ou mais, em relação à medida inicial); c. os parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) melhoram a partir da segunda semana. A presença de eosinofilia ao hemograma é sinal de bom prognóstico; d. a volta do apetite e o ganho ponderal são evidentes e se traduzem na melhora do estado geral do doente. Quando estas condições estão presentes, o controle parasitológico (punção aspirativa de medula óssea ou baço) ao término do tratamento é dispensável, uma vez que a presença ou ausência das formas amastigotas do parasita nesta fase não pressupõe cura ou recidiva da doença. As provas sorológicas e a eletroforese de proteínas não têm utilidade no seguimento do paciente porque se normalizam tardiamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson MA, Dietze R, Frucht DM, Schwantz R, Kenney RT. Comparison of new and old world leishmanins in an endemic region of Brazil. Clin Infect Dis 1995; 20(5):1.292-7.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

2. Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, Boulos M, Neto VA. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). J Antimicrob Chemother 2000; 46(2):341-2.
3. Andresen K, Gaafar A, El-Hassan AM, Ismail A, Dafalla M, Theander TG, Kharazmi A. Evaluation of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major*: A comparison with direct microscopy of smears and sections from lesions. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90(2):133-5.
4. Anthony RL, Christensen HA, Johnson CM. Micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of new world leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1980; 29(2):190-4.
5. Berman JD, Wyler DJ. An in vitro model for investigation of chemotherapeutic agent in leishmaniasis. J Infec Dis 1980; 142(1): 83-86.
6. Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infec Dis 1997; 24(4):684-703.
7. Berman JD. US food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infec Dis 1999; 28(1):49-51.
8. Bittencourt A, Barral A, de Jesus AR, de Almeida RP, Grimaldi Junior G. In situ identification of Leishmania amazonensis associated with diffuse cutaneous leishmaniasis in Bahia, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1989; 84(4):585-6.
9. Bryceson ADM et al. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1985; 79(5):705-714.
10. Carvalho SF, Lemos EM, Corey R, Dietze R. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of brazilian visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(3):321-4.
11. Chico ME, Guderian RH, Cooper PJ, Armijos R, Grogl M. Evaluation of a direct immunofluorescent antibody (DIFMA) test using Leishmania genus-specific monoclonal antibody in the routine diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28(2):99-103.
12. Convit J, Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. Rev Policlin Caracas 1948; 17:153-58.
13. Corredor A, Kreutzer RD, Tesh RB, Boshell J, Palau MT, Caceres E, Duque S, Pelaez D, Rodriguez G, Nichols S. Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1990; 42(3):206-14.
14. Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, de Abreu MV, Orge ML, Marsden P. Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29(5):447-53.
15. Costa JM, Saldanha AC, Silva CD, Neto AS, Galvão CE, Godinho AM, da Silva AR, Mendes WS, Mello e Silva AC. Current status of diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the State of Maranhão. I. Preliminary report. Rev Soc Bras Med Trop 1991; 24(1):59-60.
16. David C, Dimier-David L, Vargas F, Torrez M, Dedet JP. Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia: A retrospective study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87(1):7-9.
17. De Brujin MH, Labrada LA, Smyth AJ, Santrich C, Barker DC. A comparative study of diagnosis by the polymerase chain reaction and by current clinical methods using biopsies from colombian patients with suspected leishmaniasis. Trop Med Parasitol 1993; 44(3):201-7.
18. De-Lalla F. et al. Acute pancreatitis associated with the administration of meglumine antimonate for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infec Dis 1993; 16(5):730-731.
19. Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R. Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(6):535-43.
20. Dietze R. et al. Ensaio terapêutico com glucantime em sagüis (*Callithrix jacchus*) infectados com uma cepa de *Leishmania donovani* aparentemente resistente ao tratamento. Rev Soc Bras Med Trop 1985; 18(1):39-42.
21. Dimier-David L, David C, Munoz M, Vargas F, Bustillos R, Valda L, Dedet JP. Epidemiological, clinical and biological features of mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia after a 221 patient sample. Bull Soc Pathol Exot 1993; 86(2):106-11.
22. FUNASA. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Ministério da Saúde, Brasília, DF 2000; 62p.
23. Garcia-Miss MR, Andrade-Narvaez FJ, Esquivel-Vinas RE, Simmonds-Diaz EB, Canto-Lara SB, Cruz-Ruiz AL. Localized cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) in Mexico: Sensitivity and specificity of ELISA for IgG antibodies to Leishmania mexicana mexicana. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84(3):356-8.
24. Gasser Jr RA. et al. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. Clin Infec Dis 1994; 18:83-89.
25. Giri OP. Amphotericin B in visceral leishmaniasis. Indian Pediatrics 1993; 30(1):74-78.
26. Giri OP. Amphotericin B therapy in kala-azar. J Ind Med Ass 1993; 91(4):91-93.
27. Grögl M et al. Leishmaniasis spp.: Development of pentostan-resistant clones in vitro by discontinuous drug exposure. Exp Parasitol 1989; 69:78-90.
28. Guimarães MC, Celeste BJ, Franco EL. Diagnostic performance indices for immunofluorescent tests and enzyme immunoassays of leishmaniasis sera from northern and northeastern Brazil. Bull World Health Organ 1990; 68(1):39-43.
29. Jha TK. Evaluation of diamidine compound (pentamidine isethionate) in the treatment resistant cases of kala-azar occurring in North Bihar, India. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 2(77):167-170.
30. Kinsky SC. Antibiotic interactions with model membranes. Ann Rev Phar 1970; 10:119-42.
31. Kotler-Brajtburg J. Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects. Antimicrob Agents Chemother 1979; 15:716.
32. Lacaz CS. O tratamento da leishmaniose tegumentar com Anfotericina B. Rev Paulista Med 1959; 55:86.
33. Laskay T, Miko TL, Negesse Y, Solbach W, Rollinghoff M, Frommel D. Detection of cutaneous Leishmania infection in paraffin-embedded skin biopsies using the polymerase chain reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89(3):273-5.
34. Leonard A, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of antimony compounds. Mutations Research 1996; 366:1-8.
35. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC, Campos M. Possible risk factors in development of mucosal lesions in leishmaniasis. Lancet 1984; 2(8397):295.
36. Llanos-Cuentas EA. Estudo evolutivo da leishmaniose em área endêmica de *Leishmania braziliensis braziliensis*, Três Braços, Bahia. Tese Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde, NMT, Brasília, DF, 1984.
37. Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984; 78(4):561-2.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

38. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80(6):859-76.
39. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 1994; 27(2):93-101.
40. Martinez JE, Alba, Arias L, Escobar MA, Saravia NG. Haemoculture of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: Re-examination of haemato-genous dissemination. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86(4):392-4.
41. Marzochi MC, Coutinho SG, Sabroza PC, de Souza WJ. Indirect immunofluorescence reaction and intradermoreaction for american cutaneous leishmaniasis in residents of the Jacarepagua region (Rio de Janeiro). Comparative study of results observed in 1974 and 1978. Rev Inst Med Trop São Paulo 1980; 22(3):149-55.
42. Mendonça SC, Souza WJ, Nunes MP, Marzochi MC, Coutinho SG. Indirect immunofluorescence test in new world leishmaniasis: Serological and clinical relationship. Mem Inst Oswaldo Cruz 1988; 83(3):347-55.
43. Mishra M et al. Amphotericin B for second-line treatment of Indian kala-azar. Lancet 1991; 337:926.
44. Mishra M et al. Amphotericin versus pentamidine in antimony – unresponsive kala-azar. Lancet 1992; 340:1256-1257.
45. Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppie P, Clyti E, Guibert P, Pradinaud R. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Ann Trop Med Parasitol 2001; 95(4):331-6.
46. Navin TR, Arana FE, de Merida AM, Arana BA, Castillo AL, Silvers DN. Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: Comparison of diagnostic methods. Am J Trop Med Hyg 1990; 42(1):36-42.
47. Neal, RA et al. Reversal of drug resistance in *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani* by verapamil. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83:197-198.
48. Pignatti MG, Mayo RC, Alves MJ, Souza SS, Macedo F, Pereira RM. American tegumentary leishmaniasis in the northeastern state of São Paulo-Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28(3):243-7.
49. Prata A. Treatment of kala-azar with amphotericin B. Trans R Soc Trop Med Hyg 1963; 57:266-268.
50. Romero GA et al. Physico-chemical characteristics of meglumine antimoniate in different storage conditions. Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29(5):461-465.
51. Romero GA, Vinitius De Farias Guerra M, Gomes Paes M, de Oliveira Macedo V. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: Clinical findings and diagnostic approach. Clin Infect Dis 2001; 32(9):1.304-12.
52. Romero GA. Estudo da doença cutânea causada por *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, NMT, Brasília, DF, 1984. 222p, 2000.
53. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhães AV, Macedo V. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea. I. Eficácia e segurança. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32(4):383-387.
54. Sampaio RN & Marsden PD. Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime, with liposomal amphotericin B. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30(2):125-8.
55. Sampaio RN, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91(1):77.
56. Sampaio SAP et al. The treatment of americam (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. Arch Dermatol 1960; 82:627-635.
57. Sanchez JL, Diniega BM, Small JW, Miller RN, Andujar JM, Weina PJ, Lawyer PG, Ballou WR, Lovelace JK. Epidemiologic investigation of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in a defined geographic focus of transmission. Am J Trop Med Hyg 1992; 47(1):47-54.
58. Silveira FT, Souza AA, Lainson R, Shaw JJ, Braga RR, Ishikawa EE. Cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: natural infection of the sandfly *Lutzomyia ubiquitalis* (Psychodidae: Phlebotominae) by *Leishmania (Viannia) Lainsoni* in Pará State, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86(1):127-30.
59. Silveira TG, Teodoro U, Lonardoni MV, Guilherme AL, Toledo MJ, Ramos M, Arraes SM, Bertolini DA, Spinoza RP, Barbosa OC. Epidemiologic aspects of cutaneous leishmaniasis in an endemic area of the state of Paraná, Brazil. Cad Saúde Pública 1996; 12(2):141-147.
60. Silveira, FT. Patogenia da leishmaniose tegumentar americana: Caracterização clínica, histopatológica e imunopatológica na leishmaniose cutânea disseminada, com ênfase na doença causada pela *L. (L.) amazonensis*. Tese de Doutorado FMUSP, São Paulo 2001; 181p.
61. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Clin Infect Dis 1993; 16(3):417-25.
62. Sundar S et al. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. Am J Trop Med Hyg 1998; 59(1):139-143.
63. Sundar S et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. Lancet 1998; 352(9143):1.821-33.
64. Sundar S, Makharia A, More DK, Agrawal G, Voss A, Fischer C, Bachmann P, Murray HW. Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 2000; 31(4):1.110-3.
65. Sundar S, Sahu M, Mehta H, Gupta A, Kohli U, Rai M, Berman JD, Murray HW. Noninvasive management of Indian visceral leishmaniasis: Clinical application of diagnosis by K39 antigen strip testing at a kala-azar referral unit. Clin Infect Dis 2002; 1;35(5):581-6.
66. Thakur CP et al. Are incremental doses of amphotericin B required for the treatment of visceral leishmaniasis? AnnTrop Med Parasitol 1994; 88(4):365-370.
67. Thakur CP et al. Daily versus alternate-day regimen of amphotericin B in the treatment of kala-azar: A randomized comparison. Bull World Health Org 1994; 72(6):931-936.
68. Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. Lancet 1983; 2(8349):569.
69. Vidal S, Gros P, Skamene E. Natural resistance to infection with intracellular parasites: Molecular genetics identifies Nramp1 as the Bcg/Ity/Lsh locus. J Leukoc Biol 1995; 58(4):382-90.
70. Vidal S, Tremblay ML, Govoni G, Gauthier S, Sebastiani G, Malo D, Skamene E, Olivier M, Jothy S, Gros P. The Ity/Lsh/Bcg locus: Natural resistance to infection with intracelular parasites is abrogated by disruption of the Nramp1 gene. J Exp Med 1995; 182(3):655-66.
71. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, Molineros R, Saravia NG, D'Alessandro A. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparison of seven methods. Am J Trop Med Hyg 1987; 36(3):489-96.
72. Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. Int J Antimicrob Agents 2000; 13(4):243-8.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

34 Malária

Pedro Luiz Tauil
Cor Jesus Fontes

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, parasitária, caracterizada por acessos febris, precedidos por calafrios e seguidos por sudorese e cefaléia. É conhecida também como maleita, impaludismo, sezão, febre intermitente, entre outros nomes.

Tem como agente etiológico protozoários do gênero *Plasmodium*. Mais de cem espécies deste gênero são conhecidas, infectando répteis, aves e mamíferos. Entre estes encontram-se espécies de roedores, morcegos, ungulados e primatas. Admite-se que nenhum dos plasmódios animais seja infectante para a espécie humana, com exceção de alguns que parasitam outros primatas e têm sido responsáveis por infecções experimentais, acidentais e até algumas vezes naturais, em seres humanos. As espécies de plasmódios que estão associadas à malária humana são *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae* e *P. ovale*. No Brasil nunca foi registrada transmissão autóctone de *P. ovale*. Esta espécie está restrita a determinadas regiões da África.

A transmissão natural da malária ocorre por meio da picada de fêmeas de mosquitos da família Culicidae, do gênero *Anopheles*. Várias espécies podem ser vetores da doença, sendo que no Brasil as mais importantes pertencem a duas subespécies: *Nyssorhinhcus* e *Kerteszia*: *A. (N) darlingi, A. (N) aquasalis, A. (N) albitarsis, A. (K) cruzii* e *A. (K) bellator*. O *A. darlingi* é o transmissor de maior importância epidemiológica pela sua abundância, ampla dispersão no território nacional, distribuindo-se por todo o interior do país, e por apresentar elevado grau de antropofilia, domesticidade, endofagia e capacidade de transmitir diferentes espécies de plasmódio humano. Seus criadouros preferenciais são lugares de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, muito freqüentes na Amazônia brasileira. O *A. aquasalis* distribui-se na faixa litorânea que vai do Amapá até o norte de São Paulo e tem como criadouros preferenciais lugares de água salobra. O *A. albitarsis*, sabe-se hoje, é um complexo de espécies com diferentes capacidades vetoriais, sendo o *A. marajoara* e o *A. deaneorum* duas espécies já encontradas naturalmente infectadas no Brasil, em estados da região amazônica. O *A. cruzii* e o *A. bellator* encontram-se ao sul de São Paulo, e nos estados de Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, tendo como criadouros preferenciais lugares de água acumulada na base das folhas de plantas bromeliáceas.

Atualmente, no Brasil, mais de 99% dos casos de malária ocorre na região amazônica, onde fatores de natureza biológica, ecológica, social e econômica favorecem a incidência da doença e dificultam seu controle.

CICLO BIOLÓGICO DOS PLASMÓDIOS

O conhecimento do ciclo biológico dos plasmódios facilita a compreensão do local de ação das drogas antimaláricas, tornando o tratamento da malária mais racional.

A Fig. 34.1 apresenta o ciclo biológico dos plasmódios nos hospedeiros humanos e nos mosquitos anofelinos.

Os esporozoítos são a forma infectante para os seres humanos, inoculados nos capilares sangüíneos pela picada dos insetos vetores. Permanecem pouco tempo na circulação sangüínea, penetrando nos hepatócitos. Nestas células, evoluem para trofozoítos e, por esquizogonia, originam os esquizontes tissulares, ou pré-eritrocíticos. Esta fase constitui a fase pré-eritrocítica ou tecidual. Os esquizontes multiplicam-se também assexuadamente, dando origem a milhares de merozoítos, que rompem os hepatócitos e, caindo na circulação sangüínea, vão invadir os glóbulos vermelhos, dando início à segunda fase do ciclo, a fase eritrocítica.

Na fase tecidual, os indivíduos infectados não apresentam manifestação clínica da doença. Sua duração varia conforme a espécie de plasmódio: cerca de uma semana para o *P. vivax* e *P. falciparum* e de duas semanas para o *P. malariae*. No caso do *P. vivax* e do *P. ovale*, existem populações de esporozoítos distintas quanto à duração da sua atividade dentro dos hepatócitos, sendo umas mais lentas, denominadas hipnozoítos. Estas formas explicariam as re-

caídas que ocorrem nos doentes por esses plasmódios, quando não devidamente tratados.

Na fase eritrocítica, os merozoítos que invadiram os eritrócitos, transformam-se em trofozoítos, que, por reprodução assexuada, multiplicam-se em esquizontes e estes se multiplicam em novos merozoítos, que rompem as hemácias e penetram em outras, dando início a outros ciclos de esquizogonia eritrocitária. Depois de algumas gerações de merozoítos, algumas formas se diferenciam em formas sexuadas: os macro e microgametócitos. Estes não mais se dividem e se desenvolvem nos insetos vetores para dar origem a novos esporozoítos.

Os ciclos eritrocitários repetem-se a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax*, e *P. falciparum* e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação vai da inoculação dos esporozítos nos seres humanos até o aparecimento dos sintomas. Varia de sete dias a vários meses, dependendo da espécie e da cepa de plasmódio, da quantidade de parasitos e da exposição prévia à malária. Em zonas temperadas, nas infecções por *P. vivax*, esse período pode levar até oito meses ou mais.

O período pré-patente compreende a fase pré-eritrocítica do parasito, quando ele está restrito ao fígado. Vai desde a sua inoculação até a detecção microscópica no sangue periférico. Este tempo varia com a espécie de plasmódio.

O período patente refere-se à fase de manifestações clínicas e corresponde ao tempo em que os plasmódios são visíveis em amostras de sangue. Nos indivíduos semi-imunes, pode ocorrer parasitemia sem sintomas clínicos. São chamados de portadores assintomáticos.

A crise aguda da malária caracteriza-se por episódios de calafrios, febre e sudorese. Tem duração variável de seis a 12 horas. A febre pode alcançar 40ºC e não responde aos antitérmicos. Em geral esses paroxismos são acompanhados por cefaléia, mialgias, náuseas e vômitos. A febre relaciona-se com a liberação dos merozoítos sangüíneos pelas hemácias rompidas ao final da esquizogonia. Após os primeiros paroxismos, a febre pode passar a ser intermitente, caracterizando as febres terçãs (a cada 48 horas), nas infecções por *P. vivax* e por *P. falciparum*, e as febres quartãs (a cada 72 horas), nas infecções por *P. malariae*. Pela destruição de hemácias, a anemia costuma estar presente na grande maioria dos doentes.

Os quadros clínicos da malária podem ser leves, moderados ou graves, na dependência da espécie de parasito, do nível de parasitemia, do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida. As gestantes, as crianças e os primoinfectados estão sujeitos a maior gravidade da doença. As infecções por *P. falciparum* são as que produzem a grande maioria das formas mais graves e letais. O diagnóstico precoce e o tratamento correto e oportuno são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária.

As manifestações da malária grave são principalmente anemia intensa, hipoglicemia, icterícia, distúrbios neurológicos, insuficiência renal, insuficiência pulmonar e distúrbios da coagulação sangüínea.

O diagnóstico clínico é amplamente praticado em regiões dos países onde há dificuldades técnicas, operacionais e financeiras para comprovação laboratorial da doença, particularmente na África, ao sul do deserto do Saara. Apesar de ser simples, de baixo custo e bastante sensível, principalmente em áreas endêmicas, o diagnóstico clínico não é muito específico, pois outras doenças febris agudas podem apresentar sinais e sintomas semelhantes aos da malária, como algumas arboviroses, entre elas a febre amarela e o dengue, a leptospirose e a febre tifóide.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial específico baseia-se no encontro de parasitos da malária no sangue de indivíduos com manifestações clínicas suspeitas da doença. O método mais freqüentemente utilizado é o exame microscópico do sangue pela técnica da gota espessa. O sangue é coletado por punção digital, depositado numa lâmina e corado geralmente pelo Giemsa. A gota é examinada ao microscópico óptico com uma lente objetiva de imersão de aumento de 100 vezes. O exame cuidadoso dessa lâmina bem corada, por profissional treinado e experiente, é considerado ainda o padrão-ouro para a detecção e identificação dos parasitos da malária. A caracterização das espécies de *Plasmodium* pode ainda ser mais bem visualizada em esfregaços de sangue. Porém, a técnica de preparo desse tipo de lâmina é mais complexa e exige maior habilidade do coletador de sangue. O exame microscópico é bem sensível, conseguindo detectar densidades baixas de parasitos (5 a 10 parasitos por µL de sangue). Contudo, em geral nas condições de campo, o limite inferior de detecção é de 100 parasitos por µL de sangue. Permite diferenciação das espécies de *Plasmodium* e do estágio de evolução do parasito circulante. Pode-se ainda calcular a densidade da parasitemia, comparando-se com o número de leucócitos ou de hemácias. Ainda permite o armazenamento da lâmina por tempo indeterminado, possibilitando o seu controle de qualidade. O exame microscópico é relativamente barato, mesmo considerando as despesas com equipamento, treinamento do pessoal examinador, supervisão e controle de qualidade. O exame microscópico apresenta algumas desvantagens, como o tempo de exame (cerca de 60 minutos, entre a coleta do sangue e o fornecimento do resultado). Depende de boa técnica de preparo da lâmina, da qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão.

Existe ainda um outro tipo de exame microscópico disponível: é o QBC® (*Quantitative Buffy Coat*). Utiliza-se de fluorocromos, como a acridina-laranja, em sangue centrifugado. É uma técnica bastante sensível, porém tecnologicamente mais complexa e cara, requerendo equipamentos e materiais mais sofisticados. Pode ser praticada em laboratórios de referência e de pesquisa.

A técnica da reação em cadeia da polimerase, o PCR, é mais sensível e específica que as anteriores, porém requer pessoal especializado, equipamentos e reagentes específicos e ainda bastante onerosos. É utilizada em laboratórios de pesquisa.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A detecção de anticorpos por métodos sorológicos, através das técnicas de imunofluorescência indireta, imunoabsorção enzimática (ELISA) e hemaglutinação, pode ser utilizada no diagnóstico da malária, porém não na rotina para detecção de casos agudos em condições de campo.

Mais recentemente foram introduzidos no comércio imunotestes para detecção de antígeno dos parasitos da malária, utilizando-se de anticorpos monoclonais, por métodos imunocromatográficos. Estão disponíveis *kits* que permitem diagnósticos rápidos, em cerca de 15 minutos. Os antígenos capturados atualmente são a HRPII (*histidine-rich protein*) produzida por trofozoítos e por gametócitos jovens de *P. falciparum* e a pLDH (desidrogenase láctea do parasita), produzida tanto pelas formas assexuadas como sexuadas dos quatro parasitos da malária, podendo-se diferenciar espécies de *P. falciparum* das não *falciparum*, porém não distingue *P. vivax*, de *P. malariae* e de *P. ovale.* Esses testes rápidos apresentam vantagens e desvantagens em relação aos exames microscópicos. A sensibilidade para *P. falciparum* é maior que 90%, comparando-se com a gota espessa, para densidades maiores que 100 parasitos por µL de sangue. A especificidade também é elevada, acima de 90%. São de fácil execução e interpretação de resultados, dispensam o uso de microscópico e de treinamento prolongado de pessoal. Entre suas desvantagens estão a impossibilidade de distinguir *P. vivax, P. malariae e P. ovale;* podem manter resultados positivos mesmo após tratamento correto e eficaz, mas não medem os níveis de parasitemia e não detectam infecções mistas que incluem o *P. falciparum*. Seu custo parece ser ainda mais elevado que o da gota espessa. As indicações de seu uso em campo ainda estão sendo definidas pelos programas de controle de malária.

TRATAMENTO

O surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina ao final dos anos 1970 é hoje amplamente disseminada em todo o mundo, constituindo um dos principais desafios ao controle da malária no mundo. No Brasil, a constatação da disseminação de cepas do *P. falciparum* resistentes às 4-aminoquinolinas se deu em 1987, resultando na suspensão do uso da cloroquina, e posteriormente da amodiaquina, para o tratamento dessa espécie de plasmódio no país.

O tratamento da malária visa a atingir o parasito em pontos-chave de seu ciclo evolutivo, os quais podem ser didaticamente resumidos em:

a. interrupção da esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção;

b. destruição de formas latentes do parasita no ciclo tecidual (hipnozoítas) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias;

c. interrupção da transmissão do parasita pelo uso de drogas que eliminam as formas sexuadas dos parasitos (gametócitos).

Para atingir esses objetivos, diversas drogas são utilizadas, cada uma delas agindo de forma específica, tentando impedir o desenvolvimento do parasita no hospedeiro.

As drogas antimaláricas mais comumente utilizadas são classificadas de acordo com o seu grupo químico em arilaminoalcoóis (*quinina, mefloquina, halofantrina e lumefantrina*), 4-aminoquinolinas (*cloroquina e amodia-quina*), 8-aminoquinolinas (*primaquina*), peróxido de lactona sesquiterpênica (derivados da *artemisinina*), naftoquinonas (*atovaquona*), biguanidas (*proguanil*), ou pela sua função terapêutica em antibióticos (*tetraciclina, doxiciclina* e *clindamicina*).

Três principais mecanismos de ação dessas drogas são identificados:

a. degradação da hemoglobina no vacúolo lisossômico do parasito;

b. depressão da atividade metabólica mitocondrial do parasita;

c. interferência na via metabólica das purinas.

Entretanto, na prática clínica, essa ação medicamentosa é geralmente identificada pelos seus efeitos no ciclo biológico do plasmódio, que são:

a. drogas esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas (cura radical do *P. vivax* e *P. ovale*);

b. drogas esquizonticidas sangüíneas (promovem a cura clínica);

c. drogas gametocitocidas (bloqueiam a transmissão).

Os esquemas de tratamento da malária variam entre as diferentes áreas endêmicas do mundo, principalmente em função do perfil de endemicidade, o que gera perfis diferenciados de imunidade, e da suscetibilidade do parasita aos antimaláricos. Para facilitar a escolha do melhor esquema terapêutico da malária, é fundamental que se tenham as seguintes informações:

a. espécie de plasmódio causadora da doença;

b. gravidade da doença;

c. idade do paciente;

d. história de exposição anterior à infecção: indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença;

e. susceptibilidade dos parasitos da região aos antimaláricos convencionais;

f. condições associadas, tais como gravidez e outros problemas de saúde.

No Brasil, a seleção e a recomendação das drogas antimaláricas, assim como todas as informações concernentes ao tratamento da malária são periodicamente revisadas e disponibilizadas aos profissionais de saúde por meio de manuais técnicos editados pelo Ministério da Saúde. Detalhes sobre doses e administração dos medicamentos utilizados para o tratamento dessa doença causada pelas espécies de plasmódio prevalentes no Brasil são apresentados nas Tabelas 34.1 e 34.2.

TRATAMENTO DA MALÁRIA CAUSADA PELO *P. MALARIAE*

Deve ser tratada com a cloroquina, ativa contra as formas sangüíneas e também contra os gametócitos dessa espécie (Tabela 34.1).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tratamento das Malárias Causadas por *P. Vivax* e *P. Ovale*

Devem ser tratadas com a cloroquina, ativa contra as formas sangüíneas e também contra os gametócitos dessas espécies. A cura radical é conseguida pela associação de um esquizonticida tecidual, a primaquina, que irá atuar sobre os hipnozoítas que podem estar presentes nessas espécies de plasmódio (Tabela 34.1).

Tratamento da Malária Causada pelo *P. Falciparum* (Tabelas 34.1 e 34.2)

Desde 1987, o Ministério da Saúde brasileiro tem recomendado a associação de quinina + doxiciclina (ou tetraciclina) como esquema de primeira escolha para tratamento do *P. falciparum* não grave, nas áreas de transmissão da doença. Embora eficaz, esse esquema está associado à baixa adesão dos pacientes, induzindo a um grande número de recrudescências.

A mefloquina é um esquizonticida sangüíneo muito eficaz em dose oral única. Devido ao seu lento tempo de eliminação e conseqüente risco de desenvolvimento de resistência, sua indicação é reservada para pacientes que não toleram ou apresentam baixa resposta à associação de quinina + doxiciclina, ou para pacientes que residem em áreas onde não existe a transmissão da doença (por exemplo, pacientes da região extra-amazônica que retornam infectados, após viagem à áreas endêmicas).

Aos casos graves de malária por *P. falciparum*, os derivados da artemisinina são considerados como primeira opção terapêutica. Em geral, após a melhora do paciente, complementa-se o tratamento com outro antimalárico, podendo ser a mefloquina ou um antibiótico com ação antimalárica. A quinina parenteral, associada à clindamicina e mefloquina, são opções alternativas para os casos graves (Tabela 34.2).

Em áreas de transmissão ativa da doença, é recomendado o uso de drogas gametocitocidas, visando à interrup-

Tabela 34.1
Esquemas de Tratamento da Malária Não Complicada no Brasil

Espécie de Plasmodium*/Droga*	*Dose*	*Observações*
P. vivax e *P. ovale*		
Cloroquina (comprimidos de 150 mg base)	25 mg base/kg de dose total em 3 dias, sendo 10 mg/kg no 1º dia; 7,5 mg/kg no 2º e 3º dias. Um esquema prático para adultos seria 600 mg da base no 1º dia, seguidas de 300 mg base no 2º e 3º dias	Tomar os comprimidos junto às refeições
Primaquina (comprimidos de 5 e 15 mg)	0,25 mg/kg/dia, durante 14 dias ou 0,50 mg/kg/dia, durante 7 dias	A primaquina não deve ser usada para gestantes ou menores de 6 meses de idade
P. malariae		
Cloroquina	Semelhante à descrita acima para o *P. vivax*	
P. falciparum		
Quinina + Doxiciclina	30 mg/kg/dia de quinina, BID, durante 3 dias	A doxiciclina não deve ser usada para gestantes e menores de 8 anos
Primaquina	3,3 mg/kg/dia de doxiciclina, BID, durante 5 dias ou 0,75 mg/kg em dose única no 6º dia	Primaquina é contra-indicada para gestantes ou menores de 6 meses
Mefloquina (comprimidos de 250 mg)	15 a 20 mg/kg em dose única	Pode ser administrada em 2 tomadas com intervalo de 12 horas
Primaquina	0,75 mg/kg em dose única no 2º dia	Não recomendada para gestantes e quem usou quinina nas últimas 24 h Primaquina é contra-indicada para gestantes ou menores de 6 meses
Quinina (monoterapia)	25 mg/kg/dia durante 7 dias	Opção de escolha para gestantes e crianças menores de 8 anos
P. falciparum + *P. vivax* (mista)		Ver acima
Mefloquina	15 a 20 mg/kg em dose única	
Primaquina	0,25 mg/kg/dia, durante 14 dias ou 0,50 mg/kg/dia, durante 7 dias	

(Adaptado do Manual de Terapêutica da Malária, Ministério da Saúde, 2001.)

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 34.2
Esquemas de Tratamento da Malária Grave por *P. falciparum*

Esquema de artesunato endovenoso: 2,4 mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguidos de 1,2 mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Manter dose diária de 1,2 mg/kg durante 6 dias. A droga deve ser dissolvida em diluente próprio ou em uma solução de 0,6 mL de bicarbonato de sódio 5%. Esta solução deve ser diluída em 3-5 mL de SG 5%, e administrada imediatamente por via endovenosa, em bolo. O tratamento deve ser complementado com outro antimalárico oral, como por exemplo a mefloquina na dose de 15 a 20 mg/kg em dose única; ou clindamicina, 20 mg/kg de peso/dia, por 5 dias, divididos em duas tomadas (12 em 12 horas), via oral; ou doxiciclina, 3,3 mg/kg de peso/dia dividida em duas tomadas (12 em 12 horas), por 5 dias, via oral.

Esquema de artemeter intramuscular: 3,2 mg/kg (dose de ataque) intramuscular, seguidos de 1,6 mg/kg, durante 6 dias. Deve-se complementar o tratamento com outro antimalárico oral, conforme orientação acima.

Esquema de quinina endovenosa (adultos): 20 mg de dicloridrato de quinina/kg (dose de ataque) diluídos em 10 mL de SG 5%/kg, por infusão EV em 4 horas (máximo de 500 mL de SG 5%); 8 horas após, administrar quinina 10mg/kg, diluídos da mesma forma, em 4 horas. Repetir essa dose a cada 8 horas, até que o paciente possa deglutir e administrar quinina oral 10mg/kg a cada 8 horas, até completar 7 dias. *(Crianças):* 20 mg de quinina sal/kg (dose de ataque), diluídos em 10 mL de SG5%/kg, por infusão EV em 4 horas; 12 horas depois, administrar quinina 10 mg/kg em 2 horas, diluídos da mesma forma. Repetir essa dose a cada 12 horas, até que o paciente possa deglutir e iniciar quinina oral 10mg/kg de 8 em 8 horas, até completar 7 dias. Nos intervalos entre as doses de ataque e manutenção da solução com quinina, o paciente deve permanecer com acesso parenteral, tendo-se o máximo cuidado para evitar infusão excessiva de fluidos.

Esquema de quinina endovenosa associada à clindamicina endovenosa: administrar quinina nas mesmas doses descritas para adultos e crianças até 3 dias. Associar clindamicina na dose de 20 mg/kg de peso, divididos em 2 doses (12 em 12 h), diluídas em solução glicosada a 5% (15 mL/kg de peso) infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. ESTE ESQUEMA É CONSIDERADO DE ESCOLHA PARA GESTANTES COM MALÁRIA GRAVE.

Esquema de artemisinina supositórios (ainda não disponível no Brasil): 40 mg/kg (dose de ataque) por via intra-retal, seguidos de três doses de 20 mg/kg, a cada 24 horas. Logo após, administrar um antimalárico por via oral.

Esquema de artesunato cápsulas retais: Uma dose de ataque de 4-6 mg/kg por via intra-retal; seguida de 2 a 3 mg/kg administrados em 4 doses nos momentos 4, 12, 48 e 72 horas. Após essas doses, deve-se administrar um medicamento antimalárico por via oral.

(Adaptado do Manual de Terapêutica da Malária Grave, Organização Mundial de Saúde, 2000.)

ção da transmissão. A primaquina, único medicamento com ação sobre os gametócitos do *P. falciparum*, deve ser usada para tal fim.

Tratamento das Infecções Mistas

Para pacientes com infecção mista causada por *P. falciparum* + *P. vivax* (ou *P. ovale*), o tratamento deve incluir droga esquizonticida sangüínea eficaz para o *P. falciparum*, associada à primaquina (esquizonticida tecidual). Se a infecção mista é causada pelo *P. falciparum* + *P. malariae*, o tratamento deve ser dirigido apenas para o *P. falciparum*.

Tratamento da Malária na Gravidez

Sabe-se que a placenta favorece o desenvolvimento do parasito na gestante, e que a gravidez é causa conhecida de depressão da resposta imune. Portanto, a malária durante a gravidez constitui risco substancial para a mãe, feto e recém-nascido. Em geral, mulheres grávidas de segundo e terceiro trimestres são mais suspcetíveis aos quadros graves e complicados da malária causada pelo *P. falciparum*, o que pode resultar em aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascer e morte materna. Por esta razão, o tratamento da malária deve ser precoce, a fim de impedir essas complicações. Além disso, é recomendável avaliar criteriosamente o recém-nascido durante as quatro primeiras semanas de vida, pelo risco de malária congênita.

A gestante portadora de malária causada pelo *P. vivax* deve ser tratada apenas com a cloroquina, droga segura na gravidez. O uso da primaquina como esquizonticida tecidual deve ser postergado até o final da amamentação. A paciente deve ser conscientizada de que recaídas poderão acontecer durante a gravidez e que o tratamento com cloroquina será repetido. Em algumas situações, a utilização de cloroquina semanal (dose de 300 mg) representa um recurso eficiente para prevenir as recaídas durante a gestação.

No caso de malária por *P. falciparum* durante a gestação, apenas a quinina em monoterapia ou a quinina associada à clindamicina deve ser utilizada (Tabela 34.1). Tetraciclina e doxiciclina são contra-indicadas, enquanto a mefloquina e os derivados da artemisinina ainda não apresentaram informações suficientes sobre sua segurança na gravidez. Exceção é feita aos derivados da artemisinina nos casos de malária grave, caso seja iminente o risco de vida da mãe.

Terapia em Combinação de Antimaláricos

Nos últimos anos, a Organização Mundial de Saúde tem recomendado o estudo criterioso da eficácia e efetividade de diferentes combinações de antimaláricos. O princípio fundamental dessa estratégia é o reconhecimento do potencial antimalárico sinergístico ou aditivo de duas ou mais drogas, com vistas a incrementar a eficácia e também retardar o desenvolvimento da resistência aos componentes da combinação. Embora ainda não disponíveis comercialmente no Brasil, alguns esquemas de combinação de drogas antimaláricas com eficácia conhecida são:

Atovaquona-Proguanil

Recomendado para o tratamento da malária falciparum, principalmente nos casos de falha terapêutica com os

esquemas convencionais com quinina, quinina + doxiciclina ou mefloquina. Deve ser administrado para pacientes adultos (pesos > 40 kg), na dose de 1 g de atovaquona associada a 400 mg de proguanil, diariamente, por três dias. A dose diária deve ser reduzida para três comprimidos se o peso for entre 31-40 kg; para 2 comprimidos entre 21 e 30 kg; um comprimido entre 11 e 20 kg. Esta combinação terapêutica ainda não é recomendada para crianças menores de dez anos, mulheres grávidas ou portadores de insuficiência renal, devido a falta de informações sobre a sua toxicidade nessas condições.

Artemeter-Lumefantrina

Pode ser usada para tratamento da malária falciparum não complicada, incluindo os casos que não responderam ao tratamento convencional. Em indivíduos semi-imunes, um regime fixo de seis doses tem sido operacionalmente aceito e consiste na administração de um a quatro comprimidos (dependendo do peso) nos momentos 0 h, 8 h, 24 h, 36 h, 48 h e 60 h. Assim, para adultos com mais de 35 kg, o número de comprimidos será de quatro; entre 25 e 34 kg, três comprimidos; entre 15 e 24 kg, dois comprimidos; e entre 10 e 14 kg, um comprimido. Não se recomenda o uso em crianças com menos de 10 kg e nem para mulheres gestantes ou em lactação.

PROFILAXIA DA MALÁRIA

No Brasil, onde o *P. falciparum* e o *P. vivax* se distribuem de maneira quase homogênea nas diferentes áreas endêmicas, a política adotada atualmente com relação à sua profilaxia é centrada apenas nas medidas de proteção individual. Como o mosquito vetor tem, em geral, hábitos noturnos de alimentação, recomenda-se evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer. O uso de repelentes nas áreas expostas do corpo, telas em portas e janelas e mosquiteiros também são medidas que têm este objetivo.

Como não é disponível uma vacina ou uma droga profilática causal para a malária, a ação esquizonticida sangüínea de alguns antimaláricos tem sido usada como forma de prevenir as suas manifestações clínicas. Entretanto, a progressiva expansão do *P. falciparum* resistente e o maior potencial tóxico dos antimaláricos disponíveis fizeram com que a sua quimioprofilaxia passasse a representar um tema polêmico nos últimos anos.

Como medida de curto prazo, a quimioprofilaxia pode ser recomendada apenas para viajantes internacionais e grupos especiais. A única droga que pode se mostrar eficaz como profilática no Brasil é a mefloquina, devendo ser iniciada uma semana antes do deslocamento para o local de destino e interrompida após quatro semanas do regresso à área de origem. Aos indivíduos para os quais ela for recomendada, deverão ser repassadas informações sobre possíveis efeitos colaterais e como proceder para ter o diagnóstico e tratamento adequado da doença, caso tornem-se sintomáticos durante ou após a viagem.

Não se deve deixar de enfatizar que todas as pessoas que se dirigem para áreas endêmicas precisam ser orientadas para, em caso de doença febril durante o período de permanência e até cerca de 30 dias após a saída apresentarem suspeita de malária, procurarem confirmação do diagnóstico laboratorial. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzem o risco de formas graves e letais.

Como medidas coletivas algumas estratégias têm sido consideradas atualmente para reduzir os níveis de transmissão nas áreas endêmicas. Destacam-se as *medidas de combate ao vetor adulto,* através da borrifação das paredes dos domicílios com inseticidas de ação residual*; medidas de combate às larvas,* por meio principalmente do controle biológico de larvas, utilizando o *Bacillus turigiensis* e o *B. sphericu; medidas de saneamento básico* para evitar a formação de "criadouros" de mosquitos, surgidos principalmente a partir das águas pluviais e das modificações ambientais provocadas pelo homem*; medidas para melhorar as condições de vida,* por meio da informação, educação e comunicação, a fim de provocar mudanças de atitude da população em relação aos fatores que facilitam a exposição à transmissão.

BIBLIOGRAFIA

1. Boulos M. Clínica de la infección malárica. In Diagnóstico de la malaria. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica nº 512, Washington, DC, 20.037, EUA, 1988.
2. Duarte EC, Fontes CJF, Gyorkos TW, Abrahamowicz T. Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated *P. falciparum* malaria in Brazil. Am J Trop Med Hyg 1996; 54: 197-202.
3. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 471-6.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias. 2ª ed., Brasília, FUNASA, 2000.
5. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de terapêutica da malária. Brasília, FUNASA, 2001.
6. Organização Mundial da Saúde. Tratamento da malária grave e complicada. Guia de condutas práticas. 2ª ed., Brasília, Gráfica Ed Brasil, 2000.
7. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico de malaria. Publicación Científica nº 512, Washington, DC, 20.037, EUA, 1988.
8. Rosenthal PJ. Antimalarial chemotherapy. Totowa, Humana Press, 2001.
9. World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy, Geneva, WHO/CDS/RBM/2001.35, 2001.
10. World Health Organization. Malaria diagnosis: New perspectives. Geneva, WHO/CDS/RBM/2000.14, WHO/MAL/2000.35, 1091.
11. World Health Organization. Severe falciparum malaria (Severe and complicated malaria, 3ª ed.). Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (Suppl 1):1-90.
12. World Health Organization. The use of antimalarial compounds. Geneva, WHO/CDS/RBM/2001.33, 2001.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

35 Parasitoses Intestinais

35.1. Protozooses Intestinais

Sérgio Cimerman
Benjamin Cimerman

INTRODUÇÃO

As infecções causadas por parasitoses intestinais estão entre as mais comuns no gênero humano e encontram-se distribuídas por todos os países, registrando elevadas taxas de prevalência.

Estimativas atuais sugerem que pelo menos um quarto da população mundial esteja infectada cronicamente por parasitos intestinais, e a maioria destes indivíduos situa-se nos países em desenvolvimento.

Os dados mais recentes divulgados pela Organização Mundial de Saúde, OMS, revelam uma prevalência global de 1 bilhão de indivíduos infectados com *Ascaris lumbricoides*, 900 milhões de *ancilostomídeos* e 500 milhões de *Trichiuris trichiura*, além de 400 milhões com *Entamoeba histolytica* e 200 milhões por *Giardia lamblia.*

O último grande estudo multicêntrico sobre a taxa de prevalência de parasitoses intestinais no Brasil ocorreu em 1988, mediante coordenação do professor Rubens Campos. Foram realizadas 18.151 amostras de fezes em uma população de crianças em idade escolar entre sete e 14 anos em distintos centros universitários. Considerando-se sua distribuição geográfica no território nacional, os dados revelaram uma prevalência de 28,5% de giardíase e 8,8% de amebíase entre o grupo de protozoários. Em relação aos helmintos, foram observados 56,5% de ascaridíase, 51,1% de tricuríase e 10,8% de ancilostomíase.

Em razão destas assertivas, as infecções parasitárias intestinais constituem-se em um grave problema de saúde pública, com altas taxas de morbimortalidade.

A doença parasitária é um reflexo da luta parasito-hospedeiro, constituindo a resultante das forças em ação dos mecanismos de agressão do parasita e dos meios de defesa do hospedeiro. Explica-se esta afirmação através de um elo de ligação entre desnutrição, pobreza, infecção, falta de educação, privação sociocultural, aliado às baixas condições sanitárias.

Os protozoários de maior importância clínica são: a *Giardia lamblia* e a *Entamoeba histolytica*. Com o advento da AIDS, protozoários que eram casuais e não habituais, assumiram grande importância e são considerados como infecções oportunistícas, como a criptosporidiose, a isosporíase e microsporidiose. Dentre as helmintíases intestinais destacam-se a ascaridíase, a enterobíase, a ancilostomíase, a tricuríase, a esquistossomose, e, por fim, a estrongiloidíase.

As condições socioeconômicas, a precariedade de higiene, o baixo nível cultural da população, a desnutrição protéico-calórica dentre outros fatores predizem uma ocorrência maior dessas enteroparasitoses. Deve-se ter em men-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

te que a transmissão das enteroparasitoses é provocada pelo próprio homem, que, estando parasitado, através de seus dejetos, contamina seu próprio ambiente pela eliminação de cistos, ovos e larvas de parasitos na água, onde podem ser preservados por longos períodos e transportados a grandes distâncias. O solo permite seu desenvolvimento a estágios infectados e os alimentos vegetais, consumidos crus, os trazem de volta ao hospedeiro susceptível, o homem.

O acometimento das parasitoses intestinais varia muito de região para região em nosso país. Isto pode ser explicado através da variação de porcentagem de indivíduos parasitados em cada estado brasileiro, como: São Paulo (34,4%), Rio Grande do Sul (44,4%) e Minas Gerais (44,2%) com índices bem inferiores a regiões no norte e nordeste como nos casos da Bahia (84,5%), Pernambuco (82,3%), Pará (82,3%), Alagoas (77,6%) e Amazonas (77,5%).

O diagnóstico laboratorial das parasitoses intestinais é de fácil execução prática e de custo barato, tornando-se viável em qualquer local.

Mesmo com o avanço de técnicas diagnósticas, como a pesquisa de *Cryptosporidium* e *Giardia lamblia* pelos métodos enzimáticos e imunofluorescência direta e indireta, o exame parasitológico de fezes é ainda considerado o padrão ouro (*gold standard*).

Os métodos coproscópicos e as técnicas de coloração especiais são em sua grande maioria de fácil execução e, muitas vezes, específicos para cada parasita em questão.

O tratamento das enteroparasitoses deve ser o mais simplificado possível, dando-se preferência a esquemas de dose única, a fim de conseguir maior aderência à terapêutica.

A realização de programas de controle das parasitoses intestinais deve ser estimulada. A OMS em conjunto com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) espelham-se em campanhas promovidas pela Fundação Rockfeller, tentando assim desenvolver esses programas principalmente nos países da América Latina como Chile, Colômbia, Brasil, Venezuela e Costa Rica.

A quimioterapia em massa pode ter apenas efeito momentâneo. A atuação em forma de integração assistencial promovendo melhores condições de saneamento básico e educação para a população evitará a propagação de novas infecções entéricas.

GIARDÍASE

A *Giardia lamblia* foi isolada inicialmente por Anton van Leeuwenhoek, em 4 de novembro de 1681, em carta enviada a Robert Hooke, então secretário geral da Royal Society of London, nos seus próprios espécimes fecais. Em 1859, Vilem Lambl descreveu o parasito em fezes diarréicas de crianças, sendo a forma trofozoítica denominada de *Cercomonas intestinalis*. Em 1879, Grassi descobriu a forma cística e, finalmente, em 1915, assumiu a denominação atualmente empregada, homenagem ao professor Alfred Giard.

O ciclo de vida da *Giardia* é composto de dois estágios: trofozoíto e cisto. Os cistos são as formas infectantes, sendo responsáveis pela disseminação do parasito. As infecções podem ser resultantes da ingestão de 10 ou menos cistos de *Giardia*. São resistentes, podendo permanecer viáveis durante dois meses no meio exterior. Condições de temperatura e umidade, como a água de 4ºC a 10ºC, podem manter os cistos por muitos meses.

A cloração da água e a desinfecção pela luz ultravioleta são insuficientes para destruir os cistos, situação esta evidenciada em vários surtos que ocorreram em piscinas e cidades através das fontes de abastecimento de água. Muitas vezes faz-se necessário o aquecimento da água acima de 60ºC, a fim de erradicar essa forma do parasito. A eliminação dos cistos não é contínua, sendo altamente variável, justificando-se exames parasitológicos de fezes com resultados falso-negativos. Admite-se hoje que, em infecções de média intensidade, o número de cistos eliminados por dia varia de 300 milhões a 14 bilhões. O ciclo de vida é completado quando os cistos são ingeridos pelo homem.

A giardíase é uma doença que ocorre em todas as regiões do mundo, preferencialmente de climas temperado e tropical, sendo mais comum em grupos etários inferiores a 10 anos.

É considerada pela OMS como uma zoonose, devido a evidências de contaminação de riachos e reservatórios de água por animais parasitados. Tem seu maior acometimento em regiões com condições sanitárias precárias e tratamento de água inadequada, sendo portanto de grande prevalência em países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos tem-se revelado ser uma patologia emergente causada por diversos surtos veiculados através de alimentos contaminados e principalmente água contaminada. Estes surtos ocorreram com maior intensidade nos Estados Unidos, principalmente em piscinas públicas e reservatórios de água.

Existem relações de acometimento em pacientes imunocomprometidos, como aqueles que apresentam hipo ou agamaglobulinemia e AIDS. Em estudo por nós realizado no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" e na Universidade Federal de São Paulo, verificamos que em pacientes com AIDS, na cidade de São Paulo, a prevalência foi em torno de 26%, revelando ser a *G. lamblia* o parasito com maior acometimento. Outros fatores, como a infecção pelo *Helico-bacter pylori*, ajudam a incrementar a presença da giardíase, devido à redução da secreção do ácido gástrico. Fatores nutricionais e HLA-B12 também podem estar envolvidos em um maior achado da moléstia.

De modo geral, a transmissão ocorre principalmente através da água; da ingestão de verduras, legumes e frutas cruas contaminadas pelos cistos; de manipuladores de alimentos; do contato direto pessoa-pessoa (fecal-oral), principalmente em creches, asilos, orfanatos e clínicas psiquiátricas; de artrópodes, como nas moscas e baratas, através de seus dejetos ou regurgitamento; da relação anal-oral no caso de indivíduos homossexuais.

CLÍNICA

O espectro clínico da giardíase é extensivo, variando de infecções assintomáticas, caracterizadas através de portadores sãos, até infecções severas com diarréia crônica e má absorção intestinal. O período de incubação é aproximadamente de uma a duas semanas antes do aparecimento da sintomatologia, podendo variar de um a 45 dias. O prin-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

cipal sintoma é, sem dúvida alguma, o aparecimento de diarréia, inicialmente líquida, podendo chegar ao grau de esteatorréia acompanhada de náuseas, desconforto abdominal e perda de peso.

Diagnóstico Laboratorial (Tabela 35.1.1)

Exame de Fezes

O exame parasitológico de fezes constitui a melhor maneira de estabelecer o diagnóstico da giardíase por ser um método de fácil execução, baixo custo e utilizar equipamento disponível em todos os laboratórios de parasitologia. Em fezes liquefeitas recomenda-se, na coleta, a utilização de um conservante (SAF ou Schaudin) para a pesquisa das formas de trofozoítos. Os métodos usados correntemente são o direto e o corado pela hematoxilina férrica (Fig. 35.1.1).

Em fezes formadas ou pastosas, pesquisa-se a presença de cistos utilizando a metodologia direta ou de concentração de Ritchie ou Faust *et al*. Como a eliminação de cistos não é contínua, ocorrendo períodos de sete a dez dias durante os quais estão presentes em pequena quantidade ou desaparecem, exames falso-negativos tornam-se comuns. Deste modo, sugerimos, como forma de padronização, a realização de três exames, preferencialmente realizado um a cada três dias.

Enterotest ou Teste do Barbante

É um teste não muito difundido entre nós, porém, com relativo uso em outros países, como México, Peru, Chile, Cuba e Estados Unidos.

Consiste em uma cápsula gelatinosa que envolve um pequeno saco de borracha siliconizada, em cujo interior se encontra um peso de aço, que vai ser carreado ao duodeno através da peristalse. O paciente deverá estar em jejum de pelo menos quatro horas para a realização deste procedimento, que tem como finalidade a obtenção do suco duodenal para a pesquisa de trofozoítos de *G. lamblia*. A positividade deste teste não alcança cifras superiores a 50%.

Antígeno nas Fezes

Este processo tem vários métodos, sendo o mais amplamente conhecido aquele relacionado com a técnica imunoenzimática (ELISA). Outra técnica empregada em larga escala é a da imunofluorescência direta ou indireta. Geralmente estas técnicas utilizam anticorpos monoclonais ou policlonais contra os antígenos dos cistos ou trofozoítos. No mercado existem alguns *kits* comerciais, que são: ProSpecT/Giardia Assay (Alexon, Inc., Mountain View, Califórnia) e Merifluor Assay (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio). A técnica de ELISA detecta uma proteína glicosilada de alto peso molecular, cerca de 65 kD, com uma sensibilidade de 91 a 98% e especificidade em torno de 100%. Estudos comparando a técnica de imunofluorescência com o exame convencional parasitológico de fezes revelam uma sensibilidade de 99,2 contra 66,4%.

Recentemente, uma nova técnica foi proposta utilizando a imunocromatografia qualitativa de fase sólida, revelando alta sensibilidade e especificidade de 96,1 e 98,5%, respectivamente. Essa técnica permite que se possa trabalhar com fezes frescas ou fixadas por formalina, mostrando também a não existência de reações cruzadas com outros parasitos, além de ser bastante rápida. O *kit* comercial leva o nome de ColorPac Giardia/Cryptosporidium (Becton Dickinson).

Sorologia

Tem sido empregada apenas em estudos epidemiológicos devido à alta prevalência da giardíase no mundo. Os títulos antigiárdia IgM são apenas elevados naqueles indivíduos com infecção corrente. Aproximadamente um terço dos pacientes desenvolve anticorpos específicos de resposta antigiárdia IgA. Resultados negativos não afastam a doença. Anticorpos anti-IgG podem permanecer elevados por longos períodos, prejudicando deste modo o diagnóstico, principalmente em se tratando de região de endemicidade. Os anticorpos podem permanecer detectáveis até 6 meses após a erradicação da infecção.

Radiologia

Geralmente não é específico, sendo de pouco uso no diagnóstico da giardíase, revelando outras lesões que podem ampliar um possível diagnóstico diferencial. Mudanças radiológicas podem aparecer no trato gastrintestinal alto, principalmente uma dilatação no intestino delgado, não sendo específico propriamente no caso da giardíase.

Tabela 35.1.1
Recursos Diagnósticos na Giardíase

Diagnóstico Laboratorial	*Comentários*
Exame de fezes	Baixo custo, fácil execução, conservante (fezes liquefeitas)
Enterotest ou teste do barbante	Pouco uso no Brasil, baixa positividade
Antígeno nas fezes	Testes imunoenzimáticos com alta sensibilidade
Sorologia	Apenas em estudos epidemiológicos, anticorpos permanecem detectáveis até 6 meses após erradicação da infecção
Radiologia	Exame não específico
Biologia molecular	Experimental, altamente sensível

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Biologia Molecular

A detecção do ácido nucléico da *Giardia* pela reação de cadeia polimerase ou pelas sondas genéticas é altamente sensível, porém é experimental até o presente momento, não deixando de ser viável apesar de todas as dificuldades para amplificação.

Tratamento (Tabela 35.1.2)

Quando avaliamos a eficácia clínica dos agentes usados no tratamento da giardíase, notamos uma dificuldade enorme em compararmos os estudos, através de seus resultados expressos na literatura corrente. Isso é facilmente explicado devido à metodologia que cada estudo realiza, como, por exemplo, a população estudada, medidas de evolução clínica, procedimento da randomização dos pacientes e a duração do seguimento do tratamento dos indivíduos que entraram no estudo científico. A revisão crítica da literatura permite estabelecer alguns parâmetros para a escolha de drogas preferenciais. Para classificá-los, adotamos prioritariamente alguns critérios: eficácia, efeitos colaterais, tolerabilidade, comodidade posológica e, sobretudo, a experiência pessoal dos autores.

Secnidazol

É um 5-nitroimidazólico que tem sido largamente utilizado para tratamento da giardíase em esquema de dose única em países da América Latina, com especial atenção ao Brasil, Chile, Colômbia e México, entre outros. Até o presente momento, a droga não está comercialmente disponível nos Estados Unidos.

É uma droga completamente absorvida após administração oral, apresentando o maior tempo de meia-vida dentre todos os outros imidazólicos, cerca de 20 a 25 horas. A concentração giardicida é de 0,2 mg/mL, sendo que na primeira hora e na 72ª hora após a administração atinge concentrações plasmáticas de 46,3 mg/mL e 4 mg/mL respectivamente, ou seja, 230 e 20 vezes acima da concentração inibitória mínima (CIM).

O secnidazol reúne todas as condições necessárias para o tratamento completo em uma única dose, devido à sua meia-vida prolongada e CIM baixa. Sua tolerabilidade é boa, uma vez que todos os efeitos adversos são de intensidade leve ou moderada e representada por náuseas e vômitos, anorexia e cólica intestinal.

A posologia preconizada para adultos é de 2 g em dose única, preferentemente após uma refeição, e para crianças é de 30 mg/kg, também em esquema de dosagem única, com alimentos. A eficácia, descrita na literatura, é em torno de 89 a 96% de cura parasitológica. A apresentação é na forma de comprimidos de 500 mg e de 1 g, além de suspensão líquida, nas apresentações de 450 mg, até 15 kg, e de 900 mg, até 30 kg.

Tinidazol

Outro derivado nitroimidazólico, facilmente absorvido por via oral e excretado por via renal. Sua meia-vida elevada, em torno de 12 horas, também proporciona o uso em esquema de dose única. Apresenta algumas diferenças em relação ao secnidazol, principalmente nos efeitos colaterais. Sua tolerabilidade é regular e os relatos da literatura e experiência pessoal evidenciam náuseas, vômitos, gosto

Tabela 35.1.2
Esquemas Terapêuticos Utilizados em Giardíase

Droga	*Posologia*	*Eficácia*	*Efeitos Adversos*	*Comentários*
Secnidazol	2 g, ou 30 mg/kg, dose única, via oral	89 a 96%	Náuseas, vômitos, gosto amargo e metálico	Possível teratogenicidade
Tinidazol	2 g ou 50 mg/kg, dose única oral	92 a 96,6%	Náuseas, vômitos, gosto amargo e metálico	Possível teratogenicidade
Metronidazol	250 mg, 12/12 h ou 15 mg/kg por 5 dias, via oral	86 a 97%	Náuseas, gosto metálico, cefaléia, vertigens, neutropenias (raro)	Pode ser usado no segundo trimestre de gestação
Albendazol	400 mg/d, por 5 dias, via oral	77 a 97%	Anorexia, constipação, aumento de provas hepáticas, neutropenia (raro)	Contra-indicado em grávidas
Furazolidona	200 mg, 12/12 h ou 2,5 mg/kg, 12/12h, de 7 a 10 dias, via oral	70 a 80%	Náuseas, vômitos, diarréia, hemólise (deficiência de G6PD)	Contra-indicado em crianças menores de 1 ano e gestantes
Quinacrina	100 mg, 8/8 h ou 6 mg/kg, 8/8 h, de 5 a 7 dias	95%	Náuseas, vômitos, cefaléia, vertigem, dermatite esfoliativa e retinopatia (raro)	Contra-indicado em grávidas; pode exarcebar quadros de psoríase
Paramomicina	500 mg, 8/8 h ou 10 mg/kg, 8/8 h, por 10 dias	55 a 90%	Nefrotoxicidade e ototoxicidade	Não disponível no Brasil; droga de eleição no primeiro trimestre de gestação
Nitazoxanida	100 a 500 mg, 12/12 h, de 3 a 7 dias	71 a 78%	Cefaléia, vômitos, dor abdominal, diarréia	Não disponível no Brasil; pouca experiência na literatura

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

amargo e metálico, sobretudo na apresentação de suspensão. Apresenta como esquema posológico também a mesma dose de 2 g, com quatro cápsulas, em esquema único para os adultos e em relação às crianças, a dose é de 50 mg/kg, também em dose única, sempre sendo administrada preferencialmente após uma refeição. A eficácia é elevada, com cifras de 92 a 96,6% de cura parasitológica. Também ainda não é comercializada nos Estados Unidos, porém, como o secnidazol, de amplo uso em nosso meio.

Metronidazol

Em 1962, o pesquisador Darbon relatou na literatura o uso do metronidazol para tratar pacientes com giardíase. É uma droga também pertencente à classe dos nitroimidazólicos, com mecanismo de ação bastante definido, valendo-se do metabolismo anaeróbio dos caminhos presentes na infecção pela *Giardia*.

É uma medicação com absorção oral excelente, penetrando nos tecidos e secreções, como a saliva, leite materno, sêmen e secreção vaginal. A droga é metabolizada no fígado e excretada via urina. Assim como o secnidazol e o tinidazol, apresentam alta eficácia *in vitro* e *in vivo*, diferindo das anteriores por apresentar uma meia-vida menor, de oito horas, impossibilitando esquemas de dose única e fazendo com que a administração seja prolongada. Resistência *in vitro* ao metronidazol é bem descrita na literatura, sendo correlacionada com um decréscimo da atividade do piruvato do parasito, através da enzima denominada ferrodixina oxidorredutase. Em relação ao secnidazol e tinidazol, até o presente momento não se observaram relatos de resistência.

A posologia para indivíduos adultos é de 250 mg, duas vezes ao dia, por cinco dias, enquanto na população pediátrica é de 15 mg/kg, também por cinco dias. Como efeitos adversos pode-se citar náuseas, gosto metálico, cefaléia, vertigens e, raramente, neutropenia reversível. Já foi tentado seu uso em dose única, porém apresentou baixos índices de cura, não chegando aos 60%. A eficácia clínica é de 86 a 97% de cura parasitológica.

Albendazol

Pertencente à classe dos benzoimidazólicos, é mal absorvido no trato gastrintestinal, com absorção no fígado e excreção renal. Sua baixa meia-vida, oito horas, torna o tratamento em dose única ineficiente, sendo recomendado o uso prolongado por cinco dias, na dose de 400 mg/dia, tanto para adultos quanto para crianças. A sua cura parasitológica é de 77 a 97%. Esta droga apresenta teratogenicidade, sendo seu uso na gestação contra-indicado. Em relação aos efeitos colaterais destacam-se a anorexia e constipação, com raros casos de neutropenia reversível e elevação de testes hepáticos. É uma droga disponível em forma de suspensão e comprimidos.

Furazolidona

Descoberta em 1940, possui efeito sobre vários patógenos, dentre eles a *Giardia lamblia*. Esta droga era, até pouco tempo, a mais usada nos Estados Unidos, porém com pouco uso nos países da América Latina, apesar de seu baixo custo. É pouco absorvida no trato digestivo, com mecanismo de ação não completamente explicado. Inúmeros estudos clínicos com esta droga são registrados na literatura, com esquema de administração de 400 mg/dia, divididos em duas doses, por sete dias para os adultos, enquanto na faixa etária pediátrica é de 2,5 mg/kg, também duas doses e por sete a dez dias, chegando a uma cura parasitológica em torno de 70 a 80%. Os principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos e diarréia. Alguns pacientes podem apresentar quadros de hemólise devido à deficiência de G6PD. Apresenta contra-indicação formal em crianças menores de um mês, devido a um possível quadro de anemia hemolítica.

Quinacrina

A partir de 1992 foi descontinuada a comercialização nos Estados Unidos, tendo até então seu uso em larga escala como forma de tratamento. O seu mecanismo antiprotozoário ainda não foi elucidado e apresenta altos índices de resistência induzida *in vitro*. A dose habitualmente era de 100 mg, três vezes por dia, de cinco a sete dias para os adultos, e as crianças faziam uso de 6 mg/kg/dia, dividido também em três tomadas, pelo mesmo período terapêutico. A eficácia girava em torno de 95%, com altos índices de efeitos colaterais, como vômitos, náuseas, cefaléia e vertigem. Casos de dermatite esfoliativa e retinopatia já foram descritos. Existem relatos de que pode exacerbar quadros de psoríase. É também contra-indicada em grávidas.

Paramomicina

Droga pertencente à família dos aminoglicosídeos, não disponível ainda no Brasil, devendo ser importada. Apresenta uma pobre absorção oral no lúmen intestinal. O seu mecanismo de ação é a inibição da síntese protéica da *G. lamblia*, interferindo nas subunidades ribossômicas 50S e 30S. Os estudos clínicos são bastante limitados, com eficácia clínica em torno de 55 a 90%. A dose habitual é de 500 mg, três vezes por dia, por dez dias em adultos e nas crianças é de 25 a 30 mg/kg, dividido também em três doses. Deve-se atentar para o seu uso em pacientes com falência renal, pelo fato de a droga ser nefrotóxica e ter também um efeito de ototoxicidade.

Nitazoxanida

É um derivado 5-nitrotiazol com amplo espectro, porém com eficácia limitada em adultos e crianças. Seu uso corrente tem sido no México, com cura em torno de 71 a 78%. A dose utilizada é de 100 a 500 mg, duas vezes ao dia, de três a sete dias de terapêutica.

Situações Especiais

Infecções Assintomáticas

No início acreditava-se que só doentes sintomáticos deveriam receber medicamento. Em seguida foram introduzidos critérios epidemiológicos, isto é, o indivíduo assintomático eliminava cistos, sendo assim um contaminador da coletividade. Mais adiante verificou-se que a dura-

ção e a gravidade da infecção dependiam mais da qualidade da defesa do hospedeiro que da virulência do parasito e, conseqüentemente, o parasito, inócuo para uma pessoa, poderia ser gravemente prejudicial à outra. Firmou-se então o conceito de que todo indivíduo parasitado, sintomático ou assintomático, deveria ser tratado.

Gravidez e Lactação

Mulheres que apresentarem infecção assintomática ou leve no primeiro trimestre de gestação não devem ser tratadas. Caso seja necessária a terapêutica, opta-se pela paramomicina na dose já citada. Se for uma infecção no segundo ou terceiro trimestre de gravidez, existem como opção o metronidazol ou a paramomicina. É contra-indicado o uso da quinacrina, furazolidona e albendazol. Em relação ao tinidazol e ao secnidazol, opta-se por sua não introdução, pois estudos adicionais ainda deverão ser realizados para comprovar sua teratogenicidade.

Resistência e Recidivas

Falência terapêutica tem sido freqüentemente relatada na literatura, incluindo agentes como o metronidazol, quinacrina, furazolidona e albendazol. O clínico precisa ter comprovação se o paciente está realmente resistente à droga empregada ou é apenas uma reinfecção do mesmo, devido ao retorno da sintomatologia que o levou à consulta inicial. Deve-se insistir nos exames de fezes, para observar se não é outro parasito com sintomatologia semelhante. As reinfecções ocorrem freqüentemente em áreas endêmicas e com condições precárias de higiene. Relatos de resistência induzida *in vitro* são cada vez mais habituais. Resistências clínicas têm sido tratadas com repetidos cursos das drogas escolhidas pelo médico, e não a utilizada inicialmente. Atualmente, a recomendação nessas situações é o emprego de droga de diferente classe ou uma combinação de nitroimidazólicos mais a quinacrina por um período de pelo menos duas semanas ou mais, dependendo da sintomatologia e do quadro laboratorial do paciente. Essa situação também pode ser usada naqueles indivíduos com deficiência imunológica, como por exemplo a hipogamaglobulinemia ou em pacientes com AIDS. Nesta última situação específica, deve-se ficar atento às inúmeras drogas que estes pacientes utilizam e que podem confundir a sua sintomatologia, levando o médico muitas vezes a pensar em recidiva ou reinfecção. Outra situação que muitas vezes esquecemos é no tocante à intolerância à lactose, que ocorre em torno de 20 a 40% dos pacientes. Deve-se, nestes casos, realizar o exame de fezes, e sendo este negativo para parasitos, orientar o paciente a evitar alimentos e líquidos à base de lactose, podendo ter uma melhora em até várias semanas.

AMEBÍASE

Desde as primeiras descobertas em 1875, na Rússia, em São Petersburgo, por Fedor Losch, o parasito causador da amebíase, *Entamoeba histolytica*, tem sido o centro de inúmeras controvérsias. Losch descobriu a presença de trofozoítos móveis em fezes disentéricas, atribuindo-lhes inicialmente o nome de *Amoeba coli*.

O nome genérico de *Entamoeba* foi estabelecido pelos trabalhos de Csagrandi e Bergallo, mostrando que indivíduos saudáveis e assintomáticos abrigavam um parasito denominado de *Entamoeba coli*.

Em 1903, Schaudinn reservou a denominação de *E. coli* para as espécies não-patogênicas e introduziu a designação de *E. histolytica* para aqueles produtores de disenteria.

Em 1997, a OMS homologou a designação de *E. histolytica* como sendo um complexo formado pela *E. histolytica* (Schaudinn, 1903) e pela *E. dispar* (Brumpt, 1925).

Os trofozoítos de *E. histolytica* e *E. dispar* são morfologicamente indistinguíveis, variando seu tamanho de 10 a 60 mm, com uma média de 25 mm, de núcleo simples e cariossoma central, podendo viver como meros comensais na luz do intestino grosso.

A doença é adquirida mais comumente através da ingestão de água ou alimentos contaminados com fezes contendo a forma cística madura do parasito, podendo também ocorrer pela transmissão sexual, em indivíduos homossexuais, pelo contato fecal-oral.

A patologia da amebíase tem ampla distribuição mundial, pois, segundo estimativas de Walsh, atinge, em sua forma invasiva, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o globo, ocasionando de 40 a 100 mil mortes anuais. É mais prevalente em áreas tropicais, correlacionadas com pobre saneamento básico e *status* econômico.

O México indubitavelmente é o país com a maioria dos casos, chegando a ter 16 milhões de portadores, sendo 1,3 milhão de doentes, com 10 a 30 mil mortes anuais. Prevalências altas também se encontram no Brasil e na Colômbia, chegando a 40% de indivíduos acometidos com a doença. Nos Estados Unidos a taxa é bem menor, não ultrapassando os 10%. Em pacientes com AIDS, observamos uma ausência de quadros invasivos na sua grande maioria, como revelam estudos realizados em Recife.

Os cistos são viáveis por semanas a meses em meio ambiente apropriado e sensível a temperaturas > 40ºC ou < 5ºC, sendo destruídos após fervura da água. São resistentes ao cloro, não sendo destruídos por concentrações utilizadas em água, e sobrevivem pelo menos 48 horas a temperaturas de 20°C a 25°C em alimentos, como por exemplo, queijos, pães, salada verde e frutas.

Os trofozoítos são rapidamente destruídos pelo pH gástrico baixo e por enzimas gástricas.

CLÍNICA

Intestinal

As manifestações clínicas da amebíase intestinal são em sua grande maioria assintomáticas. Quanto à sintomatologia, são clássicos o aparecimento de diarréia, a disenteria com dor abdominal, tenesmo e fezes sanguinolentas e com muco presente. É raro o aparecimento de febre nos pacientes. O período de incubação é difícil de ser determinado, variando de dias a meses.

Extraintestinal

A manifestação mais comum da amebíase extra-intestinal é o abscesso amebiano hepático, com clínica de febre

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

e dor em quadrante superior direito, acompanhado de calafrios, náuseas, mal-estar, anorexia e hepatomegalia dolorosa e às vezes icterícia. O quadro não ultrapassa de duas a quatro semanas de evolução, revelando uma leucocitose, anemia normocítica e fosfatase alcalina elevada.

Outros sítios extra-intestinais de envolvimento são pericárdio, sistema nervoso central, aparelho geniturinário, pleuropulmonar e pele.

A amebíase pleuropulmonar apresenta-se como conseqüência da ruptura de abscesso hepático amebiano através do diafragma e raramente por disseminação hematogênica. Os sintomas clássicos são: tosse com expectoração, dor torácica, dispnéia e eliminação de conteúdo purulento por via brônquica, além de febre, mal-estar geral, algumas vezes associados aos sintomas de amebíase hepática e colite disentéricos.

A amebíase cutânea caracteriza-se por apresentar fundo úmido, granuloso, necrótico, com odor fétido e de bordas proeminentes. É de evolução rápida e destrutiva, podendo mimetizar quadros carcinomatosos.

Os abscessos cerebrais amebianos são escassos e fatais, não ultrapassando 1% do seu achado, sendo diagnosticado em autópsias.

Complicações

Dentre as complicações clínicas, as de colite fulminante podem se destacar, incluindo quadros de hemorragia, perfuração e peritonite. Podemos citar ainda o ameboma, megacólon tóxico, apendicite, abscessos perinefréticos, abscessos esplênicos, cistos retais infectados, fístulas retovaginais, úlceras cervicais, acometimento uterino e lesões vaginais.

A amebíase perfurada ou necrotizante promove uma perfuração de maneira lenta em relação ao peritônio, porém mais abrupta quando em cavidade abdominal. Nesta situação, observa-se distensão abdominal, com intensa dor e resistência da musculatura, além de vômitos, desidratação, toxemia e alteração da temperatura corporal, que geralmente é verificada.

O ameboma se manifesta como uma massa dolorosa palpável, de tamanho variável, localizada mais freqüentemente no ceco, sigmóide e reto, nem sempre associada à amebíase aguda intestinal. Essa complicação pode ser confundida com carcinoma.

A apendicite amebiana apresenta manifestações clínicas similares às de etiologia bacteriana, facilitando o diagnóstico mediante estudo histopatológico.

Diagnóstico Laboratorial

Parasitológico de Fezes

O diagnóstico da amebíase intestinal baseia-se inicialmente na pesquisa de cistos ou trofozoítos de *E. histolytica* nas fezes dos pacientes. As fezes colhidas a fresco devem ser examinadas em temperatura ambiente, no máximo 30 minutos após a coleta, a fim de evitar a desintegração dos trofozoítos. Caso não seja possível esse procedimento, adota-se o uso de material conservante. A presença de trofozoítos é sempre visualizada pela técnica de coloração com hematoxilina férrica, enquanto a mistura formol-éter concentra os cistos e o iodo auxilia a delinear sua morfologia interna. Lembrar que bário, bismuto, antiácidos, laxativos, agentes antimicrobianos e soluções hipertônicas de enema podem interferir na identificação do organismo.

Provas Imunológicas

Atualmente, sua utilidade no diagnóstico clínico está claramente estabelecida nos casos de amebíase extra-intestinal, especificamente nos abscessos hepáticos, chegando a 95% de sensibilidade e especificidade. Em contrapartida, nos casos de acometimento intestinal, esses valores têm uma sensível diminuição entre 18 e 70%.

1. *Anticorpos:* os anticorpos podem persistir por meses a anos, após a erradicação da infecção, sendo necessária uma correlação clínica mais aprofundada. A identificação dos anticorpos contra *E. histolytica* pode ser realizada em soro, saliva, fezes e colostro. São utilizadas com relativa freqüência as técnicas de hemaglutinação indireta e contra-imunoeletroforese, com sensibilidade e especificidade de 90 e 95%, respectivamente. Os títulos elevados de anticorpos circulantes são indicativos de amebíase invasora, e diminuem paulatinamente depois de empregada a terapêutica específica. Existem locais que utilizam outras metodologias, como: teste imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência, contra-imunofluorescência e imunoeletroforese.
2. *Antígenos:* até o presente momento só se pode identificar os antígenos em fezes e lisado hepático, sendo este último através de ELISA, permitindo identificar 67 a 100% dos casos de pacientes com amebíase hepática.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Baseia-se na amplificação de pequenas subunidades do RNA ribossômico, podendo ser usado para detectar *E. histolytica* em amostras fecais. Cifras em torno de 87% de sensibilidade já foram isoladas de *E. histolytica*. Ainda não se dispõe desta metodologia para aplicabilidade clínica, devendo-se ainda realizar estudos adicionais, para podermos firmar um diagnóstico mais preciso.

Endoscopia

Os estudos endoscópicos utilizados para o diagnóstico da amebíase intestinal são a retossigmoidoscopia e a colonoscopia, com preferência para a primeira. As lesões caracterizam-se por úlceras de cor branco-acinzentado, geralmente rodeadas por mucosa sadia e algumas vezes pode-se observar úlceras grandes e pseudomembranas. Devemos proceder a uma biópsia para estudo histopatológico, sendo feita nas bordas das úlceras coradas com ácido periódico de Schiff (PAS).

Procedimentos de Imagem

A ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são utilizadas para detectar abscessos amebianos no fígado.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A ultra-sonografia do quadrante superior direito é habitualmente vista como lesão hipoecóica arredondada ou com formato oval sem ecos parietais. Esse exame auxilia como fim de diagnóstico e de tratamento, possibilitando a punção biópsia e a esvaziadora. Permite medir o diâmetro do abscesso, calcular a quantidade de lisado hepático contido em seu interior, a distância que separa da parede abdominal, diafragmática e das estruturas anatômicas vizinhas, assim como observar outros órgãos abdominais e retroperitoneais.

A tomografia computadorizada tem o seu valor no diagnóstico, apesar da ultra-sonografia permitir o diagnóstico em até 95% dos casos estudados. Permite visualizar zonas hipodensas e torna-se um alicerce importante quando os abscessos são menores que 2 cm.

A ressonância magnética permite demonstrar imagens com maior nitidez que os outros anteriormente explicitados.

Tratamento

A terapêutica da amebíase tem-se mostrado complicada devido a diversos fatores, incluindo a variação de efeito das drogas em três diferentes sítios da replicação amebiana (lúmen do intestino, submucosa do intestino e sítios extra-intestinais), disponibilidade das drogas nos diferentes países, desenvolvimento de novos fármacos e diferenças de opinião sobre efeitos colaterais e eficácia clínica e laboratorial.

No tratamento atual da amebíase intestinal, dois grupos de drogas são utilizados: amebicidas de contato ou luminais e amebicidas teciduais ou sistêmicos.

Os amebicidas luminais atuam sobre as formas que se situam na luz intestinal, não atuando sobre os trofozoítos invasores da amebíase invasora e extra-intestinal. São capazes de eliminar cistos de portadores assintomáticos. Apresentam boa tolerabilidade e, com freqüência, a flatulência como efeito adverso. Em nosso país estão disponíveis apenas os derivados dicloroacetamídicos (etofamida e teclosan). Outras drogas que compõem esse grupo de amebicidas são: furoato de diloxinida, paramomicina e iodoquinol.

Os esquemas posológicos recomendados destas drogas:

- Furoato de diloxinida: 500 mg, três vezes ao dia, ou 20 mg/kg/dia dividido em três doses, por dez dias.
- Paramomicina: 500 a 650 mg, três vezes ao dia ou 30 mg/kg, dividido em três doses, por dez dias.
- Iodoquinol: 650 mg ou 40 mg/kg/dia, três vezes ao dia, por 20 dias.
- Etofamida: 500 mg, duas vezes por dia, ou 10 mL três vezes por dia, por três dias.
- Teclosan: 500 mg, de 12/12 horas, por cinco dias. Crianças menores de oito anos, 5 mL de 12/12 horas, pelo mesmo tempo de duração.

Os amebicidas de ação principalmente tecidual e parcialmente luminal constituem um avanço na terapia, devido à sua excelente absorção tecidual; indicados para os casos de amebas invadindo a parede do cólon e também nos casos extra-intestinais.

As principais drogas antiamebianas são derivadas dos 5-nitroimidazólicos, dentre os quais destacam-se: secnidazol, metronidazol, tinidazol e ornidazol.

Todas estas drogas podem ser utilizadas por administração oral, sendo que o metronidazol e o ornidazol apresentam-se também de uso parenteral. Todos estes compostos têm alto poder de difusão nos tecidos, sendo que o secnidazol e o tinidazol permanecem por um período maior pelo fato de sua meia-vida ser maior que a de outros remédios. A eliminação é feita basicamente pela urina (75 a 80%), podendo ter também excreção fecal (20 a 25%). É necessário que essas drogas sejam administradas com alimentos, para atenuar efeitos adversos, sem esquecer de evitar o uso concomitante de álcool. Até o presente momento não se indica o uso desses fármacos no primeiro trimestre da gravidez devido a possíveis ações teratogênicas. Também não devem ser utilizadas concomitantemente com anticoagulantes orais e em pacientes com antecedentes de doenças neurológicas e discrasias sangüíneas.

Os esquemas posológicos recomendados são:

- Secnidazol: 2 g para adultos, dose única e 30 mg/kg para crianças. Eficácia: 93 a 100% de cura parasitológica.
- Tinidazol: 2 g para adultos por dois dias em uma tomada e 50 a 60 mg/kg para crianças por dois dias.
- Metronidazol: 750 mg, três vezes ao dia, por sete a dez dias. Em crianças optar por 30 mg/kg/dia.
- Ornidazol: 1 g/dia, por cinco a dez dias. Existem opções como 1,5 a 2 g/dia por apenas três dias de tratamento. Para crianças entre sete e 12 anos indica-se 3/4 do comprimido, duas vezes ao dia; entre um e seis anos reduz-se a 1/2 comprimido, e menores de um ano, 1/4 do comprimido nos mesmos moldes antes citados (cada comprimido = 500 mg).

Nos amebicidas de ação exclusivamente tecidual lista-se apenas a deidroemetina. Devido a seus efeitos colaterais pronunciados em relação às outras drogas aprovadas para uso comercial, tem seu uso bastante restrito e praticamente abandonado em nosso meio.

Pode ser administrada por via subcutânea ou intramuscular, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, por seis a dez dias de tratamento.

O tratamento da amebíase nos quadros de abscessos hepáticos baseia-se preferencialmente na administração de drogas amebicidas e, se indicado em algumas situações, na aspiração do abscesso como procedimento cirúrgico. Em relação às drogas, opta-se pelos 5-nitroimidazólicos, com especial destaque para o metronidazol. A literatura americana ainda incluiu no esquema de tratamento, nesse tipo de situação, a paramomicina ou o furoato de diloxenida, experiência não considerada de rotina nos centros brasileiros. Os outros imidazólicos passaram a ser também usados, devido à sua eficácia e grande difusibilidade, como o secnidazol e o tinidazol.

Outros fármacos podem ser empregados, porém, com menor uso por parte da equipe médica, como por exemplo a deidroemetina e a cloroquina, por seus efeitos colaterais tóxicos. Dentre estes efeitos podemos citar: cefaléia, convulsões, retinopatia, anorexia, náuseas, vômitos, diarréia, cólica abdominal, hipotensão e alterações eletrocardiográficas, no caso do uso da cloroquina.

Os esquemas posológicos propostos e recomendados atualmente são:

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

- Metronidazol: 750 mg, de 8/8 horas, por via oral ou endovenosa, por dez dias (> 95% de cura).
- Secnidazol: 30 mg/kg/dia, dose única diária, por três a cinco dias (91% de cura).
- Tinidazol: 50 a 60 mg/ kg/dia, dose única diária, por três a cinco dias.
- Ornidazol: mesmas doses do metronidazol.
- Dehidroemetina: 1 mg/kg/dia, por cinco a dez dias.
- Cloroquina: 600 mg, uma vez por dia, por dois dias, seguido de esquema de 300 mg, também por via oral, por 14 a 21 dias.

Quando se faz necessária a aspiração do abscesso hepático por drenagem, opta-se pelo uso de metronidazol em doses mais altas, 800 mg, três vezes ao dia, por dez dias, quando o abscesso revela-se maior que 5 cm ou existe a possibilidade de ruptura para cavidade abdominal, para o pulmão e pleura e também para o pericárdio.

Os casos de amebíase pleuropulmonar são realizados nos mesmos moldes do abscesso amebiano hepático.

Em relação à amebíase cutânea e de mucosas, opta-se pelo uso de antiamebianos sistêmicos. A utilização de líquidos anti-sépticos contribui para eliminar infecções secundárias e material necrótico e, em algumas situações, vê-se a necessidade de tratamento cirúrgico.

Na situação em que observamos o megacólon tóxico, está indicada a ressecção colônica.

BLASTOCISTOSE

Blastocystis hominis é um parasito descrito no início do século XX, por Alexeieff e, posteriormente, por Brumpt. Tomou posição de destaque apenas nas décadas de 1970 e 1980, merecendo atenção de biólogos e clínicos graças aos estudos numerosos de Charles Zierdt. O *B. hominis* apresenta três formas distintas, a saber: vacuolar, granula e amebóide. Sua patogenicidade ainda permanece bastante controversa, levando deste modo a diversas interpretações clínicas de se proceder ou não o tratamento desta protozoose intestinal.

Clínica

Os sintomas comumente atribuídos a esta infecção incluem a diarréia líquida e profusa e outros sintomas como: dor abdominal, cólicas, desconforto abdominal e náuseas. Diversos outros comemorativos clínicos como fadiga, anorexia, flatulência e febre podem ser verificados nos pacientes. Lembra-se ainda a possibilidade de eosinofilia periférica, hepatoesplenomegalia e *rash* cutâneo. A literatura revela ainda uma associação da patologia com leucemias e diabetes. Sabe-se atualmente que em pacientes imunossuprimidos, especialmente os com AIDS, existe a possibilidade de carrear mais *B. hominis* do que naqueles indivíduos com infecções iniciais do HIV.

Diagnóstico Laboratorial

Usualmente é identificado microscopicamente pela presença da forma vacuolar. Existem casos em que a forma cística pode ser predominante, devendo existir pessoal técnico treinado para o encontro desta parasitose. Tricrômio é a técnica de rotina para evidenciar o B. *hominis* nos espécimes fecais. Existem ainda outras possibilidades como: hematoxilina férrica, Giemsa, Gram e Wright.

Métodos de concentração e culturas têm sido mostrados para aumentar a sensibilidade da detecção da blastocistose. Não temos ainda anticorpos específicos para aumentar a possibilidade de diagnóstico. Às vezes consegue-se evidenciar o parasito em técnicas invasivas, como a endoscopia e sigmoidoscopia.

Tratamento

A terapia ainda permanece controversa na literatura médica. Em nossa experiência pessoal, optamos sempre por tratar os pacientes, principalmente aqueles com infecção pelo HIV, independentemente de manifestação diarréica.

Dentre as drogas antiparasitárias, a preferência recai sobre a administração do metronidazol por dez dias ou iodoquinol, este último sem experiência pessoal (Tabela 35.1.3).

Outras drogas com sucesso terapêutico incluem a sulfametoxazol-trimetoprim com sete dias de tratamento. Furazolidona, quinacrina, ornidazol e cetoconazol foram usadas tanto com sucesso como ineficazes no desaparecimento da blastocistose.

BALANTIDÍASE

Esta doença apresenta como reservatório principal o porco, tendo como causador o *Balantidium coli*. É uma infecção cosmopolita cuja transmissão inter-humana ainda é questionável. O seu quadro clínico geralmente é pouco significativo, podendo em poucas situações levar a quadros de enterorragia e prolapso do reto. Normalmente cursa com diarréia diária acompanhada de dores abdominais, astenia, tenesmo, meteorismo e cefaléia.

Tabela 35.1.3
Drogas para Tratamento de Casos com Blastocistose

Droga	*Posologia*	*Comentário*
Metronidazol	750 mg, 8/8 h, dez dias	Existe possibilidade de menor dose e tempo mais curto de tratamento (250 a 500 mg, 8/8 h, por cinco dias)
Sulfametoxazol-trimetoprim	1600 mg SMX + 320 mg TMP, 1x/dia, por sete dias	Segunda escolha com sucesso considerável
Iodoquinol	300 mg, 8/8 h, por 10 dias ou 650 mg, 8/8 h, por 20 dias	Ausência de experiência pessoal

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Confunde-se com a maioria das parasitoses intestinais e quadros entéricos bacterianos, sendo necessário demonstrar o parasito nas fezes. Além desta metodologia existe a possibilidade de cultura em meios apropriados.

O tratamento pode ser verificado na Tabela 35.1.4.

PARASITOSES INTESTINAIS OPORTUNÍSTICAS

O trato gastrintestinal, portanto, desempenha um papel crítico na patogenia da AIDS, e as enfermidades diarréicas assumem lugar de destaque, chegando a 50% dos casos nos países desenvolvidos, enquanto nos em desenvolvimento ocorrem relatos de incidência até de 95% como no Haiti e no continente africano. Nas fases tardias, os distúrbios nas defesas inespecíficas na produção de IgA e a diminuição das respostas celulares imunes locais também progridem, aumentando assim a susceptibilidade a vários patógenos oportunistas intestinais, dentre os quais se destacam: *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* e os microsporídeos.

Com o aparecimento da AIDS, estes parasitas até então conhecidos apenas em medicina veterinária deixaram de ser comensais a fim de se tornarem patogênicos e comuns a estes pacientes, constituindo-se importante agravo secundário; muitas vezes responsáveis pela piora do estado geral, em decorrência de quadros diarréicos de difícil controle, levando alguns indivíduos ao óbito.

Criptosporidiose

O acomentimento da criptosporidiose foi verificada em humanos apenas em 1976. Em 1907, Tyzzer isolou em glândulas gástricas de ratos o parasito *Cryptospodium sp*. É um parasito intracelular pertencente ao filo Apicomplexa, com nove espécies aceitas até o presente momento. O mais comum em seres humanos é o *C. parvum*, podendo ser isolados outros como: *C. felis*, *C. muris*, *C. meleagridis*, *C. hominis* e *C. canis*.

É uma infecção que ocorre com mais freqüência em indivíduos imunocomprometidos, em especial pacientes com AIDS. Apresenta uma maior prevalência em países em desenvolvimento do que desenvolvidos. Em nosso país, antes da era da terapia anti-retroviral altamente efetiva e potente (HAART), Cimerman *et al.* verificaram que casos com diarréia apresentavam uma taxa de acometimento de 24,44%. Avaliando após a introdução dos inibidores da protease e não-análogos nucleosídeos da transcriptase reversa, essa cifra caiu sensivelmente para 6,8%, evidenciando que a melhoria da imunidade nos pacientes com AIDS faz diminuir as infecções oportunistas.

Tabela 35.1.4
Drogas Comumente Usadas em Balantidíase

Droga	*Posologia*
Tetraciclina	500 mg, 6/6 hs, ou 40 mg/kg/d, por dez dias
Metronidazol	750 mg, 8/8 hs, por dez dias
Paramomicina	50 a 100 mg/dia, por dez dias

A transmissão tem sido veiculada pelo contato com todos os tipos de água, ou seja, de piscinas, filtrada, não-potável, e até mesmo em águas engarrafadas (minerais). O maior surto da doença ocorreu na cidade de Milwaukee, com estimativa de 403 mil pessoas, no ano de 1993. Outros modos de transmissão são a prática sexual homossexual; através de fômites e escarro; além de ser considerada uma zoonose cujos reservatórios são gado e ovelhas.

Clínica

O *Cryptosporidium* pode causar de infecções assintomáticas (raras) a quadros leves de diarréias, ou até mesmo enterites severas de difícil controle. Após um período de incubação de sete a dez dias, mais de 90% dos pacientes apresentam diarréia liquída podendo chegar a 20 episódios ao longo do dia. Acompanhando o quadro, outros sintomas podem ser visualizados como: cólica abdominal, febre, vômitos, perda de peso, caquexia. Freqüentemente, os pacientes imunodeprimidos apresentam uma deterioração imunológica inferior a 100 células/mm^3. Manifestações extra-intestinais ocorrem com menor incidência, podendo ter envolvimento do trato respiratório, pancreatites, hepatites, colangites, colecistites, ouvido médio. Estes sítios representam a extensão da infecção intestinal primária. A criptosporidiose biliar apresenta uma manifestação extra-intestinal mais comum, afetando de 10 a 30% dos pacientes com um quadro clínico bastante característico: dor no quadrante superior direito, náuseas, vômitos, febre, acompanhado de elevação de fosfatase alcalina sérica. Os quadros biliares aumentam a morbidade nos pacientes com AIDS, porém não afetam a sobrevivência.

Em indivíduos imunocompetentes, o quadro diarréico é autolimitado podendo manter-se por várias semanas, com uma média de dez a 14 dias.

Diagnóstico Laboratorial

Os métodos parasitológicos convencionais aliados a técnicas de coloração fazem com que aumentem e melhorem a visualização dos oocistos de *C. parvum*. O Kynioum modificado ou Ziehl Neelsen é a técnica mais utilizada nos vários centros de pesquisa. Vale lembrar que outras colorações têm apresentado uso corrente como a safranina, auramina-rodamina e fucsina carbólica para o encontro desta coccidiose.

Com a finalidade de aumentar a sensibilidade e especificidade do encontro do *C.parvum*, existem disponíveis antígenos de captura por ELISA e pesquisa de anticorpos monoclonais. Estes testes imunológicos têm vantagens também de uso fácil e não são afetados por substâncias conservantes, porém apresentam uma desvantagem de suma importância que é o custo, principalmente quando falamos em países em desenvolvimento.

Detecção sorológica utilizando imunofluorescência ou ELISA tem valor apenas epidemiológico devido ao anticorpo permanecer persistente mesmo em pessoas saudáveis.

A reação em cadeia polimerase (PCR) tem sua aplicabilidade apenas em estudos de pesquisa, devendo sofrer um aprimoramento nos *primers* do DNA. Sabe-se que esta metodologia é importante em investigações epidemiológi-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

cas e, em adição, provê informação valiosa acerca do genótipo do *Cryptosporidium*. Com a casuísta de aumento de casos ligados a água, estão fazendo com que indústrias ligadas a esta atividade desenvolvam técnicas de quantificação da contaminação de oocistos que são patogênicos ao homem.

Tratamento

Uma infinidade de drogas anticriptosporídeas já foram testadas sem eficácia na erradicação do organismo. Atualmente sabe-se que a terapia HAART, usada para os pacientes com AIDS, promove uma reconstituição imune, melhorando sobremaneira os quadros diarréicos. Advoga-se a idéia de associar ao esquema HAART antimicrobianos específicos além de um suporte de agentes antidiarréicos, cuja opinião é corroborada por nós.

Comumente tem sido empregados azitromicina, paramomicina e nitazoxanida, estes dois últimos sem apresentação comercial ainda em nosso país. Estes fármacos precisam ainda ser mais bem avaliados em estudos adicionais a fim de comprovar sua eficácia clínica e também parasitológica. Nota-se que em quase todos os estudos a cura parasitológica tem sido baixa, ficando então o paciente portador da doença, apesar de ausência de sintomatologia.

Outras drogas antiparasitárias utilizadas e com menor sucesso de eficácia foram: metronidazol, letrazuril e diclazuril (drogas em medicina veterinária), espiramicina, colostro hiper-imune bovino, atovaquone e até o octreotídeo.

ISOSPORÍASE

O *Isospora belli* é um coccídeo descrito pela primeira vez em 1915 por Woodcock e, posteriormente, por Wenyon em 1923. Atinge áreas tropicais e subtropicais sendo endêmico na América do Sul, África e Sudoeste Asiático, apresentando ocorrência de 15% no Haiti, 0,2% nos EUA e 6,67% no Brasil.

A baixa prevalência de isosporíase em nosso meio pode ser justificada em razão da profilaxia secundária com sulfametoxazol-trimetoprim para a pneumocistose apresentada nos pacientes com AIDS durante o curso da doença, visto ser o *Isospora belli* sensível a sulfametoxazol-trimetoprim.

O *Isospora belli* difere morfologicamente do *Cryptosporidium sp.* não só pela morfologia (oocisto elíptico de 22 x 15cm de diâmetro, contendo em seu interior dois esporocistos com quatro esporozoitos), mas também pela localização intracelular absortiva, enquanto o *Cryptosporidium* é restrito às bordas, em escova imediatamente abaixo da membrana apical das células absortivas.

Clínica

O período de incubação varia de três a 14 dias, com manifestações principalmente em indivíduos imunossuprimidos.

O quadro diarréico é profuso, líquido, não-sanguinolento e pode, às vezes, conter muco acompanhado de febre, cólicas intestinais, anorexia, dores abdominais, emagrecimento, mal-estar geral, cefaléia, vômitos, desidratação e eosinofilia periférica.

A isosporíase pode apresentar quadros de disseminação extra-intestinal, acometendo linfonodos mesentéricos, periaórticos, mediastinais e traqueobrônquico. Também estar relacionada à doença biliar, originando quadros de colecistite acalculosa.

Diagnóstico Laboratorial

O encontro dos oocistos de *I.belli* se faz nos mesmos moldes do *C. parvum* através das técnicas de coloração específicas. Vale como comentário adicional que até o momento não existem evidências de testes imunológicos para diagnosticar este coccídeo.

Tratamento

A recomendação terapêutica é o emprego do sulfametoxazol-trimetoprim por um período de dez dias, seguido de esquema profilático por mais de três semanas, levando à diminuição no número de evacuações e recuperação do peso corporal. Nos quadros recidivantes, ou em pacientes que não respondem ao tratamento, faz-se necessária a instituição de outras drogas como a pirimetamina isolada ou associada à sulfadiazina, roxitromicina e metronidazol. Drogas como a tetraciclina, ampicilina, nitrofurantoína, quinacrina e furazolidona já foram utilizadas, porém sem sucesso terapêutico. Recentemente se averiguou a nitazoxanida como um recurso a mais no tratamento, além da ciprofloxacina com evidências de cura clínica e parasitológica (Tabela 35.1.5).

CICLOSPORÍASE

Os primeiros relatos de ciclosporíase ocorreram em Papua, Nova Guiné, por Ashford, seguindo diversos acha-

Tabela 35.1.5
Fármacos Utilizados em Casos de Isosporíase Humana

Droga	*Posologia*
SMX-TMP	160 mg TMP + 800 mg SMX, 6/6 h, por dez dias e 12/12 h por três semanas
Pirimetamina	50 a 75 mg/dia, por dez dias, seguido de 25 mg como manutenção
Ciprofloxacina	500 mg, 12/12 h, de sete a dez dias
Nitazoxanida	500 mg, 12/12 h, por três dias

dos ao longo de países em desenvolvimento em áreas tropicais. A partir de 1983, no Haiti, o organismo foi encontrado nas fezes de pacientes com Aids e diarréia crônica. Foi classificado em 1993 pelos estudos da Dra. Inês Ortega, baseados na microscopia eletrônica, na esporulação *in vitro* e no estudo da excistação do *Cyclospora cayetanensis*. Assim como o *C.parvum* e *I. belli*, é um coccídeo que vem merecendo destaque na literatura.

Na literatura encontramos diversos surtos veiculados em sua grande maioria por alimentos contaminados. O de maior destaque incluso na mídia leiga foi correlacionado às framboesas importadas provenientes da Guatemala, nos Estados Unidos. Outros foram reportados como infecção dos oocistos em basílico, salada de verdes, cenouras dentre outros legumes.

Apresenta uma baixa prevalência pelo fato de os pacientes com AIDS fazerem uso rotineiro de sulfametoxazol-trimetoprim como profilaxia em casos de pneumocistose.

Clínica

Adquiri-se a doença pela ingestão de oocistos de *C. cayetanensis* com um período de incubação médio de sete dias.

Em indivíduos imunocompetentes a diarréia é autolimitada, podendo se prolongar até por 42 dias.

Nos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS a sintomatologia é expressiva com diarréia líquida, dor abdominal, fadiga generalizada, além de febre, vômitos, desidratação e perda de peso.

Quadros extra-intestinais também ocorrem com menor intensidade, como por exemplo o acometimento em árvore biliar, mimetizando clínica de colangites acalculosas e colecistites.

Diagnóstico Laboratorial

Procede-se o achado dos oocistos do *Cyclopora* nos espécimes fecais pelas mesmas técnicas especiais de coloração que a criptosporidiose e isosporíase.

Deve-se atentar que a similaridade com o *C. parvum* dificulta em muito seu encontro e visualização. Diferencia-se pelo tamanho dos oocistos (8 a 10 µ) em comparação ao *C. parvum* (4 a 6 µ), graças ao uso de uma ocular micrométrica. Aqui vale nova ressalva que poucos centros dispõem de tal recurso, fazendo com que exista uma subnotificação dos casos da doença. Outros recursos que podem auxiliar na evidenciação do parasito são a técnica de esporulação pelo bicromato de potássio e as biópsias jejunais diagnosticadas por microscopia eletrônica, como ocorre em procedimentos mais invasivos. Até o presente momento não existem testes sorológicos comerciais.

Tratamento

Todos os pacientes devem receber terapia de reidratação oral quando se fizer necessário. O tratamento farmacológico de eleição é o sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), seguido de segunda escolha pelo grupo das quinolonas, com a ciprofloxacina. As doses e tempo de terapia são evidenciados na Tabela 35.1.6.

MICROSPORIDIOSE

Os microsporídeos apresentam mais de 140 gêneros e 1.200 espécies que parasitam todos os grupos animais. Em relação às infecções em humanos tem-se apenas sete gêneros, com a presença do *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitazoon intestinalis*. São parasitos intracelulares obrigatórios com uma prevalência mundial que varia de 7 a 50 % dos casos. A transmissão é ainda desconhecida, porém existem relatos de transmissão congênita e inalação de esporos no ar.

A primeira descrição de microsporidiose intestinal em paciente HIV positivo ocorreu na França. Sua descrição no Brasil data de 1993, com casos provenientes do Rio de Janeiro, São Paulo e Ceará.

Devemos verificar que esse encontro de esporos de microsporídeos é uma realidade difícil em nossos laboratórios, melhorando apenas quando do uso de técnicas de microscopia óptica. No Brasil, dispomos de poucos centros que conseguem realizar o diagnóstico com segurança, levando a pensar que muitos casos passam por diarréias crônicas inespecíficas nos pacientes com AIDS.

Clínica

As manifestações clínicas variam desde o acometimento intestinal, mais prevalente, até quadros oculares (ceratoconjuntivites), hepatites, peritonites, manifestações hepatobiliares, vias aéreas superiores (rinossinusite e polipose nasal) e inferiores (pneumonites e bronquiolite), urinário (nefrite, cistite e uretrite).

Dentre os sintomas gastrintestinais, a diarréia é progressiva, não-sanguinolenta e intermitente, com uma freqüência de até quatro episódios ao dia. Acompanham o quadro ainda náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso, e a febre é rara nos pacientes. A maioria dos pacientes apresenta evidências de má absorção de carboidratos e gorduras. Apresenta-se ainda uma anormalidade eletrolí-

Tabela 35.1.6
Tratamento Farmacológico da Ciclosporíase em Pacientes com AIDS

Droga	*Esquema Posológico*
SMX-TMP	160 mg TMP + 800 mg SMX ou 5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX,12/12 h, 7 dias*
Ciprofloxacina	500 mg, 12/12 h, 7 dias*

**Se os sintomas persistirem, prolongar o tratamento por mais 7 dias.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tica particularmente com hipocalemia e hipomagnesemia além de uma deterioração da contagem de células CD4 inferior a 100/mm^3.

Em relação às manifestações hepatobiliares, vale destacar a presença de dor em quadrante superior direito ou dor epigástrica em aproximadamente 90% dos doentes, além de náuseas, vômitos e febre. Casos de prurido são raros e icterícia em apenas 10% dos pacientes. Anormalidades laboratoriais de elevação de fosfatase alcalina e alteração ao nível de transaminases não ultrapassam duas vezes o patamar da normalidade com bilirrubina sérica, não chegando a valores acima de 2 mg/dL. A ultra-sonografia auxilia em muito revelando sinais de colangiopatia em até 75% dos casos.

Diagnóstico Laboratorial

Com o avanço das técnicas diagnósticas, principalmente com a melhoria na microscopia óptica, o achado dos esporos de microsporídeos tem se tornado mais viável. Claro que com a terapia HAART praticamente não se observam casos de microsporidiose, sendo portanto uma raridade em nosso meio atualmente. Esta afirmação fica bem evidente quando se analisaram amostras de fezes de 200 pacientes com AIDS em uso de terapia anti-retroviral, com relato de apenas um caso de positividade na amostra estudada com o uso da técnica baseada em microscopia óptica, desenvolvida por Weber, que é a do Chromotrope. A Tabela 35.1.7 mostra todos os recursos diagnósticos em uso corrente e com possibilidade de pesquisa na área em questão.

Tratamento

As opções terapêuticas são limitadas. Como eleição temos preconizado a terapia HAART, que irá promover uma reconstituição imunológica, seguida de terapia especifica com albendazol. O albendazol é administrado de 400 mg, duas vezes ao dia, por um período de três a quatro semanas. Outros fármacos podem compor o arsenal de trata-

Tabela 35.1.7
Microsporidiose: Técnicas Diagnósticas Recomendadas

Técnica	*Uso*	*Comentários*
Microscópia óptica		
Fezes		
Tricrômio modificado	++	Disponível; infecções leves, dificuldade
Giemsa	–	Não recomendado em rotina; difícil em ler
Quimiofluorescência	++	Calcofluor, Fungifluor, Uvitex 2B; sensível e não específico
Imunofluorescência	(++)	Uso limitado comercialmente; produto em desenvolvimento
Microscópia óptica		
Outros fluídos corporais		
Tricrômio modificado	++	Disponível; infecções leves, dificuldade
Giemsa	+	Urina, *swab* conjuntival, lavado broncoalveolar, liquor e aspirado duodenal
Quimiofluorescência	++	Calcofluor, Fungifluor, Uvitex 2B; sensível e não específico
Imunofluorescência	(++)	Uso limitado comercialmente; produto em desenvolvimento
Citologia		
Tricrômio modificado	++	Disponível; infecções leves: dificuldade
Giemsa	+	Urina, *swab* conjuntival, lavado broncoalveolar, liquor e aspirado duodenal
Quimiofluorescência	++	Calcofluor, Fungifluor, Uvitex 2B; sensível e não específico
Imunofluorescência	(++)	Uso limitado comercialmente; produto em desenvolvimento
Gram	+	Recomendado, especialmente para pequenos fragmentos
Histologia de rotina		
Hematoxilina-eosina	+	Sensibilidade duvidosa com baixa quantidade de parasitos
PAS	+	Controverso sua efetividade
Gram modificado	++	Sensível, geralmente recomendado
Giemsa	+	Sensibilidade duvidosa com baixa quantidade de parasitos
Warthin-Starry	+	Freqüentemente usado
Tricrômio modificado	++	Sensível
Imunofluorescência	(++)	Uso limitado comercialmente; produto em desenvolvimento; usado apenas em pesquisas para confirmar as espécies
Seção de plástico		
Azul de toluidina	++	Recomendado; método sensível
Azul de metileno-azure II- fucsina básica	++	Recomendado como alternativa ao azul de toluidina
Microscopia eletrônica		
Fluidos corporais	+	Específico, sensibilidade desconhecida; usado para identificação de algumas espécies
Fragmentos de tecidos	++	Padrão-ouro para confirmação, com baixa sensibilidade se comparado à detecção dos esporos em fezes e urina; usados para identificação das espécies
Testes moleculares	–	Disponibilidade limitada para pesquisa em laboratórios; estudos promissores
Testes sorológicos	–	Reagentes não disponíveis comercialmente
Cultura	–	Geralmente só usado em pesquisas

mento da microsporidiose como talidomida, nitazoxanida, atovaquone, azitromicina, doxiclina, octreotídeo, itraconazol, metronidazol, furazolidona, paramomicina. Estas drogas necessitam de estudos adicionais para uma consistência maior de que podem erradicar a infecção.

Nas manifestações oculares tem se mostrado com sucesso o fumagilin tópico associado ao albendazol sistêmico. Alguns evoluem para a necessidade de procedimento cirúrgico que incluem o desbridamento epitelial da córnea e ceratoplastia nos casos de acometimento no estroma corneal.

CONTROLE DE CURA DE TODAS AS PROTOZOOSES INTESTINAIS

Devido às peculiaridades do ciclo evolutivo, o controle de cura de todas as protozooses intestinais abordadas neste capítulo foi recentemente rediscutido por vários pesquisadores especialistas no assunto, estabelecendo a realização do exame de fezes a partir do sétimo dia do término da medicação, em dias alternados, preferencialmente em três coletas.

BIBLIOGRAFIA

1. Chappell CL & Okhuysen PC. Cryptosporidiosis. Curr Opin Infect Dis 2002; 15:523-527.
2. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. New Engl J Med 2002; 346:1723-1730.
3. Cimerman B & Cimerman S. Atualização em giardíase: diagnóstico e tratamento. Pediatr Mod 1996; 32: 239-242.
4. Cimerman B & Cimerman S. Giardíase: visão crítica. Gastroclínica Atual 1998; 6(5): 15-19.
5. Cimerman B, Camilo-Coura L, Salles, JMC, Gurvitz R, Rocha RS, Bandeira S, Cimerman S, Katz N. Evaluation of secnidazole gel and tinidazole suspension in the treatment of giardiasis in children. Braz J Infect Dis 1997; 1(5): 241-247.
6. Cimerman B, Cimerman S. Giardíase. In.:Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. 2ª Edição. Editora Atheneu, Rio de Janeiro, Brasil, 2001; p. 28-33.
7. Cimerman B, Cimerman S, Katz N, Gurvitz R, Puccini R, Camilo-Coura L, Neto FD. Eficácia e tolerabilidade do secnidazol suspensão *versus* tinidazol suspensão no tratamento da giardíase em crianças. Pediatr Mod 1999; 35: 313-318.
8. Cimerman B, Cury FM, Moreno CT, Fonseca CRTP, Arosa SM, Cimerman S. Avaliação terapêutica do secnidazol dose única no tratamento da giardíase em crianças. Pediatr Mod 1994; 6: 1008-1012.
9. Cimerman B, Boruchovski H, Cury FM, Bichued LM, Ieri A. Estudo comparativo entre o secnidazol e o metronidazol no tratamento da giardíase. Arq Bras Méd 1988; 62: 291-294.
10. Cimerman S, Castañeda CG, Iuliano WA, Palacios R. Perfil das enteroparasitoses diagnosticadas em pacientes com infecção pelo vírus HIV na era da terapia anti-retroviral potente em um centro de referência em São Paulo, Brasil. Parasitol latino-americana 2002 (In Press)
11. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Avaliação da relação entre parasitoses intestinais e fatores de risco para o HIV em pacientes com AIDS. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32(2):181-5.
12. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Enteric parasites and AIDS. São Paulo Med J 1999; 117(6):266-73.
13. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Parasitoses intestinais – Visão crítica de sua importância em nosso meio. Ars Cvrandi 1998; 31: 5-9.
14. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. Int J Infect Dis 1999; 3:203-206.
15. Cimerman S. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). São Paulo, 1998. [Tese de mestrado – Universidade Federal de São Paulo].
16. Eberhard ML & Arrowood. Cyclospora spp. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 519-522.
17. Fitzgerald DW & Pape JW. Cyclosporiasis. Curr Treat Options Infect Dis 2001; 3: 345-349.
18. Flaningan T, et al. Cryptosporidium infection and CD4 counts. Ann Intern Med 1992; 116: 840-2.
19. FLAP. Miembros del comite de expertos de la federacion latino-americana de parasitologos. Normas para evaluar medicamentos en parasitosis del tubo digestivo y anexos del hombre. Parasitol.al día 2000; 24(3-4).
20. Garcia LS. Laboratory identification of the microsporidia. J Clin Microbiol 2002; 40: 1892-1901.
21. Marzochi MCA & Carvalheiro JR. Estudo dos fatores envolvidos na disseminação dos enteroparasitas. Rev Inst Med Trop 1978; 20:31-5.
22. Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. Am J Gastroenterol 1999; 94:3245-3247.
23. Parisi, MT, Tierno Jr, PM. Evaluation of new rapid commercial enzyme immunoassay for detection of *Cryptos-poridium* oocysts in untreated stool specimens. J Clin Microbiol 1995; 33:1963-5.
24. Ravdin JI. Entamoeba histolytica. In: Mandell, Douglas and Bennett´s- Priciples and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition, Churchill-Livingstone, Philadelphia 2000; pp. 2798-2809.
25. Savioli L, Bundy D, Tomkins A. Intestinal parasitic infections: a soluble public health problem. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 86:353-4.
26. Sheikh RA, Prindiville TP, Yenamandra S, Munn RJ, Ruebner BH. Microsporidial AIDS cholangiopathy due to Encephalitozoon intestinalis: case report and review. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2364-2371.
27. Silva EF, Salles JMC, Salles MJC. In.: Parasitologia Humana-Seus Fundamentos e Bases Gerais. Cimerman & Cimerman-Editora Atheneu, São Paulo 1999; pp.113-125.
28. Stenzel DJ & Boreham PFL. *Blastocystis hominis* revisited. Clin Microbiol Rev 1996; 9:563-84.
29. Tan KSW, Singh M, Yap EH. Recent advances in Blastocystis hominis research: hot spots in terra incognita. Int J Parasitol 2002; 32: 789-804.
30. World Health Organization – Prevention and control of intestinal parasitic infections. Geneva, World Health Organization, 1987.(Technical Report Series, nº 749).
31. Zaat JOM, Mank THG, Assendelft WJJ. Drugs for treating giardiasis (Cochrane Review). In: The Cocharane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

35.2. Helmintoses

Pedro Paulo Chieffi
Ronaldo César Borges Gryschek
Vicente Amato Neto

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

INTRODUÇÃO

O parasitismo por helmintos intestinais constitui agravo importante à saúde humana em muitas regiões. A Organização Mundial de Saúde estimou que, ao final do século XX, existiam cerca de 1 bilhão de indivíduos infectados por *Ascaris lumbricoides*, 800 milhões albergando *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos, além de 200 milhões infectados por alguma espécie do gênero *Schistosoma*. Paralelamente essa agência chamou atenção para o consenso existente atualmente acerca do papel benéfico de anti-helmínticos na redução da prevalência e controle desses agravos, mesmo em circunstâncias que propiciem a ocorrência de reinfecção.

Por outro lado, a melhora dos índices de qualidade de vida, juntamente com a disponibilidade de drogas anti-helmínticas eficazes, contribuiu para reduzir e, em certos casos, controlar as helmintoses intestinais em regiões e países que conseguiram distribuir de forma socialmente justa as benesses do desenvolvimento econômico e científico. Desta maneira, determinados segmentos da população mundial puderam beneficiar-se dos avanços alcançados pelo melhor conhecimento acerca da biologia, epidemiologia e prevenção de doenças causadas por agentes parasitários, bem como da síntese de drogas antiparasitárias mais eficazes e seguras. Restam, todavia, consideráveis contingentes populacionais, concentrados nos países que constituem a periferia do mundo globalizado, mas também em bolsões de pobreza persistentes em países desenvolvidos, que continuam apresentando elevadas freqüências de infecção por helmintos parasitas intestinais.

No Brasil ocorreu, de maneira geral, diminuição na prevalência de infecção por helmintos enteroparasitas nas últimas décadas, embora ainda se encontrem muitas áreas com elevadas taxas de infecção. Os dados existentes acerca da situação epidemiológica das helmintoses intestinais no estado de São Paulo indicam, todavia, tendência a acentuada diminuição da freqüência de infecções por geo-helmintos, especialmente no que diz respeito ao município de São Paulo. Entretanto, mesmo assim, evidenciou-se nessa área efeito deletério da infecção por geo-helmintos na taxa de crescimento de crianças com idade inferior a cinco anos.

A ocorrência de esquistossomose mansônica, embora ainda represente agravo importante em nosso país, também revelou tendência à diminuição nas últimas décadas. Persistem, todavia, no Brasil, pelo menos 2.500.000 indivíduos infectados e cerca de 25 milhões habitam áreas sob risco de transmissão.

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Abordaremos as principais manifestações clínicas das helmintoses intestinais conforme os segmentos do tubo digestivo envolvidos; em item à parte será considerada a esquistossomose mansônica por suas manifestações não se limitarem a determinada área do organismo.

Intestino Delgado

Ancilostomíase *(Ancylostoma duodenale; Necator americanus; Ancylostoma ceylanicum)*

As manifestações clínicas da ancilostomíase estão na dependência da quantidade de vermes e da fase da infecção. Penetrando através da pele, as larvas infectantes podem produzir uma dermatite, com eritema e prurido. Por via linfática e/ou sangüínea, as larvas atingem os pulmões podendo causar pneumonite eosinofílica, evidenciável ao exame radiológico do tórax com infiltrado parenquimatoso comprometendo ambos os pulmões, persistindo por até duas semanas após a infecção inicial. A deglutição das larvas com as secreções respiratórias as conduz ao aparelho digestivo, onde os vermes adultos alojam-se no duodeno e no jejuno e se fixam por intermédio de cápsulas bucais, causando traumatismo caracterizado por pequenas ulcerações, acompanhadas de edema e infiltrado inflamatório, responsáveis por distúrbios do aparelho digestivo. A principal manifestação clínica dessa helmintíase, no entanto, é a anemia, do tipo ferropriva, decorrente de espoliação de hemácias, seja pela sucção desses elementos pelos parasitas ou em conseqüência de perdas pelos ferimentos na mucosa.

O parasitismo com *Ancylostoma duodenale* promove espoliação mais intensa de elementos sangüíneos quando comparado àquele determinado por *Necator americanus*. Em crianças com elevada carga parasitária é comum a observação de déficit pôndero-estatural, baixo aproveitamento escolar e atraso no desenvolvimento psíquico.

Estrongiloidíase *(Strongyloides stercoralis)*

Constitui-se em helmintíase potencialmente grave, especialmente em pacientes imunodeprimidos. É adquirida ativamente por larvas filarióides através da pele, e o local preferencial do parasitismo, exercido pelas fêmeas partenogenéticas, é o duodeno. Quando a carga parasitária é elevada, pode haver parasitas em jejuno, íleo, cólons e até mesmo no estômago. Diferentemente do observado em outras helmintíases, o número de exemplares de *S.*

stercoralis pode aumentar num determinado hospedeiro, mesmo sem reexposições ao solo contendo larvas filarióides, ocorrendo graças à auto-infecção, quando larvas filarióides penetram através da mucosa do tubo digestivo (auto-infecção interna) ou da pele da região perineal (auto-infecção externa). Este processo parece estar ativado particularmente em pacientes imunodeprimidos.

A penetração de larvas infectantes através da pele pode ser seguida pela ocorrência de prurido e eritema, mormente nas reinfecções; a passagem das formas larvárias pelos pulmões pode ocasionar pneumonite intersticial. As manifestações clínicas decorrentes da presença de vermes adultos na mucosa intestinal são variadas, sendo subclínicas em um número considerável de indivíduos parasitados. Quando sintomática, freqüentemente simula uma doença péptica (úlcera duodenal), podendo haver diarréia importante. A eosinofilia periférica pode ocorrer nessa fase, porém de forma menos acentuada que a observada na fase larvária da infecção. Pacientes com alterações funcionais (acloridria) e/ou anatômicas (divertículos, síndrome da alça cega) do tubo digestivo são predispostos às formas de hiperinfecção; os imunodeprimidos constituem grupo de risco para ocorrência de larvemias, com sua localização em vários órgãos, resultando na forma disseminada da parasitose, que carrega consigo elevado índice de letalidade.

Convém mencionar que, embora possam ocorrer em pacientes com AIDS, as formas disseminadas da estrongiloidíase não são freqüentes nesse grupo de pacientes. Tem-se observado recentemente prevalência maior de estrongiloidíase, com quadros clínicos mais intensos e pior resposta ao tratamento em pacientes infectados pelo HTLV-I, quando comparados à população em geral.

Ascaridíase *(Ascaris lumbricoides)*

Trata-se de helmintíase intestinal ainda diagnosticada em nosso meio com relativa freqüência. Sua aquisição dá-se pela ingestão de ovos embrionados presentes no solo, alimentos e objetos. A passagem larvária pelos pulmões pode ocasionar pneumonite intersticial eosinofílica, acompanhada de moderada ou intensa eosinofilia. Esse quadro é, em geral, autolimitado, regredindo espontaneamente em cerca de uma semana. Após a deglutição das larvas, os vermes adultos desenvolvem-se na luz do intestino delgado, onde podem ser responsáveis por distúrbios gastrintestinais. Em função do tamanho dos vermes e da sua grande mobilidade, podem ocorrer as chamadas "complicações cirúrgicas", de ordem obstrutiva, seja pela formação de novelos com vários exemplares do parasita (oclusão ou suboclusão intestinal), seja pela sua intromissão na papila duodenal (obstrução biliar e/ou pancreática) ou no apêndice (apendicite). Complicações hoje raras, mas extremamente graves, são a hepatite larvária e o abscesso ascaridiano do fígado.

Teníases *(Taenia saginata; Taenia solium)*

São adquiridas pela ingestão das formas larvárias – os cisticercos – presentes na musculatura de bovinos ou suínos, causando, respectivamente, a teníase por *T. saginata* e por *T. solium*.

Muito embora a infecção possa ser assintomática, o mais comum é a presença de manifestações clínicas pouco intensas, não características e comuns às duas espécies de *Taenia*. Assim, dor abdominal com cólicas, epigastralgia semelhante à causada por úlcera péptica, cefaléia e diarréia são referidos com relativa freqüência pelos pacientes, podendo ainda ser observados flatulência, náuseas, sonolência, insônia e irritabilidade.

Himenolepíases *(Himenolepis nana; Himenolepis diminuta)*

São helmintíases relativamente escassas, mas que costumam ocorrer sob a forma de surtos em populações confinadas (creches, quartéis, presídios, hospitais psiquiátricos). A infecção por *H. nana* é mais comum em crianças, e a *H. diminuta*, cujos hospedeiros habituais são roedores, é muito rara em seres humanos. A infecção é mais comumente adquirida pela ingestão de ovos embrionados, a partir de alimentos ou diretamente pelas mãos de indivíduos infectados que eliminam esses ovos nas fezes. Eventualmente a forma larvária de *H. nana* – cisticercóide – pode ser ingerida com insetos (pulgas, carunchos) dando origem a vermes adultos que se alojam nas porções terminais do intestino delgado (íleo). Na maioria dos infectados não há manifestações clínicas, podendo ocorrer diarréia intermitente, dor abdominal, perda de peso, astenia e cefaléia nos indivíduos que alberguem grande número de vermes adultos. Eosinofilia, variando de discreta a moderada, pode ser detectada no sangue periférico.

Intestino Grosso

Tricuríase *(Trichuris trichiura)*

Trata-se de helmintíase intestinal adquirida pela ingestão de ovos embrionados existentes no solo ou em folhas de vegetais. Os vermes adultos localizam-se preferencialmente no ceco e cólon ascendente e as infecções são freqüentemente assintomáticas, sobretudo em adultos com pequeno número de vermes. Em crianças de baixa idade, ou desnutridas, com cargas parasitárias elevadas, pode ser observada diarréia intensa, às vezes disenteriforme e, nos casos mais graves, enterorragia franca e prolapso retal.

Enterobíase *(Enterobius vermicularis)*

A infecção dá-se por ingestão de ovos maduros ou por inalação seguida de deglutição dos mesmos. Acomete mais freqüentemente crianças; todavia, vários membros de um mesmo domicílio podem ser infectados. Há ainda a possibilidade de ocorrer auto-infecção, quando o indivíduo parasitado leva à boca ovos maduros, presentes na região perianal ou perineal do próprio corpo.

Os vermes adultos localizam-se no intestino grosso. As fêmeas repletas de ovos podem conservar-se nas regiões perianal e perineal onde, após morrerem, os ovos são liberados permanecendo ali ou então sendo eliminados nas fezes. O prurido anal, manifestação clínica típica da enterobíase, decorre justamente da movimentação das fêmeas e localização dos ovos nessa região, principalmente no período noturno. Em pacientes do sexo feminino, as

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

fêmeas de *E. vermicularis* podem migrar para a vulva e vagina e, mais raramente, para uretra, útero, anexos e cavidade peritoneal.

Esquistossomose

Trata-se da infecção causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni* que, na sua forma adulta, habita a veia porta e suas subsidiárias. Ainda é considerada uma das grandes endemias brasileiras, a despeito da considerável redução tanto do número de indivíduos infectados como de formas graves da doença a partir da década de 1970.

A aquisição da infecção dá-se pela exposição do hospedeiro susceptível a coleções hídricas que contenham moluscos do gênero *Biomphalaria* eliminando cercárias. Após a penetração das cercárias pela pele, as mesmas atingem a circulação linfática e venosa, transformando-se em esquistossas. Essas formas jovens chegam aos pulmões, onde passam à circulação arterial e daí ao sistema porta, onde completam sua maturação. O acasalamento e a postura dos ovos têm lugar nos ramos distais da veia mesentérica inferior (plexo hemorroidário). Alguns ovos atravessam o endotélio dos vasos, a submucosa e a mucosa do reto, atingindo a luz intestinal, onde são eliminados pelas fezes ganhando, assim, o meio ambiente. No entanto, boa parte desses ovos migram para o fígado, levados pelo fluxo da veia mesentérica inferior, atingindo uma posição pré-sinusoidal e suscitando a formação de granulomas periovulares. Esse fenômeno é responsável por processos obstrutivos do fluxo portal intra-hepático levando progressivamente, na dependência da quantidade de ovos e granulomas, à hipertensão portal.

A forma aguda da esquistossomose é aquela que se segue ao primeiro contato com coleções hídricas que contenham cercárias, sendo observada em indivíduos que não habitam áreas endêmicas, visitando-as de forma casual, ou ainda em crianças de baixa idade nas áreas endêmicas. Após o período de incubação, que pode variar de 30 a 60 dias, surgem manifestações de doença febril, toxêmica, em geral com instalação abrupta. São comuns exantema maculopapular, às vezes urticariforme, diarréia, dores abdominais e broncoespasmo. Embora ocasionalmente esse quadro apresente gravidade, costuma ser autolimitado a não mais de 30 a 40 dias, havendo remissão completa dos sinais e sintomas, evoluindo o paciente para as formas crônicas da doença.

Dentre as formas crônicas da esquistossomose, a mais freqüente é a intestinal. Expressa-se por sintomas e sinais escassos, não característicos e comuns a outros distúrbios gastrintestinais: diarréia esporádica, às vezes com características disenteriformes, dores abdominais intermitentes, sobretudo em hipogástrio e fossa ilíaca esquerda. Quando o número de vermes é maior, sendo portanto maior também a carga de ovos, parte destes migram através da corrente sangüínea do sistema porta, atingindo o fígado, onde são retidos nos vasos pré-sinusoidais; sua presença leva à formação de granulomas que ocasionam um aumento do volume do órgão que passa a ser palpável ao exame físico, caracteristicamente com predomínio do lobo esquerdo. Trata-se da forma hepatointestinal da esquistossomose.

Na dependência de elevadas cargas parasitárias, instala-se, progressivamente, regime de hipertensão portal, com o conseqüente aparecimento de esplenomegalia de caráter congestivo e de circulação colateral, inclusive de varizes de esôfago e/ou de fundo gástrico. Tem-se, assim, a forma hepatoesplênica com hipertensão portal da esquistossomose, que é definida como descompensada quando houver sangramento digestivo alto e/ou ascite. O acesso dos ovos à circulação pulmonar é maior nas situações onde houver hipertensão portal com estabelecimento de circulação colateral; daí serem mais comuns as formas pulmonares da esquistossomose nos pacientes hepatoesplênicos. Nas fases mais avançadas estão presentes as manifestações correspondentes à hipertensão pulmonar, podendo haver sobrecarga de câmaras direitas do coração – *cor pulmonale* esquistossomótico. A presença de imunocomplexos nos glomérulos renais pode ocasionar o desenvolvimento de glomerulopatias. A presença fortuita de ovos e, conseqüentemente, de granulomas em vários órgãos resulta em manifestações clínicas como a mielite esquistossomótica e colpite esquistossomótica.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Ancilostomíase

O diagnóstico laboratorial pode ser efetuado com facilidade por meio de exame parasitológico de fezes, dando-se preferência para técnicas de flutuação, como o método de Willis, uma vez que os ovos de ancilostomídeos têm baixo peso específico. Como são pouco visíveis as diferenças morfológicas entre os ovos produzidos por fêmeas de *Necator* e *Ancylostoma*, as técnicas usuais não permitem o diagnóstico das espécies envolvidas no parasitismo de seres humanos, limitando-se a revelar a infecção por nematóides da família Ancylostomidae. A identificação específica poderá, contudo, ser conseguida por meio do cultivo dos ovos (técnica de Harada-Mori), para obtenção de larvas, cuja morfologia é bastante diversa entre ambos os gêneros.

Uma vez que a conduta terapêutica é a mesma independentemente da espécie de ancilostomídeo responsável pela infecção, a identificação específica não é solicitada rotineiramente, ficando reservada para quando for necessário obter informações de interesse epidemiológico ou em protocolos de pesquisa.

A avaliação da intensidade de infecção, determinando-se o número de ovos de ancilostomídeos eliminados por grama de fezes, constitui providência fundamental para se responsabilizar essa parasitose por processo anêmico porventura presente no paciente. Assim somente em pacientes que alberguem infecções intensas e, conseqüentemente, eliminem acima de 10 mil ovos por grama de fezes, pode-se atribuir anemia do tipo hipocrômico e microcítico à presença de infecção por ancilostomídeos.

O tratamento da ancilostomíase pode ser efetuado com um dos seguintes esquemas:

- Albendazol: 400 mg, por via oral, em dose única. Não deve ser administrado a crianças com idade inferior a dois anos.
- Mebendazol: 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante três dias ou 500 mg em dose única.

Com ambos os esquemas é aconselhável repetir o tratamento após sete dias, pois essas drogas não são muito

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

eficazes no caso de larvas que estejam ainda em processo de migração.

Ambos os anti-helmínticos recomendados, por serem derivados benzoimidazólicos, atuam impedindo a formação de microtúbulos na parede do helminto, ligando-se à β-tubulina, além de interferir no metabolismo glicídico e inibir a ação da fumarato-redutase.

Se a ancilostomíase associar-se à anemia recomenda-se o uso de sulfato ferroso (200 mg, duas vezes ao dia) e alimentação rica em ferro.

O controle de cura deve ser efetuado por exame de fezes sete, 14 e 21 dias após o tratamento.

Estrongiloidíase

Para o diagnóstico laboratorial da estrongiloidíase deve-se utilizar técnica de exame coprológico adequada à pesquisa de larvas nas fezes, já que indivíduos infectados por esse nematóide raramente eliminam ovos, que rapidamente originam larvas rabditóides ainda na luz intestinal do paciente. Desta maneira, a técnica de escolha para o diagnóstico é a de Baermann-Moraes ou outra similar (como a técnica de Rugai *et al.*), que leve em conta o hidrotermotropismo das larvas.

As fêmeas partenogenéticas de *S. stercoralis*, responsáveis pela manutenção da infecção humana, produzem e liberam ovos, que originam larvas, de forma intermitente e irregular. Assim, a quantidade de larvas nas fezes de indivíduos infectados é bastante variável ao longo do tempo, fazendo com que a sensibilidade das técnicas coprológicas de diagnóstico não seja uniforme. Durante a fase migratória, e especialmente em pacientes imunossuprimidos, larvas de *S. stercoralis* podem ser encontradas nas secreções respiratórias.

O tratamento da estrongiloidíase depende da forma clínica da infecção:

a. Infecção habitual:

- Tiabendazol: 25 mg/kg de peso corporal, por via oral, duas vezes ao dia, durante dois dias;
- Cambendazol: 5 mg/kg de peso corporal, por via oral, em dose única.

O controle de cura deve ser feito pela pesquisa de larvas em amostras frescas de fezes coletadas oito, nove e dez dias após o tratamento.

b. Hiperinfecção:

- Tiabendazol: 15 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia, por sete dias ou 500 mg/dia por 30 dias;
- Cambendazol: 5 mg/kg de peso corporal, por período variável, dependendo da evolução clínica do paciente.
- Ivermectina: 200 mg/kg de peso corporal/dia, por período variável, a critério clínico.

Tiabendazol e cambendazol, especialmente o primeiro, podem acarretar efeitos colaterais representados por cefaléia, sonolência, tontura, náuseas, vômitos e dores abdominais. Devem ser administrados com cautela para pacientes com insuficiência hepática ou renal. Seu mecanismo de ação, embora não esteja completamente elucidado, inclui interferência no metabolismo glicídico e na formação de microtúbulos da parede do helminto.

A ivermectina é um análogo semi-sintético da avermaectina B_{1a}, resultante de fermentação de *Streptomyces avermitilis* e atua ao nível de células nervosas e musculares de invertebrados ativando canais de cloro controlados por glucamato, que resulta em paralisia tônica da musculatura.

Ascaridíase

Na rotina laboratorial o diagnóstico da infecção por *A. lumbricoides*, quando o parasita se encontra em sua localização habitual, é feito por meio de exame parasitológico de fezes que, nesse caso, apresenta boa sensibilidade – excluído o parasitismo apenas por vermes machos – em razão da elevada quantidade de ovos que normalmente as fêmeas dessa espécie de nematóide produzem diariamente. Dá-se preferência ao emprego da técnica de sedimentação em virtude do elevado peso específico dos ovos de *A. lumbricoides*. Bons resultados podem ser obtidos com o método de kato-katz que permite, também, a quantificação do número de ovos eliminados por grama de fezes e, conseqüentemente, a avaliação da intensidade de infecção.

Quadros de ascaridíase complicada, com a ocorrência de oclusão intestinal ou localização em território extra-intestinal, são diagnosticados aliando-se a presença de sinais e/ou sintomas a métodos de diagnóstico por imagem com ou sem auxílio de técnicas endoscópicas. Nesses casos o exame parasitológico de fezes nem sempre é positivo e, assim, resultados negativos não afastam necessariamente a suspeita clínica.

O tratamento da ascaridíase depende da forma clínica apresentada pelo paciente:

a. Parasitismo intestinal não-complicado:

Vários esquemas têm sido utilizados com bons resultados:

- Levamisol: 150 mg, por via oral, em dose única para adultos e 80 mg para crianças. É o esquema de escolha se não houver parasitismo associado a outros nematóides;
- Albendazol: 400 mg, por via oral, em dose única;
- Mebendazol: 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante três dias ou 500 mg em dose única.

O controle de cura deve ser efetuado por meio de exame de amostras de fezes colhidas sete, 14 e 21 dias após o tratamento.

b. Oclusão ou suboclusão intestinal:

Deve-se manter o paciente em jejum e passar sonda nasogástrica. Prescrever hexaidrato de piperazina (50 mg/kg de peso corporal, sem exceder dose total de 3 gramas) e 50 mL de óleo mineral, administrados pela sonda.

A piperazina, atuando nos canais de cloro controlados pelo ácido γ-aminobutírico, produz paralisia flácida na musculatura do ascarídeo, permitindo a dissolução do novelo de vermes que está ocluindo a luz do intestino delgado e sua eliminação pelo peristaltismo intestinal. Caso não ocorra resolução do processo obstrutivo e/ou surjam sinais de sofrimento da alça intestinal (abafamento ou supressão de ruídos hidroaéreos e/ou toxemia) deve-se optar por tratamento cirúrgico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tricuríase

O diagnóstico da infecção por *T. trichiura* é realizado por meio de exame parasitológico de fezes, com o emprego de qualquer técnica de concentração ou pelo método de kato-katz, que possibilita avaliação da intensidade de infecção. Os ovos desse nematóide são facilmente reconhecidos graças a sua morfologia característica.

O tratamento atualmente é efetuado com bons resultados, podendo-se utilizar um dos seguintes esquemas:

- Oxipirantel: 6 a 8 mg/kg de peso corporal, por via oral, em dose única;
- Albendazol: 400 mg, dose única;
- Mebendazol: 100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias ou 500 mg em única tomada.

O pirantel age sobre os helmintos ocasionando paralisia irreversível de sua musculatura, em razão da inibição da acetilcolinesterase e ação ao nível de receptores nicotínicos da placa neuromuscular.

Enterobíase

Como geralmente os ovos de *E. vermicularis* não são liberados misturados ao bolo fecal, sendo depositados junto à mucosa perianal ou mesmo no períneo, as técnicas habituais de exame parasitológico de fezes não revelam boa sensibilidade. Deve-se, em caso suspeito de infecção por esse nematóide, solicitar a realização da técnica de raspagem (ou *swab*) anal, colhida, de preferência, antes da higiene matinal do paciente, pois os ovos tendem a se acumular nessa região do corpo durante a noite.

Se não existir outra helmintose associada, o tratamento de escolha para enterobíase é a administração de pamoato de pirvínio (10 mg/kg de peso corporal, por via oral, em dose única). Se houver infecção associada com outros nematóides pode-se optar pelo albendazol ou mebendazol, nos esquemas assinalados anteriormente.

Convém lembrar que, face à elevada infectividade do *E. vermicularis*, costuma-se prescrever tratamento da unidade familiar quando um ou mais elementos são encontrados infectados.

Teníases e Himenolepíases

Em nosso meio as infecções intestinais por cestódeos abarcam as teníases (*Taenia solium* e *T. saginata*) e as himenolepíases (*Hymenolepis nana* e *H. diminuta*).

O diagnóstico específico da infecção humana por cestódeos do gênero *Taenia* não pode ser realizado pelas técnicas habituais de exame parasitológico de fezes, pois os ovos de *T. solium* e *T. saginata* são semelhantes, impedindo a diferenciação das espécies. Assim, com o uso dessas técnicas somente é possível estabelecer diagnóstico genérico.

Entretanto, quer do ponto de vista clínico ou epidemiológico, é importante determinar se a espécie de *Taenia* que está parasitando o paciente, pois indivíduos que albergam *T. solium* são considerados grupo de risco para cisticercose, uma vez que há chance de ocorrer auto-infecção pelos ovos do cestódeo. Deve-se, nesses casos, submeter a evacuação total do paciente à tecnica de tamisação, que consiste em passar as fezes, sob jato de água, através de peneira especial que retém certos resíduos e proglotes e/ou escóleces de *Taenia* que tenham sido eliminados.

O exame microscópico dos proglotes ou escóleces, após adequada clarificação de seu tegumento com ácido acético, permite a identificação da espécie de *Taenia*, com base nas diferenças morfológicas entre ambas as espécies que parasitam seres humanos (Tabela 35.2.1).

No caso de parasitismo humano por *H. nana* e *H. diminuta* o diagnóstico é facilmente realizado por meio de identificação de seus ovos em exame parasitológico de fezes.

As drogas mais utilizadas no tratamento das teníases são praziquantel e clorossalicilamida.

Praziquantel, considerada atualmente a droga mais eficaz para o tratamento da infecção humana por cestódeos, é administrada na dose única oral de 10 mg/kg de peso corporal para o caso de infecção por *Taenia sp*. Seu uso deve ser cuidadoso, no entanto, nos casos de parasitismo por *T. solium*, havendo cisticercose nervosa críptica associada, podem ocorrer reações adversas em conseqüência da ruptura do cisticerco e liberação de antígenos parasitários no sistema nervoso central do paciente.

No caso de infecção por *Hymenolepis* a administração de praziquantel, em dose única de 15 a 25 mg/kg de peso corporal, constitui tratamento de escolha.

Ao entrar em contato com o praziquantel, os cestódeos sofrem grande perda de íons cálcio, o que induz contrações vigorosas e paralisia de sua musculatura, resultando em sua expulsão do organismo do hospedeiro.

A clorossalicilamida é considerada droga de segunda escolha no tratamento de teníases. Deve ser administrada em dose única matinal, por via oral, com o paciente em jejum, utilizando-se 2 gramas para adultos e 1 grama para

Tabela 35.2.1
Características Morfológicas de Escóleces e Proglotes de *Taenia solium* e *T. saginata*

Segmento	*T. solium*	*T. saginata*
Escólex	Presença de coroa de acúleos	Ausência de coroa de acúleos
Proglote maduro	Presença de lobo ovariano acessório	Ausência de lobo ovariano acessório
Proglote grávido	Ramificações uterinas pouco numerosas, com aspecto dendrítico	Ramificações uterinas numerosas, com aspecto dicotômico

Fonte: Rey L., 2001 (modificado).

crianças. Uma hora após a ingestão dos comprimidos que preferentemente devem ser mastigados, recomenda-se a administração de laxante suave.

A clorossalicilamida induz distúrbio nos mecanismos de oxidação fosforilativa dos cestódeos, especialmente ao nível do escólex e proglotes mais próximos ao colo, resultando em sua morte.

O controle de cura na teníase deve ser feito aproximadamente 90 dias após o tratamento, empregando-se as mesmas técnicas utilizadas para o diagnóstico inicial. Nas infecções por *Hymenolepis* deve-se examinar as fezes do paciente sete, 14 e 21 dias após o tratamento.

Esquistossomose Mansônica

O diagnóstico da infecção humana por *Schistosoma mansoni* é realizado, habitualmente, por meio de exame parasitológico de fezes, utilizando-se a técnica de sedimentação espontânea ou o método de kato-katz. Nesse último caso torna-se possível avaliar a intensidade de infecção, uma vez que a técnica permite a determinação do número de ovos eliminados por grama de fezes.

A sensibilidade das técnicas parasitológicas no diagnóstico da esquistossomose não ultrapassa a 80% em razão da possibilidade de ocorrência de infecções unissexuais que não produzem ovos, da dificuldade crescente que os ovos do trematódeo enfrentam para ultrapassar a barreira representada pela submucosa e mucosa intestinal, face à ocorrência de fibrose em torno de ovos mortos e, por fim, pela diminuição da fertilidade das fêmeas de *S. mansoni* ao longo do tempo. Assim, mesmo examinando três amostras fecais diferentes, coletadas no período de uma semana, não é possível diagnosticar todos os indivíduos infectados em área endêmica. Resultados um pouco melhores são obtidos quando se associa a técnica de eclosão de miracídios ao método de kato-katz.

Outras técnicas de diagnóstico podem ser empregadas: biópsia retal ou métodos sorológicos e, recentemente, desenvolveu-se uma técnica de biologia molecular que permitiria revelar infecções com baixa carga parasitária.

As drogas mais utilizadas, atualmente, no tratamento da esquistossomose mansônica são o oxamniquine e o praziquantel, igualmente eficazes contra as cepas de *S. mansoni* prevalentes no Brasil.

Praziquantel é um derivado pirazinoisoquinoleínico heterocíclico eficaz contra todas as espécies de *Schistosoma* que infectam seres humanos, constituindo a droga de escolha para o tratamento da esquistossomose na África. É bem absorvido por via oral e 80% da dose é excretada pela urina dentro de 24 horas. Age ao nível do tegumento de exemplares de *Schistosoma*, promovendo contração dos trematódeos por aumento da permeabilidade aos íons cálcio e desprendimento dos vermes que habitualmente estão fixados ao endotélio vascular por meio de suas ventosas. Ocasiona, também, lesões vacuolizadas no tegumento do parasita, resultando na exposição de antígenos que se encontravam mascarados, facilitando a resposta imunitária do hospedeiro.

Praziquantel é administrado por via oral, em dose única de 50 mg/kg de peso corporal. É bem tolerado, podendo, entretanto, causar distúrbios gastrintestinais. A taxa de cura varia de 60 a 90%; nos pacientes que não se curam observa-se geralmente redução da carga parasitária, representada por diminuição acentuada do número de ovos eliminados nas fezes.

Oxamniquine é um derivado da tetraidroquinoleína que possui ação seletiva contra *S. mansoni*, atuando com menor eficácia sobre as demais espécies de *Schistosoma*. Foi empregado com maior freqüência no tratamento da esquistossomose no Brasil; porém, ultimamente, verificou-se tendência em sua substituição pelo praziquantel.

A administração oral de oxamniquine produz alterações no tegumento de exemplares adultos de *S. mansoni*, mas apresenta baixa eficácia no caso de formas imaturas do trematódeo. Tem ação mais acentuada sobre vermes machos, embora impeça a oviposição das fêmeas que conseguirem sobreviver, pois elas perdem grande parte de sua capacidade patogenética.

Recomenda-se a administração de oxamniquine em dose única de 15 mg/kg para indivíduos com mais de 12 anos. Crianças devem receber dose proporcionalmente maior (20 mg/kg), pois a droga é inativada mais rapidamente em seu organismo. Essa droga é igualmente bem tolerada; mas pode, todavia, causar alterações no trato gastrintestinal e, eventualmente, no sistema nervoso central.

Não se tem notícia da ocorrência de efeitos deletérios sobre a embriogênese com o uso de praziquantel ou oxamniquine. Não obstante, não se recomenda o tratamento da esquistossomose durante a gestação, nem ao longo do período de amamentação.

O controle de cura na esquistossomose mansônica deve ser feito com o emprego de exames de fezes, realizados mensalmente pelo espaço de seis meses, a partir do 60º dia após o tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Amato Neto V, Correa LL. Exame Parasitológico de Fezes. 5ª ed., São Paulo, Sarvier, 1991.
2. Arena JP, Liu KK, Paress PS, Culley DE, Mozik H, Schaeffer JM. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: Correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current membrane binding and biological activity. J Parasitol 1995; 81: 286-294.
3. Chan MS. The global burden of intestinal nematode infections. Fifty years on. Parasit Today 1997; 13: 438-443.
4. Chieffi PP, Chiattone CS, Feltrim EN, Alves RCS, Paschoalotti MA. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected by human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo city, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 711-712.
5. Chieffi PP, Gryschek RCB, Amato Neto V. Parasitoses intestinais. Diagnóstico e tratamento. São Paulo, Lemos Editorial, 2001.
6. Chieffi PP, Waldman EA, Torres DMAGV, Shimara R, Mizumoto LC, Silva AM, Uehara M. Enteroparasitoses no município de Guarulhos, São Paulo, Brasil. 1. Prevalência de infecção entre escolares residentes no bairro de Taboão, em junho de 1984. Revista Inst. Adolfo Lutz 1988; 48: 75-80.
7. Ferreira MV, Ferreira CS, Monteiro CA. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). Revista Saúde Públ 2000; 34 (Supl.6): 73-82.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

8. Lemos CPA, Lima DMC, Silva LC, Chieffi PP. Parasitological diagnosis of schistosomiasis mansoni: Concomitant utilization of kato-katz method and hatching test. Revista Inst Med Trop São Paulo 1995; 37: 471-472.
9. Machado MT, Machado TMS, Yoshikae RM, Schmidt ALA, Faria RCA, Paschoalotti MA et al. Ascariasis in the subdistrict of Cavacos, municipality of Alterosa (MG), Brazil: Effect of mass treatment with albendazole on the intensity of infection. Revista Inst Med Trop São Paulo 1996; 38: 265-271.
10. Monteiro CA, Chieffi PP, Benício MHA, Dias RMDS, Torres DMAGV, Mangini ACS. Estudo das condições de saúde das crianças do município de São Paulo (Brasil), 1984/1985. VII. Parasitoses intestinais. Revista Saúde Públ 1988; 22: 8-15.
11. Muniz PT, Ferreira MV, Ferreira CS, Conde WL, Monteiro CA. Intestinal parasitic infections in young children in São Paulo, Brazil: Prevalences, temporal trends and associations with physical growth. Ann Trop Med Parasit 2002; 96: 503-512.
12. Passos ADC, Amaral RS. Esquistossomose mansônica: Aspectos epidemiológicos e de controle. Revista Soc Bras Med Trop 1998; 31(Supl. 2): 61-74.
13. Pearson RD. Agents active against parasites and *Pneumocystis carinii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed., Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 505-539.
14. Rey L. Parasitologia. 3ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2000.
15. Waldman EA, Chieffi PP. Enteroparasitoses no Estado de São Paulo: Questão de saúde pública. Revista Inst. Adolfo Lutz 1989; 49: 93-99.
16. World Health Organization. Report of the WHO informal consultation on monitoring of drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes. Geneva, WHO, 1998.
17. World Health Organization. World Health Report 1997. Geneva, WHO, 1997.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

36 Toxoplasmose

Jussara Marcondes-Machado

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um protozoário capaz de causar infecção generalizada em animais e no homem. A infecção pode ser congênita, quando acomete o embrião ou o feto, e adquirida, quando ocorre após o nascimento. A doença, em geral, tem curso agudo, sendo que a resposta imune, rápida e eficiente no hospedeiro imunocompetente, força o encistamento dos taquizoítas, seguindo-se, então, a fase de infecção crônica.

A infecção crônica pode recrudescer, se houver comprometimento da imunidade celular: receptores de transplantes de órgãos, indivíduos em quimioterapia para tratamento de neoplasias e indivíduos com AIDS.

O *T. gondii* apresenta-se na natureza sob três formas: taquizoíta, forma de multiplicação rápida em qualquer célula do hospedeiro intermediário: mamíferos e aves (Fig. 36.1); bradizoíta, forma de multiplicação lenta dentro de cistos teciduais dos hospedeiros intermediários e definitivos, estes últimos os felinos (Fig. 36.2); esporozoítas, formas que se desenvolvem dentro do oocisto, forma exclusiva do hospedeiro definitivo, após esporulação no meio ambiente.

A toxoplasmose ocorre em todo o mundo. A infecção humana pode se dar por ingestão de oocistos, eliminados pelos hospedeiros definitivos, os gatos e/ou outros felinos. Os gatos domésticos são a principal fonte de contaminação, já que a formação de oocistos é maior nesses animais: após ingestão de um único cisto tecidual, excretam milhões de oocistos, durante uma a duas semanas. Os esporulados sobrevivem por longos períodos no ambiente, sendo que, em solo úmido, por exemplo, duram meses e até anos. Podem ainda ser carregados mecanicamente por moscas, baratas, besouros e minhocas, resultando, por vezes, em contaminação alimentar. A infecção ainda pode se dar por ingestão de cistos, descritos nos hospedeiros intermediários: suínos, ovinos e caprinos, principalmente. O *T. gondii* pode sobreviver por anos nos cistos teciduais desses animais, que são fontes alimentares para o homem. No entanto, os cistos se apresentam em número reduzido, calculando-se que haja apenas um para cada 100 g de carne. As condições de maior risco de contágio por oocistos são contato com o solo, com gatos, ingestão de água não tratada; por cistos, cita-se carne infectada, manuseada ou ingerida crua ou mal passada. A falta de higiene pessoal também tem papel importante na transmissão, que ainda pode se dar por transfusão de sangue e transplante de órgãos, este último o mais importante. A infecção por transplante se dá quando o órgão, contendo cistos, é implantado em um receptor susceptível e sob terapia imunossupressora.

Cistos e oocistos ingeridos liberam, no trato gastrintestinal, os taquizoítas, que penetram o epitélio intestinal, aí se multiplicam e são transportados pelos linfáticos, até os linfonodos regionais e, pelo sangue, para fígado, pulmões, cérebro e outros órgãos. O desenvolvimento da imunidade celular e humoral faz os taquizoítas desaparecerem dos tecidos, ficando os bradizoítas, que persistem por toda a vida do hospedeiro, caracterizando a infecção crônica. Como a maior quantidade de bradizoítas está no sistema nervoso central, a reativação da infecção crônica se vê mais freqüentemente neste tecido, em condições de imunossupressão. A ruptura dos cistos também pode se dar no fundo do olho, em crianças e adultos com toxoplasmose congênita. Esta última ocorre quando a mulher tem a infecção aguda durante a gravidez e os bradizoítas, presentes em seus tecidos, alcançam o concepto.

As alterações patológicas da toxoplasmose caracterizam-se por processo inflamatório com necrose, presença

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

de taquizoítas ou cistos em fígado, baço, pâncreas, suprarenais, rins, medula óssea e outros órgãos. A forma mais freqüente da toxoplasmose adquirida é a linfadenítica, encontrando-se infiltração do centro germinativo dos linfonodos por histiócitos epitelióides, sem necrose e presença de taquizoítas.

O comprometimento do sistema nervoso central por reativação de cistos no imunossuprimido caracteriza-se por vasculite, resultado da hiperplasia endotelial e infiltrado inflamatório perivascular, e necrose. No paciente com AIDS, a encefalite necrotizante pode ser difusa, mas é mais freqüentemente focal. Na encefalite congênita também há comprometimento meníngeo, além da hidrocefalia e presença de calcificação e áreas necróticas. As lesões da retina se iniciam como focos de necrose, únicos ou múltiplos, contendo numerosos cistos.

Um amplo espectro clínico ocorre na criança com infecção congênita. A doença leve consiste em visão ligeiramente diminuída, enquanto na grave, a criança pode apresentar a tétrade de sinais: retinocoroidite, hidrocefalia, convulsões e calcificações cerebrais. A hidrocefalia é a menos comum, mas a mais grave lesão da toxoplasmose congênita. A seqüela mais freqüente da infecção ultra-uterina é a retinocoroidite. A infecção congênita ocorre apenas se a mulher for contaminada durante a gravidez, sendo mais grave quando isto se dá no primeiro trimestre da gestação.

A doença que se segue à infecção adquirida, no indivíduo imunocompetente, pode ser localizada ou generalizada, sendo que as formas mais graves são resultantes da ingestão de oocistos. Linfadenopatia é a manifestação clínica mais freqüente, podendo estar associada febre, fadiga, cefaléia, dor muscular e de garganta. As apresentações de maior gravidade correspondem às pneumonites, hepatites, cardites, entre outras. A coriorretinite pode ocorrer durante a infecção aguda ou, mais comumente, como reativação da infecção congênita ou adquirida. Como queixas, aparecem visão borrada, escotomas, dor e fotofobia.

A encefalite é a manifestação mais comum e grave da toxoplasmose no imunossuprimido. Este paciente pode ter cefaléia, desorientação, sonolência, hemiparesia, alterações nos reflexos e convulsões; muitos entram em coma. O imunossuprimido com AIDS pode ter, ainda, comprometimento de outros órgãos, como testículos e medula espinal.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de toxoplasmose pode ser sugerido pelas evidências epidemiológicas e clínicas que porventura possam ser identificadas, durante a realização da observação clínica do paciente. Assim, nos indivíduos imunocompetentes, a menção da ingestão de carne mal cozida, ou de verduras mal lavadas, ou, ainda, contato com gatos, ao lado de manifestações clínicas compatíveis com as diferentes formas com que se apresenta, permitem ao médico formular a hipótese de toxoplasmose. Naqueles em que há imunodeficiência, tal como acontece, por exemplo, em doentes com AIDS que apresentam manifestações clínicas e achados de tomografia computadorizada de crânio compatíveis com neurotoxoplasmose, também não é difícil levantar essa possibilidade.

Em muitas circunstâncias, entretanto, não há evidências epidemiológicas ou clínicas, que permitam, com clareza, a formulação da hipótese da infecção por *T. gondii*, já que seus sinais e sintomas podem ser leves e inespecíficos. Em outras ocasiões, há a necessidade de se estabelecer o diagnóstico da infecção, o que faz com que exames laboratoriais sejam considerados rotina do atendimento, como acontece com as gestantes durante o pré-natal. Por ser uma das protozooses mais disseminadas no ser humano, as possibilidades de diagnóstico laboratorial na toxoplasmose precisam ser muito bem conhecidas, principalmente em razão das dificuldades em se diagnostica se se trata de infecção aguda recente ou de vestígio de infecção crônica, pregressa.

Diagnóstico Laboratorial

Métodos Diretos

Demonstração do Parasita

Taquizoítas e bradizoítas de *T. gondii* podem ser demonstrados em esfregaços de fluidos orgânicos ou em amostras de tecidos contaminados, corados pelo Giemsa. Em cortes histológicos, os taquizoítas são demonstrados mais facilmente pela hematoxilina-eosina e os bradizoítas, pelo PAS. A coloração com anticorpos específicos, ligados à fluoresceína, ou enzima, também permite demonstrar o parasita. Toda vez que taquizoítas forem identificados em meio à necrose tecidual ou celular, mesmo que se demonstrem também cistos, diz-se que a infecção é ativa. Por outro lado, o achado de apenas cistos, a não ser na placenta ou no recém-nascido, geralmente indica infecção crônica.

Isolamento do Parasita

Sangue (creme leucocitário), fluidos orgânicos (lavado brônquico, liquor cefalorraquidiano, líquido amniótico) e tecido de biópsia ou autópsia podem ser inoculados na cavidade peritoneal de camundongos, particularmente atímicos, hamsters ou em culturas de células. No exsudato peritoneal que se forma após inoculação animal, o isolamento dos taquizoítas se dá, em geral, após uma semana. Os cistos podem ser demonstrados no cérebro dos animais sobreviventes, após seis a oito semanas. Os taquizoítas podem, ainda, ser demonstrados nas células ou no sobrenadante de cultivo celular, pela coloração com o Giemsa.

Reação em Cadeia da Polimerase

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é utilizada para amplificação do DNA do *T. gondii* e permite diagnóstico precoce e definitivo de infecção. Pode ser desenvolvida para identificação de parasitas tanto em fluidos orgânicos quanto nos tecidos. É útil para diagnóstico de infecção intra-uterina e de todas as localizações do toxoplasma no indivíduo com AIDS. A sensibilidade do teste é variável, mas a especificidade é perto de 100%. Como o tratamento compromete a sensibilidade, a PCR deve ser realizada antes ou, no máximo, durante a primeira semana de tratamento.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Métodos Indiretos

Na prática, o diagnóstico de toxoplasmose se baseia no encontro de anticorpos específicos para *T. gondii*. No entanto, a interpretação desses resultados nem sempre é muito fácil. Por exemplo, a detecção de anticorpos da classe IgM ou o aumento significativo no nível dos anticorpos específicos IgG, ou ambos, são tradicionalmente utilizados para o diagnóstico de infecção aguda. No entanto, a prevalência de altos títulos de IgG anti-*T. gondii* entre indivíduos normais na maioria das populações e a persistência em algumas pessoas de anticorpos específicos IgM trazem dificuldade para essa interpretação diagnóstica.

Além disso, não há um teste sorológico único que possa ser usado para identificar uma infecção aguda ou crônica pelo *T. gondii*. Existe um grande número de exames sorológicos que podem ser realizados, devendo-se ficar atento para os resultados falso-positivos e falso-negativos.

Os testes sorológicos mais freqüentemente utilizados para diagnosticar infecção pelo *T. gondii* são descritos a seguir.

Sabin-Feldman

É uma reação de neutralização, altamente específica e sensível, descrita em 1948, e que constitui, até hoje, referência para o diagnóstico de infecção para o *T. gondii*. Baseia-se na capacidade de anticorpos específicos na presença de complemento lisarem o parasita. Ao microscópio e na presença de azul de metileno, os taquizoítas lisados aparecem incolores e os intactos em azul. No entanto, por utilizar toxoplasmas vivos, é realizado por poucos laboratórios. Mede, principalmente, o IgG, anticorpos que aparecem após a primeira semana de infecção e atingem os níveis mais altos em torno do segundo mês, caindo, lentamente, para títulos baixos, que persistem por toda a vida do indivíduo. Os resultados falso-negativos são raros.

Reação de Imunofluorescência Indireta

Tão logo surgiram, os testes de imunofluorescência indireta (RIFI) substituíram a reação de Sabin-Feldman, principalmente porque não necessitam de toxoplasmas vivos por demonstrarem anticorpos IgG e IgM, além de apresentarem resultados, em geral, comparáveis aos da segunda reação. A RIFI é de uso disseminado. Na aferição de anticorpos específicos IgG, os resultados falso-positivos são decorrentes da presença de fator antinúcleo e, quando há baixos títulos séricos de IgG, há os falso-negativos.

Os anticorpos IgM específicos, demonstrados pela RIFI, aparecem já na primeira semana de infecção. Após aumentarem, rapidamente, atingindo títulos muito altos quando da presença de sinais e sintomas, desaparecem, em geral, após o quarto mês de infecção. Alguns indivíduos infectados podem ter persistência de IgM, em títulos baixos, por até 18 meses. Fator antinúcleo e fator reumatóide são responsáveis pelos resultados falso-positivos e, quando o IgG está presente em títulos muito altos, por bloqueio antigênico, podem haver falso-negativos.

Teste Imunoenzimático

O teste imunoenzimático (ELISA) é, hoje, o mais utilizado. Os soros suspeitos são incubados, em diferentes diluições, inicialmente com antígenos de *T. gondii*, fixados em superfície inerte e, a seguir, com conjugado enzimático antiimunoglobulinas (G,M). Finalmente, incuba-se com substrato que, sofrendo ação enzimática, determina desenvolvimento de cor, cuja intensidade é lida em espectrofotômetro e é diretamente proporcional à quantidade de anticorpos antitoxoplasma no soro. O teste ELISA para IgG leva a resultados paralelos aos da RIFI. No entanto, a realização do teste em apenas um momento da infecção, mesmo que se obtenham títulos muito altos, não permite que se diferencie infecção aguda recente de uma adquirida no passado, crônica.

O teste ELISA para IgM convencional, assim como o RIFI-IgM, resulta em resultados falso-positivos, em soros que têm fator reumatóide (anticorpo IgM contra imunoglobulina G-IgG). Para ultrapassar essa dificuldade, utiliza-se o teste da captura, capaz de demonstrar quantidades mínimas de IgM. No teste de captura, em placas recobertas com anticorpos anti-IgM humana, é posto o soro que se quer diagnosticar. Se houver IgM presente, este anticorpo é capturado pelo anti-IgM. Em seguida, adiciona-se, para incubação, antígeno de *T. gondii* ligado à enzima. Se houver IgM específica antitoxoplasma presa à anti-IgM inicial, o antígeno de toxoplasma se fixará, desenvolvendo uma cor. Como esse teste é muito sensível, também pode haver falso-positivos, isto é, aqueles indivíduos que não estão mais na fase aguda da infecção, mas que ainda têm quantidades residuais de IgM antitoxoplasma.

ISAGA: Teste da Captura de IgM

Neste teste, ISAGA (*Immunosorbent Agglutination Assay*), o soro do paciente que se quer diagnosticar é colocado em placas sobre as quais se havia fixado previamente anticorpo anti-IgM humana. Se houver IgM neste soro, ela é capturada. Em seguida, são adicionados taquizoítas inteiros, fixados, que vão se ligar à IgM capturada específica anti-*Toxoplasma gondii*. Para realização desse método, não há necessidade de conjugado enzimático e a leitura é a mesma de um teste de aglutinação: contra um fundo escuro e iluminação lateral, vêem-se taquizoítas forrando completamente o fundo da placa, no resultado positivo.

Teste de Hemaglutinação

Este teste permite que se demonstre a presença de anticorpos IgG e IgM. Para seu desenvolvimento, hemácias de aves recobertas por antígenos de *T. gondii* são colocadas sobre diversas diluições de soro do paciente que se quer testar. A aglutinação é vista após uma hora de incubação, nas reações positivas. Para se detectar a presença de IgM, repete-se a operação, tratando-se previamente as diluições do soro com 2-mercaptoetanol, capaz de inativar a IgM. Se houver diminuição nos títulos iniciais, constata-se a presença de IgM.

Os títulos de anticorpos medidos pela hemaglutinação, nas fases precoces da infecção, são mais baixos que os demonstrados por outras reações sorológicas, devido à presença de IgG com avidez ainda baixa pelos antígenos do toxoplasma. Isto resulta em poder aglutinante também baixo, responsável pelos títulos iniciais não tão expressivos medidos pela reação de hemaglutinação.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Aglutinação Direta

No teste de aglutinação direta, taquizoítas fixados por formalina são colocados na presença do soro do paciente para que se detectem anticorpos IgG.

A reação de aglutinação também pode ser realizada utilizando-se taquizoítas fixados pela acetona e, quando se comparam os resultados obtidos com uma e outra preparação antigênica, verifica-se que elas divergem na sua capacidade de reconhecer soros obtidos nas fases aguda e crônica da infecção. Assim, altos títulos obtidos com taquizoítas fixados por acetona são indicativos de infecção recente e, ao contrário, parasitas fixados com formalina reconhecem anticorpos produzidos por indivíduos na fase crônica da infecção.

Teste de Avidez de IgG

Este teste baseia-se na fraca ligação dos anticorpos IgG durante a infecção aguda por *T. gondii* com o antígeno, ou seja, têm baixa avidez antigênica. Ao contrário, essa ligação é muito mais forte na fase tardia ou crônica da infecção, quando se diz ter alta avidez de IgG.

A mudança de baixa para alta avidez se dá em seis meses, na maioria dos pacientes e, então, o teste pode ser capaz de discriminar os pacientes com infecção aguda daqueles com a crônica, o que o torna uma melhor alternativa do que a pesquisa de IgM. No entanto, anticorpos com avidez baixa podem persistir por mais de cinco meses, dependendo do método utilizado; assim, não é sempre que se pode tomar esse resultado por infecção recente.

A utilização do teste da avidez de IgG em gestantes deve se dar no início da gravidez, já que avidez alta, no fim do período gestacional, não afasta infecção no início da gestação. A maior ou menor facilidade de ruptura da ligação de IgG com o antígeno pode ser demonstrada por um teste imunoenzimático.

Demonstração de Anticorpos IgA e IgE

Os anticorpos IgA e IgE específicos contra *T. gondii* podem ser medidos por ELISA e pela captura – ISAGA. Os anticorpos IgA são freqüentemente detectados na toxoplasmose aguda, dirigidos contra o AgP30 do *T. gondii*. Como a resposta com produção de IgA é mais lenta do que a de IgM, a demonstração de IgA poderia melhorar o diagnóstico laboratorial em casos em que a IgM já desapareceu e um aumento progressivo de IgG não pôde ser observado. A IgA contra *T. gondii* não foi demonstrada no soro de indivíduos com toxoplasmose crônica. No paciente com AIDS e encefalite por *T. gondii*, anticorpos IgA são raramente demonstrados no soro.

Diagnóstico por Imagem

Nos imunodeficientes por AIDS ou por outras causas, a infecção por *T. gondii* causa manifestações clínicas inespecíficas. Por isso mesmo deve-se sempre pensar em toxoplasmose para esses doentes porque, se não receberem tratamento, terão alta mortalidade.

A triagem dos pacientes que se supõe com toxoplasmose começa com a pesquisa de IgG específica, já que a reativação de infecção crônica é a causa mais comum de doença nesses indivíduos. Quando houver comprometimento do sistema nervoso central, devem-se realizar exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, esta última mais sensível. Em geral, o achado típico corresponde à lesão, com reforço anelar peri-lesão, em paciente com IgG anti-*T. gondii* presente e imunodeficiência importante (contagem de linfócitos T -CD4+ menor que 200 células/mm^3 no indivíduo com AIDS; doente em tratamento imunossupressor em curso). As lesões observadas nos exames de imagem podem ser múltiplas, bilaterais, ou, ainda, únicas.

Utilizado no auxílio ao diagnóstico de infecção fetal, o ultra-som é realizado com especial atenção para o tamanho dos ventrículos cerebrais laterais, espessura da placenta e a presença de ascite, hepatoesplenomegalia ou calcificações cerebrais.

Utilizacão dos Métodos Diagnósticos

A toxoplasmose aguda adquirida raramente se diagnostica pela detecção de parasitas nos líquidos orgânicos, tecidos ou secreções; o método mais comum para diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos. A presença de níveis elevados de anticorpos específicos anti-*T. gondii* da classe IgG indica que a infecção ocorreu em algum momento, mas não esclarece se recentemente ou há muito tempo. Na infecção aguda, anticorpos das classes IgM e IgG geralmente se elevam dentro de uma a duas semanas de infecção. A detecção de anticorpos da classe IgM específicos para toxoplasma é utilizada para tentar determinar o momento da infecção, mas anticorpos da classe IgM podem persistir por 18 meses após a infecção. Um resultado negativo para IgM e positivo para IgG indica infecção há pelo menos um ano. Quando o IgM está positivo, a infecção pode ter se dado há menor tempo. É sempre importante a obtenção de uma segunda amostra de sangue duas semanas após, para repetição da pesquisa de anticorpos IgM e IgG antitoxoplasma. Se necessário, realizar testes de captura de IgM, avidez, aglutinação direta, pesquisa de IgA e IgE específicos, para se determinar com maior precisão o momento da infecção.

A determinação do momento da infecção pelo *Toxoplasma gondii* na gravidez é muito importante, pois quando a infecção se dá antes da concepção, não traz risco para o feto. Ao contrário, há risco de transmissão materno-fetal. O diagnóstico de infecção fetal se faz pela PCR no líquido amniótico. Quando um exame ultra-sonográfico sugerir infecção fetal e a PCR não puder ser realizada, deve-se obter sangue do cordão umbilical para pesquisa do *T. gondii* por inoculação em camundongo ou cultivo celular, ou, ainda, de anticorpos específicos da classe IgM.

No indivíduo com AIDS, os níveis de IgG podem ser baixos e os de IgM, IgA e IgE, negativos. Em pacientes com contagem sangüínea de linfócitos T –CD4+ abaixo de 200 células/mm^3, deve-se pesquisar encefalite pelo *Toxoplasma gondii* por meio de tomografia computadorizada e de ressonância magnética. Se não se conseguir fazer o diagnóstico por esses métodos indiretos, pode-se indicar a biópsia cerebral.

A coriorretinite por toxoplasma tem diagnóstico baseado no exame oftalmológico que revela retinite focal, com

lesões ovais ou circulares branco-amareladas. Na reativação, as novas lesões aparecem adjacentes a cicatrizes atróficas enegrecidas. O critério clínico é subsidiado pela sorologia: nos casos agudos, aumento de quatro diluições nos títulos de anticorpos ou conversão de negativo para positivo; nos casos de reativação, na maioria deles verifica-se apenas presença de títulos baixos de anticorpos da classe IgG.

TRATAMENTO

No tratamento da toxoplasmose deve-se considerar, inicialmente, se o doente tem lesão em atividade, resultado de infecção aguda ou de reativação de infecção crônica. Na presença de sinais e sintomas exuberantes, mesmo pacientes imunocompetentes com a forma linfadenítica e todos aqueles com comprometimento visceral pelo protozoário necessitam de tratamento. No entanto, todas as mulheres grávidas com infecção aguda devem ser tratadas, independentemente de terem ou não sintomas. Também tratam-se, sempre, as infecções adquiridas em acidente laboratorial ou transfusão sangüínea, mesmo que nos imunocompetentes, por trazerem maior gravidade. Os imunossuprimidos com infecção aguda também devem, em sua maioria, ser tratados, até porque costumam apresentar formas clínicas mais graves. Crianças com infecção congênita também devem ser tratadas toda vez que diagnosticadas, não importando se sintomáticas ou assintomáticas.

O tratamento em infecções crônicas só é feito na presença de reativação da lesão, quando há taquizoítas presentes, pois os medicamentos disponíveis até o momento não têm atividade contra os bradizoítas, dentro dos cistos. No imunocompetente, a reativação costuma originar a forma ocular, enquanto no imunossuprimido, a forma de comprometimento do sistema nervoso central, com encefalite e, muitas vezes, hipertensão intracraniana, é a mais freqüente.

A melhor droga para o tratamento da toxoplasmose, e que deve ser usada sempre que não houver contra-indicação, é a pirimetamina. A ela se associa a sulfadiazina, seja para evitar monoterapia, seja porque as duas têm efeito sinérgico.

Desse modo, no tratamento da toxoplasmose aguda do indivíduo imunocompetente, a primeira escolha é a associação sulfadiazina-pirimetamina. Para adultos e crianças maiores, utiliza-se a sulfadiazina na dose de 70 a 100 mg/kg/dia, via oral, divididos em quatro tomadas. Para crianças menores, 100 mg/kg/dia, via oral, em quatro tomadas. A pirimetamina emprega-se no primeiro dia, para adultos e crianças maiores, na dose de 100 a 200 mg via oral, divididos em duas vezes. Já crianças pequenas e bebês, no primeiro dia, 2 mg/kg também divididos em duas vezes, via oral. A partir do segundo dia, utiliza-se a pirimetamina, para adultos e crianças maiores, na dose de 25 mg/dia, via oral, de uma só vez, e para crianças pequenas e bebês, 1 mg/kg/dia e no máximo 25 mg, via oral, de uma só vez, até o final do tratamento, que deve durar, toda vez que se utilizar essa associação, de quatro a seis semanas.

A associação sulfadiazina-pirimetamina causa depressão medular, originando leucopenia, anemia e trombocitopenia. Portanto, deve-se proceder à contagem semanal de plaquetas e glóbulos brancos. Quando o número de plaquetas for inferior a 100.000/mm^3 ou quando não for possível fazer o seguimento hematológico semanal, deve-se utilizar ácido folínico (e não ácido fólico) na dose, para adultos, de 3 a 10 mg/dia via oral e, para crianças, de 1 mg/dia. Ou indica-se fermento de padeiro: 5 a 10 g/dia para adultos e 100 mg/dia para crianças. Este último pode ser misturado aos alimentos ou dissolvido em sucos.

A sulfadiazina pode, também, originar cristalúria e reação de hipersensibilidade cutânea.

Em mulheres grávidas com toxoplasmose aguda adquirida, deve-se evitar a associação sulfadiazina-pirimetamina. Recomenda-se a espiramicina, droga que retarda a transmissão do *T. gondii* para um momento posterior da gestação, quando se associa com manifestações menos graves da infecção. Como a espiramicina parece não alterar de maneira significativa a patologia da infecção fetal, ela só deve ser utilizada na ausência de evidências do comprometimento do concepto pelo parasita, na dose de 500 a 750 mg, quatro vezes ao dia, via oral, durante quatro a seis semanas. A seguir, e como a terapêutica deve ser mantida até o término da gestação, devem-se fazer cursos de três semanas de tratamento, com a mesma dose, intercaladas por uma ou duas semanas de descanso. Efeitos adversos são raros e incluem parestesias, hipersensibilidade cutânea, náusea, vômito e diarréia.

Se a espiramicina não puder ser utilizada na gestante até a 17ª semana de gestação, pode-se utilizar a sulfadiazina sozinha, em altas doses. Após a 17ª semana, tendo passado o risco de teratogenicidade pela pirimetamina, pode-se utilizar a associação sulfadiazina-pirimetamina que, no entanto, é obrigatória quando houver indicação de infecção fetal, sendo que o tratamento se faz até o final da gravidez. Portanto, deve-se tentar o diagnóstico de certeza de infecção fetal toda vez que possível. Quando não, o diagnóstico deve ser considerado positivo em mães cuja infecção adquirida na gravidez tiver sido comprovada e ocorrido durante o segundo trimestre, em que se associa com maior risco de doença fetal, e no terceiro trimestre, em que a probabilidade de transmissão para o feto é maior.

O tratamento da mulher grávida com toxoplasmose aguda, no primeiro trimestre de gestação, diminui, mas não elimina, o risco de contaminação fetal.

A criança com infecção congênita, mesmo que assintomática, deve ser tratada de maneira contínua, durante o primeiro ano de vida extra-uterina. O tratamento de escolha é com a associação sulfadiazina-pirimetamina, na mesma posologia antes indicada para infecção aguda adquirida do imunocompetente.

O tratamento da coriorretinite, secundária à infecção congênita ou adquirida por *T. gondii*, tem o objetivo de reduzir o risco de perda permanente da visão (pela redução do tamanho da cicatriz), o risco da recorrência e a gravidade e duração dos sintomas. Por isso, alguns não preconizam tratar, se a lesão for pequena e estiver na periferia da retina. Também aqui se utiliza, como primeira escolha, a associação sulfadiazina-pirimetamina, durante quatro a seis semanas, tempo suficiente para o desaparecimento da inflamação no vítreo. Clindamicina, na dose de 450 mg, de seis em seis horas, via oral, durante pelo menos três semanas, constitui outra possibilidade terapêutica. Pode ser uti-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

lizada juntamente com a pirimetamina, nos impedimentos de emprego da sulfadiazina ou, ainda, como uma terceira droga, na associação sulfadiazina-pirimetamina. Para diminuir a gravidade do processo inflamatório, principalmente se houver envolvimento da mácula e do nervo óptico, e, na duração dos sintomas, os corticosteróides são indicados. Como as doses devem ser altas e imunossupressoras, os corticóides são sempre empregados junto com o tratamento antiparasitário. Utiliza-se a prednisona, 50 a 75 mg/dia, via oral, durante os primeiros dez dias, e depois se retira em torno de 5 mg por dia até a suspensão completa, que deve coincidir com o fim do tratamento antiinfeccioso.

Também o doente com AIDS com encefalite por *T. gondii* deve ser tratado preferencialmente com a associação sulfadiazina-pirimetamina. Utiliza-se a pirimetamina, no primeiro dia, na dose de 100 a 200 mg, via oral. A seguir, 75 a 100 mg/dia, via oral. A sulfadiazina é recomendada na dose de 4 a 6 g/dia, divididos em tomadas a cada seis horas, via oral. Esse tratamento de ataque é longo, sendo utilizado, em geral, até quatro a seis semanas após o desaparecimento dos sinais e sintomas. Por isso mesmo utiliza-se normalmente o ácido folínico junto com os antiparasitários para esses pacientes, nas doses de 10 a 20 mg/dia, podendo chegar até 50 mg/dia, via oral. Após o tratamento de ataque, tem início o de manutenção, ou de profilaxia secundária, durante toda a vida do indivíduo: pirimetamina, 25 a 50 mg/dia, via oral e sulfadiazina, na dose de 2 a 4 g/dia, divididos em quatro tomadas, via oral.

A associação clindamicina-pirimetamina e ácido folínico parece ter efeito comparável ao da sulfadiazina-pirimetamina. A dose recomendada de clindamicina, nesses casos, é de 600 mg, via oral, a cada seis horas, podendo-se chegar a 1.200 mg a cada seis horas pela via intravenosa.

Outras Drogas

A clindamicina deve ser utilizada em associação com a pirimetamina, principalmente quando for para tratar a grávida infectada ou a forma congênita. A associação sulfametoxazol-trimetoprim é menos eficaz do que a sulfadiazina-pirimetamina. A dapsona pode substituir a sulfadiazina, na associação com a pirimetamina, na dose de 100 mg/dia, via oral. Macrolídeos, como a azitromicina e a claritromicina, também têm sido utilizados em associação com a pirimetamina, mas os resultados são inferiores aos da associação clássica. Tetraciclinas, como doxiciclina e monociclina, revelaram bons resultados na encefalite no indivíduo com AIDS, em dose alta, de 300 mg/dia, divididos em três vezes, via venosa.

PROFILAXIA

A profilaxia da infecção pelo *T. gondii* visa evitar a ingestão de cistos e de oocistos esporulados do protozoário. A observação de métodos profiláticos deve ser fortemente recomendada para as gestantes soronegativas para *T. gondii* e os imunocomprometidos. Assim, lembrar que os cistos localizados na carne de suínos, ovinos ou de outro animal que se vai consumir, mesmo viáveis à temperatura de refrigeração, podem ser inativados se mantidos congelados a –20º C, mas essa é uma meta difícil de ser alcançada com os refrigeradores domésticos. Ao contrário, o aquecimento da carne a 60ºC parece ser mais eficiente, pois pode ser conseguido mais facilmente: é a temperatura em que a carne em cozimento muda de cor. Lavar as mãos com água e sabão após manuseio de carne crua também é aconselhável, para eliminar bradizoítas que possam ter ficado na pele. Álcool e desinfetantes químicos podem ser utilizados. Lembrar que ovos crus e leite não pasteurizado são, da mesma maneira, fontes de infecção.

Os oocistos esporulados do *T. gondii* com sombra e umidade suficientes podem permanecer viáveis no solo por até um ano ou mais. Por isso, toda vez que se for tocar o solo potencialmente contaminado por fezes de gato, deve-se utilizar luvas ou lavar as mãos com água e sabão após o manuseio. Para que gatos de estimação não se infectem e, assim, não se tornem fontes de infecção doméstica, deve-se mantê-los dentro de casa, oferecendo-lhes apenas ração industrializada ou comida bem cozida. Indivíduos com imunodeficiência não deveriam receber transfusão de sangue, nem implantação de órgãos provenientes de doadores soropositivos para *T. gondii*. Se isto não for possível, aconselha-se fazer profilaxia por seis semanas com pirimetamina, 25 mg/dia, via oral, a partir do momento do procedimento de risco.

A gestante e a criança na primeira infância devem ser protegidas da infecção pelo *T.gondii*, pois as conseqüências dessa infecção são mais graves. As grávidas com deficiência de imunidade celular de qualquer causa, com evidências sorológicas ou clínicas de infecção aguda ou crônica por *T. gondii*, deveriam receber tratamento. Recomenda-se, também, que gestantes infectadas concomitantemente por *T. gondii* e HIV, que tiverem contagem de linfócitos TCD_4+ < 200 células/mm^3, recebam profilaxia com espiramicina 3 g/dia, divididos em três tomadas orais.

Além de todo aconselhamento para evitar infecção, grávidas sem anticorpos contra *T. gondii* devem realizar teste sorológico mensalmente, para que uma infecção aguda possa ser interceptada e a instituição precoce do tratamento possa diminuir o risco de comprometimento fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. Benenson MW, Takafuji ET, Lemon SM et al. Oocist-transmited toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. N Engl J Med 1982; 307:666-9.
2. Camargo ME. Toxoplasmose. In: Ferreira AW & Ávila SLM eds. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 2001; 278-288.
3. Cohn J, McMeeking A, Cohen W et al. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. Am J Med 1989; 86:521-7.
4. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. Hum Pathol 1981; 12: 690-8.
5. Dammemann BR, Vaughan WC, Thulliez P et al. Differential agglutinat ion test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1990; 28:1928-33.
6. Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski DA et al. Treatment of toxoplasmosis encephalitis in patients with AIDS: A

randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamicine to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992; 116:33-43.

7. Dupon M, Cazenave J, Pellegrin JL et al. Defection of *Toxoplasma gondii* by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-positive patients. J Clin Microbiol 1995; 33:2.421-6.
8. Forestier F, Daffos F, Rainaut M et al. Suivi therapeutic foetomaternel de la spiramycine en cours de grossesse. Arch Fr Pediatr 1987; 44:539-44.
9. Forestier F. Les foetopaties infectieuses – prevention, diagnostique, prenatal, attitude pratique. Presse Med 1991; 20:1.448-54.
10. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Strickland GT. Tropical Medicine. 7ª ed., Philladelphia, WB Saunders 1991; 658-669.
11. Grossman PL & Remington JS. The effect of trimethoprim and sulfamithoxazole on *Toxoplasma gondii* in vitro e in vivo. Am Trop Med Hyg 1979; 28:445-55.
12. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I et al. Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. J Infect Dis 1989; 159:736-9.
13. Hill D & Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: Transmission diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect 2000; 8:634-40.
14. Holland GN, O' Connor GR, Belford R Jr et al. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular infection and immunity. St Louis, Mosby-Year Book 1996; 1.183-223.
15. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. J Infect Dis 1991; 164:170-177.
16. Liesenfeld O, Wong SY, Remington IS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In: Bartlett JG, Merigan TC, Bolognesi D, eds. Textbook of AIDS Medicine. 2ª ed., Baltimore, Williams & Wilkins 1999; 225-259.
17. Montoya JG & Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Wilson WR, Sande MA eds. Current Diagnosis and treatment in infectious diseases. New York, Lanje-McGraw-Hill 2001; 807-816.
18. Montoya JG. *Toxoplasma gondii*. In: Wilson WR, Sande MA, eds. Current diagnosis and treatment in infectious diseases. New York, Lange-Mc Graw-Hill 2001; 807-816.
19. Remington JS, McLeod R, Thulliez P et al. Toxoplasmosis In: Remington JS & Klein JO, eds. Infections diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; 205-346.
20. Suzuki LA, Rocha RJ, Rossi CL. Evaluation of serological markers for the immunodiagnosis of acute acquired toxoplasmosis. J Med Microbiol 2001; 62-70.
21. Welch PC, Masur H, Jones TC et al. Serologic diagnosis. J Infect Dis 1980; 142:256-64.
22. Wong SY, Hadju MP, Ramirez R et al. The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. J Clin Microbiol 1993; 31:2952-9.
23. Wreghitt TG, Hakin M, Gray JJ et al. Toxoplasmosis in heart and heart-lung transplant recipients. J Clin Pathol 1989; 42:194-9.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Capítulo 30 — Tripanossomíase Americana (Doença de Chagas)

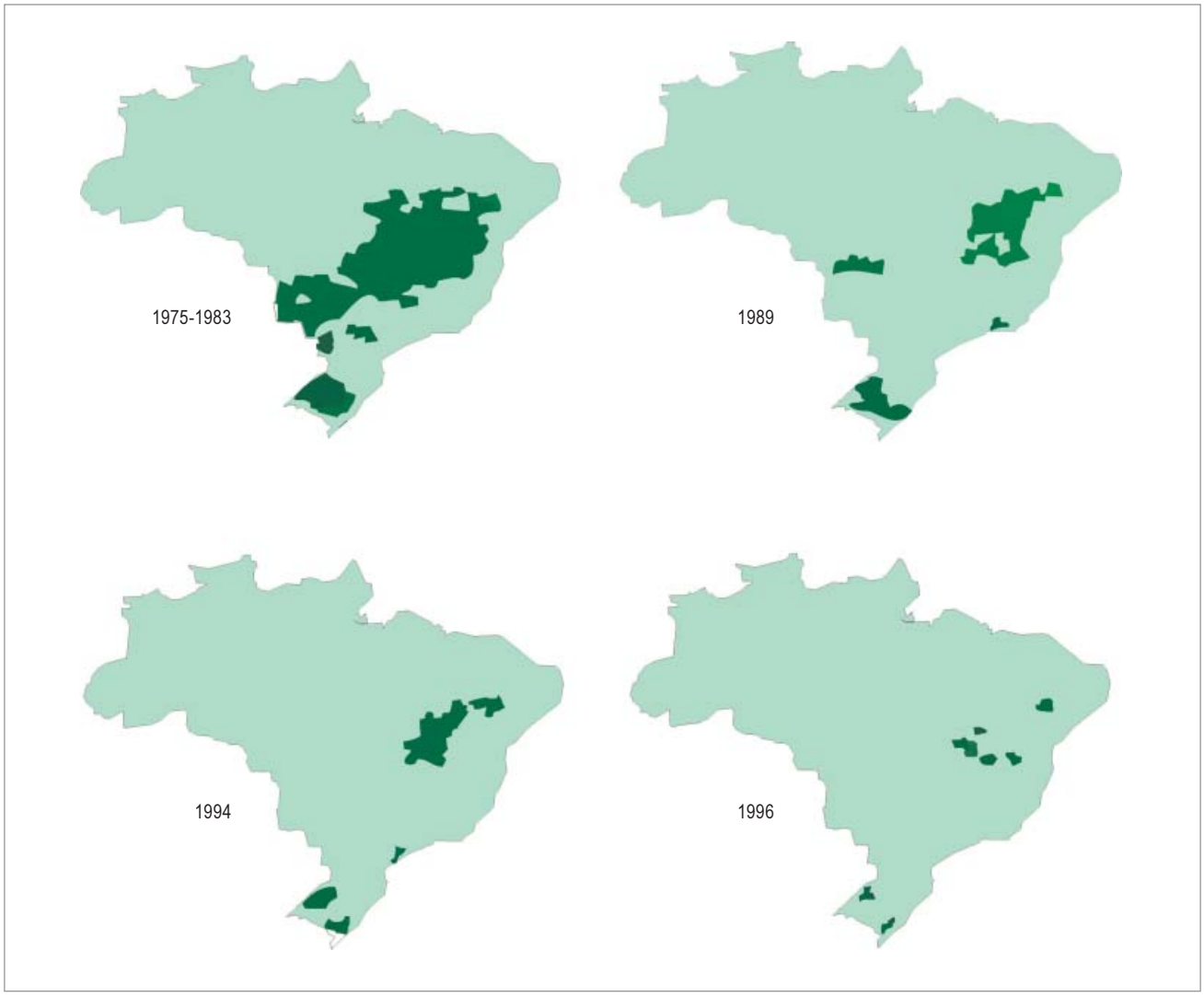


Fig. 30.1 – *Evolução do controle de* Triatoma infestans *no Brasil. Fonte: Grupo de trabalho Doença de Chagas, C.C.D.T.V./D.E.O.P.E/FUNASA.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 30.2 – *Paciente com sinal de Romaña – Doença de Chagas aguda. (Cortesia do Dr. Mario Shiroma.)*

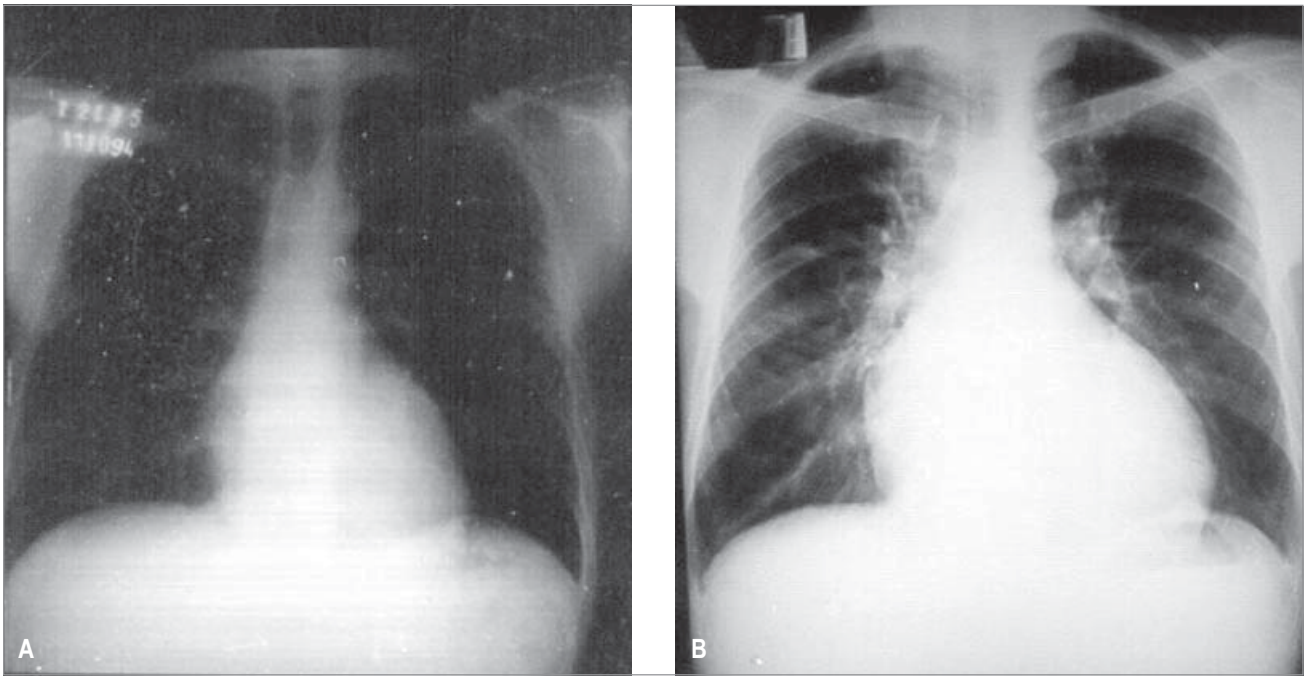


Fig. 30.3 – *Imagem cardíaca de paciente com doença de Chagas crônica (A) e infecção por vírus da imunodeficiência humana com reativação sob forma de miocardite (B).*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

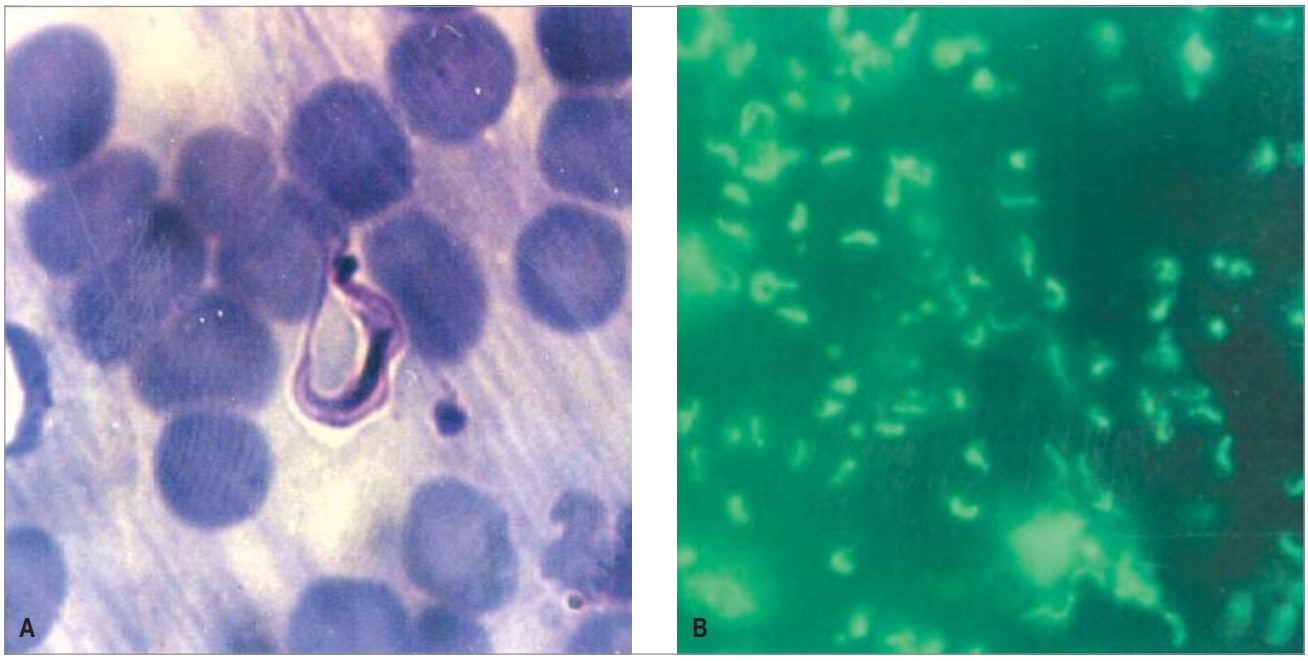


Fig. 30.4 – *A. Esfregaço de sangue periférico com* Trypanosoma cruzi *corado por Giemsa; B. Formas tripomastigotas em sangue periférico por QBC (*quantitative buffy coat*). Cortesia do LIM Parasitologia.*

Capítulo 31 — Filariose Bancroftiana



Fig. 31.1 – *Elefantíase em membros inferiores em um paciente do sexo feminino, vivendo em área endêmica de filariose bancroftiana.*



Fig. 31.2 – *Episódio bacteriano agudo em membro inferior de paciente portador de linfedema vivendo em área endêmica de filariose bancroftiana. Os episódios agudos são muito dolorosos e muitas vezes incapacitam temporariamente os pacientes.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 31.3 – *Membro inferior direito mostrando lesão interdigital. Essa lesão é considerada a principal porta de entrada para bactérias com o conseqüente desencadeamento de episódio de dermatolinfoangioadenite.*



Fig. 31.4 – *Higiene com água e sabão comum do membro inferior de paciente portadora de linfedema. Realce para a maneira simples da higiene dos espaços interdigitais utilizando-se movimentos delicados de vai-e-vem.*



Fig. 31.5 – *Episódio bacteriano agudo de pênis e saco escrotal em paciente vivendo em área endêmica de filariose. Chama a atenção, além do edema, a pele brilhosa e avermelhada característica do processo inflamatório agudo.*

Capítulo 32 — Oncocercose

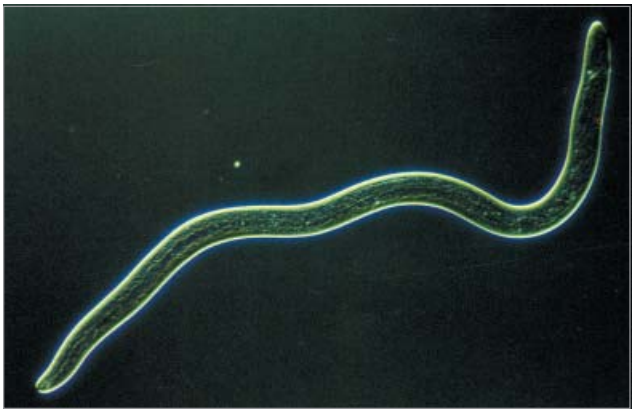


Fig. 32.2 – *Larva infectante de* Onchocerca volvulus. *Retirado de Black Flies and Onchocerciasis. Ectoparasitic diseases of the skin. vol. II: 8.11 in: Mandell GL, Stevens DL. Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*

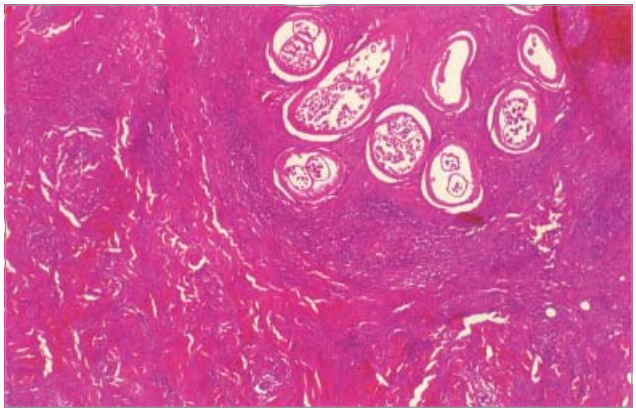


Fig. 32.3 – *Corte de um nódulo subcutâneo corado pela hematoxilina-eosina, mostrando lesão granulomatosa com numerosos vermes adultos de* Onchocerca volvulus. *Adaptado de Lambert HP, Farrar WE. Parasitic infections II, unit 14: 14.14. Slide Atlas of Infectious Diseases, Gower Medical Publishing, 1990.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

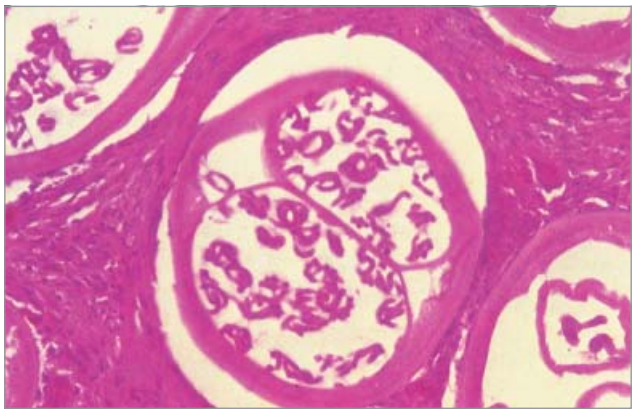


Fig. 32.4 – *Corte histológico corado pela hematoxilina-eosina, evidenciando fêmea de* Onchocerca volvulus *com numerosas microfilárias imaturas dentro do útero. Adaptado de Lambert HP, Farrar WE. Parasitic infections II, unit 14: 14.14. Slide Atlas of Infectious Diseases, Gower Medical Publishing, 1990.*

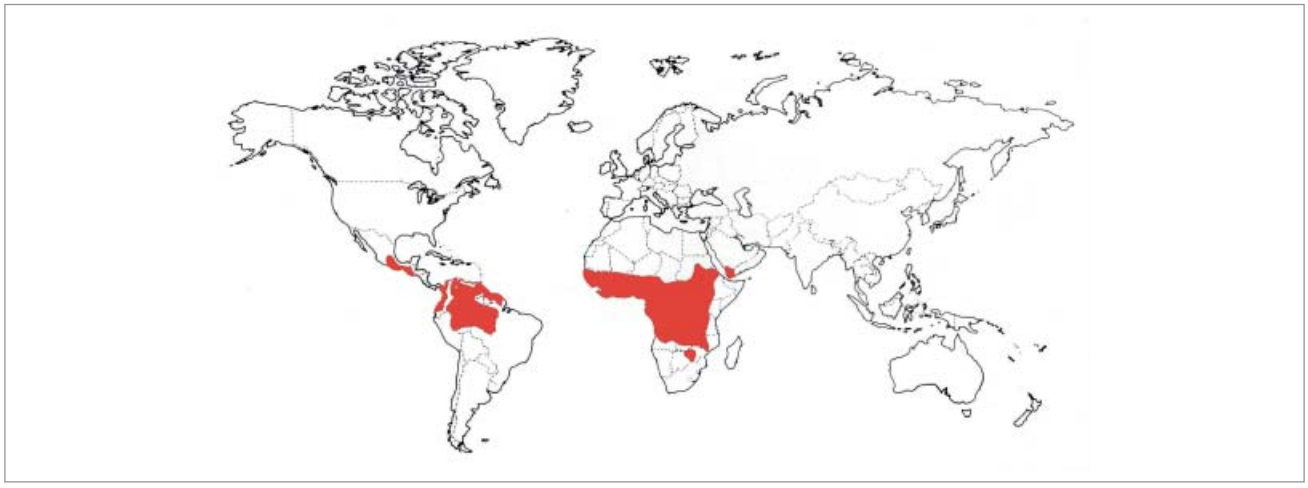


Fig. 32.5 – *Distribuição mundial da oncocercose. Retirado de Handbook of diseases of military importance. Publ no DST. 181 OH-001-82. Washington. DC: Defense Intelligence Agency: 1982.*



Fig. 32.6 – *Mosquito preto* (Simulium yahense) *vetor da oncocercose humana. Retirado de Black Flies and Onchocerciasis. Ectoparasitic diseases of the skin. vol. II: 8.11 in: Mandell GL, Stevens DL. Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*



Fig. 32.7 – *Nódulo de* Onchocerca volvulus *na pele. Retirado de Ectoparasitic Diseases of the Skin, vol II: 8.12 in: Mandell GL, Stevens DL. Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 32.8 – *Despigmentação da pele na oncocercose. Retirado de Ectoparasitic Diseases of the Skin, vol II: 8.12 in: Mandell GL, Stevens DL. Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*



Fig. 32.9 – *Cegueira no olho direito em paciente com oncocercose. Retirado de Ectoparasitic Diseases of the Skin, vol II: 8.12 in: Mandell GL, Stevens DL. Atlas of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1995.*

Capítulo 33 — Diagnóstico e Tratamento das Leishmanioses



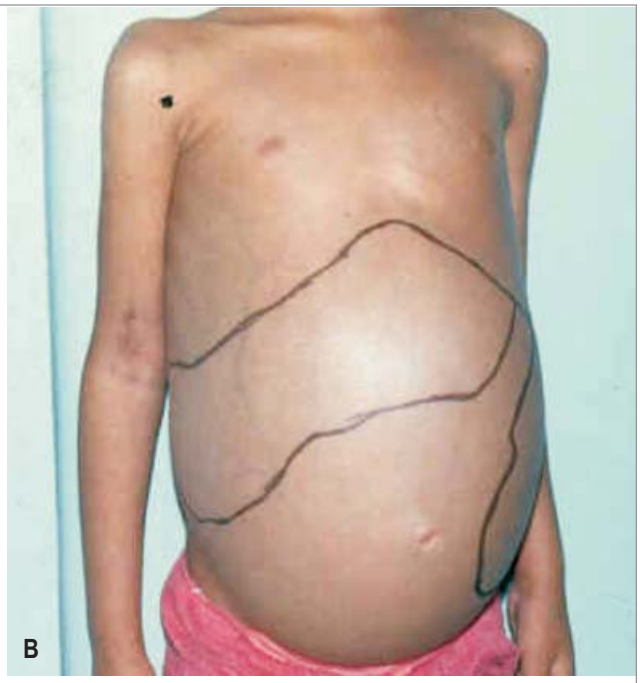




Fig. 33.1 – *A. Período inicial da doença. O estado geral do paciente ainda está preservado e a perda de peso não é acentuada. B. Período de estado da doença. Nota-se o emagrecimento, o aumento acentuado do volume abdominal e a volumosa hepatosplenomegalia. C. Sangramento espontâneo na comissura labial esquerda.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

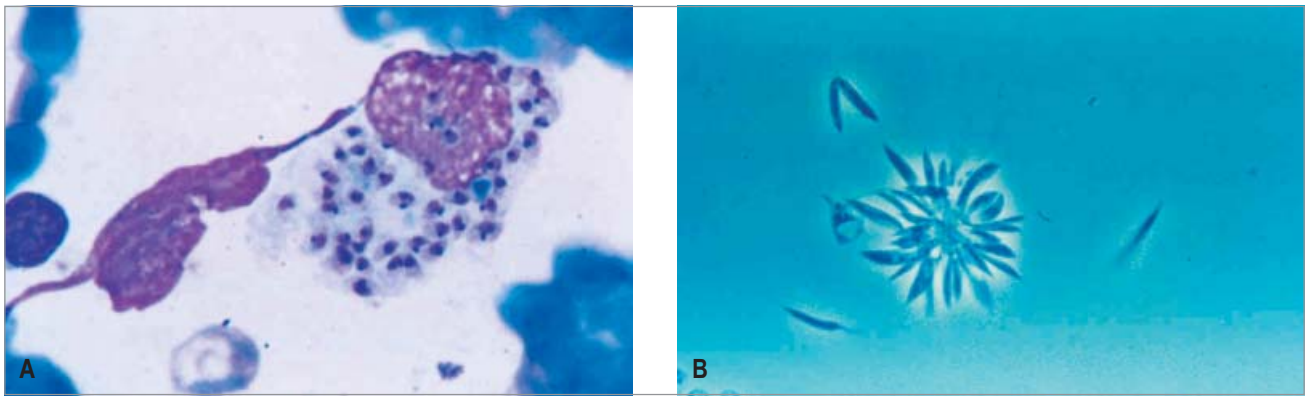


Fig. 33.2 – *A. Formas amastigotas em esfregaço de medula óssea de paciente com LVA. Notar as características morfológicas do parasita (membrana, núcleo e cinetoplasto). B. Formas promastigotas de* Leishmania.



Fig. 33.3 – *A. Úlcera Leishmaniótica Típica. B. Úlcera Leishmaniótica em dorso da mão com comprometimento ganglionar. C. Lesão ulcerada leishmaniótica com infecção bacteriana secundária. D. Úlcera Leishmaniótica em região frontal com fundo recoberto de fibrina.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 33.4 – *A. Lesão em mento secundária a miíase (notar o ponto de saída da larva). B. Leishmaniose tegumentar americana de pavilhão auricular. C. Esporotricose com linfangite. D. LTA com lesões recentes impetigóides, comuns em crianças.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 33.5 – *Diversas apresentações de lesões da leishmaniose cutânea disseminada.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

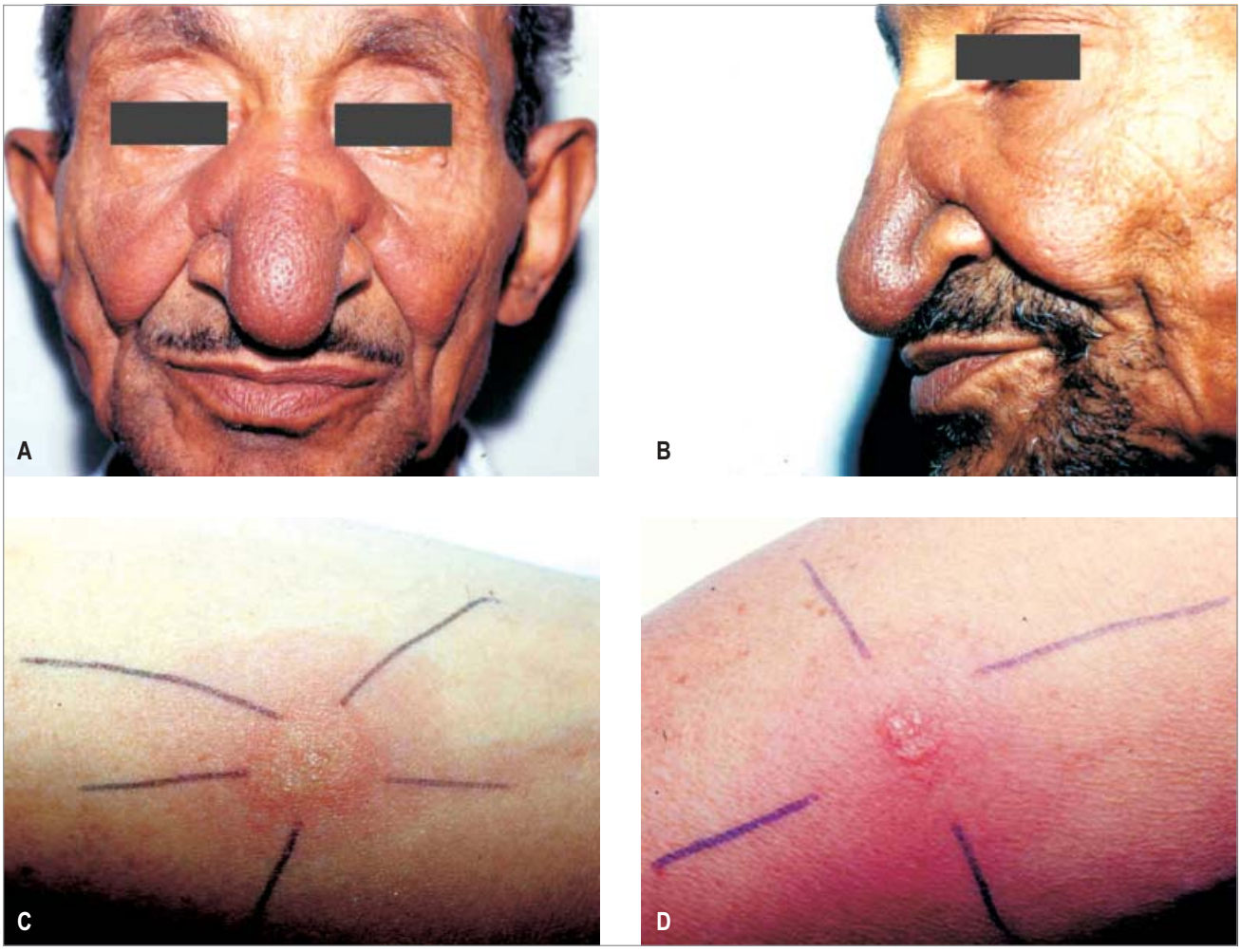


Fig. 33.6 – *A e B. Leishmaniose Mucosa. Notar a destruição do septo nasal com desabamento do nariz (nariz de anta ou tapir). C e D. Intradermorreação de Montenegro (pacientes com lesões mucosas são geralmente reatores fortes. Nestes casos pode correr flictena ou necrose no local da aplicação)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 33.7 – *A e C. Leishmaniose Cutaneomucosa com destruição extensa do nariz e lábio superior. B. Leishmaniose Mucosa com destruição completa do septo nasal. D. Cancrum oris ou Noma. Lesão de etiologia bacteriana de evolução rápida (5-7 dias).*

Capítulo 34 — Malária: Diagnóstico e Tratamento

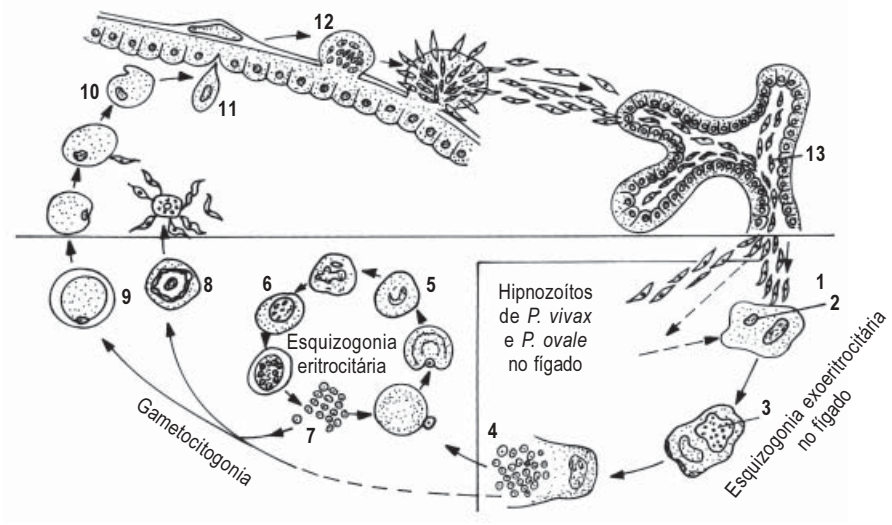


Fig. 34.1 – *Ciclo Evolutivo dos Plasmódios. 1. Esporozoítos; 2, 3 e 4. Trofozoíto, esquizonte e merozoítos pré-eritrocitários; 5, 6 e 7. Trofozoíto anular, esquizonte e merozoítos eritrocitários; 8 e 9. Gametócitos masculino e feminino; 10. Zigoto; 11. Oocineto; 12. Oocisto; 13. Esporozoítos na glândula salivar dos mosquitos.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

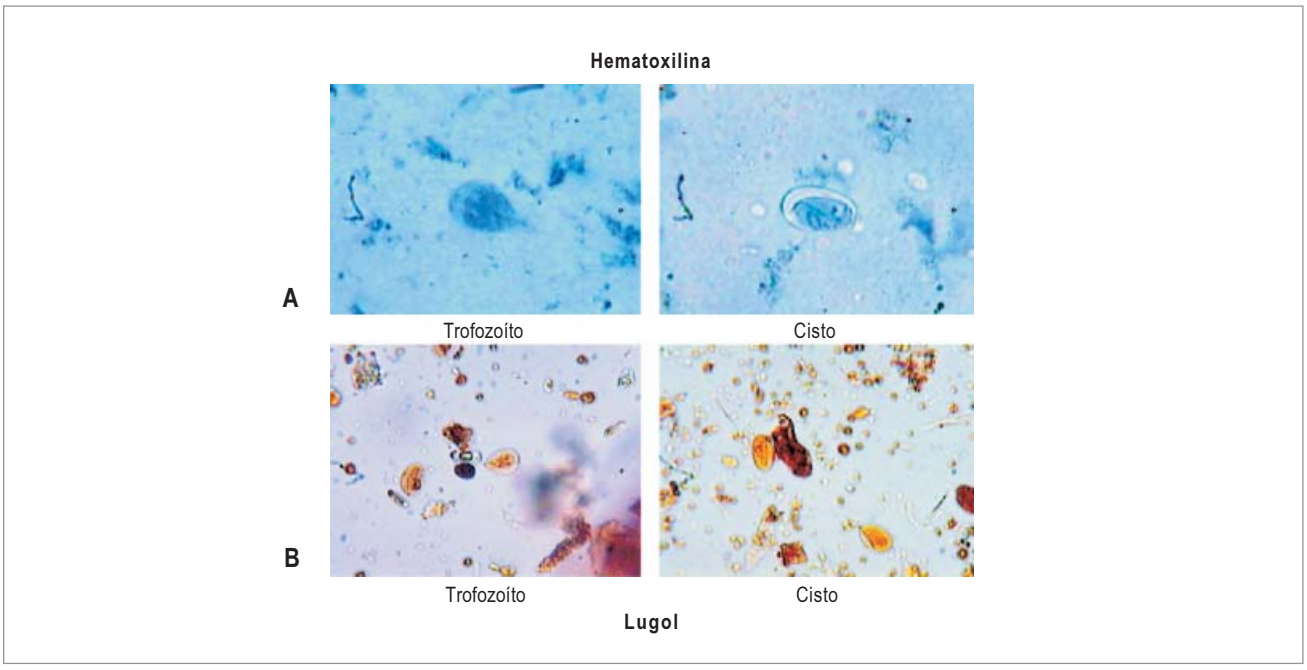


Fig. 35.1.1 – Giardia lamblia *(trofozoíto e cisto) corada pela hematoxilina (A) e pelo lugol (B).*

Capítulo 36 — Toxoplasmose

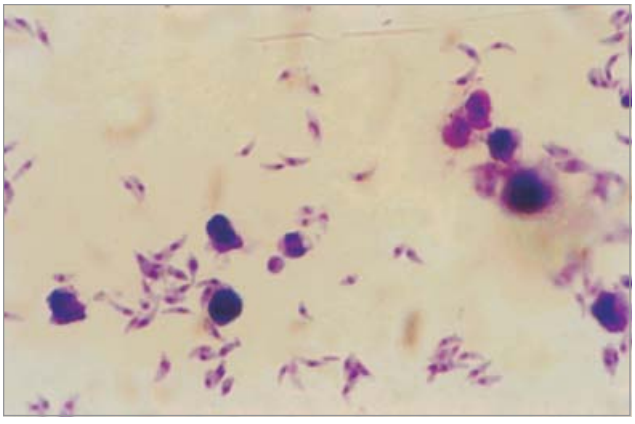


Fig. 36.1 – *Taquizoítas de* Toxoplasma gondii *em lavado peritoneal de camundongos; coloração Giemsa, 1.000x. (Cortesia do Prof. Dr. Aristeu Vieira da Silva, Núcleo de Pesquisa em Zoonoses. Supervisão: Prof. Dr. Hélio Langoni.)*

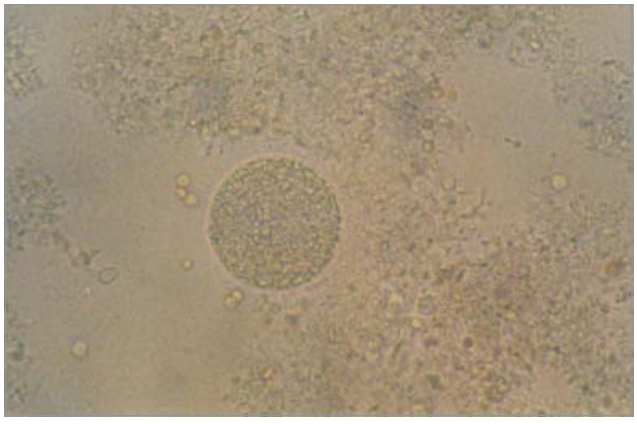


Fig. 36.2 – *Bradizoítas de* Toxoplasma gondii, *em cisto de cérebro de camundongo; preparação a fresco, 400x. (Cortesia do Prof. Dr. Aristeu Vieira da Silva, Núcleo de Pesquisa em Zoonose. Supervisão: Prof. Dr. Hélio Langoni.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PARTE 5

Doenças Causadas por Fungos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

37 Candidíase

Maria Luiza Moretti-Branchini
Arnaldo Lopes Colombo

As infecções por leveduras do gênero *Candida* são as infecções fúngicas mais comuns nos pacientes infectados pelo HIV. A grande maioria das infecções envolve o acometimento das mucosas do trato gastrintestinal, como a monilíase oral e a monilíase esofagiana. A doença sistêmica é rara e constitui um evento tardio na evolução da doença pelo HIV. A candidíase orofaríngea ocorre em aproximadamente três quartos de todos os pacientes com infecção pelo HIV, e um terço destes pacientes tende a apresentar recorrências progressivas à medida que a doença pelo HIV se torna mais avançada. O envolvimento do esôfago ocorre em 30 a 40% dos pacientes com severa imunodeficiência e depleção dos linfócitos CD4. No entanto, o advento da terapia anti-retrovial de alta eficácia vem reduzindo a incidência de candidíase em até 60 a 80% dos pacientes. A candidíase vulvovaginal ocorre em aproximadamente 30 a 40% das mulheres infectadas pelo HIV. A doença invasiva ocorre mais raramente e o faz em pacientes com severo grau de imunodepressão e estádios avançados da AIDS.

O mecanismo exato do processo que controla a infecção por *Candida* nos pacientes HIV, ainda não é conhecido. Entretanto, a candidíase está claramente relacionada com o desenvolvimento de imunodeficiência celular adquirida nos pacientes HIV. A candidíase esofagiana é preditora independente de imunodeficiência nos pacientes com AIDS, e a contagem de CD4 < 200 células/mm^3 constitui o maior risco para o desenvolvimento de candidíase oral.

A candidíase orofaríngea é mais freqüente em homens, e a candidíase vaginal recorrente é uma manifestação precoce da infecção pelo HIV na mulher. Em um estudo com 66 mulheres HIV positivas, a candidíase ocorreu em mais de 50% das pacientes, durante 14 meses de seguimento, e nelas a ocorrência de candidíase vaginal esteve relacionada com contagem média de CD4 de 500 células/mm^3, a candidíase orofaríngea com média de CD4 de 230 células/mm^3, e a esofagite, com média de CD4 de 30 células/mm.

Embora existam muitas espécies de *Candida*, somente algumas delas são importantes patógenos para os pacientes com imunodepressão. Entre elas podem ser destacadas: *C. albicans, C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Outras espécies também causam doença menos freqüentemente. Mais recentemente, uma nova espécie de *Candida*, a *C. dubliniensis*, foi implicada como causadora de infecção em mucosa gastrointestinal e sistêmica nos pacientes HIV. A *C. dubliniensis* foi descrita por Sullivan *et al*. em 1995, e desde então o isolamento desta nova espécie de *Candida* tem sido descrito em diversos países no mundo, inclusive no Brasil. A *C. dubliniensis* parece estar relacionada com a *C. albicans* em muitos aspectos e características fenotípicas.

A *C.albicans* é a espécie mais comumente isolada nos pacientes com candidíase e AIDS, representando entre 63 e 93% dos casos. As diferentes espécies de *Candida* normalmente colonizam o trato gastrintestinal dos pacientes HIV adultos, e na maioria dos casos a candidíase é adquirida de fonte endógena. Durante o curso da infecção do HIV, os pacientes podem ser colonizados por mais de uma espécie de *Candida* e por mais de uma cepa de uma mesma espécie. No entanto, estudos sugerem que uma cepa pode predominar e que as recorrências são, muitas vezes, pela mesma cepa e espécie de *Candida*.

Mais recentemente, os testes *in vitro* para sensibilidade da *Candida* aos antifúngicos foram padronizados e apresentam boa correlação entre os resultados *in vitro* e a resposta clínica dos pacientes com candidíase.

PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR *CANDIDA* NOS PACIENTES HIV

Múltiplos fatores são responsáveis pela ocorrência de infecção orofaríngea nos pacientes com AIDS, tais como: mecanismos alterados de defesa da imunidade celular, le-

são das glândulas salivares pelo HIV com conseqüente diminuição do volume de saliva, contagem de CD4 menor do que 200 células/mm^3, carga viral acima de 10.000 cópias/mL.

A aderência da *Candida* na superfície da cavidade oral é o primeiro passo para a colonização e subseqüente infecção. Dentre os fatores relacionados com a patogenicidade da *Candida*, destacam-se a capacidade de aderência à mucosa oral e a produção das aspartil proteinases secretadas. Foi demonstrado que as glicoproteínas do envelope do HIV, gp 160 e gp41, ligam-se à parede celular da *C.albicans* e modulam a síntese de aspartil proteinases, induzindo a elevação da produção e da sua atividade.

A AIDS tem sido associada com várias disfunções dos monócitos, incluindo defeitos de quimiotaxia e fagocitose. É conhecido que os monócitos humanos têm atividade fungicida, e sua disfunção associada com a redução do número de linfócitos T deve contribuir para a predisposição das candidíases oral e esofagiana nos pacientes HIV positivos.

Outros fatores, como falta de higiene oral, fumo e uso de antibióticos, são fatores de risco bastante conhecidos para o desenvolvimento de candidíase oral. Alterações da pele causadas por trauma, maceração, queimaduras ou mesmo a quebra da barreira tegumentar pela introdução de cateteres criam uma porta de entrada para o fungo.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

As infecções por *Candida* podem ser divididas, de forma prática, em duas categorias: candidíase mucocutânea, que é a forma mais comum de apresentação da doença no paciente HIV, e candidíase sistêmica, rara no paciente HIV e associada a pacientes com tempos de internação prolongados, uso de antibióticos de largo espectro, neutropenia, defeitos da fagocitose de neutrófilos etc.

Candidíase Orofaríngea

A candidíase orofaríngea caracteriza-se pela presença de placas cremosas, esbranquiçadas, semelhantes a leite coalhado, sobre a língua e a mucosa bucal. As placas são pseudomembranas formadas de células epiteliais, leucócitos, leveduras e células necróticas. Após a remoção da placa, a mucosa exposta pode estar dolorosa, inflamada e apresentar sangramento. A candidíase pode se apresentar sem exsudato e causar inflamação, ulceração e dor.

A candidíase atrófica aguda ou glossite mediana pode ser uma possível seqüela de candidíase pseudomembranosa aguda, como conseqüência de ter abrigado a pseudomembrana. As áreas acometidas aparentam lesões eritematosas simétricas, com bordos bem definidos sobre a superfície mediana dorsal da língua e com concomitante perda das papilas linguais. A forma hipertrófica freqüentemente envolve a superfície inferior da língua ou o palato da mucosa bucal. Caracteriza-se por placa não removível, firmemente aderente e muito semelhante à leucoplasia pilosa, e afeta, em geral, a mucosa oral, bilateralmente. A queilite angular esta associada com lesões avermelhadas ulceradas ou crostosas e fissuras nos cantos da boca. Essas lesões freqüentemente causam dor, queimação ou dificuldade para abrir a boca.

O diagnóstico de candidíase oral inclui o eritema difuso ou placas esbranquiçadas, o isolamento de *Candida sp.* em cultura de secreções orais, raspado da lesão ou da biópsia; a presença de micélios na observação direta da lesão oral e a biópsia evidenciando hifa no epitélio. O diagnóstico de candidíase oral deve ser diferenciado de colonização. A presença de hifas ou pseudo-hifas no exame microscópico dos raspados da mucosa oral ou da língua, associada ao quadro clínico, vem sugerir o diagnóstico de doença. O isolamento de *Candida sp.* em cultura de secreções orais ou do raspado de lesões não confirma o diagnóstico de candidíase orofaríngea, uma vez que a presença de *Candida* em cavidade oral pode representar apenas colonização.

Candidíase Esofagiana

O diagnóstico de candidíase esofagiana em um paciente HIV é indicador de doença avançada e é um critério suficiente para o diagnostico de AIDS. A candidíase esofagiana inclui sintomas de disfagia, dor retroesternal e odinofagia. Náuseas, vômitos e hematêmese são queixas menos freqüentes. A formação de pseudomembranas extensas pode causar, mais raramente, obstrução parcial do esôfago. A febre pode estar presente em alguns casos. Embora muitos pacientes com candidíase esofagiana também apresentem monilíase oral, cerca de 30% dos pacientes podem apresentar somente a infecção em esôfago. Na maioria dos pacientes com esofagite por *Candida*, o grau de intensidade dos sintomas corresponde com o grau de severidade das lesões observadas na endoscopia. Porém, alguns pacientes podem apresentar significativas lesões esofágicas com pouco ou nenhum sintoma.

O diagnóstico de candidíase esofagiana é confirmado pela evidência de invasão tecidual pelo fungo. A endoscopia permite o acesso direto ao tecido pela biópsia ou pelo lavado de lesões esofágicas. O material obtido pela endoscopia possibilita evidenciar o fungo no tecido. A visão característica da endoscopia consiste na presença de pseudomembranas esbranquiçadas, friáveis, que recobrem a mucosa esofágica eritematosa, lembrando a aparência da lesão oral. O diagnóstico, com base apenas na visualização endoscópica, pode levar a falsa impressão, pois lesões semelhantes podem ser causadas por bactérias, vírus (herpes simples ou citomegalovírus) e refluxo esofagiano.

Para o diagnóstico de esofagite, o lavado esofágico apresenta sensibilidade maior que a biópsia, entretanto, a presença de elementos fúngicos no lavado brônquico não significa necessariamente esofagite, já que as *Candida sp*. são leveduras comensais do tubo gastrointestinal.

A radiografia contrastada com bário pode, algumas vezes, mostrar lesões compatíveis com a esofagite por *Candida*, porém não é específica, e as lesões leves podem não ser detectadas. O mesmo padrão radiológico pode ser encontrado na esofagite por herpes simples.

Candidíase Vaginal

A candidíase vaginal é uma infecção comum nas mulheres com infecção pelo HIV. Caracteriza-se por corri-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mento vaginal esbranquiçado, prurido e edema eritematoso da membrana vaginal e da região labial. As mulheres com infecção pelo HIV apresentam um maior número de episódios de candidíase vaginal, com duração mais prolongada dos sintomas e quadro clínico mais severo que as mulheres sem infecção pelo HIV. As mulheres com candidíase de repetição ou com episódios mais severos e de difícil controle devem ser alertadas para realizarem sorologias para HIV. À medida que a imunossupressão se torna mais profunda, ocorre o aparecimento de monilíase oral. A maioria das mulheres que apresenta candidíase oral já teve episódios de infecção vaginal precedente.

Outras infecções mucocutâneas por *Candida sp*. incluem: foliculite, onicomicose e intertrigo.

Infecção Sistêmica ou Candidíase Hematogênica

A infecção sistêmica é raramente encontrada nos pacientes HIV e quando presente está associada a outros fatores de risco para infecção sistêmica. A septicemia por *Candida* ocorre em geral nos pacientes terminais tratados com antibióticos de largo espectro e submetidos a diversos fatores de risco. Os fatores de risco associados com infecção sistêmica por *Candida* estão apresentados na Tabela 37.1. Nos pacientes com AIDS, a ocorrência de infecção sistêmica está associada aos mesmos riscos que os pacientes sem infecção pelo HIV.

Sinais e Sintomas da Candidíase Sistêmica

Os sintomas de candidemia não são específicos. A presença de febre e calafrios sem melhora com o uso de antibióticos constitui o sintoma mais freqüente. Se a infecção apresentar disseminação para órgãos profundos, tais como rins, fígado, ossos, músculos, articulações, baço, olhos, outros sintomas relacionados aos novos sítios de infecção podem estar presentes.

Tabela 37.1.
Principais Fatores de Riscos Associados a Fungemia em Pacientes Hospitalizados

Fatores de Risco
Uso de antimicrobianos (número e duração)
Corticoesteróides
Quimioterapia
Doenças hematogênicas e transplantes de órgãos
Colonização prévia
Cateteres vasculares
Nutrição parenteral
Neutropenia (< 500 células/mm^3)
Grandes cirurgias ou queimados
Respiradores mecânicos
Hospitalização em unidade de terapia intensiva
Hemodiálise

A maioria dos pacientes que apresentam doença sistêmica são acometidos de doenças graves e crônicas que podem levar a neutropenia, como também o são aqueles submetidos a períodos prolongados de internação, hospitalização em unidades de terapia intensiva, ou trauma. Tais pacientes freqüentemente são submetidos a procedimentos invasivos, como sondagem vesical de demora, uso de cateteres intravasculares e intubação traqueal com ou sem ventilação mecânica. Pacientes diabéticos ou em nutrição parenteral prolongada e corticoesteróides também são de risco para aquisição de candidemia. O somatório de fatores de risco, como neutropenia, uso de nutrição parenteral prolongada e corticóides, constitui uma combinação potente para o desenvolvimento de infecção fúngica sistêmica.

Não existe um conjunto de sinais e sintomas característicos de candidíase disseminada. O paciente com febre persistente não-responsiva, em uso de antibióticos de largo espectro e que se encaixe nas características citadas no parágrafo anterior pode ser um candidato a apresentar doença fúngica sistêmica. A febre, em geral, não apresenta uma característica especial e pode ser acompanhada de hipotensão e taquicardia. A presença de infiltrado pulmonar pode ou não estar presente. A febre pode estar mascarada pelo uso de corticoesteróides. Muitos pacientes apresentam também infecção bacteriana, o que pode dificultar o diagnóstico da infecção fúngica. Ocorre também a deterioração do estado geral do paciente.

O paciente deve ser examinado muito cuidadosamente, buscando-se a presença de sinais sugestivos de infecção disseminada. A ocorrência de endoftalmite pode ser reconhecida como um sinal diagnóstico de infecção fúngica sistêmica podendo estar presente em 5% a 50% dos casos. A presença de candidíase em orofaringe ocorre, muito freqüentemente, em pacientes em quimioterapia e em uso de antibiótico de largo espectro e não constitui sinal de infecção sistêmica. No entanto, a colonização prévia e a infecção em orofaringe são fatores predisponentes importantes para candidemia. As lesões cutâneas são descritas em até 10% dos pacientes que apresentam infecção disseminada e constituem-se de pequenas lesões nodulares avermelhadas localizadas nas extremidades ou generalizadas, e as leveduras podem ser cultivadas a partir de biópsias das lesões. A Tabela 37.2 apresenta um quadro resumido para investigação de candidíase sistêmica.

TRATAMENTO

Estão disponíveis opções terapêuticas orais e sistêmicas para o tratamento das infecções por *Candida* no paciente HIV. Muitos estudos têm mostrado a eficácia do tratamento da candidíase orofaríngea em pacientes com AIDS. A resposta clínica com resolução dos sintomas ocorre em aproximadamente 90 a 100% dos pacientes, em geral dentro de sete dias após o início do tratamento. Entretanto, a resposta micológica não corresponde à resposta clínica, e a *Candida* pode ser isolada de cultura de espécime de cavidade oral em muitos pacientes, mesmo após resposta clínica adequada.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 37.2
Investigação para o Diagnóstico de Candidíase Sistêmica

História clínica do paciente e exame físico
Culturas
Sangue, tecidos, líquidos estéreis superfícies mucosas
Diagnóstico por imagens
Histopatologia
Detecção de antígenos de *Candida* circulantes
Detecção de anticorpos anti*Candida*
Detecção de metabólitos
Detecção de componentes da parede celular
PCR

O uso de inibidores de proteases na terapêutica anti-retroviral reduz a recorrência de candidíase orofaríngea, em comparação com outros agentes anti-retrovirais (p <0,001). Os inibidores de protease inativam uma das proteases do HIV, e a protease do HIV e da *C. albicans* pertence à mesma classe de enzimas. Saquinavir e indinavir também agem como inibidores das aspartil proteases da *Candida*, e os pacientes em uso de inibidores de protease apresentam redução da incidência de candidíase orofaríngea mesmo antes da recuperação da imunidade mediada por linfócitos CD4.

Candidíase Orofaríngea, Esofagite e Vaginite

Opções terapêuticas:

Nistatina: suspensão oral ou pastilhas; 400 a 600.000 unidades (4 a 6 mL) quatro vezes ao dia; uma a duas pastilhas quatro vezes ao dia;

Clotrimazol: 10 mg cinco vezes ao dia.

Cetoconazol: Candidíase oral: 200 mg/dia por 14 dias; candidíase esofagiana: 400 a 600 mg/dia por 14 dias.

Fluconazol: uso oral; 200 mg no primeiro dia; seguir com 100 mg/dia por 14 dias;

Itraconazol: uso oral; 100 mg/duas vezes ao dia por 14 dias.

A candidíase esofagiana requer sempre tratamento com antifúngico sistêmico, preferencialmente com fluconazol ou itraconazol, pela via oral.

Na candidíase orofaríngea, diversos estudos têm demonstrado uma resposta semelhante, entre 75% a 100%, com regimes terapêuticos tópicos e sistêmicos, embora os sintomas e sinais respondam mais rapidamente com o tratamento sistêmico. Os pacientes tratados com agentes tópicos têm menor probabilidade de apresentar cultura negativa após o tratamento. As recaídas após terapêutica sistêmica também parecem ser equivalentes ao tratamento com agentes tópicos. De modo prático, para os pacientes com estágio avançado da AIDS, recomenda-se o uso de fluconazol ou itraconazol em relação ao cetoconazol. A absorção do cetoconazol depende da acidez gástrica, e os pacientes com AIDS avançada apresentam freqüente redução desta acidez. O cetoconazol deve ser administrado com bebidas gasosas (refrigerantes), que promovem o aumento da acidez gástrica e melhoram a absorção. O itraconazol deve ser tomado com alimentos, e a suspensão oral de itraconazol (não disponível no Brasil) está associada com melhor resposta clínica do que o itraconazol em cápsulas.

Candidíase Orofaríngea Refratária

Nos casos de candidíase refratária ao esquema anterior de fluconazol, seguem-se as seguintes opções:

Anfotericina B: uso parenteral 0,3 a 0,5 mg/kg/dia por sete a dez dias.

Fluconazol: 400 a 800 mg/dia.

Itraconazol: 100 mg duas vezes ao dia.

Mais recentemente, voriconazol e caspofungina, dois novos antifúngicos, têm apresentado atividade *in vitro* contra cepas de *Candida spp*. resistentes ao fluconazol, podendo ser considerados alternativas na terapêutica da candidíase orofaríngea refratária.

A falha terapêutica com o esquema habitual com azólicos tem sido associada ao seu uso prolongado e recorrente e à seleção de cepas e espécies com resistência intrínseca aos azólicos. A introdução do fluconazol e sua utilização ampla no tratamento e na profilaxia da candidíase têm produzido relatos de casos de resistência a este antifúngico. O aumento da resistência *in vitro* tem sido associado com uso prolongado dessa droga e difícil correlação com a resposta clinica. A incidência de candidíase refratária ao fluconazol permanece baixa, em torno de 4%, apesar do extenso uso deste agente. Antes do uso da terapia anti-retroviral de alta eficácia, 5% a 7% dos pacientes com AIDS avançada desenvolviam candidíase refratária ao tratamento com fluconazol. A imunodepressão avançada tem sido um fator de risco para o desenvolvimento da candidíase refratária, e os pacientes apresentam uma média de células CD4 menor de 50 células/mm^3 e freqüentemente CD4 < 10 células/mm^3. Os isolados tendem a ser prioritariamente espécies de *Candida não-albicans* e tendem a apresentar sensibilidade intermediária ou CIM ≥ 64mg/mL para o fluconazol. A terapia para a candidíase refratária é muitas vezes insatisfatória, e a melhora do paciente depende muito mais da melhora das funções imunes. O uso de esquemas mais potentes de terapia anti-retroviral de alta eficácia pode ser indicado nesses casos. Altas doses de fluconazol – 800 mg/dia – podem ser eficazes em pacientes com cepas de sensibilidade intermediária ou dose-dependente. O uso de itraconazol 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias apresentou sucesso terapêutico em aproximadamente 55% dos casos. A suspensão oral de anfotericina B, na dose de 100 mg/mL (5 mL) via oral, quatro vezes ao dia, apresentou resposta em 42,6% dos pacientes refratários ao fluconazol, com 70% de recaída. No Brasil, existem poucos dados acerca da resistência aos azólicos em candidíase oral. Milan *et al*. estudaram 109 pacientes com cultura de cavidade oral positiva para *Candida*: 21 (19%) apresentaram isolados resistentes ou com susceptibilidade dose-dependente a um ou mais azólicos, e desses, 18 isolados eram *Candida não-albicans*.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os episódios de vulvovaginite por *Candida* podem ser tratados com terapia tópica. Muitas preparações tópicas, em cremes ou supositórios, estão disponíveis no comércio, tais como: nistatina, clotrimazol, miconazol etc. O uso de antifúngicos orais está indicado na falha terapêutica com agentes tópicos ou quando a recorrência se dá logo após o final da terapêutica.

O voriconazol é um novo antifúngico triazólico com amplo espectro de atividade. *In vitro*, o voriconazol é altamente ativo contra muitos dos patógenos encontrados em infecções fúngicas graves, tais como *Aspergillus spp*., *Candida spp*., incluindo-se as cepas resistentes de *C. krusei* e *C. grablata*, e *Cryptococcus spp*. O voriconazol é também ativo contra muitos fungos endêmicos e fungos patogênicos emergentes, incluindo os resistentes ao itraconazol, fluconazol e anfotericina B. Tem atividade fungicida para *Aspergillus spp*., estando indicado no tratamento da aspergilose invasiva, *Scedosporium spp*., *Fusarium spp*. e infecções por *Candida* resistentes ao fluconazol.

Ally *et al*. realizaram um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego em 391 pacientes imunocomprometidos com candidíase esofagiana. Os pacientes tinham entre 18 e 75 anos e eram procedentes de 15 países. O tratamento foi realizado com voriconazol: 400 mg no primeiro dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia ou fluconazol 400 mg no primeiro dia, seguido de 200 mg qd. A duração do tratamento foi de duas a seis semanas. Os dados deste estudo mostraram que o voriconazol foi eficaz, com cura em 94,8% dos pacientes tratados. Não houve diferença significativa em relação à cura avaliada pela esofagoscopia, bem como pelo desaparecimento dos sintomas no grupo de pacientes tratados com voriconazol e fluconazol.

Candidíase Sistêmica

A escolha da terapêutica depende do quadro clínico do paciente, da espécie de *Candida* isolada em cultura e da sensibilidade aos antifúngicos. As três espécies de *Candida* que mais freqüentemente causam candidemia são a *C. albicans*, a *C. tropicalis* e a *C. parapsilosis*. As espécies não-*albicans* podem apresentar susceptibilidade variável ao fluconazol, a saber: a *C. krusei* apresenta alta resistência ao fluconazol, e várias cepas de *C. glabrata* apresentam susceptibilidade relativa a este azólico. Já a *C. lusitaniae* e a *C. guilliermondi* são resistentes à anfotericina B.

A candidíase hematogênica consiste em doença grave e fatal. Apesar dos muitos progressos no aprimoramento da terapêutica, ainda existem muitas dúvidas e controvérsias quanto à melhor conduta. As decisões devem considerar a presença dos fatores de risco acima mencionados, a espécie de *Candida* isolada e o perfil de sensibilidade aos agentes antifúngicos. Cabe ressaltar que ainda são limitados e controversos os dados sobre a correlação entre os resultados da sensibilidade aos antifúngicos e a resposta clínica terapêutica. Todos os pacientes com candidemia devem ser tratados, pois a ausência de tratamento pode resultar em óbito ou seqüelas posteriores, tais como a endoftalmite. A incidência de seqüelas é significativamente maior nos pacientes não tratados. O objetivo do tratamento antifúngico é tratar todo e qualquer sítio de infecção por disseminação hematogênica e resolver os sinais e sintomas clínicos associados ao quadro séptico.

TERAPÊUTICA

Candidemia (Infecção de Corrente Sangüínea sem Foco Metastático Diagnosticado)

Observação importante é a retirada ou a troca de cateteres venosos centrais e a busca de sinais e sintomas de lesões metastáticas, como a endoftalmite, ou em outros órgãos profundos.

Fluconazol: 400 mg/dia IV por sete dias e a seguir fluconazol: 400 mg/dia VO por 14 dias após a última hemocultura positiva, ou anfotericina B: 0,5 a 0,6 mg/kg/dia IV, com dose total de 5 a 7 mg/kg. Em pacientes com falta de resposta terapêutica ou que evoluem com deterioração do quadro clínico, devem ser utilizadas doses mais altas de antifúngicos; anfotericina B: 0,8 a 1 mg/kg/dia IV ou fluconazol: 800 mg/dia IV.

Um novo antifúngico não-azólico, o acetato de caspofungina, foi utilizado como tratamento nos casos de candidemia. Foram tratados 224 pacientes, e a caspofungina foi tão eficaz quanto a anfotericina B. A dose de ataque recomendada é de 70 mg IV no primeiro dia, seguida de 50 mg/dia IV. A duração do tratamento segue as recomendações acima mencionadas.

Candidemia no Paciente Neutropênico Estável

Fluconazol: 400 mg/dia IV por sete dias e continuar VO até a resolução da neutropenia, ou anfotericina B: 0,5 a 0,6 mg/kg/dia até a dose total de 5 a 7 mg/kg e a seguir fluconazol 400 mg/dia VO até resolução da neutropenia.

Candidemia no Paciente Instável, com Quadro Clínico em Deterioração com ou sem Neutropenia

Anfotericina B: 0,8 a 1 mg/kg/dia ou fluconazol: 800 mg/dia IV. A duração do tratamento IV deve ser de no mínimo sete dias, e a seguir fluconazol 400 mg/dia VO por 14 dias após a data da última hemocultura positiva. Nos casos mais complicados ou com demorada resposta terapêutica, a duração do tratamento IV pode ser prolongada por dez a 14 dias.

Profilaxia Secundária

A recomendação é não realizar terapia supressiva ou profilaxia secundária.

As recaídas de candidíase em mucosas são comuns e ocorrem em pelo menos um terço dos pacientes. A recomendação atual é tratar cada episódio individualmente, no momento em que ele ocorre. No entanto, em alguns pacientes, as recorrências apresentam-se de forma muito sintomática e severa. Nesses casos, deve ser considerada a terapia supressora com fluconazol, 100 a 200 mg/dia/via oral, que se mostrou eficaz na prevenção de recorrências de candidíase esofágica e de orofaringe. A dose de 100 mg uma vez por semana mostrou-se eficaz na prevenção de candidíase vulvovaginal. A grande preocupação do uso profilático é a emergência ou seleção de cepas resistentes aos azólicos.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Terapêutica Empírica em Paciente Febril Não-neutropênico com Suspeita de Infecção Sistêmica por *Candida*

A colonização prévia do tubo gastrointestinal e de diversos outros sítios, o uso de antimicrobianos de largo espectro, a administração de alimentação parenteral prolongada, cirurgias de aparelho digestivo e internação prolongada em UTI estão associadas à presença de infecção invasiva por *Candida.* Pacientes que apresentam os fatores acima citados associados à febre não-responsiva aos antibióticos deverão ser pesquisados para o diagnóstico de colonização por *Candida spp*.

Não está ainda definida uma terapia antifúngica empírica nesses pacientes. Se a decisão for iniciar a terapêutica antifúngica, esta deve ser limitada aos pacientes que apresentam um somatório dos fatores de risco acima citados, na ausência de um diagnóstico definitivo para a causa da febre. No caso do isolamento de *Candida* como microrganismo colonizante, a terapêutica antifúngica deverá ser dirigida para a espécie que foi isolada.

Terapêutica Empírica em Paciente Febril Neutropênico com Suspeita de Infecção Sistêmica por *Candida*

Se, apesar do uso de antimicrobianos, o paciente neutropênico persistir com quadro febril, deverá ser considerada a opção do uso de antifúngicos. Uma vez iniciada a terapêutica antifúngica, esta deverá ser mantida até a resolução da neutropenia. Nesses pacientes, tem sido indicada anfotericina B, na dose de 0,5 a 0,7 mg/kg/dia, podendo ser trocada pelo fluconazol quando as condições clínicas do paciente permitirem.

Os pacientes com neutropenia e febre persistente são tratados freqüentemente com anfotericina B ou anfotericina B lipossomal para prevenir infecções fúngicas invasivas. O estudo de Walsh *et al*., randomizado, internacional e multicêntrico, comparou o voriconazol com a anfotericina B lipossomal na terapia empírica antifúngica. Este trabalho apontou resultados semelhantes entre os dois esquemas terapêuticos. Em relação à toxicidade, o voriconazol apresentou menos reações associadas à infusão endovenosa e nefrotoxicidade do que a anfotericina B. Alterações visuais foram significativamente mais freqüentes em pacientes que recebiam voriconazol, incluindo visão turva e alucinações. A dose recomendada de voriconazol é de 6 mg/kg cada 12 horas nas primeiras 24 horas, seguida de 4 mg/kg cada 12 horas. A administração intravenosa desta droga deve ser na dose de 3 mg/kg/h em um tempo de uma a duas horas. O tratamento pode ser seguido de voriconazol na apresentação oral de 200 mg duas vezes ao dia até a recuperação da neutropenia.

Terapêutica de Outras Formas de Candidíase Disseminada

Candidíase Hepato-esplênica

Fluconazol: 6 mg/kg/dia em pacientes estáveis. Anfotericina B: 0,7 mg/kg/dia em pacientes graves ou refratários ao uso de fluconazol. O curso de anfotericina B por uma a duas semanas deverá ser utilizado como terapia inicial seguida de fluconazol por via oral até a resolução das lesões. Os pacientes em uso obrigatório de quimioterapia deverão receber a terapêutica antifúngica durante todo o tempo de quimioterapia.

Candidíase Urinária

A candidúria consiste em um evento raro em pessoas saudáveis, porém comum, em pacientes hospitalizados. A maioria dos pacientes adquire infecção do trato urinário por via ascendente, e uma minoria apresenta infecção sistêmica com envolvimento renal adquirido por via hematogênica.

Os fatores de risco mais importantes para candidúria são o uso de cateter urinário prolongado, uso recente de antibióticos, idade avançada e instrumentação de vias urinárias e *diabetes mellitus*. Em muitos pacientes, o isolamento de *Candida* na urina representa uma situação benigna. A terapia em pacientes assintomáticos e não neutropênicos não tem demonstrado valor, ficando restrita a pacientes com candidúria e que se apresentam neutropênicos, pacientes transplantados ou pacientes gravemente enfermos internados em UTI, nos quais a candidúria poderia representar infecção sistêmica ou um risco para tal.

Cateter vesical e candidúria: A troca de sonda vesical pode negativar a cultura de urina em 20% dos casos, e a retirada da sonda vesical resulta em erradicação da *Candida* na urina em 40% dos casos. Dessa forma, as indicações para o tratamento são controversas, por falta de literatura consistente. Recomenda-se o curso de sete a 14 dias de tratamento com fluconazol oral na dose de 100 mg/dia. Sempre que possível, deve-se retirar a sonda vesical ou outro tipo de cateter presente em vias urinárias, e, quando essa possibilidade não for viável, deve ser feita a troca da sonda vesical. Quando ocorre persistência de candidúria no imunocomprometido, devem ser realizados os exames de ultra-sonografia ou tomografia computadorizada dos rins e vias urinárias.

Profilaxia

Paciente Neutropênico

O objetivo da profilaxia com antifúngico no paciente neutropênico é reduzir o risco de infecção fúngica sistêmica. Os estudos randomizados prospectivos e estudos de casos controles têm mostrado que o uso profilático de antifúngicos pode reduzir a ocorrência de candidemia. O esquema recomendado durante o período de neutropenia é feito com fluconazol 400 mg/dia pela via oral. Estão incluídos nesse grupo os pacientes em quimioterapia para leucemia aguda e para transplante de medula óssea.

Paciente Transplantado de Órgão Sólido

Os pacientes transplantados de fígado que possuem risco aumentado de infecção fúngica sistêmica incluem os pacientes com retransplante, elevação da creatinina sérica, coledocojejunostomia e colonização fúngica dentro dos três primeiros dias pós-transplante. Portanto, o uso de profilaxia com antifúngicos deve ser realizado durante o pe-

ríodo pós-operatório precoce, podendo ser utilizado o fluconazol na dose de 400 mg/dia endovenoso ou anfotericina B 10 a 20 mg/dia.

Paciente Gravemente Enfermo

Não existe consenso de profilaxia com antifúngicos em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva.

CONCLUSÕES

A emergência de novas espécies de *Candida* como responsáveis por infecção sistêmica e as diferenças no perfil de resistência aos antifúngicos demandam uma vigilância crescente e constante das infecções fúngicas nosocomiais. Os estudos sobre o mecanismo de transmissão das infecções sistêmicas por leveduras do gênero *Candida* o consideravam, por muitos anos, como de fonte endógena. Mais recentemente, novos reservatórios, como as mãos dos profissionais da saúde, o próprio ambiente hospitalar e as soluções de nutrição parenteral, passaram a ter um papel importante na transmissão exógena dessas infecções. A mudança dinâmica do perfil dos pacientes internados nos hospitais terciários e a constante introdução de novas terapêuticas, novas modalidades de transplantes e procedimentos invasivos vêm trazer um novo panorama nas infecções fúngicas nosocomiais envolvendo patógenos emergentes com apresentações clínicas diversas e desafios para a terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ally R, Schürmann D, Kreisel W et al. A randomized double-blind, double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001; 33:1447-54.
2. Alves SH, Milan EP, Moretti-Branchini ML et al. First isolation of *Candida dubliniensis* in Rio Grande do Sul, Brazil. Diag Microbiol Infect Dis 2001; 39:165-8.
3. Ampel NM. Emerging diseases issues and fungal pathogens associated with HIV infection. Emerg Infect Dis 1996; 2.
4. Belanger P, Nast CC, Fratti R et al. Voriconazole inhibits the growth and alters the morphology of fluconazole-susceptible and resistant Candida species. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1840-2.
5. Boletim de DST e AIDS. Ministério da Saúde. Brasil. http://www.aids/gov.br/final/dados/aids. [acessado em 10/2/2002].
6. Bouscarat F, Levacher M, Dazza MC et al. Prospective study of CD8+ lymphocyte activation in relation to viral load in HIV-infected patients with > or = 400 CD4+ lymphocytes per microliter. AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15:1419-25.
7. Boyde GP. Candidiasis. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. 2nd ed. Raven Press, New York 1993
8. Cassone A, de Bernardis F, Torosantucci A et al. *In vitro* and *in vivo* anticandidal activity of immunodeficiency virus protease inhibitors. J Infect Dis 1999; 180:448-53.
9. Center for Disease Control and prevention. MMWR 1991; 40:681.
10. Christenson JC, Guruswamy A, Mukwaya G, Rettig PG. *Candida lusitaniae*: an emerging human pathogen. Pediatr Infect Dis J 1987; 6:755-7.
11. Colombo AL, Barchiesi F, McGough DA, Gough DA, Rinaldi MG. Comparison of Etest and National committee for clinical laboratory standards broth macrodilution method for azole antifungal susceptibility testing. J Clin Microbiol 1995; 33:535-540.
12. Colombo AL, Nucci M, Salomao R et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microb Infect Dis 1999; 34:281-6.
13. Darouiche RO. Oropharynfgeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. Clin Infect Dis 1998; 26:259-74.
14. Fichtembaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency vírus infection. Clin Infect Dis 2000; 30:749-56.
15. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Rajicic N et al. Amphotericin B oral suspension for fluconazole-refractory oral candidiasis in persons with HIV infection. Adult AIDS Clinical Trials Group Study Team 295. AIDS 2000; 14:845-52.
16. Fisher-Hoch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. Clin Infect Dis 1995; 21:897-904.
17. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9:499-511.
18. Greenspan D, Komaroff E, Redford M et al. Oral mucosa lesions and HIV viral load in the women´s interagency HIV study (WIHS). J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25:44-50.
19. Herbrecht R Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347:408-415.
20. Imam N, Carpenter CC, Mayer KH et al. Hierarchical pattern of mucosal *Candida* infections in HIV-seropositive women. Am J Med 1990; 89:142-6.
21. Milan EP, Burattini MN, Kállas EG et al. Azole resistance among oral *Candida* spp isolates from AIDS patients under ketoconazole exposure. Diag Microbiol Infect Dis 1998; 32:111-6.
22. Moretti-Branchini ML, Nucci M, Fischman O et al. Molecular typing for discriminating *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* isolates causing bloodstream infection in general tertiary care hospitals. 39th Annual ICAAC 1999; 562.
23. Mota-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-2029.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard. NCCLS document 1997; M27-A.
25. Nguyen MH, Peacock JE Jr.,Tanner DC et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995; 155:2429-35.
26. Patton LL Mckaig RG, Eron JJ et al. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. AIDS 1999; 13:2174-6.
27. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis. Emerging species, reservoirs and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22:S89-S94.
28. Phillips P, Shafran S, Garber G et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:337-45.
29. Pons V. Greenspan D. Debruin M et al. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV patients: A randomized

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

prospective multicenter study of oral fluconazole vs. clotrimazole troches. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1993; 6:1311-16.

30. Porro GB, Parente F, Cernuschi M. The diagnosis of esophageal candidiasis in patients with acquired immune deficiency syndrome: is endoscopy always necessary? Am J Gastroenterol 1998; 84:143-6.
31. Powderly WG, Gallant JE, Ghannoum MA et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with HIV: suggested guidelines for therapy. AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15:1619-23.
32. Powderly WG, Robinson K, Keath EJ. Molecular epidemiology of recurrent oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive patients: evidence for two patterns of recurrence. J Infect Dis 1993; 168:463-6.
33. Powderly WG. Fungal infections: Diagnosis and Management in patients with HIV disease. HIV Clinical Management 6:1999. www.medscape.com/Medscape/HIV/Clinical Mgmt/CM.v06/pnt-CM.v06.html.
34. Revankar SG, Dib OP, Kirkpatrick WR et al. Clinical evaluation and microbiology of oropharyngeal infection due to fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus infected patients. Clin Infect Dis 1998; 26:960-3.
35. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662-78.
36. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA et al. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology 1995; 141:1507-21.
37. Uzun O, Anaissie E. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. Clin Infec Dis 1996; 22:S95-S101.
38. Valdez H, Gripshover BM, Slata RA, Lederman MM. Resolution of azole-resistant oropharyngeal candidiasis after initiation of potent combination antiretroviral therapy. AIDS 1998; 12:538.
39. Walsh TJ, Pappas P, Winston D et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericim B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346:225-234.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

38 Criptococose

Flavio de Queiroz Telles Filho
Maria Luiza Moretti-Branchini

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica sistêmica causada por uma levedura encapsulada, *Cryptococcus neoformans,* que apresenta duas variedades: a variedade *neoformans*, com os sorotipos A, D e AD, e a variedade *gattii*, com os sorotipos B e C. Outras espécies de *Cryptococcus,* como *C. albidus* e *C. laurentis*, foram esporadicamente relatadas como agentes de infecção humana. Além da forma leveduriforme, cuja reprodução é assexuada, o fungo pode apresentar na natureza ou sob certas condições experimentais a forma sexuada ou perfeita, denominada *Filobasidiela neoformans*. A criptococose e seu agente são conhecidos há mais de 100 anos, e da interação entre parasita e hospedeiro pode resultar doença localizada ou disseminada, de curso agudo ou crônico. *C. neoformans* var. *neoformans* apresenta uma distribuição cosmopolita, e o fungo pode ser isolado a partir de diversas fontes ambientais, incluindo fezes e ninhos de pombos e de outras aves gregárias. Já *C. neoformans* var. *gatti* apresenta uma distribuição mais restrita, tendo sido isolado de folhas e flores de *Eucalyptus camauldulensis* na Austrália. Há outros relatos de isolamentos desta variedade a partir de diversas fontes ambientais. No Brasil, seu isolamento foi obtido a partir de ocos de árvores (*Cassia grandis* e *Ficus microcarpa*).

Até a primeira metade do século XX, a criptococose ocorria muito esporadicamente. Em 1919, foram relatados somente 13 casos de meningite criptocócica. Em 1931, Freeman *et al*. realizaram extensa revisão bibliográfica e identificaram 43 casos. Já por volta da metade do século XX, a casuística era de 300. Estima-se que a freqüência de infecção por *C. neoformans* seja de dois casos por milhão de habitantes por ano. A criptococose não é doença de notificação obrigatória, portanto sua incidência não é conhecida. A grande maioria dos indivíduos acometidos apresenta alguma alteração de seus mecanismos de defesa, quer por doença de base, quer pelo uso de drogas imunosupressoras. Entretanto, no final da década de 1970, ficou claro que a criptococose estava se tornando mais freqüente. Kaufman e Blumer, revisando sua epidemiologia, a chamaram de um "gigante acordando" entre as micoses sistêmicas. O aumento progressivo de casos relatados de criptococose antes de 1981 foi provavelmente o resultado de uma combinação de fatores, incluindo a melhora dos métodos diagnósticos desta micose e as doenças de base, incluindo a AIDS, transplantes de órgãos sólidos, linfomas e leucemias crônicas, cirrose e sarcoidose.

Antes do início da pandemia de AIDS, a criptococose ocorria esporadicamente e principalmente em pacientes acometidos por doenças imunossupressoras graves. Com o advento da AIDS, essa micose tornou-se a segunda causa de infecção fúngica mais freqüente nesses pacientes, depois de infecções por *Candida*. A criptococose, em especial a meningite criptocócica, tem sido reconhecida como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com AIDS, com incidência estimada em torno de 4% no Brasil, 15% nos Estados Unidos, de 6 a 10% na Europa Ocidental e chegando a 15 a 30% nos países africanos localizados geograficamente abaixo do Saara. Além do caráter oportunístico, a criptococose também pode acometer indivíduos aparentemente hígidos em relação aos mecanismos de defesa. Nesta situação, pode prevalecer a infecção por *C. neoformans* var. *gatti.*

PATOGENICIDADE E MECANISMO DE AQUISIÇÃO DA DOENÇA

A patogenicidade do *Cryptococcus* é determinada principalmente por três fatores: as condições de defesa imune

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

do hospedeiro, o tamanho do inóculo e a virulência da cepa. No entanto, a condição referente à imunidade do hospedeiro parece ser o principal fator determinante para o desenvolvimento da doença.

O mecanismo exato da aquisição da criptococose ainda não está completamente elucidado, porém a via inalatória tem sido a mais aceita. Por ser isolado de excretas de pombos e do solo, *C. neoformans* var. *neoformans* tem nesses substratos orgânicos seu principal reservatório natural. Devido à alta concentração de leveduras no guano de pombos e à alta prevalência dessas aves em muitas regiões urbanas, vários casos de criptococose têm sido relacionados a essas fontes de exposição ambiental. No hospedeiro sem imunodepressão, a infecção pulmonar inicia-se com o envolvimento de linfonodo pulmonar representado por um pequeno granuloma pulmonar criptocócico ou uma pequena linfadenite pulmonar granulomatosa. O complexo primário pulmonar da criptococose é semelhante ao mecanismo fisiopatogênico observado na paracoccidioidomicose, na histoplasmose e em outras micoses sistêmicas. No hospedeiro imunocomprometido, o complexo linfonodo-pulmão pode tornar-se uma pneumonia difusa com linfadenite. Essa fase é silenciosa e muito pouco diagnosticada.

Atualmente, a hipótese para a aquisição da doença baseia-se na infecção do hospedeiro pela inalação de leveduras medindo 1 a 2 mm, que determinam um complexo primário pulmonar-linfático. Na maioria dos casos, os fungos morrem ou permanecem dormentes, porém pode haver reativação e doença posteriormente, se o paciente apresentar imunossupressão. Na infecção primária, podem ocorrer sintomas pulmonares se o paciente for imunodeprimido ou se receber um grande volume de inóculo fúngico. A disseminação para demais órgãos e sistemas ocorre como resultado tanto de uma infecção primária como de uma infecção secundária. Do pulmão, a infecção pode disseminar-se por via hematogênica, acometendo outros órgãos, mas com especial tropismo pelo sistema nervoso central, cujo acometimento é responsável pela principal manifestação clínica da doença, a meningoencefalite criptocócica. As causas do neurotropismo ainda não são bem conhecidas. O segundo órgão mais acometido é o pulmão, onde podem ser observadas imagens nodulares únicas ou múltiplas, grandes massas pulmonares e, mais raramente, derrame pleural. A concomitância de acometimento neurológico e pulmonar é mais freqüentemente observada na infecção por *C. neoformans* var. *gatti* (Fig. 38.1).

A criptococose é relativamente rara na faixa etária pediátrica, ocorrendo principalmente em crianças com deficiência da defesa celular. Entretanto, relatos recentes descrevem vários casos de infecção por *C. neoformans* var. *gatti* em crianças aparentemente sem deficiência imunológica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose pode apresentar diferentes quadros clínicos, tanto no paciente com imunossupressão como no paciente com AIDS. A severidade da doença pode variar desde um nódulo único pulmonar, que, por suspeita de doença maligna, pode ser removido cirurgicamente, até formas severas no paciente imunossuprimido, podendo inclusive levá-lo ao óbito.

O quadro clínico dos pacientes com grave imunodepressão, como transplantados e/ou submetidos a altas doses de corticoesteróides por tempo prolongado, assemelha-se muito com o dos pacientes com AIDS. Nestes, a criptococose é caracterizada pela alta freqüência de isolamento de fungos na urina e no sangue, altos títulos de antígenos polissacarídeos no sangue, grande número de leveduras no SNC com pouca resposta inflamatória associada a alta incidência de manifestações clínicas e recaídas. Nos pacientes com grave imunossupressão, a doença é disseminada, podendo acometer fígado, pulmões, próstata, pele, rins, olhos, coração, linfonodos, adrenais, entre outros (Fig. 38.2). O paciente imunocomprometido sem infecção pelo HIV geralmente desenvolve um curso clínico da doença mais rápido e com grande tendência à disseminação da infecção. Normalmente apresenta quadro meníngeo mais do que síndrome pulmonar. O pulmão é a porta de entrada da infecção, podendo, deste órgão, a doença disseminar-se para múltiplos órgãos, mas com especial predileção para o sistema nervoso central. O acometimento pulmonar pode incluir quadros que variam desde a presença de nódulos solitários assintomáticos até doença grave com insuficiência respiratória aguda. Um fato novo é o desenvolvimento de criptococose pulmonar nos pacientes com transplante coração-pulmão, onde o órgão transplantado estava previamente acometido pelo *C. neoformans*. A revisão clássica de Kerkering *et al*. de criptococose pulmonar em pacientes imunocomprometidos antes da era AIDS mostrou que 83% dos pacientes desenvolveram doença disseminada. Esse fato enfatiza o risco de disseminação do *C. neoformans* a partir do pulmão, quando o paciente apresenta a condição de imunodepressão. A maioria dos pacientes desta série apresentou sintomas constitucionais, tais como: febre (63%), fraqueza (61%), dor no peito (44%), perda de peso (37%), suores noturnos (24%), tosse (17%), e hemoptise/cefaléia (7%). Os achados radiológicos pela ordem de freqüência foram: infiltrados alveolares e intersticiais, lesões únicas ou múltiplas em forma de moedas, massas, lesões cavitárias e derrame pleural.

INFECÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Como afirmado anteriormente, ainda é pouco conhecida a razão da predileção do *C. neoformans* pelo SNC, onde pode causar meningite, encefalite, granulomas focais ou criptococomas e, menos freqüentemente, efusões subdurais e lesões em medula. O neurotropismo tem sido relacionado à atividade de uma enzima, a fenoloxidase, e à sua habilidade de produzir melanina a partir de precursores de catecolaminas. Embora a porta de entrada do *C. neoformans* seja o trato respiratório, a infecção no sistema nervoso central é a manifestação mais freqüente da criptococose. A maioria dos pacientes apresenta quadro clínico de meningite. A literatura em geral refere-se à meningite criptocócica para a síndrome meníngea, embora a lesão histopatológica seja a meningoencefalite, pois ocorre o envolvimento tanto da meninge como do parênquima cerebral. A Tabela 38.1 descreve as principais manifestações clínicas da meningite por *Cryptococcus* entre os pacientes com e sem AIDS.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 38.1
Principais Achados Clínicos e Laboratoriais da Meningite Criptococócica em Pacientes com e sem HIV/AIDS

Sinais e Sintomas	*AIDS*	*Não-AIDS*
Febre	+++	+++
Cefaléia	++	++++
Duração dos sintomas > 2 semanas	++	+++
Tinta da China + no LCR	++++	++
Alterações bioquímicas do LCR (glicose; proteínas)	++	++++
CD4 < 100 células/mm^3	++++	+
Antígeno sérico positivo	+++	+
Diâmetro da cápsula	++	++++
Criptococcemia	+++	+
Meningismo	++	+++
Déficit sensorial	+	+
Elevação da pressão intracraniana	++	+
Recaída	++	+
C. neoformans var. *neoformans*	++++	+++
Títulos de antígeno liquórico > 1:1024	++	+

Adaptado de Casadevall A.[6]

Manifestações Clínicas Gerais Relacionadas ao SNC

Geralmente apresenta-se como meningite e menos freqüentemente como granulomas intraparenquimatosos (neurocriptococomas). Pode, em certas ocasiões, associar-se aos comprometimentos pulmonar e cutâneo. As principais manifestações clínicas da meningite criptocócica incluem: febre, cefaléia, mudanças no nível de consciência (sonolência, confusão mental, estupor ou coma), tonturas, distúrbios visuais, convulsões, irritabilidade, náuseas ou vômitos. No exame físico é possível verificar rigidez de nuca e outros sinais meníngeos. O edema de papila é relativamente comum e está diretamente relacionado ao aumento da pressão intracraniana acima de 350 mm H_2O. Pode também ocorrer paralisia de nervos cranianos, acompanhando-se de diplopia, redução da acuidade visual, paresia ou paralisia facial. Também refere-se hiper-reflexia, resposta do extensor plantar aumentado e clônus no tornozelo. Também podem ser encontrados sintomas como ataxia, alterações sensoriais, afasia e outros achados neurológicos, e a demência, em alguns casos, pode ser a única manifestação clínica da doença. No paciente sem imunodeficiência aparente, esses achados podem se desenvolver de forma subaguda para crônica progressiva, por um período de duas a quatro semanas ou mais, seguindo o padrão das meningites crônicas, o que difere da meningite bacteriana. Os sintomas iniciais mais freqüentes são: cefaléia, febre, fraqueza, náuseas e vômitos. A cefaléia tem caráter frontal ou temporal. A presença de convulsões é incomum, e sinais focais podem estar associados à presença de neurocriptococomas. Sintomas focais ocorrem em 18% dos pacientes; no entanto, a presença de sinais focais pode refletir tumor ou outra infecção. Os sinais de fotofobia e meningismo ocorrem em uma minoria de pacientes.

Manifestações Clínicas nos Indivíduos Imunossuprimidos

Os pacientes imunossuprimidos apresentam em geral, o curso mais agudo da doença, embora em alguns doentes apresentem pouco ou mesmo nenhum sintoma. Ao contrário da neuroinfecção observada em pacientes não co-infectados pelo vírus HIV, nos quais os sinais neurológicos, especialmente a irritação das meninges, são mais evidentes, em pacientes com AIDS o sintoma predominante pode ser febre e/ou cefaléia. Pode também ocorrer uma ampla variedade de sinais neurológicos, como convulsões, alterações comportamentais ou demência, às vezes, associados à hipertensão intracraniana.

Em uma série de casos estudados por Chuck *et al*., 76% dos pacientes apresentaram dor de cabeça e 65% apresentaram febre. Deste modo, qualquer paciente com AIDS e febre de origem indeterminada, demência progressiva ou confusão mental deve ser investigado quanto à presença de meningoencefalite criptocócica. A meningite critptocócica começa a incidir em pacientes com CD4 < 50 a 100 cels/mm^3. Nestes, à medida que ocorre a progressão da doença de base, torna-se difícil o tratamento e o controle da infecção criptocócica, e o que em geral ocorre são remissões seguidas de recaídas da doença.

Seqüelas Neurológicas

Após um episódio de meningite criptocócia, uma grande proporção de pacientes vai apresentar seqüelas defini-

tivas, tais como: paralisias de nervos cranianos, redução da acuidade visual e auditiva em diferentes graus e hidrocefalia. Pode ocorrer também perda severa da visão por invasão direta do nervo óptico pelo fungo ou relacionada à elevação da pressão intracraniana. Na era pré-AIDS, em uma casuística de 111 pacidentes com meningite criptocócica, a cura foi obtida em 62 e as taxas de seqüelas foram as seguintes: diminuição da capacidade mental, 31%; perda residual de visão: 8%; seqüelas motoras, 5% e paralisias de nervos cranianos em diferentes graus, 3%.

Hipertensão Intracraniana

Os níveis de pressão liquórica inicial são usualmente elevados nos pacientes com meningite criptocócica e usualmente variam de 190 a 310 mm H_2O. Esses achados são mais freqüentes em pacientes com AIDS, entre os quais mais de 60% apresentam pressão liquórica acima de 250 mm H_2O, e em 30% a pressão liquórica está acima de 350 mm H_2O. No entanto, estes níveis iniciais elevados de pressão muitas vezes não se associam a sinais e sintomas clínicos, portanto recomenda-se medir a pressão inicial em todos os pacientes e não somente naqueles com manifestações clínicas exuberantes. Como já mencionado anteriormente, níveis de pressão liquórica elevados, tanto no início como durante o tratamento, indicam prognóstico ruim da meningite criptocócica.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exame Micrológico Direto e Cultura

Vários espécimes clínicos, tais como líquor, escarro e raspados ou biópsias de pele, podem ser examinados diretamente ao microscópio após montagem com tinta nanquim ou com a nigrosina (Fig. 38.3 A). A levedura é usualmente esférica e mede cerca de 5 a 7 mm de diâmetro. Possui cápsula cuja espessura pode variar entre poucos micrômetros ou até exceder o diâmetro da própria célula. A positividade do exame da tinta da China é de 30 a 50% nos casos de meningite criptocócica. Em pacientes HIV negativos, a positividade da cultura pode chegar a 89%, e nos pacientes HIV positivos, as taxas de cultura de líquido cefalorraquidiano positivas para *Cryptococcus* podem chegar a 95 a 100% dos casos. Ao exame histopatológico, em colorações como HE, Grocott e PAS, a cápsula da levedura pode não ser evidenciada. Entretanto, ao corar-se o tecido ou mesmo esfregaços de espécimes clínicos por métodos como mucicarmim de Mayer ou Fontana-Masson, podemos ter uma demonstração adequada da cápsula de mucopolissacarídeos (Fig. 38.3 B). O exame positivo da tinta da China geralmente indica uma concentração de leveduras em torno de 10^3 UFC/mL. É possível o encontro de exames falso-positivos quando leucócitos, células teciduais ou glóbulos de mielina são confundidos com leveduras. A centrifugação do líquor até 500 rpm por dez minutos pode melhorar a sensibilidade deste teste. Embora o exame direto após coloração com a tinta da China seja excelente para propósitos diagnósticos, este exame não deve ser utilizado como controle de tratamento, e a persistência de positividade da tinta da China não se correlaciona diretamente com prognóstico ruim da meningite.

Na doença disseminada, o isolamento de fungos em outros sítios, tais como urina e sangue, varia entre 36 a 68% dos casos. O *C. neoformans* pode ser isolado em vários meios rotineiros de cultura de microbiologia e também para fungos, como ágar Sabouraud dextrose, ágar "corn meal", acrescido de cloranfenicol, e incubado na temperatura de 30º a 37°C (Fig. 38.3 C). Isolamentos a partir de secreções respiratórias sem a concomitância de quadro clínico e/ou radiológico podem representar colonização pulmonar. A cultura quantitativa do LCR não é realizada de modo rotineiro na prática clínica, porém, quando realizada, podem ser encontradas concentrações de leveduras entre 10^3 a 10^7 UFC/mL. Sempre que possível, a identificação de *Cryptococcus* deve ser comprovada por métodos bioquímicos e/ou pela pigmentação após semeadura em meios contendo ácido caféico, ágar níger etc. Alguns pacientes que receberam terapêutica antifúngica, a despeito da melhora clínica, podem apresentar, no final do tratamento, positividade no exame da tinta da China, com cepas não-viáveis na cultura. Embora esses *Cryptococcus* não sejam viáveis, sua presença representa um motivo importante de preocupação de, no futuro, ocorrer uma possível recaída de doença ativa.

Testes Sorológicos

Um recurso diagnóstico importante refere-se à determinação de títulos de antígenos criptocócicos no líquor pelo método de aglutinação de partícula de látex ou "teste do látex". Este exame apresenta uma sensibilidade em mais de 90% dos casos comprovados de meningite criptocócica em pacientes HIV positivos. A detecção de anticorpos na criptococose não é realizada rotineiramente em virtude da freqüência de pacientes com imunodepressão e também por ser o *Cryptococcus neoformans* um fungo pouco imunogênico. A pouca sensibilização do sistema imune deve-se aos mucopolissacarídeos da cápsula, que servem como disfarce imunológico ao fungo. Embora o teste do látex seja muito útil, é importante lembrar que também podem ocorrer tanto resultados falso-positivos como falso-negativos, ainda que em pequeno percentual. Os títulos de antígenos criptocócicos não são recomendados para o seguimento e decisões terapêuticas porque a cinética do clareamento do antígeno tanto no líquor como no sangue é imprevisível. Outro dado importante a ser lembrado é que o este antígeno não atravessa a barreira hematoliquórica, portanto os níveis séricos não influenciam nos níveis liquóricos. Sua positividade no sangue é mais detectada em pacientes com neurocriptococose do que sem a disseminação para o sistema nervoso central.

Os diversos testes comerciais disponíveis para o diagnóstico de criptococose invasiva apresentam sensibilidade e especificidade entre 93 a 100% no LCR e de 83 a 97% no sangue, respectivamente. Resultados de testes falso-negativos no LCR podem ocorrer, de forma pouco freqüente, em pacientes com meningite. Resultados falso-positivos podem ser encontrados em pacientes com infecção sistêmica por *Trichosporon.*

Alterações Liquóricas da Meningite Criptocócica

A resposta inflamatória frente ao *C. neoformans* induz ao aparecimento de leucócitos no líquor entre 50 a 500

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

células/mL. Embora as células mononucleares sejam predominantes, em 25% dos casos pode ocorrer aumento de neutrófilos, tanto no início como durante o curso da doença. A pleocitose é muito menor nos pacientes com AIDS, e, se a contagem de células for automatizada, tanto as leveduras como as células brancas serão incluídas, podendo ocorrer uma elevação falsa na contagem das células brancas.

As proteínas no líquor podem estar levemente aumentadas e estão relacionadas com a resposta inflamatória e a presença de anticorpos anticriptocócicos no líquor. Altos níveis de proteínas podem ser indicativos de bloqueio da circulação liquórica. A glicose no líquor está diminuída em pelo menos um quarto dos pacientes com meningite criptocócica, e a presença de hipoglicorraquia está relacionada com prognóstico ruim.

Tomografia Computadorizada de Crânio

Nos pacientes sem infecção pelo HIV19, os achados mais comuns da tomografia computadorizada de crânio (TCC) foram: normal, 50%; hidrocefalia, 25%; massas focais, únicas ou múltiplas, com ou sem realce, 15 a 25%. Nos pacientes com AIDS: normal, 50%; atrofia cortical difusa, 34%; massas focais, 11%; hidrocefalia, 9%.

Entre as indicações da TCC nos pacientes com meningite criptocócica, estas podem ser consideradas como importantes no manejo destes pacientes. A hidrocefalia pode requerer drenagem cirúrgica para alívio da pressão intracraniana, devendo ser diagnosticada e tratada precocemente. As lesões focais requerem o seguimento tomográfico para determinação de algum tipo de tratamento especial. Nos pacientes com AIDS, a TCC sempre se faz necessária, lembrando que tais pacientes podem apresentar outros tipos de doença oportunista do sistema nervoso central, tais como toxoplasmose cerebral, linfoma, entre outras.

FATORES PROGNÓSTICOS

Entre 15 e 30% dos pacientes HIV negativos e, aproximadamente, 50% dos pacientes com AIDS apresentam recaídas de meningite criptocócica. Nos pacientes sem AIDS, os fatores prognósticos pré-tratamento e que estão estatisticamente relacionados com prognóstico ruim são: doenças do sistema linforreticular, uso prolongado de corticóides, alteração do estado mental, pressão liquórica inicial elevada, níveis de glicorraquia persistentemente baixos durante o curso da terapêutica, contagem de leucócitos <20 cels/mm^3, tinta da China positiva, títulos de antígeno criptocócico elevados (> 1:32) e culturas positivas em outros sítios extraneurais. Já os fatores prognósticos pós-tratamento, tais como a duração do tempo de positividade da tinta da China e/ou alterações liquóricas, não estão relacionados com prognóstico pobre. Vários pacientes com resposta terapêutica satisfatória apresentaram alterações dos níveis de proteínas liquóricas por períodos de até cinco anos após o término do tratamento, e também foi encontrada presença de pleiocitose baixa (10 a 50 cels/mm^3) por mais de seis meses em pacientes com boa evolução clínica.

Os fatores prognósticos também estão estabelecidos para o paciente com AIDS e meningite criptocócica, tais como: uso endovenoso de drogas, idade > 30 anos, alteração do estado de consciência, pressão liquórica elevada (> 350 mm H_2O), altos títulos de antígeno criptocócico (> 1:32) e cultura de sangue e urina positivas. Por outro lado, o número de CD4 parece não estar relacionado com a evolução da doença; entretanto, a meningite criptocócia é rara em pacientes com mais de 50 células CD4/mm^3. Em conclusão, o estado imunológico do paciente parece ser o fator crucial para o desenvolvimento da doença.

TRATAMENTO

Como em outras micoses sistêmicas, nas últimas duas décadas foram observados importantes avanços terapêuticos em criptococose. Também, novas perspectivas são vislumbradas com o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas. Considera-se que o prognóstico do paciente depende do sítio da infecção, do estado do hospedeiro e de fatores do agente, como sua variedade (*neoformans* versus *gatti*), tamanho do inóculo e, possivelmente, sua virulência.

A meningite criptocócica foi uma doença fatal antes da introdução da anfotericina B, e a experiência terapêutica com esse agente reduziu sua mortalidade em torno de 30%. O arsenal terapêutico atualmente disponível para o tratamento da criptococose inclui a anfotericina B em soluções de desoxicolato ou lipídica, a 5-flucitosina e derivados triazólicos de primeira geração, como o fluconazol e o itraconazol. Os agentes terapêuticos disponíveis podem ser empregados isoladamente ou em combinação. A única associação terapêutica de eficácia comprovada por ensaio clínico randomizado é a da anfotericina B com 5-flucitosina, onde a redução da mortalidade foi de 41%. Apesar de a associação de anfotericina B + 5-flucitosina ter sido superior ao uso individual de anfotericina B, o tratamento da infecção criptocócica somente com a 5-flucitosina é considerado inaceitável. Outras combinações, como a de derivados triazólicos e 5-flucitosina ou de anfotericina B com derivados triazólicos, foram empregadas com embasamento em relato de casos, em estudos abertos de fase II, ou mesmo como terapêutica de resgate.

Tratamento da Criptococose no Paciente sem Co-infecção por HIV/AIDS

Infecção do Sistema Nervoso Central

O melhor esquema terapêutico de indução para esses pacientes é a associação de 0,7 a 1 mg/kg/dia de anfotericina B associados a 5-flucitosina na dose de 100 mg/kg/dia, durante duas semanas. Esta associação possivelmente sinérgica mostrou-se capaz de esterilizar o líquor de indivíduos com meningite sem HIV/AIDS. Infelizmente, a 5-flucitosina atualmente não é comercializada no Brasil, sendo difícil a sua utilização para a maioria dos pacientes. Na impossibilidade de associar-se a 5-flucitosina, deve-se empregar como indução a anfotericina B desoxicolato, 1 mg/kg/dia, ou soluções lipídicas de anfotericina B, na dose de 3 a 6 mg/kg/dia. Nos casos de uso exclusivo de anfotericina B, o tempo de indução necessário ao clareamento liquórico pode se prolongar por até seis ou dez semanas. Uma vez verificada a negativação do exame micológico e da cultura de amostras liquóricas, pode-se introduzir o fluconazol

como manutenção. Os pacientes imunocomprometidos requerem maior tempo de tratamento. Com base na experiência dos pacientes com AIDS e doença critptocócica, é razoável seguir a mesma recomendação para a terapia de indução, consolidação e supressão: anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) por duas semanas, seguida de oito a dez semanas de fluconazol (400 a 800 mg/dia,VO), seguida de esquema supressor com fluconazol (200 mg/dia VO) por seis a 12 meses.

A elevação da pressão intracraniana ocorre em 50% dos casos de meningite criptocócica, tanto nos pacientes com ou sem infecção pelo HIV. Os níveis acima de 200 mm H_2O são considerados elevados.

Nos pacientes com elevação da pressão intracraniana (> 250 mm H_2O) deverá ser realizada a punção do LCR para alívio dos sintomas ou colocação sistemas de drenagem ou derivação liquórica. Não há descrição de que o uso de esteróides ou de manitol melhore o quadro de hipertensão intracraniana (Tabela 38.2).

A ausência de detecção de antígenos capsulares de *C. neoformans* no líquor pelo teste de aglutinação de partículas de látex constitui um bom parâmetro para se encerrar o tratamento de manutenção.

Infecção Pulmonar e de Outros Sítios

Poucos estudos terapêuticos foram realizados para se analisar o melhor tratamento da infecção pulmonar e de outros sítios que não o SNC em pacientes não co-infectados pelo HIV/AIDS. Em princípio, nódulos pulmonares solitários e assintomáticos, em pacientes não-imunodeprimidos, podem ser acompanhados clínica e radiologicamente, sem tratamento com antifúngicos ou cirurgia. Todas as exceções, incluindo casos respiratórios sintomáticos, pacientes imunodeprimidos e portadores de infecções em outros locais, como sistema ósteo-articular, pele e a criptococcemia, requerem tratamento com antifúngicos sistêmicos. Após excluir-se a concomitância de infecção neurológica através da punção lombar, nos casos não-graves podem ser empregados o itraconazol, 200 a 400 mg diários por seis a 12 meses, ou o fluconazol, na dose de 200 a 400 mg diários pelo mesmo período. Formas graves podem exigir o emprego da anfotericina B. Em pacientes portadores de nódulos ou massas pulmonares, ou mesmo na existência de lesões ósteo-articulares, pode ser necessária a associação de tratamento cirúrgico, pela pouca penetração das drogas nas lesões criptocócicas. O tratamento precoce e apropriado das formas pulmonares e extrapulmonares sem envolvimento do SNC diminui a morbidade e previne a progressão da infecção para casos graves de acometimento do SNC.

Criptococose em Vigência de HIV/AIDS

Infecção do Sistema Nervoso Central

As medidas terapêuticas devem ter por objetivo erradicar o agente etiológico e diminuir a pressão intracraniana. Entretanto, a persistência de imunodepressão celular nesses pacientes torna a primeira etapa difícil de ser atingida, sendo necessários longos períodos de terapia de manutenção. Estudos clínicos demonstraram que a anfotericina B seguida de fluconazol era mais eficaz que essas mesmas drogas sob monoterapia. A associação da flucitosina com a anfotericina B ou com o fluconazol pode ser mais vantajosa do que as mesmas drogas isoladamente. As formulações lipídicas da anfotericina B podem ter vantagem por reduzir a toxicidade da formulação em desoxicolato. As doses empregadas de anfotericina B, flucitosina ou fluconazol são as mesmas descritas para uso em pacientes sem AIDS. A 5-flucitosina apresenta excelente penetração liquórica, em torno de 60 a 75% dos níveis plasmáticos. De acordo com o protocolo do IDSA-MSG, essa combinação deve ser considerada a melhor opção terapêutica para os períodos de indução e consolidação em pacientes tanto HIV positivos como HIV negativos. Os efeitos colaterais da flucitosina podem ser particularmente sérios no paciente HIV positivo (toxicidade medular, distúrbios gastrointestinais), fato que pode complicar o uso desta combinação no paciente com AIDS em fase avançada da doença. A terapêutica de manutenção é preferencialmente realizada

Tabela 38.2
Opções de Tratamento para Doença por *C. neoformans* em Pacientes HIV Negativos

Pulmonar
Leve a moderada ou culturas positivas de espécimes do sítio pulmonar
Fluconazol, 200 a 400 mg/dia por seis a 12 meses
Itraconazol 200 a 400 mg/dia por seis a 12 meses
Anfotericina B 0,5 a 1 mg/kg/dia, dose total de 1.000-2.000 g.
Formas severas e pacientes imunocomprometidos
Tratar como doença em SNC
Sistema nervoso central
Indução/consolidação:
Anfotericina B: 0,7 a 1 mg/kg/dia + 5-flucitosina (100 mg/kg/dia) por duas semanas; seguir com fluconazol 400 mg/dia por pelo menos dez semanas;
Anfotericina B: 0,7 a 1 mg/kg/dia mais 5-flucitosina (100 mg/kg/dia) por seis a dez semanas;
Anfotericina B: 0,7 a 1 mg/kg/dia por seis a dez semanas;
Anfotericina B: formulação lipídica, 3 a 6 mg/kg/dia por seis a dez semanas.
Opcional: continuar a terapia com fluconazol (200 mg/dia) por seis a 12 meses.

Adaptado de Saag, MS et al[43].

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

com fluconazol, 200 mg/dia. Essa medida é fundamental devido à elevada incidência de recaídas em indivíduos previamente responsivos à anfotericina B. Estudos clínicos randomizados demonstraram que a falta de tratamento de manutenção pode ocasionar recaídas em até 37% dos pacientes. Deve-se sempre empregar um potente esquema terapêutico HAART associado à terapêutica antifúngica para controlar a replicação do HIV, diminuindo-se os malefícios da imunodepressão sobre a evolução da infecção fúngica. Pacientes com boa resposta à terapêutica HAART, com carga viral indetectável, podem descontinuar a terapêutica de manutenção com fluconazol após 12 a 18 meses.

Criptococose Pulmonar

A criptococose pulmonar poderá ser tratada com fluconazol, 200 a 400 mg diários por toda a vida ou quando a terapêutica HAART tornar a carga viral indetectável. Uma alternativa ao fluconazol é o itraconazol, 400 mg diários. Por ser lipofílico, este triazólico de primeira geração atinge níveis tissulares elevados no parênquima pulmonar, na pele e no tecido celular subcutâneo, sendo, portanto, indicado para tratar outros sítios da doença fora do SNC. Em formas graves, como em outras micoses invasivas, deve-se preferir sempre um antifúngico de uso intravenoso, como a anfotericina B ou o fluconazol.

Alternativas Terapêuticas no Tratamento da Meningite Criptocócica

Anfotericina B intratecal: os níveis liquóricos da anfotericina B são baixos, e conseqüentemente a administração intraventricular desta droga foi tentada em casos graves de meningite criptocócica com resultados até satisfatórios. No entanto, tem sido descrito um grande número de efeitos colaterais, tais como o efeito irritativo da anfotericina B, que levam a cefaléia e vômitos, parestesias e até severa aracnoidite. Uma vez que faltam estudos comparativos e randomizados para este regime terapêutico, não existe uma recomendação específica para tal. Considerando-se o lançamento de novos antifúngicos com boa penetração liquórica, o uso intratecal de anfotericina B ficou muito restrito aos casos especialmente graves, onde ocorreram falhas com outros regimes terapêuticos.

Associações Lipídicas de Anfotericina B

Atualmente, estão comercializadas três preparações lipídicas de anfotericina B: anfotericina B dispersão coloidal (ABCD: Amphocil e Amphotec), anfotericina B complexo lipídico (ABLC; Abelcet) e anfotericina B lipossomal (L-AMB; Ambisome). Essas formulações, embora muito mais caras que a anfotericina B desoxicolato, apresentam menor toxicidade renal e podem ser administradas em doses mais elevadas do que a anfotericina B em sua formulação comum. Estudos experimentais utilizando as mesmas doses de 1 mg/kg/dia de anfotericina B desoxicolato e de anfotericina B em formulações lipídicas mostraram a superioridade da anfotericina B desoxicolato. Estudos clínicos comparativos entre as duas formulações da anfotericina B são ainda limitados. Um estudo utilizando anfotericina lipossomal (4 mg/kg/dia) *versus* anfotericina B desoxicolato (0,7 mg/kg/dia) mostrou resposta clínica semelhante em ambos os grupos. No entanto, o grupo tratado com a formulação lipossomal apresentou menos toxicidade renal e clareamento mais rápido do líquor. De acordo com as recomendações do IDSA-MSG, a anfotericina B lipossomal, na dose de 4 mg/kg/dia, tem sido considerada a melhor opção terapêutica entre esses agentes.

Itraconazol

Apesar de o itraconazol ter penetração baixa no líquor, a distribuição tissular deste agente e seu acúmulo nas células e nos tecidos do hospedeiro fazem desta droga uma opção terapêutica na criptococose do sistema nervoso central. Denning *et al.* apontaram uma taxa de cura de 65% na meningite criptocócica com o uso de itraconazol na dose de 200 mg duas vezes ao dia. É importante lembrar que a absorção do itraconazol é errática, de modo que sua concentração sérica pode ser muito variável. Uma nova formulação líquida para uso oral contendo ciclodextrina como veículo apresentou melhor absorção do itraconazol em 30%. Mais recentemente, foi lançada a formulação endovenosa, porém ainda não existem dados clínicos sobre o uso dessas formulações para a criptococose do sistema nervoso central. As soluções orais e intravenosas de itraconazol atualmente não estão disponíveis no Brasil.

Nos pacientes com AIDS, o itraconazol tem-se mostrado menos eficaz do que a anfotericina B + flucitosina na indução da terapêutica da meningite criptocócica. Os resultados do uso do itraconazol como terapêutica de manutenção nos pacientes com AIDS têm sido desencorajadores.

Outros Agentes

É possível que os derivados triazólicos de segunda geração, como o voriconazol e o posaconazol, venham a ser também empregados na terapêutica da criptococose. Entretanto, há necessidade de se avaliar a eficácia e a segurança dessas drogas nessa infecção através de ensaios clínicos. Já as drogas inibidoras da parede celular pertencentes à classe das equinocandinas, como a caspofungina e a micafungina, não atuam em *C. neoformans*. Os dados *in vitro* de posaconazol têm mostrado atividade efetiva contra o *C. neoformans*, sugerindo ser um agente promissor no tratamento da meningite criptocócica. O voriconazol é dotado de amplo espectro e potência antifúngica e boa penetração no SNC. Recentemente foram relatados resultados encorajadores quando este derivado foi utilizado como terapêutica de resgate.

SITUAÇÕES CLÍNICAS DE DIFÍCIL MANEJO

Hipertensão Intracraniana

A fisiopatologia da hipertensão intracraniana na meningite criptocócica envolve níveis variáveis de inflamação das meninges que interferem na reabsorção do líquido cefalorraquidiano. Quando a terapêutica é iniciada, ocorre um acúmulo de materiais osmóticos, tais como manitol e antígenos polissacarídeos, que podem ser liberados dentro do líquor devido à morte das leveduras. Nos pacientes

com grande quantidade de fungos no líquor, pode desenvolver-se a síndrome de hipertensão intracraniana, com pressão liquórica lombar > 350 mm H_2O e com TCC ou ressonância magnética normais. Tais achados estão associados com edema de papila, reflexos patológicos, alterações auditivas e visuais e demora no clareamento micológico do líquor. Outros achados mais sérios incluem perda súbita da visão e/ou da audição, neuropatias e morte súbita. Aproximadamente mais de 60% dos pacientes com AIDS e meningite criptocócica apresentam interrupção da passagem do líquor através das vilosidades da aracnóide e pressão liquórica maior que 250 mmH_2O.

Diversos procedimentos têm sido realizados no sentido de reduzir os níveis de pressão intracraniana e, conseqüentemente, das seqüelas deste problema. A punção lombar seriada tem sido indicada em todos os pacientes com pressão liquórica inicial maior que 250 mm H_2O. Este procedimento melhora a remoção de material fúngico polissacarídeo e também alivia a pressão liquórica. Alguns autores têm alertado para o risco de herniação com essa técnica. Pacientes que permanecem com pressão liquórica elevada após quatro a sete dias sob punção lombar seriada diária devem ser submetidos a colocação de drenos lombares ou derivação ventrículo-peritoneal. Estes pacientes podem morrer de herniação intracraniana se o problema não for apropriadamente tratado.

Outros medicamentos têm sido utilizados para o controle da hipertensão intracraniana, como a acetazolamida, o manitol ou corticoesteróides. Entretanto, não há evidências científicas que sustentem o uso dessas medicações. O uso de esteróides tem sido associado com piora da doença pela diminuição da resposta imune.

A colocação de derivações ventriculoperitoniais ou ventriculoatriais tem sido utilizada no tratamento da hidrocefalia. A colocação de derivações não aumenta o risco de disseminação da doença, e isto pode ser feito logo no início do tratamento ou em qualquer momento durante a terapêutica antifúngica, não existindo necessidade de negativação micológica para a colocação da derivação.

Abscesso Cerebral por *C. neoformans* ou Criptococoma

A presença de lesões focais ou múltiplas no parênquima cerebral pode ocorrer mesmo sem envolvimento das meninges. Os abscessos intracerebrais, também chamados de criptococomas, caracterizam-se por lesões com cápsula fibrosa e vários graus de reação inflamatória granulomatosa ou piogênica, podendo conter uma massa central de *Cryptococcus*. Tais lesões podem ser identificadas através da tomografia computadorizada cerebral ou da ressonância magnética, nos pacientes com AIDS em até 11% dos casos e em torno de 25% no hospedeiro normal. Outro tipo de lesão dessa categoria é o chamado pseudocisto de aspecto gelatinoso. Essas lesões caracterizam-se por coleções de fungos bem encapsulados e circundados por mínima ou nenhuma resposta inflamatória. Os exames radiológico e histopatológico mostram lesões com dilatação dos espaços perivasculares maiores que 3 mm. Na tomografia cerebral, observam-se lesões isodensas ou hipodensas que não captam contraste (Fig. 38.4).

Menos freqüentes são as lesões septadas dentro dos espaços intraventriculares e ao redor do plexo coróide. O tratamento dessas modalidades de lesões é o tratamento clínico. As recomendações do IDSA-MSG indicam a abordagem cirúrgica para lesões maiores que 3 cm. No entanto, esta conduta deve ser considerada no contexto dos dados clínicos e da evolução do paciente, uma vez que as lesões intraparenquimatosas podem persistir em exames de imagem, como a TCC e a ressonância, por mais de cinco anos em pacientes tratados com sucesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Alejo L. Soil as natural reservoir for human pathogenic fungi. Science 1956; 123:876-9.
2. Bennet JE, WE Dismukes RJ, Duma G, Medoff MA, Sande H, Gallis J, Leonard BT, Fields M, Bradshaw H, Haywood ZA, McGee TR, Cate CG, Cobbs JF, Warner and DW, Alling. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979; 301:126-31.
3. Boletim de DST e AIDS. Ministério da Saúde. Brasil. http://www.aids/gov.br/final/dados/aids. Dados revistos em 10/2/2002.
4. Calvo BM, Colombo AL, Fischman O, Santiago, Thompson L, Lazera M, Fukushima K, Nishimura K, Miyaji M, Moretti-Branchini ML. Antifungal susceptibility, varieties and electrophoretic karyotype of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from Brazil, Chile and Venezuela. J Clin Microbiol 2001; 39:2348-50.
5. Campbell CK, Payne AL, Teall AJ et al. Cryptococcal latex antigen test positive in patients with *Trichosporon beigelii* infection. Lancet 1985; ii:43-4.
6. Casadevall A. & Perfect JR. Human cryptococcosis. In*: Cryptococcus neoformans*. ed. ASM press. Washington DC 1998; 407-56.
7. Chuck SL, Sande MA. Infections with Cryptococcus neoformans in acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989; 321:794-9.
8. Cornell, SH and Jacoby CG. The varied computed tomographic appearance of intracranial cryptococcosis. Radiology 1982; 143:703-7.
9. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. N Engl J Med 1984; 320:492-7.
10. Correa, MPSC, Oliveira, EC, Duarte, RRBS, Pardal, PPO, Oliveira, FM, Sevdero LC. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. Ver Soc Bras Med Trop 1999; 32:505-8.
11. Correa, MPSC, Severo, LC, Oliveira, FM, Irion, K, Londero, AT. The spectrum of computadorized tomography findings in central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* in immunocompetent children. Rev Inst Med Trop S. Paulo 2002; 44: 283-7.
12. Currie BP, Casadevall A. Estimation of the prevalence of cryptococcus infection among HIV infected individulals in New York City. Clin Infect Dis 1994; 19:1029-33.
13. de Gans JP, Portegies G, Tiessens JK. Eeftinck Schattenkerk, C. J. van Boxtel, R. J. van Ketel, and J. Stam. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. AIDS 1992; 6:185-90.
14. Denning, DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR and Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. Arch Intern Med 1989; 149:2301-8.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

15. Diamond RD and Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis: a study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80:176-81.
16. Denton JF, Di Salvo AF. The prevalence of *Cryptococcus neoformans* in various natural habitats. Sabouraudia 1968; 6:217-21.
17. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9 year survey (1985-1993). Clin Infect Dis 1996; 23:82-90.
18. Emmons CW. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in pigeon habitats. Public Health Rep 1960; 75:362-4.
19. Eng RHK, Bishburg E, Smith SM. Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1996; 81:19-23.
20. Freeman, W. Torula infection of the central nervous system. J Psychol Neurol 1931; 43:2243-345.
21. Gallis HA, Drew RH and Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990; 12:308-29.
22. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R and Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000; 30:47-54.
23. Graybill JR and Sobel J. The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis – Reply. Clin Infect Dis 2000; 31:1310-11.
24. Kaplan MH, Roses PP, Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital. Clinical and pathological correlates in forty-six patients. Cancer 1977; 39:2265-74.
25. Kaufman L, Blumer S. Cryptococcosis: the awaking giant, abstr. 176-82. Proc. Forth International Conference on the Mycosis. PAHO Scientific publication no. 356, 1977.
26. Kazel TR. Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. Trends Microbiol 1995; 3:295-9.
27. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis, clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. Ann Intern Med 1981; 94:611-16.
28. Kovacs JA, Kovacs, J. A., A. A. Kovacs, P. M, W. C. Wright, G. V. J, C. U. Tuazon, E. P. Gelmann, H. C. Lane, R. Longfield, G. Overturb, A. M. Macher, A. S. Fauci, J. E. Parrillo, J. E. Bennett, and H. Masur. Kovacs AA, Pollis M et al. Cryptococcoosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 103:533-8.
29. Lazera MS et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* – incidence for a natural habit related to deacying wood in a pottery tree hollow. Med Mycol 1998; 36: 119-22.
30. Levin EA. Torula infection of the central nervous system. Arch Intern Med 1937; 59:667-84.
31. Littman ML. Cryptococcosis. Am J Med 1959; 27:976-98.
32. Littman ML, Borok R. Relation of the pigeon to crypto-coccosis: natural carrier state, heat resistance and survival of *Cryptococcus neoformans*. Mycopathol Mycol Appl 1968; 35:329-45.
33. Mathews VP, Alo PL, Glass JD, Kumar AJ and McArthur JC. AIDS-related CNS cryptococcosis: radiologic-pathologic correlation. AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13:1477-86.
34. Mitchell TG, Perfect JT. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 515-48.
35. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, Henderson H, Kauffman CA, Haas DW, Saccente M, Hamill RJ, Holloway MS, Warren RM and Dismukes WE. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001; 33:690-9.
36. Perfect JR and Wright KA. Amphotericin B lipid complex in the treatment of experimental cryptococcal meningitis and disseminated candidosis. J Antimicrob Chemother 1994; 33:73-81.
37. Pfaller MA, J. Zhang, S. A. Messer, M. E. Brandt, R. A. Hajjeh, C. J. Jessup, M. Tumberland, E. K. Mbidde, and M. A. Ghannoum. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 566 clinical isolates of Cryptococcus neoformans from the United States and Africa. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:169-71.
38. Polsky, B., M. R. Depman, J. W. M. Gold, J. H. Galicich, and D. Armstrong. Intraventricular therapy of cryptococcal meningitis via a subcutaneous reservoir. Am J Med 1986; 81:24-8.
39. Popovich, M. J., R. H. Arthur, and E. Helmer. CT of intracranial cryptococcosis. AJR Am J Roentgenol 1990; 154:603-6.
40. Rippon, J.W. Cryptococosis. in *Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic actinomycetes*. Third ed. Philadelphia. Ed. W.B.Saunders Co. 1988; 582-609.
41. Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infec Dis 1994; 18:369-80.
42. Rozenbaum R, Gonçalves AJ, Wanke B et al. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of cryptococcosis in Brazil. Mycopathologia 1992; 119:133-6.
43. Saag, MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, Fessel WJ, Moskovitz BL, Wiesinger B, Cosmatos D, Riser L, Thomas C, Hafner R and Dismukes WE. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28:291-6.
44. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA et. Practice guidelines for the management of Cryptococcal disease. Clin Infec Dis 2000; 30:710-8.
45. Saros GA, Parker JD, Doto IL and Tosh FE. Amphotericin B in cryptococcal meningitis. Long-term results of treatment. Ann Intern Med 1969; 71:1079-87.
46. Steele PE. Current concepts of fungal virulence. Adv Pathol Lab Med 1991; 4:107-19.
47. Taelman H, Clerinx J, Kagame A et al. Cryptococcsis, another growing burden in central Africa. Lancet 1991; 338:761.
48. White M, Cirrincione A, Bllevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplasic disease. J Infect Dis 1992; 165:960-3.
49. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Hollis RJ and Jones RN. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of Cryptococcus neoformans. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2883-6.
50. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, Milefchik EN, Leal MAE, Haubrich RH, Richie JA, Edwards JE, Jr. and Ghannoum MA. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: The role of antifungal susceptibility testing. Clin Infect Dis 1996; 22:322-8.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

39 Histoplasmose

Ricardo Negroni

INTRODUÇÃO

A histoplasmose clássica é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. O estágio miceliano deste microrganismo se encontra em terras ricas em substâncias orgânicas, de pH ácido, em climas úmidos temperados ou subtropicais. As fezes de aves, de várias espécies de pássaros pretos, incrementam a qualidade de esporos deste fungo na terra e podem ocasionar focos de microepidemias. A infecção no homem e em várias espécies animais, especialmente cachorros e roedores, se produz pela inalação dos esporos do estágio micelial. A evolução da infecção depende do número de microaleurisporos inalados e do estado imunológico do hóspede.

ETIOPATOGENIA

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* apresenta-se nos tecidos infectados com leveduras ovais de 3 a 5 μm de diâmetro com um só broto e com uma parede celular grossa, que não é tingida com os corantes de anilina, simulando uma cápsula. Esses elementos situam-se dentro de grandes macrófagos ou células gigantes, e raras vezes situam-se no interior de polimorfonucleares neutrófilos; nos doentes com imunocomprometimento grave, podem ser achados fora das células. Nas preparações tingidas com Giemsa ou Wrigth, estas leveduras apresentam uma massa cromática polar, intensamente azul e na forma de meia lua. No entanto, o resto do citoplasma é da cor celeste. Nos estendidos, *H. capsulatum* é Gram-positivo e nas preparações histopatológicas toma a cor vermelha com o PAS e se tinge da cor marrom escuro ou preto com a metenamina-prata de Grocott.

Em ágar-glicosado de Sabouraud, ágar-batata-glicosado e lactrimel de Borelli, incubados a 28ºC, desenvolve o estágio miceliano, que atinge a maturidade em três a quatro semanas, com colônias de algodão branco-cinza ou de cor canela. Mostra um micélio hialino, ramificado e septado, de 2 a 4 μm de diâmetro e as micronídias são piriformes e de paredes lisas, e medem 2 a 5 μm de diâmetro. Já as macronídias são esféricas, de parede celular grossa e tuberculada ou com apêndices digitiformes; seu diâmetro varia de 15 a 20 μm.

Este microrganismo produz por copulação heterotálica e em meios de cultivos pobres, como ágar-extrato de terra ou ágar-extrato de levedura sem glicose, cleistotécios esféricos, de 100 a 150 μm de diâmetro, com hifas peridiales frouxas e filamentos grossos e espiralados. Esses frutos contêm ascos globulosos com oito ascósporos elípticos. A fase sexuada denomina-se *Ajellomyces capsulatus* e pertence à família *Onygenaceae* da subdivisão *Ascomycotina*. Noventa por cento das cepas de *H. Capsuatum* isoladas de infecções humanas são de tipo sexual, razão pela qual é infreqüente isolar a fase sexuada deste agente no laboratório clínico.

Em meios de Francis (ágar-sangue-cisteína) ou em ágar-infusão de cérebro e coração com 5% de sangue de coelho, incubados a 37ºC, desenvolve-se a fase leveduriforme. As colônias são cremosas; pregadas e de consistência branda, mostrando microscopicamente leveduras pequenas com broto único.

Histoplasma capsulatum é geneticamente heterogêneo, têm-se determinadas seis classes principais de cepas; as isoladas de um determinado lugar apresentam idêntico ADN.

O estágio miceliano de *H. capsulatum* pode confundir-se com fungos dos gêneros *Chrysosporium*, *Sepedonium* e *Remispora*, mas nenhum deles é dimorfo. Além disso, pode ser identificado através de provas de exoantígeno e de identificação do ADN (Gen-Probe).

Na maioria das vezes, a infecção ocorre por inalação de micronídias da fase filamentosa, as que penetram em elementos leveduriformes brotantes. Estes últimos se re-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

produzem dentro das células, progridem por contigüidade no parênquima pulmonar, logo invadem os gânglios linfáticos, hilio-mediatinais e finalmente disseminam-se pelo torrente sangüíneo. Esta fungemia, habitualmente assintomática, permite que *H. capsulatum* se espalhe a todos os tecidos ricos em sistema monocítico-histocitário e as estruturas linfáticas aderidas do trato gastrintestinal. Nas fases iniciais da infecção, a resposta inflamatória não é característica, com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos nos primeiros dias, que depois são substituídos por linfócitos e macrófagos. Estes últimos são capazes de fagocitar as leveduras de *H. capsulatum*, mas, nesta fase, não podem lesar, permitindo assim seu desenvolvimento intracelular. Após a segunda ou terceira semana de produzida a infecção, alguns clones de linfócitos CD_4^+, de tipo Th1, sensibilizam-se e aumentam a produção de algumas citoquinas, com gama interferon, fator estimulante de colônias de macrófagos, os que adquirem a capacidade de lesar as leveduras de *H. capsulatum*. Origina-se, assim, uma resposta de tipo protetor, com formação de granulomas epitelióides com células gigantes, uma área de necrose caseosa e uma zona periférica de fibrose colágena, que tende a se calcificar. Ao mesmo tempo, produz-se o virada até a positividade da prova cutânea com histoplasmina. Depois de duas semanas, podem-se detectar anticorpos específicos no soro. Este tipo de resposta imunológica conduz à cura espontânea da infecção primária, com focos residuais fibrosos ou calcificados, situados nos pulmões, nos gânglios linfáticos e no baço, que podem conter leveduras vivas ou mortas de *H. capsulatum*. Neste estado, as pessoas são muito resistentes a novas infecções; só raras vezes estas ocorrem. Quando isto acontece, o período de incubação e o curso da infecção são mais breves.

Excepcionalmente, têm-se registrado primo-infecções cutâneas, com a formação de nódulos localizados no sítio de penetração, linfangite nodular e adenomegalias satélites (síndrome chacriforme). Este quadro tende à cura espontânea.

As pessoas que sofrem processos obstrutivos do pulmão apresentam infecções por *H. capsulatum* que não curam espontaneamente. Surgem focos de neumonite que se reativam em forma periódica, e com o tempo produz lesões do pulmão escavadas e crônicas.

As formas disseminadas progressivas de histoplasmose devem-se a falas da imunidade mediada por células. Naqueles casos em que não se conseguem antecedentes claros de imunodepressão, a resposta imune apresenta um predomínio de linfócitos Th2, que produzem um incremento de interleuquinas 4 e 10, assim como do fator de necrose tumoral alfa. Este tipo de reação produz granulomas laxos, com grande proliferação de macrófagos, sem tendência à focalização da infecção. Os pacientes geralmente apresentam reação cutânea negativa à histoplasmina, produzem alto título de anticorpos séricos específicos e os macrófagos são menos aptos para fagocitar e lesar leveduras. Quanto mais grave for a fala da imunidade mediada por células, maior será o número de órgãos afetados e o curso da doença será mais agudo.

EPIDEMIOLOGIA

As áreas endêmicas de histoplasmose encontram-se amplamente distribuídas no mundo. A maior parte situa-se ao longo dos grandes vales fluviais ou na proximidade dos lagos; a temperatura média anual oscila entre os 15 e os 20ºC e a pluviometria varia entre os 800 e os 1.200 mm anuais.

Como já foi assinado, existem focos com maior densidade de esporos que se chamam “pontos epidêmicos”. Estes podem-se situar tanto dentro como fora das zonas endêmicas.

Esta micose tem sido achada em mais de 60 países do mundo, com um marcado predomínio na América e na África. No continente americano, as áreas endêmicas de maior extensão situam-se ao longo dos vales dos rios Missisipi Missouri e Ohio, na América do Norte e os vales dos rios Orinoco, da Prata e a região da Serra do Mar na América do Sul. Têm-se diagnosticado casos autóctones na África, Austrália, Índia, meio e extremo Oriente. A incidência de histoplasmose na Europa é muito baixa, ainda têm-se relatado casos na Itália.

Nas regiões de alta endemicidade, mais de 80% da população, com idade superior a 20 anos, apresentam reações cutâneas de hipersensibilidade atrasada à histoplasmina positiva. Estas não representam, no entanto, a totalidade das infecções, uma vez que as pessoas que não sofrem novas infecções por *H. capsulatum* tendem a negativizar esta prova depois de dois a três anos. A prova cutânea de histoplasmina é a arma mais simples e eficaz para o reconhecimento retrospectivo de infecções assintomáticas ou subclínicas. Esta reação serve afinal para estabelecer a endemicidade de uma região. Outros procedimentos que podem ser utilizados para este último propósito são o diagnóstico de casos de infecção em animais domésticos ou silvestres, o registro de pacientes autóctones da zona e o isolamento de *H. capsulatum* de amostras do solo.

A maior parte das infecções é assintomática ou surta com quadros respiratórios leves e autolimitados, que deixam como única seqüela a hipersensibilidade à histoplasmina e focos de calcificação do pulmão, ganglionares e esplênicos. Este estado é denominado histoplasmose-infecção. As formas progressivas de histoplasmose, conhecidas como histoplasmose-doença, são muito menos freqüentes e podem corresponder a formas pulmonares crônicas ou processos disseminados. As primeiras podem ser observadas em homens maiores de 50 anos, de cor branca, com doença obstrutiva broncopulmonar crônica. As formas disseminadas se apresentam em pacientes com diversos graus de compromisso da imunidade mediada por células, os mais freqüentes são as infecções pelo vírus HIV ou os que recebem doses imunossupressoras de corticosteróides (doenças auto-imunes, receptores de transplantes de órgãos). As formas disseminadas progressivas também têm sido comprovadas num número reduzido de pessoas sem antecedentes claros de imunodepressão, mas com idades extremas, em menores de dois e maiores de 54 anos de idade; neste último caso, há grande predomínio no sexo masculino.

Em condições naturais, não existe a transmissão interhumana, nem dos animais ao homem. No entanto, têm-se relatado casos graves de histoplasmose disseminada em pessoas que receberam transplantes de órgãos, provenientes de pacientes que tinham infecções latentes por *H. capsulatum*.

O manuseio do estágio miceliano de *H. capsulatum* nos laboratórios de Micologia deve ser realizado em câmeras

de fluxo laminar e sob estritas condições de biossegurança. Isto porque o operador corre perigo pela inalação de micronídias.

Como medida preventiva, recomenda-se evitar a exposição desnecessária a fontes massivas de infecção (grutas habitadas por morcegos, limpeza de galinheiros, ingresso em lugares fechados com fezes de aves). Quando esta exposição não puder ser evitada, aconselha-se o uso de máscaras protetoras e molhar o solo com solução de formol a 3%. As pessoas em tratamento com corticóides, assim como indivíduos com compromisso da imunidade mediada por células, devem evitar os lugares anteriormente mencionados, bem como o trabalho nos laboratórios de Micologia.

Até agora não existem vacinas para uso humano, embora vários antígenos de *H. capsulatum* têm demonstrado ser eficientes na prevenção da histoplasmose murina, entre eles o antígeno H.

No Centro-oeste dos Estados Unidos, propôs-se o uso de itraconazol como profilaxia primária nos pacientes HIV positivos, com menos de 100 células CD2+/µl, devido a que os mesmos apresentam uma incidência de histoplasmose disseminada de 27%. Nas demais áreas endêmicas, considera-se que esta medida seja desnecessária, devido à menor incidência de micoses, o que eleva o custo da atenção dos pacientes e cria dificuldades por sua interação com outros medicamentos. O uso de profilaxia secundária para os pacientes HIV positivos com histoplasmose disseminada é amplamente aceito em todo o mundo.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Clínico

Primo-infecção Assintomática

Representa a maior parte das infecções primárias. Reconhece-se pela virada das provas cutâneas com histoplasmina de negativas a positivas. Raras vezes, detectam-se em exames de rotina focos de neumonites ou adenomegalias hiliares. Em um terço dos casos, após meses ou anos, formam-se nódulos calcificados nos pulmões, nos gânglios linfáticos ou no baço. Só um quinto dos infectados apresenta reações de fixação de complemento positivas, que perdem o título e se negativizam ao se curar espontaneamente da infecção.

Infecção Pulmonar Aguda

Corresponde à primo-infecção sintomática. Apresenta uma ampla categoria de manifestações clínicas, desde casos que simulam um catarro ou uma gripe até neumopatias agudas graves com insuficiência respiratória. A intensidade da sintomatologia relaciona-se com a quantidade de micronídias inaladas. A maior parte destes casos se produz no surto de brotos epidêmicos, pelo contato com fontes de infecção massiva (exploração de guano de morcegos ou de galinhas com fertilizantes, exploração de cavernas com morcegos, demolição de galinheiros velhos etc.). No México, muitas primo-infecções são fatais devido à restrição respiratória produzida pelas fibroses ou as calcificações geradas ao curar os focos de neumonites. A tosse é o sintoma mais freqüente; observam-se, na totalidade dos casos, febre com mais de uma semana de duração. Astenia, anorexia, dor torácica, cefaléia e mialgias completam o quadro clínico. Radiologicamente, podem-se apreciar infiltrados pulmonares difusos, uni ou bilaterais, habitualmente para-hiliares. Podem observar-se também nódulos, únicos ou múltiplos e disseminados em ambos pulmões, com aumento do tamanho dos gânglios hiliares ou mediastinais. A extensão até os gânglios mediastinais pode produzir tosse seca e persistente, assim como atelectasia por compressão do brônquio fonte do lóbulo meio. A invasão dos gânglios subcarínicos pode dar origem ao compromisso paricárdico.

Depois de duas ou três semanas do contato infectante, e como conseqüência da hipersensibilidade aos antígenos de *H. capsulatum*, podem ser produzidas manifestações de hiperergia, tais como eritema nodoso, conjuntivite flicte-nular, pleurisia serfibirinosa, derrame pericárdico de tipo citrino e flogoses articular em 5 a 6% das infecções. A pericardite pode ser de evolução mais crônica e, tal como acontece na tuberculose, ocasiona uma invalidez prolongada. Em oportunidades determina processos agudos e graves, como o tamponamento cardíaco, ou crônicos, como a pericardite constritiva.

Nesta forma clínica, produz-se a autolimitação e involução das lesões em um a três meses e deixa como seqüelas calcificações pulmonares e extrapulmonares. Durante sua evolução, *H. capsulatum* pode ser isolado do escarro e com menor freqüência de hemoculturas ou uroculturas. As reações sorológicas, particularmente as contra-imunoeletroforeses, atingem seu maior índice de positivização aos dois ou três meses e logo após se negativizam ou permanecem positivas com títulos muito baixos. As provas cutâneas com histoplasmina são positivas. Os exames de laboratório mostram aceleração da eritrosedimentação, leucocitose neutrófila e elevação dos níveis das enzimas hepáticas.

A convalescença pode durar várias semanas. Raras vezes, em pacientes imunocomprometidos graves, a primo-infecção sintomática não evolui e progride até dar origem a formas disseminadas agudas.

Histoplasmose Pulmonar Crônica

Esta forma clínica é idêntica à tuberculose avançada, fibrocaseosa, do adulto, e pode ser observada, principalmente, em pacientes do sexo masculino, com mais de 50 anos de idade e com antecedentes de DPOC. Quase a totalidade dos doentes exibe uma redução marcada do fluxo expiratório forçado no exame funcional respiratório. Seria ocasionada pela deficiente resposta do hóspede diante da primo-infecção pulmonar devido às alterações da arquitetura deste órgão.

Pode evoluir por brotos e suas principais manifestações são: tosse, expectoração mucopurulenta, raras vezes hemoptise, dor torácica, dispnéia de esforço, febrícula vespertina, astenia, anorexia e perda de peso. O exame físico apresenta alterações próprias do enfisema pulmonar.

Radiologicamente, comprovam-se infiltrados pulmonares biapicais, engrossamento de ambas camadas pleurais, cavidades uni ou bilaterais situadas nos vértices, retração dos lóbulos superiores, desvio da traquéia e nódulos pulmonares calcificados, situados habitualmente nos campos mé-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

dios. Em princípio, as lesões radiológicas consistem em nódulos ou infiltrados difusos não escavados situados em ambos os vértices. Logo aparecem cavidades de paredes finas. Estas lesões iniciais podem involuir sem tratamento em alguns casos. Pelo contrario, as grandes cavidades com paredes de uma espessura superior a 2 mm não remitem espontaneamente. Esta forma clínica evolui até a insuficiência respiratória ou a caquexia, é fatal em 80% dos casos e apresenta pouca tendência a disseminar-se fora do pulmão

O isolamento de *H. capsulatum* a partir do escarro ou das secreções bronquiais é difícil, as provas de imunodifusão no gel de ágar e fixação de complemento são habitualmente positivas e a intradermoreação com histoplasmina mostra resultados variáveis, de acordo com o estado geral do paciente.

Os exames complementares de laboratório costumam apresentar elevação da hemossedimentação, anemia microcítica hipocrómica e, em alguns casos, aumento dos níveis de fosfatase alcalina.

Histoplasmose Disseminada Aguda e Subaguda

Ocorre na primeira infância, em algumas zonas endêmicas, e em pacientes com compromisso grave da imunidade mediada por células, em especial aqueles que têm leucemias ou linfomas e, atualmente, os que têm AIDS.

Clinicamente, predominam as manifestações gerais de um processo infeccioso grave: febre elevada e prolongada, perda de peso, astenia, diarréia ou vômito, hepatoesplenomegalia, adenomegalias múltiplas, lesões cutâneas pápulo-ulceradas, ulcerações da mucosa bucofaríngea e pancitopenia. As lesões cutâneas são muito freqüentes na América Latina, são pápulas de 2 a 5 mm de diâmetro, vermelho violáceas, o vértice se ulcera e se cobre com uma crosta serohemática. Com menor freqüência, apresenta pápulo-vesículas cataporiformes ou pápulas moluscóides.

As radiografias de tórax podem mostrar uma intersticiopatia micronodular de vértices e bases, de aspecto semelhante à tuberculose miliar. A quinta parte destes pacientes apresenta uma meningoencefalite com LCR claro, que compromete os núcleos da base do encéfalo. Os doentes relatam cefaléia, confusão mental, vertigem, convulsões, paralisia do reto externo ou outro par craniano e uma síndrome meníngea incompleta. O LCR é cristal de rocha com hiperproteinorraquia, reação de globulinas positiva e pleocitose linfocitária muito discreta, menos de 50 células/mm^3. Raras vezes, pode-se isolar *H. capsulatum* deste material, mas as reações de fixação do complemento e imunodifusão dão, às vezes, resultados positivos.

A síndrome de coagulação intravascular disseminada é observada em crianças e em pacientes com AIDS. Este tipo de histoplasmose aguda apresenta um quadro clínico com fala multissistêmica, similar ao das septicemias bacterianas graves.

As endoscopias digestivas podem mostrar lesões ulcerosas das mucosas gástricas ou colônica. As localizações ósseas aparecem nas crianças e nos imunocomprometidos graves; produzem dor, impotência funcional, tumefação das partes moles suprajacentes e imagens osteolíticas, habitualmente situadas nas metáfises dos ossos longos.

A tomografia axial computadorizada (TAC) de abdome mostra hepatomegalia heterogênea, esplenomegalia homogênea e adenopatias abdominais ou retroperitoneais.

O agente etiológico é facilmente observado e cultivado nos materiais obtidos de variadas lesões ativas (biópsias cutâneas, mucosas, ganglionares, lavados broncoalveolares etc.). As hemoculturas e as mieloculturas permitem isolar *H. capsulatum* em mais de 70% dos casos associados à AIDS. O citodiagnóstico de Tzanck do material obtido por raspagem das lesões cutâneas ou mucosas permite observar o agente causal no exame microscópico direto. As reações sorológicas mostram um comportamento variado, às vezes com títulos muito elevados. Com freqüência, essas reações são negativas nos casos associados a linfomas, leucemias e AIDS. A intradermoreação com histoplasmina é sempre negativa.

A evolução espontânea destas formas clínicas é fatal na totalidade dos casos, num lapso de dois a seis meses.

Histoplasmose Disseminada Crônica

Era a forma clínica mais comum na América do Sul antes da pandemia da AIDS. Ocorre com maior freqüência em pessoas com mais de 50 anos, com um predomínio nato do sexo masculino, relação de 12:1 com respeito ao feminino. Os pacientes costumam mostrar deficiências imunológicas produzidas pela idade avançada, pelo alcoolismo crônico, pela diabetes, pelos tumores sólidos, pelas doses baixas mas prolongadas de corticosteróides e pelos linfomas crônicos.

Os achados clínicos mais importantes são astenia, perda de peso e presença de lesões cutâneas ou mucosas. Estas últimas ocorrem aproximadamente em 90% dos casos, são polimorfas, ulceradas ou úlcero-vegetantes e situam-se na língua, mucosa jugal, faringe, tabique nasal e laringe. A hepatoesplenomegalia é pouco chamativa ou está ausente, os pulmões mostram infiltrados intersticiais difusos e simétricos, com predomínio nos campos meios. A insuficiência supra-renal aparece em 10% dos casos que sofrem esta forma clínica, podem chegar a produzir um típico de Addison e a TAC exibe aumento ou destruição das glândulas.

As lesões mucosas se situam na boca e na faringe, mostrando um aspecto de úlceras pouco profundas, de bordas nítidas e fundo levemente mamelonado, cobertas por secreções esbranquiçadas. Com menor freqüência, tornam-se vegetantes ou mostram um aspeto de necrobioses esbranquiçada superficial que lembra ao líquen vermelho plano ou as leucopasias.

A língua está afetada em 10% dos pacientes, é muito característica a presença de uma úlcera fissurada meio lingual, situada na união dos terços anteriores com o terço posterior da língua. Também se observam úlceras sublinguais e nos bordes laterais. As lesões bucofaríngeas acompanham-se de dor, odinofagia, sailorréia, macroglossia e má estado dentário.

Aproximadamente, a metade dos pacientes exibe alterações laríngeas, situadas com maior freqüência na supraglotis. Produzem disfonia, disfagia, e, com menor freqüência, dispnéia obstrutiva. Podem referir também tosse e escarro mucopurulento. A laringoscopia mostra infiltra-

ção e edema do vestíbulo laríngeo, nódulos vermelhos sob uma base infiltrada e ulcerações de fundo granulomatoso com secreções branco-amareladas que as cobrem parcialmente. As lesões infraglóticas podem ser observadas por laringoscopia direta, são muito estenosantes e requerem com freqüência a realização de traqueostomia.

A destruição do subdorso nasal, com a presença de lesões granulomatosas ou ulceradas, é observada em 15% dos casos e pode-se confundir com a leismaniose tegumentária americana (espundia). As lesões cutâneas são menos freqüentes que as mucosas, aparecem em torno de 10% dos casos. Apresentam-se com úlceras de bordas nítidas profundas, com fundo granulomatoso; ulcerações fissuradas com abundante secreção purulenta (este tipo de lesões situa-se principalmente nos pés); úlceras chancriformes dos genitais e pápulas acneiformes, de vértice ulcerado, pustuloso ou crostroso, similares às observadas nas formas disseminadas agudas. Nos pacientes que recebem corticoterapia intensa, aparecem focos de celulites nodular com tendência à ulceração (lúpus eritematoso sistêmico e transplantados renais).

O compromisso do sistema nervoso central é pouco freqüente e seu quadro clínico não é característico. Produz uma meningioencefalite de evolução muito crônica e LCR cristal de rocha. Clinicamente, traduz-se nas alterações da conduta, cefaléia, convulsões e hidrocefalia interna. O LCR apresenta alterações similares às descritas a propósito da forma disseminada aguda. O elemento diagnóstico de maior importância é a positivização da prova de fixação de complemento com histoplasmina no LCR. Com menor freqüência, produz quadros de massa ocupante endocraniana com sinais de focalização. O compromisso do sistema nervoso central produzido pela histoplasmose disseminada crônica pode apresentar-se como um processo clinicamente puro ou acompanhado de outras localizações desta doença.

Têm-se comprovado casos de endocardite crônica, e aortite por *H. capsulatum*.

H. capsulatum pode ser isolado das lesões focais e, às vezes, da punção-aspiração da medula óssea, mas as hemoculturas e uroculturas são habitualmente negativas. As provas de fixação de complemento e imunodifusão em gel de ágar podem ser positivas, no entanto a prova cutânea com histoplasmina proporciona resultados variáveis e é, com freqüência, negativa nos casos mais graves.

Doença Mediada Imunologicamente

Compreende a histoplasmona, a fibrose mediastínica e a síndrome ocular possivelmente vinculada à histoplasmose.

Os histoplasmomas são lesões numurais dos pulmões, únicas ou múltiplas, de bordas bem definidas. São assintomáticos e só descobertos em estudos radiológicos ou tomográficos de cadastro. Crescem excentricamente em forma lenta e mostram calcificações com círculos concêntricos.

Em sujeitos com acentuada hipersensibilidade a antígenos de *H. capsulatum*, os focos de caseo e fibroses dos gânglios mediastínicos podem originar quadros graves. Os gânglios mais freqüentemente comprometidos são os paratraqueais direitos e os subcarinianos, isto explica a maior freqüência de atelectasias do lóbulo meio, com pressão das veias e artérias pulmonares, a aparição de síndrome da veia cava superior, a pericardite crônica, e a compressão extrínseca do esôfago. É comum observar nestes pacientes edema da parte superior do tórax (edema em esclavina) e circulação venosa colateral.

Uma forma de coriorretinite nas zonas endêmicas de histoplasmose tem sido vinculada a esta infecção. É mais comum em mulheres de cor branca, entre os 30 e os 50 anos de idade; a maioria apresenta antígenos de histocompatibilidade de tipo HLA-B7. As provas cutâneas com histoplasmina são fortemente positivas, mas não tem sido verificado *H. capsulatum* nos cortes histopatológicos nem cultivado a partir dos olhos enucleados dos pacientes. Supõe-se que esta infecção origina-se pelo depósito de antígenos, liberados desde os focos pulmonares ou ganglionares, nas coróides. Esta síndrome tem sido observada fora das áreas endêmicas de histoplasmose, o que faz suspeitar a existência de outras causas. A reação inflamatória inicial provoca focos hemorrágicos e desprendimento de retina. Mais tarde, gera cicatrizes amareladas de bordas nítidas e evidências de coroidite. Os pacientes referem diminuição da visão, escotomas permanentes e 50% dos casos não tratados chegam à cegueira. A aplicação de fotocoagulação por raios *laser* é útil no controle deste quadro clínico.

Diagnóstico de Laboratório

O diagnóstico pode ser feito pela observação e pelo isolamento de *H. capsulatum* nos materiais obtidos das lesões e pelo estudo da resposta imune específica.

As amostras clínicas utilizadas são as biópsias de diversos tecidos, pele, mucosas, gânglios linfáticos, pulmões. Estas amostras devem dividir-se em duas porções: uma é colocada em solução salina isotônica estéril e utilizada para o estudo microbiológico; e outra é colocada em solução de formaldeído a 10% e empregada para o exame histopatológico. Também são utilizados lavados broncoalveolares, amostras de escarro, aspirados de medula óssea e sangue venoso ou arterial para hemoculturas. Para estes últimos, deve-se utilizar uma técnica de lise-centrifugação, seja com a equipe comercial Isolator, seja através de um procedimento artesanal com saponina a 5% e polianetol sulfonato de sódio a 0,4%. As mieloculturas e hemo-culturas permitem o isolamento de *H. capsulatum* em mais de 65% dos casos disseminados graves.

O exame microscópico dos materiais não fixados em formol é feito através de estendidos tingidos com as técnicas de Giemsa ou Gram Weigert, que são examinados com mil aumentos. Os cortes histopatológicos são tingidos com PAS ou Grocott, já que nas preparações com hematoxilina-eosin é difícil de se observarem as leveduras de *H. capsulatum*.

As culturas são feitas no ágar-glicosado, ágar-mel de Sabouraud ou ágar-batata glicosado com o agregado de cloranfenicol-estreptomicina (100 µg/ml) e cocloheximida (300 µg/ml). Faz-se a incubação a 28ºC durante um mês.

Além disso, devem ser propagadas caixas de Petri com ágar infusão de cérebro e coração contendo 5% de sangue de coelho e antibiótico antibacterianos. Estas caixas incubam-se fechadas, a 35ºC durante duas a três semanas.

Para a inoculação de materiais clínicos, empregam-se quatro a seis ratos por amostra que são injetados pela via

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

intraperitoneal com 0,5 mL de uma suspensão homogênea do espécime em solução fisiológica estéril com antibióticos. Na quarta semana, os animais são sacrificados e se semeiam pedaços de fígado, baço e supra-renais em meios de cultura com antibióticos. A inoculação ao rato é a técnica mais sensível, até agora, para detectar a presença de *H. capsulatum* nas lesões. É usada só excepcionalmente, em especial para o diagnóstico das formas pulmonares crônicas em amostras de escarro.

As culturas da fase filamentosa só podem ser identificadas com certeza caso se consiga sua transformação à fase leveduriforme ou caso se demonstre sua ação patogênica através da inoculação por via intratesticular à cobaia ou ao hamster ou se se recorre à técnica de extração de exoan-tígenos proposta por Standard e Kaufman. O diagnóstico de gênero e espécie pela identificação do DNA permite o reconhecimento de *H. capsulatum* a partir de colônias com desenvolvimento mínimo. Para tal fim, têm-se materiais comerciais Gen-Probe. A biologia molecular não realiza ainda um papel destacado no diagnóstico da histoplasmose. Contudo, uma técnica de PCR resguardada, que tem sido ensaiada em modelos murinos, parece ser muito promissora em um futuro próximo.

A intradermoreção de histoplasmina diluída 1/100 produz, nas pessoas infectadas, a aparição de eritema e pápula maiores de 8 mm quando se lê a prova às 48 horas. Uma prova positiva significa infecção atual ou antiga. Só se pode suspeitar de infecção atual quando se comprova a virada da reação de negativo a positivo ou quando se trata de lactantes. Como assinalamos, pode ser negativa nos doentes graves e volta a dar resultados positivos quando o tratamento específico melhora. Produz reações cruzadas com a paracoccidioidina e a coccidioidina e sua principal utilidade é o reconhecimento retrospectivo das infecções assintomáticas.

As reações sorológicas atualmente empregadas para a demonstração de anticorpos específicos são a imunodifusão no gel de ágar, a contra-imunoeletroforese e a fixação de complemento. Os anticorpos, detectáveis por estas reações, só se fazem evidentes, habitualmente, nas formas progressivas da histoplasmose depois de três ou quatro semanas de iniciada a infecção.

A prova de imunodifusão em gel de ágar com histoplasmina apresenta as bandas M e H que são muito específicas e têm uma sensibilidade perto de 90%. Desta forma, pode-se fazer o diagnóstico indireto das histoplasmoses pulmonares crônicas e disseminadas. A contra-imunoeletroforeses é algo mais sensível que a anterior e igualmente específica. Obtém-se o reativo utilizado por infiltração do desenvolvimento do micélio de *H. capsulatum*, num meio sintético com asparagina e sais, depois de seis meses de incubação a 28ºC. Os principais componentes são as glico-proteínas M e H: a primeira tem um peso molecular de 150 kDa e 55% de carboidratos; a segunda tem 32% de carboidratos e seu peso molecular é de 120 kDa. Atualmente, usamos, com muitos bons resultados, um extrato aquoso da fase leveduriforme de *H. capsulatum*, que demonstrou maior sensibilidade que a histoplasmina e ótima especificidade. Este reativo é também útil para provas de fixação de complemento.

As provas de fixação de complemento se fazem com histoplasmina e um antígeno da fase leveduriforme. Ao empregar ambos os reativos, a sensibilidade desta reação aproxima-se a 100% e os anticorpos podem ser facilmente titulados, permitindo controlar a evolução da doença. Contudo, apresentam 25% de reações sorológicas cruzadas com a paracoccidioidina e a blastomicina. Os títulos superiores 1/16 são altamente sugestivos de histoplasmose ativa. Os títulos de anticorpos descem quando a micose melhora pelo tratamento específico e vão-se negativizar meses ou anos depois da cura clínica.

As provas sorológicas para mostrar anticorpos podem ser negativas em pacientes com imunodeficiências graves como os que padecem com AIDS, leucemia linfoblástica aguda, transplante de medula óssea. Nestes casos, é possível demonstrar a presença de um antígeno polissacarídeo termo-estável da parede celular de *H. capsulatum* em soro e urina, através de emprego do radioimunoensaio de fase sólida com anticorpos monoclonais. Esta técnica é particularmente útil quando repetida várias vezes e quando se utiliza urina concentrada. No entanto, sua realização exige alto custo e não há materiais comerciais para realizá-la. Este problema tem sido superado por uma técnica de ELISA dupla *sandwich*, que persegue o mesmo propósito e que se adapta mais facilmente à produção comercial. Sua sensibilidade é de 95%, mas a especificidade é pobre, apresenta reação cruzada com outros fungos dimorfos.

Tratamento

Várias drogas antifúngicas têm demonstrado boa atividade diante de *H. capsulatum*: anfotericina B, itraconazol, ketoconazol e, em menor proporção, fluconazol. Dos antifúngicos mais recentes, o acetato de caspofungina é pouco eficaz e o posaconazol e o voriconazol, dois traizólicos ainda em fase experimental, têm demonstrado ser muito ativos diante deste fungo dimorfo, tanto *in vivo* como *in vitro*. Ademais, certas drogas sem atividade antifúngica aumentam a eficácia dos compostos assinalados anteriormente, tal é o caso do gama interferon e da cloroquina. Ambos melhoram a capacidade fagocitária e lítica dos macrófagos.

As formas de primo-infecção respiratória sintomáticas são habitualmente autolimitadas e não requerem tratamentos específicos. Esses casos que evoluem com hipóxia (*distress* respiratório) devem ser tratados com corticosteróides em doses equivalentes a 60 a 80 mg/dia de prednisona. Durante o tratamento com corticos-teróides, o paciente requer a proteção com itraconazol em doses de 200 a 400 mg/dia. Os pacientes que apresentam sintomas depois de um mês de evolução são geralmente tratados com antifúngicos. Nos casos leves ou moderados, indica-se itraconazol, à razão de 200 mg/dia, numa só dose por via oral, após uma refeição, e durante três meses. Os casos mais graves são tratados inicialmente com anfotericina B intravenosa, à razão de 50 mg/dia ou 0,7 mg/kg/dia, durante duas semanas, seguido de itraconazol oral, em doses de 200 mg, durante três meses.

As reações de hipersensibilidade que acompanham a primo-infecção, tais como eritema nodoso, pleuresia, pericardite e artrite, melhoram com administração de aspirina e antiinflamatórios não esterídeos. Também nestes casos é necessária a proteção antifúngica.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

As formas pulmonares crônicas de histoplasmose progridem lentamente, e em anos determinam uma restrição respiratória grave e conduzem à caquexia. O tratamento antifúngico melhora as expectativas de vida, reduz os sintomas pulmonares e melhora o aspeto radiológico das lesões. Também torna negativos os cultivos das secreções bronquiais. Habitualmente, respondem bem a itroconazol, em doses diárias de 200 mg, durante seis a 12 meses. Só se emprega a anfotericina B nas primeiras semanas de tratamento nos casos mais graves; a dose diária é de 0,8 mg/kg. Nesta forma clínica, costuma-se observar recidivas depois de interrompido o tratamento e aconselha-se acompanhar o paciente por um longo período de tempo. A extirpação cirúrgica de cavidades não é habitualmente indicada.

As formas disseminadas de histoplasmose são usualmente fatais sem tratamento. A anfotericina B e o itraconazol são eficazes em mais de 90% dos casos.

Nas formas disseminadas crônicas, o tratamento de eleição é o itraconazol por via oral, em doses de 100 a 200 mg/dia, durante seis meses.

Nas formas subagudas associadas à AIDS ou a outras causas de imunodeficiências graves, também o itraconazol é útil, em doses de 400 mg/dia, em duas tomadas após as refeições, durante os primeiros três meses. Depois de feita a remissão clínica, completam-se mais três meses de tratamento com a metade da dose; nos casos associados à AIDS, indica-se profilaxia secundária com 100 mg/dia. Este tratamento só pode ser interrompido quando o doente realiza tratamento anti-retroviral de alta eficácia e apresenta duas determinações de carga viral com resultado não-detectável, acompanhadas de reconto de células CD4 superiores a 150 ou 200/µL.

A anfotericina B está indicada como primeira eleição nos doentes que padecem de tuberculose associada, pela necessidade de usar rifampicina; nos que apresentam diarréia ou vômitos ou os que recebem neutralizantes da acidez gástrica, bloqueadores de receptores H2, ciclosporina, fenitoína e terfenalina ou os que padecem de formas agudas de histoplasmose disseminada e se presume uma evolução fatal em curto prazo. A dose diária é de 0,7 a 0,8 mg/Kg de peso e a dose total não deve ser inferior a 35 mg/Kg de peso.

O tratamento da meningites por *H. capsulatum* não brinda resultados satisfatórios. O itraconzaol não é indicado habitualmente pela sua baixa concentração no líquido cefalorraquidiano e a anfotericina B intravenosa, em doses totais de 35 a 40 mg/Kg de peso, consegue a remissão clínica em torno de 75% dos pacientes. Contudo, as recorrências são freqüentes durante os primeiros anos posteriores ao tratamento. Por essa razão, indica-se fluconazol por via oral, à razão de 100 ou 200 mg/dia, com tratamento supressivo, durante um ano. Essa droga pode não ser eficaz em casos de resistência secundária de *H. capsulatum*, induzida pelo tratamento prolongado. A administração intratecal ou intraventricular de anfotericina B é perigosa e convém não indicá-la nesta micose. Em casos de extrema gravidade, esta droga deve ser administrada em doses de 0,1 a 0,5 mg diluídos em 5 mL de LCR com 20 mg de hidrocortisona três vezes por semana.

As lesões cerebrais produzidas por *H. capsulatum* costumam responder bem ao tratamento, com itraconazol como anfotericina B nas doses usuais para as formas disseminadas desta afecção.

Os pacientes com insuficiência supra-renal podem ser compensados com a administração diária de 30 mg de hidrocortisona por via oral.

O uso das fórmulas lipídicas da anfotericina B está restrito aos casos de intolerância à anfotericina B desoxicolato. A dose diária varia de 3 a 5 mg/kg de peso e seu elevado custo impede o uso mais freqüente.

Nos histoplasmomas pulmonares, devido a seu difícil diagnóstico diferencial com os tumores de pulmão, costuma-se indicar a ressecção cirúrgica. Alguns casos de granulomas mediastinais podem comprimir estruturas importantes ao produzir fístulas. Melhoram-se estes casos com administração de itraconazol 200 mg/dia, durante seis meses. Na fibrose mediatinal, pode ser necessária a cirurgia para desbridar e liberar estruturas comprimidas pela fibrose; todavia, deve-se ter ciência de que esta é uma cirurgia de alto risco, com uma taxa de mortalidade perto de 25%. Por isso mesmo, só será indicada em casos de risco de vida. Na síndrome ocular presumivelmente vinculada à histoplasmose, empregam-se corticosteróides e raios *laser*.

BIBLIOGRAFIA

1. Alsip S, Dismukes WE. Approach to the patient with suspected histoplasmosis. In: Remington JS, Swartz MN (eds). Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York, Mc Graw-Hill 1986; pp. 254-296.
2. Arechavala A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis asociadas al SIDA. Rev Inst Med Trop. São Paulo 1993; 35:163-169.
3. Bialek R, Fisher J, Feucht A, Najvar LKet al. Diagnosis and monotoring of murine histoplasmosis by a nested PCR assay. Journal of Clinical Microbiology 2001; 39(4):1506-1509.
4. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usufulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. Medical Mycology 2000; 38:77-80.
5. Buck BE, Malinin TI, Davis JH. Transmission of histoplasmosis by organ transplantation. New England Journal of Medicine 2001; 344(4):310.
6. Clemons KV, Lutz JE, Stevens DA. Efficacy of interferon gamma and amphotericin B for the treatment of systemic murine histoplasmosis. Microbes and Infection 2001; 3(1):3-10.
7. Deepe GS, Jr, Gibbons R. Protective efficacy of H antigen from Histoplasma capsulatum in a murine model of pulmonary histoplasmosis. Infection and Immunity 2001; 69(5):3128-3134.
8. Garringer TO, Wheat LJ, Brizendine EJ. Comparison of an established antibody sandwich method with an inhibition method of Histoplasma capsulatum antigen detection. Journal of Clinical Microbiology 2000; 38(8):2909-2913.
9. George RB, Penn RL. Histoplasmosis. In: Sarosi G, Davies S (ed). Fungal diseases of Lung, 2th edition. New York, Raven Press 1993; pp. 39-50.
10. Goodwin JE, Lloyd R, Des Prez R. Histoplasmosis in normal host. Medicine 1981; 60:231-266.
11. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez R. Disseminated histoplasmosis. Clinical and pathologic correlations. Medicine 1980; 59:1-33.
12. Graybill JR. Histoplasmosis. In: Jacob PH, Nall L (eds). Antifungal drug therapy. A complete guide for the practioner. New York, Marcel Dekker, Inc. 1990; pp. 207-216.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

13. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Lea & Febiger. Philadelphia 1992; pp. 464-513.
14. Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR et al. Transmission of Histoplasma capsulatum by organ transplantation. New England Journal of Medicine 2000; 343(16): 1163-1166.
15. Muniz M de, Pizzini CV, Peralta JM, Reiss E, Zancopé Olivera RM. Genetic diversity of Histoplasma capsulatum strains isolated from soil animals and clinical specimens in Rio de Janeiro State, Brazil, by a PCR-based random amplified polymorphic DNA assay. Journal of Clinical Microbiology 2001; 39(12):4487-4494.
16. Negroni R, Arechavala A, Robles A.M. Histoplasmosis diseminada crónica como afección oportunista. Med. Cutánea Ibero-Latino-Amer 1987; 15:377-383.
17. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Itraconazole in human histoplasmosis. Mycoses 1989; 32:123-130.
18. Negroni R, Taborda A, Robles AM, Arechavala A. Itraconazole in the treatment of histoplasmosis associated with AIDS. Mycoses 1992; 35:281-287.
19. Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. Rev Iberoamer Micol 2000; 17:159-167.
20. Negroni-Briz R. Histoplasmosis. In: Torres Rodriguez JM et al. Micología Médica. Masson, Barcelona 1993; pp. 247-256.
21. Perrota D, Abrantes R, Canteros C, Rodero L, Davel G. Molecular characterization of isolates of Histoplasma capsulatum var capsulatum by RAPD-PCR in Argentina. Revista Argentina de Microbiología 2001; 33(3):160-166.
22. Salfelder K. Histoplasmosis. in: Salfelder K (ed). Atlas of fungal pathology. Boston, Londres, Kluwer Academic Publisher; 1990.
23. Wheat JL, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of Histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. N Engl J Med 1986; 314:83-88.
24. Wheat JL, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Amer J Med 1985; 94:331-337.
25. Wheat JL. Histoplasma capsulatum. In: Yu V, Merigan TC, Barriere SL (eds). Antimicrobial therapy and vaccines. Baltimore, Williams & Wilkins 1999; 1109-1113.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Paracoccidioidomicose 40

Rinaldo Poncio Mendes

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é a principal micose sistêmica endêmica da América Latina, causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que acomete principalmente trabalhadores rurais do sexo masculino, em geral com mais de 30 anos de idade. Doença granulomatosa primária do homem, descrita por Adolpho Lutz em 1908, compromete com maior freqüência pulmões, sistema fagocítico mononuclear, pele, mucosa das vias aerodigestivas superioras, adrenais e tubo digestivo, motivo pelo qual suas principais manifestações clínicas se encontram relacionadas a esses órgãos.

O *P. brasiliensis* foi poucas vezes isolado do solo, e seu nicho ecológico ainda é desconhecido. Inalado pelo homem, leva à formação do complexo primário, de forma semelhante à da tuberculose, cuja evolução depende da interação entre hospedeiro, parasita e ambiente, sendo a infecção paracoccidióidica muito mais freqüente em indivíduos saudáveis que a PCM. O aparecimento da doença depende do estado imune do paciente no momento em que ocorre a infecção ou da reativação de focos quiescentes.

CLASSIFICAÇÃO

Já foram feitas muitas propostas de classificação das formas clínicas da PCM, o que demonstra que nenhuma delas foi aceita pelos diversos pesquisadores do tema. Essas classificações têm como base a topografia das lesões, a história natural da doença ou a apresentação clínica dos pacientes.

A Tabela 40.1 apresenta a interação entre o *P. brasiliensis* e o homem, que determina a existência de infecção ou de doença, assim como as formas clínicas da PCM.

Esta classificação baseia-se em critérios estabelecidos por um grupo de especialistas reunidos no III Congresso Internacional sobre Paracoccidioidomicose, realizado em Medellín (Colômbia), com algumas modificações baseadas no estudo das formas agudas ou subagudas, na introdução da forma regressiva, bem estabelecida em outras micoses sistêmicas e, por fim, na caracterização de gravidade.

A *forma regressiva* da PCM representa o tipo mais benigno da doença, em que o paciente apresenta apenas manifestações clínicas leves, em geral envolvendo os pulmões, e reação cutânea à paracoccidioidina. Nesses casos, a regressão clínica ocorre mesmo sem tratamento. Esta forma clínica tem sido poucas vezes diagnosticada, pois o desconhecimento do nicho ecológico do *P. brasiliensis* impede que se relacione um contato suspeito com manifestações clínicas autolimitadas, cuja etiologia acaba sendo creditada a outros agentes infecciosos.

As *formas aguda e crônica* constituem doença progressiva e se caracterizam pela presença de sinais e sintomas relacionados ao comprometimento de um ou mais órgãos. A caracterização dessas formas clínicas é feita em função da idade do paciente, da duração da doença, das manifestações clínicas, da presença de doenças associadas e fatores agravantes, da avaliação do estado geral e nutritivo, da radiografia simples de tórax, da resposta ao teste cutâneo com paracoccidioidina e dos níveis séricos de anticorpos anti-*P. brasiliensis*, determinados pela reação de imunodifusão dupla em gel de ágar (ID).

A *forma aguda ou subaguda* da PCM em geral compromete crianças, adolescentes e adultos jovens, motivo pelo qual é também denominada *forma juvenil*; ela apresenta história clínica de curta duração, com mediana de dois meses, e exibe manifestações clínicas compatíveis com o comprometimento do sistema fagocítico mononuclear, isto

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 40.1
Interação entre o *Paracoccidioides brasiliensis* e o homem. Formas Clínicas da Paracoccidioidomicose

- Infecção paracoccidióidica
  - Paracoccidioidomicose (doença)
    - Forma regressiva
    - Formas progressivas
      - Forma aguda ou subaguda (forma juvenil)
        - Com adenomegalia superficial (formas moderadas e graves)
        - Com comprometimento abdominal ou digestivo (formas graves)
        - Com comprometimento ósseo (formas graves)
        - Com outras manifestações clínicas (formas moderadas ou graves)
      - Forma crônica (tipo adulto)
        - Formas leves
        - Formas moderadas
        - Formas graves
    - Formas seqüelares

é, hipertrofia de linfonodos, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e, com menor freqüência, acometimento de medula óssea. Nesta forma clínica, o acometimento mucoso é pouco freqüente, ocorrendo em 17 a 20% dos casos, e o pulmonar é ainda menor, estando presente em 5 a 10% dos pacientes.

No entanto, o *P. brasiliensis* pode ser isolado do lavado brônquico de pacientes com a forma juvenil, que não apresentam comprometimento pulmonar demonstrável por manifestações clínicas ou radiológicas. Nestes casos, os pulmões se comportam apenas como porta de entrada.

De acordo com as manifestações predominantes, a forma aguda ou subaguda pode ser subdividida em quatro formas clínicas: a. com adenomegalia superficial, b. com comprometimento abdominal ou digestivo, c. com comprometimento ósseo e d. com outras manifestações clínicas (Tabela 40.1).

Por outro lado, não tem sido infreqüente encontrar pacientes com PCM, cuja expressão clínica se caracteriza como a da forma aguda ou subaguda, mas que se encontram na idade adulta. A forma clínica desses doentes deverá ser caracterizada como aguda ou subaguda, nestes casos também denominada *tipo juvenil* . Estudo recente demonstrou que pacientes com menos de 30 anos de idade e com PCM aguda ou subaguda apresentam maior incidência de lesões cutâneas, maior freqüência e intensidade de eosinofilia e níveis séricos mais elevados de anticorpos precipitantes, determinados pela reação de ID, que os doentes com mais de 29 anos. Essas diferenças permitem caracterizar a existência de um padrão clínico-laboratorial de forma aguda ou subaguda que se manifesta em crianças, adolescentes e adultos jovens e de outro, que se verifica no adulto.

Com a finalidade de se estabelecer a conduta terapêutica e de se avaliar o prognóstico, as formas agudas ou subagudas podem ser classificadas em moderadas e graves. Nas formas agudas ou subagudas, a possibilidade de um comprometimento leve nunca é considerado, pois a instalação rápida da doença e o intenso comprometimento do sistema fagocítico mononuclear sugerem grande depressão da resposta imune celular específica.

A Tabela 40.2 apresenta os achados clínicos e laboratoriais observados com freqüência nas apresentações moderadas e graves das formas agudas ou subagudas. Todos os achados relacionados na Tabela 40.2 devem estar presentes para que uma apresentação clínica possa ser caracterizada como moderada; ao contrário, a presença de apenas três das características listadas são suficientes para definir a forma grave.

A forma crônica da PCM em geral compromete adultos com mais de 30 anos de idade, que apresentam doença de longa duração, com freqüência acima de seis meses.

Tabela 40.2
Classificação das Formas Agudas ou Subagudas da Paracoccidioidomicose em Função da Gravidade

Achado	Gravidade	
	Moderado (Todos os Achados)	*Grave (Três ou Mais Achados)*
Tipo de adenomegalia	Inflamatório não supurativo	Tumoral ou supurativo
Hepatomegalia e/ou esplenomegalia	Ausente ou presente (leve)	Presente (intensa)
Comprometimento do estado geral e nutritivo	Ausente ou presente (leve)	Presente (intenso)
Acometimento de outros órgãos	Ausente	Presente
Reação intradérmica à paracoccidioidina	Positiva (> 5 mm)	Negativa (< 5 mm)
Níveis séricos de anticorpos, por imunodifusão	Baixos a moderados	Elevados

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O acometimento pulmonar é a regra, embora possa faltar em alguns casos, e o da mucosa das vias aerodigestivas superiores é muito freqüente. A adenomegalia também pode ser observada, mas não constitui achado dominante.

As formas crônicas são classificadas, segundo gravidade, em leves, moderadas e graves.

Os pacientes com a forma crônica leve apresentam bom estado geral e nutricional, com emagrecimento que não excede 5% de seu peso corpóreo normal. O acometimento pulmonar, muito freqüente nas formas crônicas, é leve ou pode mesmo estar ausente. O comprometimento tegumentar, especialmente das mucosas das vias aerodigestivas superiores, é discreto ou está ausente. A adenomegalia, quando presente, limita-se às cadeias do segmento cefálico, e é do tipo inflamatório não supurativo. Esses pacientes não exibem manifestações clínicas de comprometimento de outros órgãos, aparelhos e sistemas. Nesses pacientes, os níveis séricos de anticorpos anti-*P. brasiliensis* são baixos e a resposta à injeção intradérmica de paracoccidioidina é a de forte reator. Por fim, deve-se registrar que todos os critérios propostos têm que ser observados para que se caracterize a forma crônica como leve.

No outro extremo encontram-se os pacientes que apresentam as formas crônicas graves, com intenso comprometimento de seu estado geral e nutricional, com emagrecimento acima de 10% de seu peso corpóreo habitual. As manifestações respiratórias são intensas, e a radiografia de tórax revela extenso comprometimento pulmonar. A adenomegalia, quando presente, não se limita às cadeias cervicais e é do tipo tumoral ou supurativo. As lesões tegumentares em geral se encontram presentes e são graves. O comprometimento de outros órgãos, como por exemplo adrenais e sistema nervoso central, é observado com freqüência. Esses pacientes em geral apresentam níveis séricos elevados de anticorpos anti-*P. brasiliensis*, acompanhados de ausência de resposta à injeção intradérmica da paracoccidioidina. Por fim, deve-se registrar que o encontro de três dos critérios assinalados é suficiente para caracterizar um paciente como tendo a forma crônica grave de PCM.

As formas crônicas moderadas de PCM ocupam uma posição intermediária entre esses dois pólos. Os pacientes em geral apresentam um comprometimento moderado de seu estado geral e nutricional, com perda de 5 a 10% de seu peso corpóreo normal. Esses doentes em geral não apresentam manifestações clínicas de comprometimento de outros órgãos, aparelhos ou sistemas, tais como adrenais, sistema nervoso central, tubo digestivo e ossos. Os pacientes apresentam níveis séricos moderados de anticorpos específicos e resposta, também moderada, ao teste intradérmico com paracoccidioidina.

É muito heterogêneo o grupo de pacientes que apresentam essa forma clínica de PCM. Há doentes que mostram quase todos, mas não todos, os critérios para inclusão na forma leve. São pacientes com a forma moderada, porém muito próximos da leve, e por isso podem ser classificados como apresentando a forma "leve para moderada" da doença. Por outro lado, há pacientes que revelam apenas um ou dois dos critérios necessários para caracterizar-se a forma grave. Esses pacientes apresentam a forma moderada, mas se encontram muito próximos da forma grave, motivo pelo qual podem ser classificados como tendo a forma "moderada para grave" da doença. Por fim, existe um grupo de doentes cujos critérios de gravidade estão igualmente distantes das formas leves e graves, motivo pelo qual sua forma clínica deve ser caracterizada simplesmente como "moderada".

A Tabela 40.3 apresenta os critérios clínicos e laboratoriais que caracterizam as formas leves e graves da PCM crônica.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da PCM é feito pela demonstração do *P. brasiliensis* no material analisado. O microscópio óptico comum permite sua visualização, de tal forma que a morfologia e a reprodução em exogemulação múltipla, característica da forma parasitária do fungo, permitem sua identificação. No entanto, as formas pequenas do fungo podem ser confundidas com o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, ou mesmo com amostras pouco capsuladas de *Cryptococcus neoformans*, em especial em exames anatomopatológicos. Nesses casos, impõe-se o cultivo do material examinado, a inoculação em animais suscetíveis ou a reação de imunofluorescência, com soros hiperimunes marcados com fluoresceína.

A pesquisa do *P. brasiliensis* no escarro é mais difícil do que em raspado de lesões tegumentares e em secreções

Tabela 40.3
Classificação das Formas Crônicas da Paracoccidioidomicose em Função da Gravidade

Achado	*Gravidade*	
	Moderado (Todos os Achados)	*Grave (Três ou Mais Achados)*
Comprometimento pulmonar e/ou tegumentar	Ausente ou presente	Presente (intenso)
Tipo de adenomegalia	Inflamatório não supurativo	Tumoral ou supurativo
Comprometimento do estado geral e nutritivo	Ausente ou presente (leve)	Presente (intenso)
Acometimento de outros órgãos	Ausente	Presente (adrenais, sistema nervoso central, trato digestivo e ossos, entre outros)
Reação intradérmica à paracoccidioidina	Forte (> 10 mm)	Negativa (< 5 mm)
Níveis séricos de anticorpos, por imunodifusão	Baixos	Elevados

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ganglionares, onde é grande a quantidade de fungos. Essa pesquisa foi inicialmente feita por simples exame direto e a fresco, entre lâmina e lamínula. A seguir, sugeriu-se clarificar o escarro com soda ou potassa e, por fim, sua homogeneização. A taxa de positividade do exame em escarro homogeneizado é muito maior que a observada no exame micológico direto.

Na grande maioria dos casos, essas técnicas permitem a identificação do fungo no escarro. Preconiza-se a realização de exame micológico de escarro em três dias consecutivos, voltando-se a colher nova amostra somente quando a pesquisa resultou negativa.

Alguns serviços também utilizam a técnica da citoinclusão do escarro em parafina, corando-se os cortes pela hematoxilina-eosina (HE) e pela prata (Gomori-Grocott). Este método permite a conservação da lâmina por vários anos, a preservação dos blocos de parafina com o escarro incluído e o preparo de novos cortes, que poderão ser corados para a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes ou de células neoplásicas. Trata-se de técnica dispendiosa e demorada, que pode ser utilizada em casos selecionados. Deve-se registrar que a coloração pela prata facilita a visualização do fungo e constitui um auxílio valioso, principalmente quando não se dispõe de um micologista experiente.

A sensibilidade dos métodos de pesquisa do *P. brasiliensis* no escarro tende a ser um pouco menor em doentes que apresentam, à radiografia de tórax, comprometimento pulmonar do tipo intersticial puro, quando então se deve ampliar o número de amostras pesquisadas.

O cultivo do *P. brasiliensis* deve ser feito em um dos seguintes meios: Mycosel (BBL) ou Mycobiotic ágar (Difco), SAHBHI (Difco), ágar-Sabouraund e ágar-extrato de levedura. O escarro deve ser digerido com pancreatina ou N-acetil-L-cisteína para, a seguir, semeá-lo em meios apropriados e à temperatura ambiente. O *P. brasiliensis* apresenta crescimento lento, de forma que o resultado do cultivo é em geral avaliado cerca de quatro semanas após a semeadura do material clínico.

A transformação da fase filamentosa para a leveduriforme, que caracteriza a espécie, deve ser feita semeando-se o fungo em meio de Kelley com hemoglobina, mantendo-se o cultivo a 35 a 36ºC.

A pesquisa do fungo em fragmento de tecido é feita por exame anatomopatológico, em cortes corados por HE e Gomori-Grocott, como revelam as Figs. 40.1 e 43.2. Parte do material pode ser triturado em graal estéril, para exame entre lâmina e lamínula e cultivo.

O encontro de anticorpos séricos específicos tem valor apenas preditivo, pois vários antígenos são comuns ao *P. brasiliensis* e a outros fungos, e já foram detectadas reações cruzadas com outras micoses sistêmicas, em especial a histoplasmose clássica.

Vários testes sorológicos foram desenvolvidos para detecção de anticorpos anti-*P. brasiliensis*, tais como reação de fixação do complemento, reação de precipitação em tubos, reação de imunodifusão dupla em gel de ágar, contra-imunoeletroforese, reação de imunofluorescência indireta e métodos imunoenzimáticos.

A natureza do antígeno utilizado é muito importante na demonstração dos anticorpos séricos e no aumento da especificidade do método utilizado. Assim, a utilização da gp-43 proporciona grande especificidade à reação sorológica, por tratar-se de antígeno dominante do *P. brasiliensis*.

Uma comissão de especialistas padronizou um teste sorológico e um antígeno para utilização em todos os serviços. A reação padronizada foi a de imunodifusão dupla em gel de ágar, com a utilização de um exoantígeno rico em gp-43 obtido de amostra de *P. brasiliensis* com sete dias de cultivo, que apresenta grande especificidade e sensibilidade.

Além de permitir o diagnóstico presuntivo, a determinação dos níveis séricos de anticorpos é um dos parâmetros utilizados na avaliação da gravidade da doença. Os níveis séricos de anticorpos guardam relação direta com a gravidade da doença, sendo, portanto, mais elevados em pacientes mais graves. No entanto, em alguns casos graves, a pesquisa de anticorpos anti-*P. brasiliensis* resulta negativa. Admite-se, nesses casos, que um excesso de antígenos fúngicos consumiria os anticorpos produzidos pelo organismo e formariam imunocomplexos, fator determinante de intensa imunossupressão.

A curva sorológica também é importante referencial na avaliação da resposta ao tratamento instituído. Os níveis séricos de anticorpos diminuem à medida que o paciente apresenta melhora clínica, podendo negativar-se, como na imunodifusão dupla, ou se manterem positivos, com valores baixos, denominados cicatriciais, como na reação de fixação de complemento e na imunofluorescência indireta.

Exames Complementares

O exame citológico de escarro revela o predomínio de macrófagos alveolares e de neutrófilos, ambos observados em 100% das amostras: os neutrófilos foram as células inflamatórias observadas em maior intensidade. Esse predomínio neutrofílico simula processo bacteriano não-tuberculoso. Os linfócitos compareceram em menor quantidade, e os eosinófilos foram as células encontradas com menor freqüência e em pequeno número. As células epitelióides e as células gigantes foram observadas em 39% e 78% das amostras, respectivamente; as células gigantes se encontravam em maior intensidade que as epitelióides.

O exame citológico do lavado broncoalveolar revela predomínio de macrófagos, mas também apresenta um exsudato neutrofílico, com poucos linfócitos, células epitelióides e células gigantes.

O hemograma revela em geral anemia normocítica e normocrômica, sendo raro o achado de hemoglobina inferior a 8,0 g/dL ou de hematócrito abaixo de 30%. Os pacientes com forma crônica, nos quais se observa a quase totalidade dos casos de envolvimento pulmonar, apresentam leucometria em geral normal. Leucocitose discreta, com neutrofilia e desvio à esquerda, pode ser observada em pacientes com forma crônica grave. A eosinofilia é talvez a alteração hematológica mais característica da PCM, sendo muito mais freqüente na forma juvenil que na crônica e mais intensa em crianças de menor idade. A eosinofilia parece não depender da presença de parasitas intestinais. Em pacientes com a forma crônica, o número de linfócitos encontra-se no limite inferior da normalidade.

A velocidade de hemossedimentação está aumentada na quase totalidade dos casos, com predomínio de valores

bastante elevados, acima de 40 mm na primeira hora. Esse parâmetro normaliza-se gradativamente, acompanhando a melhora clínica, pelo que pode ser utilizado no controle do tratamento. Essa correlação só não é observada em doentes que recebem anfotericina B, uma vez que este antibiótico mantém a hemossedimentação elevada.

Os níveis séricos de mucoproteínas, α_1-glicoproteína ácida e proteína C reativa encontram-se elevados e normalizam-se com o tratamento, em geral antes mesmo que a velocidade de hemossedimentação.

A eletroforese de proteínas séricas revela diminuição dos níveis de albumina e elevação, muitas vezes intensa, dos níveis de g-globulina. Um aumento dos níveis de α_2-globulina pode ser observado com menor freqüência e intensidade. Estas alterações revertem-se com o tratamento.

TRATAMENTO

O tratamento da paracoccidioidomicose deve compreender medidas gerais e combate à tríade desnutrição-imunodepressão-infecção. Já está bem estabelecido que a desnutrição compromete a resposta imune, favorecendo a instalação de doenças infecciosas, inclusive as causadas por fungos.

Entre as medidas gerais encontram-se o repouso, o tratamento de doenças associadas, dentre as quais a verminose é a mais freqüente, e o controle das condições agravantes. A supressão da ingestão alcoólica e o controle do tabagismo, tão comuns entre os doentes com PCM, contribui muito para sua recuperação.

O comprometimento do estado nutricional dos doentes com PCM apresenta várias causas: alimentação deficiente, pela baixa renda da população acometida; anorexia, determinada pelo estado infeccioso; impossibilidade de ingestão de alimentos, por lesão da mucosa das vias digestivas superiores, em especial da cavidade oral, orofaringe e hipofaringe; comprometimento da absorção, que, em alguns casos, se apresenta com quadro clínico que caracteriza a síndrome de má absorção, em especial de gorduras. O tratamento da desnutrição é feito com dieta adequada, em geral hiperprotéica e hipercalórica, suplementação vitamínica e, quando indicada, nutrição parenteral.

O tratamento antifúngico da PCM deve envolver duas fases ou etapas: tratamento inicial ou de ataque e tratamento de consolidação ou suplementar. Essas duas etapas do tratamento diferem principalmente quanto às medidas gerais, ao maior rigor do controle clínico e laboratorial evolutivo na primeira fase, para análise de adesão, eficácia e toxicidade, e, por fim, quanto à periodicidade das avaliações.

Tratamento Inicial ou de Ataque

No tratamento inicial ou de ataque, podem ser utilizados sulfadiazina, associação sulfametoxazol-trimetoprim, anfotericina B, cetoconazol ou itraconazol.

Os *derivados sulfamídicos* foram introduzidos no tratamento da PCM em 1940, com a utilização da sulfapiridina, que trouxe a primeira perspectiva de recuperação dos doentes. A seguir, vários estudos focalizaram a ação antifúngica *in vitro* de diferentes derivados sulfamídicos e a resposta clínica a esses quimioterápicos. Os sulfamídicos são ativos quando administrados por via oral e bem tolerados, mas apresentam ação fungistática.

A sulfadiazina, único derivado sulfamídico comercializado atualmente no Brasil, apresenta excreção rápida e deve ser utilizada na dose diária de 100 mg/kg de peso corporal, divididos em quatro tomadas iguais, tanto para crianças quanto para adultos. A dose diária máxima, no entanto, é de 4,0 g. É importante registrar que os níveis séricos dos derivados sulfamídicos devem ser controlados, mantendo-se a concentração de sulfa livre entre 70 e 100 μg/mL.

A sulfadiazina é bem tolerada. Os efeitos colaterais, quando presentes, em geral se relacionam à hipersensibilidade à droga e, em alguns casos, à indução de litíase renal. No entanto, sua administração a cada seis horas reduz a adesão dos pacientes ao tratamento. Além disso, a utilização de sulfamídicos no tratamento da PCM proporcionou melhora ou cura clínica em apenas 69% dos casos, quando a avaliação foi feita por ocasião da alta hospitalar, e resultados ainda piores na reavaliação tardia. Assim, a sulfadiazina só deverá ser indicada em casos leves e para doentes que apresentem intolerância à anfotericina B e que não possam receber derivados azólicos.

A *associação* de um derivado sulfamídico com o trimetoprim revelou-se muito eficaz no tratamento inicial da PCM. As preparações mais utilizadas são as associações de sulfametoxazol e trimetoprim (400 mg – 80 mg), disponível para uso oral, intravenoso e intramuscular, denominada *cotrimoxazol* (480 mg) e de sulfadiazina e trimetoprim (410 mg – 90 mg), disponível apenas para uso oral e denominada *cotrimazina* (500 mg).

O cotrimoxazol (CMX) é utilizado na dose de 960 ou 1.440 mg a cada 12 horas, por via oral ou intravenosa, e a cotrimazina na dose de 500 mg a 1,0 g duas vezes ao dia. Quando necessário, doses mais elevadas podem ser indicadas. As crianças devem receber metade das doses indicadas para adultos.

Ao utilizar-se a via venosa, cada 5,0 mL de cotrimoxazol devem ser diluídos em 125 mL de soro glicosado a 5% e administrados, gota a gota, em 60 a 90 minutos. As infusões rápidas ou em *bolus* devem ser evitadas. Por outro lado, depois que o cotrimoxazol é diluído em soro glicosado, a solução não deve ser colocada em refrigerador e precisa ser utilizada em até seis horas. Em pacientes sob restrição hídrica, cada 5,0 mL da droga devem ser diluídos em 75 mL de solução glicosada a 5%. Nesta condição, a solução deve ser preparada imediatamente antes de sua administração, que deve ser feita em tempo não superior a duas horas.

Em pacientes com função renal comprometida, a dose de cotrimoxazol deve ser ajustada em função da depuração de creatinina endógena. Assim, a dose deve ser mantida quando o *clearance* estiver acima de 30 mL/min e reduzida à metade quando estiver entre 15 e 30 mL/min. Por fim, quando o *clearance* estiver abaixo de 15 mL/min, o cotrimoxazol deve ser contra-indicado.

A dosagem dos níveis séricos de sulfa livre também deve ser feita nesses doentes, ajustando-se as doses diárias de cotrimoxazol ou de cotrimazina para mantê-las entre 70 e 100 μg/mL.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A medicação é eficaz e apresenta tolerância razoável. Após administração oral, é freqüente a queixa de intolerância gástrica, que, em alguns casos, acaba exigindo a substituição da medicação. A hepatotoxicidade é observada com freqüência (74% dos pacientes), mas em geral é revelada apenas pelo discreto aumento dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase. No entanto, 2,5% dos pacientes apresentam icterícia e outras manifestações clínicas que caracterizam uma hepatite mais grave, acompanhada de intensa elevação dos níveis séricos dessas enzimas e das bilirrubinas, o que exige a imediata suspensão da medicação.

Além disso, 26% dos pacientes apresentam elevação discreta e transitória dos níveis séricos de uréia e creatinina, sem qualquer manifestação clínica associada.

Por outro lado, 7,5% dos pacientes apresentam discreta leucopenia. Plaquetopenia e anemia, embora raras, também têm sido relatadas. Assim, nos casos de depressão medular, caracterizada por trombocitopenia, leucopenia e anemia megaloblástica, deve-se administrar ácido folínico (Leucovorin®) na dose diária de 3,0 a 6,0 mg por via intramuscular, durante três dias ou até que se restaure a hematopoiese.

O cotrimoxazol está contra-indicado durante a gravidez de termo e o período de amamentação, pois passam a barreira placentária e alcançam elevados níveis plasmáticos fetais, levando à grave encefalopatia denominada *kernicterus*. Além disso, os derivados sulfamídicos são excretados pelo leite materno, alcançando níveis séricos suficientes para o desencadeamento do *kernicterus*.

O cotrimoxazol apresenta as vantagens de ser distribuído gratuitamente, no Brasil, pelos serviços oficiais de saúde e de ser disponível para uso oral, intravenoso e intramuscular.

A Fig. 40.3 demonstra a regressão das lesões radiológicas pulmonares após tratamento com cotrimoxazol.

A *anfotericina B* (AMB) é um antibiótico poliênico que altera a permeabilidade da membrana citoplasmática do fungo, determinando um aumento do influxo de prótons, acompanhado do efluxo de potássio.

A utilização de AMB na PCM teve início em 1958, com o tratamento de quatro doentes que apresentavam resistência a derivados sulfamídicos. Um ano depois, dois trabalhos com casuísticas maiores e acompanhamento dos doentes por tempo mais prolongado somaram-se a esse estudo pioneiro para constituir, em seu conjunto, a primeira experiência no tratamento da PCM com a anfotericina B.

As amostras do *P. brasilensis* têm conservado a sensibilidade à AMB ao longo dos anos. A obtenção de níveis fungistáticos é lenta, pois a anfotericina B deve ser administrada em doses crescentes. Sua eliminação ocorre em especial por conversão metabólica e pela bile, e sua vida média é de alguns dias. A anfotericina B não é dialisável, e sua concentração liquórica é muito baixa após administração venosa. A farmacocinética desse antibiótico não se altera em doentes anúricos ou nefrectomizados.

Trata-se de antibiótico muito pouco solúvel, que se precipita quando em contato com soro fisiológico. Assim, a anfotericina B deve ser administrada por via venosa, suspensa em 500 mL de soro glicosado a 5% e protegida da luz, que a decompõe após seis horas de exposição.

O tratamento deve ser iniciado com doses crescentes a partir de 5,0 mg, aumentando-se 10,0 mg a cada nova administração, até se alcançar 1,0 mg/kg de peso corporal, tomando-se o cuidado de não ultrapassar 50,0 mg para adultos e 25,0 mg para crianças, em cada administração.

As administrações devem ser feitas em dias alternados, pois os níveis séricos obtidos 48 horas após a infusão de 1,2 mg/kg de peso corporal são bastante superiores à concentração inibitória mínima da anfotericina B sobre o *P. brasiliensis*. O tempo de infusão não deve ser inferior a seis horas, pois a anfotericina B deve ser administrada lentamente.

Os efeitos colaterais imediatos da anfotericina B caracterizam-se por febre, mal-estar generalizado, calafrios de grande intensidade e duração, taquicardia, taquipnéia e hipertensão arterial, causados pela liberação da prostaglandina E_2. Pode-se evitar ou minimizar esses efeitos colaterais pela administração de 5,0 mL de dipirona por via venosa, ligada em "Y" ao equipo que infunde a anfotericina B. Quando esses efeitos se manifestam na vigência da administração de dipirona, diminui-se ou mesmo se suprime temporariamente o gotejamento do antibiótico, aumentando-se o da dipirona. Cessada a reação, retomam-se as velocidades iniciais de infusão. Com o transcorrer do tratamento, os efeitos indesejáveis descritos tendem a desaparecer.

A administração de 500 mg de ácido acetilsalicílico, por via oral, duas horas e, a seguir, 30 minutos antes de se iniciar a infusão de anfotericina B também ajuda a combater os efeitos colaterais imediatos deste antibiótico, por inibição da síntese de prostaglandina E_2, de maneira semelhante à observada com o ibuprofen.

A flebite é observada com bastante freqüência e deve ser tratada com colocação de bolsa de água quente e uso tópico de antiinflamatórios. Ela é, por vezes, tão intensa que se torna difícil puncionar a veia para novas infusões do antibiótico ou para colheita de sangue destinado à realização de exames complementares.

Devem ser tomados cuidados especiais com a função renal, pois a anfotericina B é muito nefrotóxica. Esse efeito colateral determina a diminuição do ritmo de filtração glomerular, hipocalemia, hipomagnesemia, acidose tubular renal e nefrocalcidose. Há sugestões de que a anfotericina B interfere na retroalimentação tubuloglomerular. Este é o mecanismo pelo qual o aumento da demanda de íons cloro à mácula densa do túbulo distal determina um rápido declínio no ritmo de filtração glomerular, provavelmente devido a um aumento da resistência vascular da arteríola aferente. A retroalimentação tubuloglomerular é potencializada pela privação de sódio e suprimida pela sobrecarga sódica prévia. Essas observações foram confirmadas pela recuperação ou preservação da função renal de doentes que recebiam anfotericina B após administração de sobrecarga sódica.

Em doentes que recebem anfotericina B, o nível sérico de creatinina e a depuração de cretinina endógena devem ser determinados uma vez por semana. Embora as doses propostas, administradas em dias alternados, sejam bem menos nefrotóxicas que esquemas de administração diária, o comprometimento da função renal é praticamente uma regra. Nesses casos, a dose de anfotericina B deve ser diminuída em função da depuração de creatini-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

na endógena, pois este procedimento preserva a função renal mantendo a eficácia do tratamento. A seguir, foi proposto o cálculo do fator de correção (f), constante na Tabela 40.4, que deve multiplicar a dose com que se observou nefrotoxicidade (D), em função da depuração de cretinina endógena. Assim, se um doente que recebia 50 mg de anfotericina B tem sua depuração de creatinina reduzida para 76 mL/min, a dose do antibiótico deve ser corrigida (D_c) para 40 mg, que corresponde à dose de 50 mg multiplicada por 0,80, fator de correção para valores de depuração de creatinina entre 75 e 79 mL/min. Assim, a fórmula D_c = f.D permite a correção da dose de anfotericina B a ser administrada em função dos valores de depuração da creatinina endógena.

Acreditava-se que na maioria dos casos a função renal retornava praticamente ao normal algumas semanas ou meses após a interrupção do tratamento. Estudo posterior demonstrou, entre doentes com PCM tratados com anfotericina B, uma incidência de hipertensão arterial três vezes superior que a da população da mesma região. A avaliação da função renal desses doentes foi feita pela dosagem do nível sérico de creatinina endógena, pela depuração de creatinina endógena e pela avaliação da vida média do EDTA Cr e do ritmo de filtração glomerular por ele determinado. Os resultados revelaram que, entre os doentes tratados com anfotericina B, com os cuidados acima referidos, mas sem a correção da dose pela depuração de creatinina, era muito elevada a freqüência de comprometimento da função renal. Por outro lado, entre os doentes que receberam anfotericina B com os cuidados já citados e correção da dose pela depuração de creatinina, a freqüência de hipertensão arterial não diferia da observada na população da mesma região.

Tabela 40.4
Valores do Fator de Correção da Dose de Anfotericina B em Função da Depuração da Creatinina Endógena

Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)	*Fator de Correção (f)*
20-24	0,30
25-29	0,35
30-35	0,40
36-40	0,45
41-46	0,50
47-52	0,55
53-57	0,60
58-63	0,65
64-68	0,70
69-74	0,75
75-79	0,80
80-85	0,85
86-90	0,90
91-96	0,95
> 97	1,00

A AMB pode causar hipocalemia pela nefrotoxicidade que determina e como conseqüência de seu mecanismo de ação, isto é, o efluxo de potássio das células do hospedeiro, a que se segue sua excreção. Os cuidados com a hipocalemia se iniciam com a administração profilática de 500 mL de suco de laranja com duas ampolas de cloreto de potássio a 19,1%, que devem ser tomados diariamente. Se mesmo assim persistir a hipocalemia, deve-se proceder à reposição do potássio pela administração de cloreto de potássio por via oral ou intravenosa.

As alterações eletrocardiográficas observadas em doentes com PCM, durante a administração de anfotericina B, revelam estimulação do nó sinusal, aumento da freqüência cardíaca, diminuição da velocidade de condução aurículo-ventricular e incremento do automatismo auricular e ventricular, que acarreta o aparecimento de extra-sístoles, principalmente em pacientes com idade superior a 45 anos. No entanto, o efeito mais importante se relaciona à repolarização ventricular. A onda T pode tornar-se simétrica, de baixa voltagem, isoelétrica ou mesmo negativa. Observa-se aparecimento ou aumento da amplitude da onda U, que pode chegar a fundir-se com a onda T. Essas alterações assemelham-se às observadas em distúrbios metabólicos ou eletrolíticos, como por exemplo a hipocalemia, embora os níveis séricos de cálcio, sódio, potássio e fosfatase alcalina, avaliados em muitos casos, estivessem normais. Considerando-se que muitos pacientes também apresentam hipocalemia induzida pela anfotericina B, esses efeitos podem se somar. Deve-se registrar, no entanto, que essas alterações são transitórias, desaparecendo com a suspensão da medicação.

Além das alterações eletrocardiográficas, foi observado aumento de área cardíaca em alguns doentes que recebiam anfotericina B e corticosteróides.

O hematócrito pode diminuir devido à queda na produção de eritrócitos induzida pela anfotericina B, o que exige o controle periódico desta variável.

Outros efeitos colaterais da anfotericina B podem ser observados, com freqüência muito baixa. Hipomagnesemia, disfunção hepática, trombocitopenia e arterioloconstrição periférica encontram-se entre eles. A última é muito grave e exige cuidadosa avaliação na indicação desse antibiótico para doentes muito idosos ou com comprometimento arterial periférico.

A anfotericina B pode ser administrada em grávidas, pois, apesar de atravessar a barreira placentária, não é teratogênica. A concentração sérica do cordão umbilical corresponde a cerca de um terço do nível sérico materno. Observa-se uma intensificação da anemia habitual da gravidez, o que por vezes leva à indicação de transfusão sangüínea. Apesar de até o presente momento ser pequeno o número de grávidas que receberam anfotericina B, a indicação desse antibiótico não é motivo para interrupção da gravidez. Ao contrário, a anfotericina B está indicada no tratamento de grávidas com PCM.

A dose total de uma série de anfotericina B não deve ultrapassar 30 mg/kg de peso corporal. Embora muitos doentes recebam essa dose, casos mais leves respondem a doses menores, enquanto alguns pacientes graves podem requerer doses mais elevadas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os corticosteróides devem ser administrados apenas em casos selecionados, na tentativa de evitar as complicações que a cicatrização pode causar, como por exemplo em doente com comprometimento articular, que pode apresentar restrição de movimentos em função de seqüelas fibróticas. Nestes casos, utiliza-se a prednisona na dose diária de 20 mg, administrados por via oral, em uma única tomada.

A anfotericina B não alcança níveis liquóricos adequados quando administrada pior via venosa. Assim, no tratamento de alguns pacientes com neuro-PCM, deve-se considerar a associação da administração venosa com a intratecal, dando-se preferência à via intra-raquidiana lombar. Também por esta via as doses administradas devem ser crescentes. Inicia-se com 0,1 mg, procedendo-se ao aumento progressivo de 0,1 mg a cada administração, até atingir a dose máxima de 1,0 mg por aplicação. A administração intratecal de anfotericina B deve ser feita inicialmente três vezes por semana. Observada a melhora do quadro, deve-se reduzir para duas administrações por semana e, a seguir, para apenas uma aplicação semanal. A anfotericina B deve ser administrada juntamente com 25 a 30 mg de hidrocortisona ou doses equivalentes de dexametasona para evitar, ou pelo menos diminuir, os efeitos irritativos locais e aracnoidite. Radiculite transitória, cefaléia, náuseas, vômitos, dor abdominal, parestesias, paralisias, meningite química e bacteriana, dificuldade de micção, enfraquecimento da visão, mielopatia transversa, delírio e alterações eletroencefalográficas já foram relatados após uso intratecal de anfotericina B.

Esses efeitos colaterais são dependentes da dose e desaparecem com a interrupção do tratamento. A reintrodução da medicação, em doses menores e com aumento progressivo mais lento, pode ser bem tolerada pelo doente.

Tendo em vista a grande eficácia, porém não menor toxidade da anfotericina B, foram realizadas pesquisas no sentido de obter-se um derivado que fosse menos tóxico, mas igualmente eficaz. A incorporação da anfotericina B aos lipossomas, que são vesículas de fosfolipídios, aumenta em cerca de 15 vezes a ligação desse antibiótico ao ergosterol. A maior interação entre anfotericina B e ergosterol permite que se diminua a dose utilizada sem que haja perda de eficácia. Por outro lado, a menor ligação entre anfotericina B e colesterol faz com que seja menor a toxicidade e maior o índice terapêutico dessa formulação.

A anfotericina B é a droga mais eficaz de que se dispõe para o tratamento da PCM. Pode ser indicada em todas as formas da doença, em especial nos casos graves e nos resistentes a outras drogas. A avaliação de doentes tratados com anfotericina B e seguidos por períodos diversos, de até 14 anos em muitos casos, revelou resultados plenamente satisfatórios em 54% dos casos. Nos raros casos de pacientes que não respondem ao tratamento pela anfotericina B, persiste a dúvida se a causa do insucesso se deve à resistência primária ou secundária do *P. brasiliensis* ao antibiótico, ao intenso comprometimento imunológico do doente ou a um defeito imunogenético.

No entanto, a utilização da anfotericina B deve ser feita com cautela, acompanhada de cuidadosa avaliação clínica e laboratorial. Os níveis séricos de sódio, potássio e creatinina e a depuração da creatinina endógena devem ser avaliados uma vez por semana, enquanto hemograma e eletrocardiograma podem ser feitos a intervalos maiores.

A Fig. 40.4 mostra a acentuada regressão das lesões pulmonares após tratamento inicial com anfotericina B e de consolidação com derivado sulfamídico.

Os *derivados azólicos* apresentam atividade antifúgica de amplo espectro, que inclui o *P. brasiliensis*.

Vários derivados azólicos revelaram atividade contra o *P. brasiliensis*. Entre os imidazólicos, o miconazol, que nunca foi comercializado no Brasil, e o cetoconazol mostraram boa atividade tanto *in vitro* como no uso clínico. Entre os triazólicos, o itraconazol é mais eficaz que o fluconazol, e o voriconazol, que ainda está sendo avaliado, parece muito promissor.

Os derivados azólicos inibem o citocromo P-450, do qual depende a 14-α-demetilase, enzima fundamental na conversão do lanosterol a ergosterol, o principal componente da membrana celular do *P. brasiliensis*.

Os derivados azólicos também inibem enzimas do sistema citocromo P-450 do hospedeiro, mecanismo de ação que explica eventuais efeitos dos derivados azólicos sobre a síntese de ácidos biliares e tromboxano, sobre o metabolismo de ácidos graxos, prostaglandinas e leucotrienos e sobre a síntese e o metabolismo de hormônios, como, por exemplo, a testosterona e o cortisol. O itraconazol apresenta maior afinidade pelo citocromo P-450 do fungo e menor pelo P-450 de membranas celulares de mamíferos.

O *cetoconazol*, primeiro antifúngico de amplo espectro disponível para administração oral, é mais bem absorvido pelo tubo digestivo em pH ácido e foi cuidadosamente avaliado no tratamento da PCM.

O cetoconazol foi utilizado inicialmente na dose diária de 400 mg, em uma única tomada duas horas antes do desjejum, durante 30 dias, reduzindo-se a dose a metade, que foi administrada por tempo bastante prolongado.

Trabalho posterior demonstrou a eficácia do tratamento inicial de curta duração, administrando-se 400 mg/dia em dose única, durante três meses e, a seguir, a dose diária de 200 mg em uma única tomada, por igual período. Crianças receberam a dose diária de 5 a 8 mg/kg de peso corporal em uma só tomada, durante seis meses.

De maneira geral, o cetoconazol é bem tolerado, sendo pouco freqüentes e transitórios os efeitos colaterais, tais como intolerância gástrica e discretas alterações dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase. As alterações hepáticas induzidas pelo cetoconazol desaparecem com a interrupção do tratamento. No entanto, embora muito pouco freqüentes, já foram relatados casos mais graves, inclusive fulminantes, de hepatite por cetoconazol.

Embora raros, há casos de prurido intenso e generalizado, induzido pelo cetoconazol.

O cetoconazol, na dose diária de 400 ou 600 mg, bloqueia a síntese de cortisol durante oito a 16 horas. Embora não se tenha observado repercussão clínica relacionada a esse efeito, deve-se avaliar os doentes com cuidado, em especial aqueles que apresentam comprometimento suprarenal paracoccidióidico.

A síntese de testosterona também pode ser bloqueada pelo cetoconazol. No entanto, embora os níveis séricos de

testosterona diminuam em doentes que recebem até 400 mg de cetoconazol por dia, eles em geral se mantêm dentro da faixa de normalidade, sem que os doentes relatem as manifestações clínicas correspondentes.

Finalmente, observou-se que pacientes com PCM em tratamento com cetoconazol apresentam redução da atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase e da glutationa-redutase. Um desses doentes revelou um episódio de hemólise de pequena intensidade, que não exigiu a interrupção do tratamento. Assim, doentes com defeitos de enzimas eritrocitárias e que recebem cetoconazol devem fazer cuidadoso acompanhamento hematológico.

O cetoconazol é bastante eficaz no tratamento da PCM, inclusive em pacientes com doença reativada. No entanto, já foram relatadas falhas de tratamento da PCM com cetoconazol, sem que tenha sido possível elucidar sua causa, isto é, se por deficiência de absorção ou por resistência do *P. brasiliensis* à droga.

Apesar de permitir o tratamento ambulatorial, da tolerância e da eficácia, o cetoconazol tem sua indicação limitada pelo baixo poder aquisitivo dos doentes com PCM.

A cura das lesões tegumentares com cetoconazol está bem documentada na Fig. 40.5.

O *itraconazol* foi introduzido no tratamento da PCM em passado relativamente recente. Trata-se de um triazólico dez a 50 vezes mais potente que o cetoconazol em sua ação contra o *P. brasiliensis*. É mais bem absorvido quando administrado após o desjejum. Apesar disso, após administração oral de cápsulas, a absorção é irregular e a biodisponibilidade é variável.

Foram observados bons resultados no tratamento da PCM com doses diárias de 100 ou de 200 mg, administrados em uma única tomada, durante dois a seis meses, como tratamento inicial.

Os principais efeitos colaterais do itraconazol se relacionam à elevação discreta e transitória dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e g-glutamiltransferase. No entanto, alguns casos de hepatite mais grave já foram observados, com icterícia e outras manifestações clínicas, acompanhadas de intensa elevação dos níveis séricos dessas enzimas e das bilirrubinas, o que exigiu a suspensão da medicação. Erupções cutâneas, tonturas, intolerância gástrica e hipocalemia, apesar de incomuns, podem ocorrer.

Por fim, casos de insuficiência cardíaca congestiva foram observados em pacientes que recebiam itraconazol. Assim, considerando estudos farmacológicos prévios, que indicavam um efeito inotrópico negativo do itraconazol, e o relato desses casos, foi sugerida uma associação entre este antifúngico e a insuficiência cardíaca congestiva observada. Por esse motivo, o itraconazol deve ser contra-indicado em pacientes com evidência de disfunção ventricular, e sua utilização em pacientes com idade mais avançada deve ser acompanhada de cuidadosa monitorização cardíaca.

A Fig. 40.6 revela a rápida resposta observada após tratamento com itraconazol.

O *fluconazol* é um derivado triazólico hidrossolúvel, que se difunde para o líquido cefalorraquidiano, onde alcança níveis elevados, e é excretado pelos rins, sob forma ativa. A eficácia do fluconazol foi pouco avaliada em pacientes com PCM. O fluconazol parece possuir menor atividade contra o *P. brasiliensis* que o cetoconazol e o itraconazol, quando utilizado na dose diária de 400 mg, administrados em duas tomadas. Apesar de comercializado no Brasil, este triazólico está licenciado apenas para tratamento de candidíases e criptococose. Por esse motivo, sua indicação no tratamento da PCM se restringe a raros casos em que anfotericina B, cotrimoxazol, cetoconazol e itraconazol forem contra-indicados, desde que haja consentimento do paciente. A baixíssima hepatotoxicidade e a boa difusão liquórica constituem as grandes virtudes desse azólico.

Novas formulações do itraconazol estão sendo submetidas a ensaio clínico, utilizando ciclodextrinas como veículo. Essas novas formulações estão disponíveis para administração oral, sob forma de suspensão, que oferece maior biodisponibilidade, e para uso intravenoso, mas ainda não se encontram disponíveis no mercado brasileiro.

A regressão das lesões pulmonares após dois meses de tratamento com fluconazol pode ser observada na Fig. 40.7.

Entre os *novos derivados triazólicos* em fase de ensaio clínico encontram-se posaconazol, ravuconazol e voriconazol. No Brasil, este último está sendo submetido a ensaio clínico em doentes com PCM,.

Escolha da Droga a Ser Utilizada no Tratamento Inicial ou de Ataque

Na escolha da droga para o tratamento de ataque, deve-se considerar a gravidade, a história de possível resistência a antifúngico previamente utilizado, a possibilidade de absorção pelo tubo digestivo, a existência de condições associadas e a adesão do paciente ao esquema proposto.

Os casos graves devem ser tratados com a droga mais eficaz, dando-se preferência à via venosa, pelo menos no início do tratamento, para se garantir a biodisponibilidade da medicação.

As drogas de administração oral devem ser utilizadas com cautela em doentes que apresentam comprometimento linfático abdominal, mesmo que não se tenha demonstrado uma síndrome de má absorção.

A presença de doenças associadas deve ser observada no sentido de se evitar o agravamento dos efeitos colaterais. Assim, por exemplo, a anfotericina B deve ser evitada em doentes que tenham função renal comprometida, assim como em pacientes idosos com arteriopatia periférica. Os derivados azólicos, em especial o cetoconazol e o cotrimoxazol, são drogas hepatotóxicas e devem ser utilizadas com cuidado em pacientes com hepatopatia. A elevada incidência de alcoólatras entre pacientes com PCM exige a monitorização da bioquímica hepática durante o tratamento com essas drogas.

Por outro lado, pacientes com doenças associadas também recebem outras drogas, e como conseqüência deve-se analisar a possibilidade de interação medicamentosa. É o caso, por exemplo, de doente com tuberculose sob tratamento tríplice específico e com PCM, recebendo cetoconazol. Neste caso, a rifampicina estimulará a metabolização do cetoconazol, diminuindo seu nível sérico, que

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

poderá estar abaixo do considerado necessário para atividade antifúngica, a qual, por esse motivo, estará comprometida. Neste caso, deve-se aumentar a dose de cetoconazol ou substituí-lo por cotrimoxazol ou anfotericina B.

Além disso, é intuitivo que não devem ser utilizadas drogas que no mesmo doente já se mostraram ineficazes para o tratamento da PCM. No entanto, é importante considerar que, em geral, defronta-se com o doente que fez tratamento irregular ou mesmo com aquele que abandonou o tratamento, não se tratando de resistência à droga utilizada.

A sulfadiazina exige a administração de doses a cada seis horas, o que torna difícil a adesão do paciente ao tratamento correto, levando com freqüência à obtenção de níveis séricos inferiores aos necessários e, como conseqüência, falência do tratamento.

Embora raramente, a PCM pode acometer mulheres grávidas ou em período de amamentação. Nestes casos, os derivados azólicos estão contra-indicados e os sulfamídicos não podem ser utilizados a partir do último mês de gestação, pois podem levar ao *kernicterus*. Por esse motivo, a droga de escolha para o tratamento de grávidas com PCM é a anfotericina B, que, apesar de passar a barreira placentária, não é teratogênica.

Assim, levando-se em consideração a relação entre eficácia e toxicidade e a facilidade da administração oral em dose única diária, o itraconazol seria a droga de escolha para o tratamento da grande maioria dos casos de PCM. No entanto, como no Brasil o itraconazol é distribuído gratuitamente somente em poucos serviços oficiais de saúde e como seu custo ainda se encontra acima do poder aquisitivo da quase totalidade dos pacientes com PCM, essa indicação fica prejudicada.

Desta forma, no presente momento, considerando-se eficácia, tolerância, adesão do paciente ao tratamento, disponibilidade para uso oral e intravenoso e distribuição gratuita da formulação para administração oral, a associação de sulfametoxazol e trimetoprim deve ser a medicação de escolha para o tratamento da PCM. Sulfadiazina, anfotericina B e derivados azólicos devem ser reservados para casos selecionados.

Tratamento de Consolidação ou Suplementar

Após o tratamento inicial ou de ataque, realizado com sulfamídicos, associação sulfamídico-trimetoprim, anfotericina B ou derivados azólicos, deve-se instituir o tratamento de consolidação ou suplementar.

O tratamento de consolidação pode ser feito com o mesmo antifúngico utilizado no tratamento inicial, principalmente quando a droga em uso estiver sendo administrada por via oral e puder ser adquirida pelo paciente ou a ele fornecida. Ao contrário, deve-se passar a uma droga administrável por via oral quando o tratamento inicial tiver sido feito com antifúngico injetado por via venosa.

As drogas de escolha para o tratamento de consolidação seriam os derivados sulfamídicos de excreção lenta ou ultralenta, que, no entanto, foram retirados do mercado. Assim, deve-se utilizar a associação sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol) na dose de 480 ou 960 mg, administrados por via oral a cada 12 horas. Em geral, as doses acima preconizadas propiciam níveis séricos adequados. No entanto, os doentes que apresentam menor capacidade de absorção e os pacientes acetiladores rápidos mantêm níveis séricos de sulfamídico livre inferiores aos dos acetiladores lentos, o que pode exigir a adequação da dose. O nível sérico de sulfametoxazol livre deve alcançar 50 mg/mL.

Quando o cotrimoxazol não puder ser utilizado, deve-se indicar o cetoconazol, em dose única diária de 200 mg, administrada por via oral duas horas antes do desjejum ou o itraconazol, na dose única diária de 100 mg, administrada por via oral após o café da manhã.

Estimulantes Imunológicos

O efeito benéfico de imunoestimulantes na PCM foi inicialmente demonstrado em modelo animal.

No entanto, existe apenas um trabalho que avalia a evolução de doentes com PCM que, além do antifúngico, também receberam b-glucana como imunoestimulante. A b-glucana é a b-1,3-poliglicose extraída do *Saccharomyces cerevisae*, que foi utilizada na dose de 10 mg, por via venosa ou intramuscular, uma vez por semana no primeiro mês, e a seguir uma vez por mês durante um ano. Os doentes tratados com b-glucana associada a um antifúngico revelaram melhor evolução que aqueles que não receberam imunoestimulação quando foram avaliadas as manifestações clínicas, a velocidade de hemossedimentação e, por fim, as imunidades humoral e celular.

A b-glucana revelou-se potente indutor da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e do interferon gama (IFN-γ) em camundongos BALB-c, achados que podem explicar seu efeito adjuvante no tratamento da PCM. Assim, a β-glucana deve ser indicada no tratamento das formas graves de PCM, desde que seja possível monitorizar os níveis séricos de TNF-α do paciente, pois em excesso ele é deletério para o doente.

Duração do Tratamento

A duração do tratamento varia em função de vários fatores, tais como grau de imunossupressão, presença e intensidade da desnutrição, virulência e inóculo do *P. brasiliensis* e, por fim, droga e esquema terapêutico utilizados. Todos esses fatores dificilmente podem ser avaliados de forma adequada e variam de um paciente para outro, motivo pelo qual estabeleceram-se critérios que são aplicáveis a todos os doentes e, ao mesmo tempo, que individualizam a duração do tratamento.

Assim, independentemente do esquema terapêutico escolhido, o tratamento inicial deve ser mantido até que se obtenha cura clínica e normalização da velocidade de hemossedimentação (Fig. 40.8). Desta forma, a duração do tratamento inicial certamente será diferente de um paciente para outro, o que garante a individualização da conduta em função da gravidade do paciente, mas obedecerá aos mesmos critérios gerais.

Encerrado o tratamento inicial, deve-se introduzir o tratamento de consolidação, que deverá ser mantido até um

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

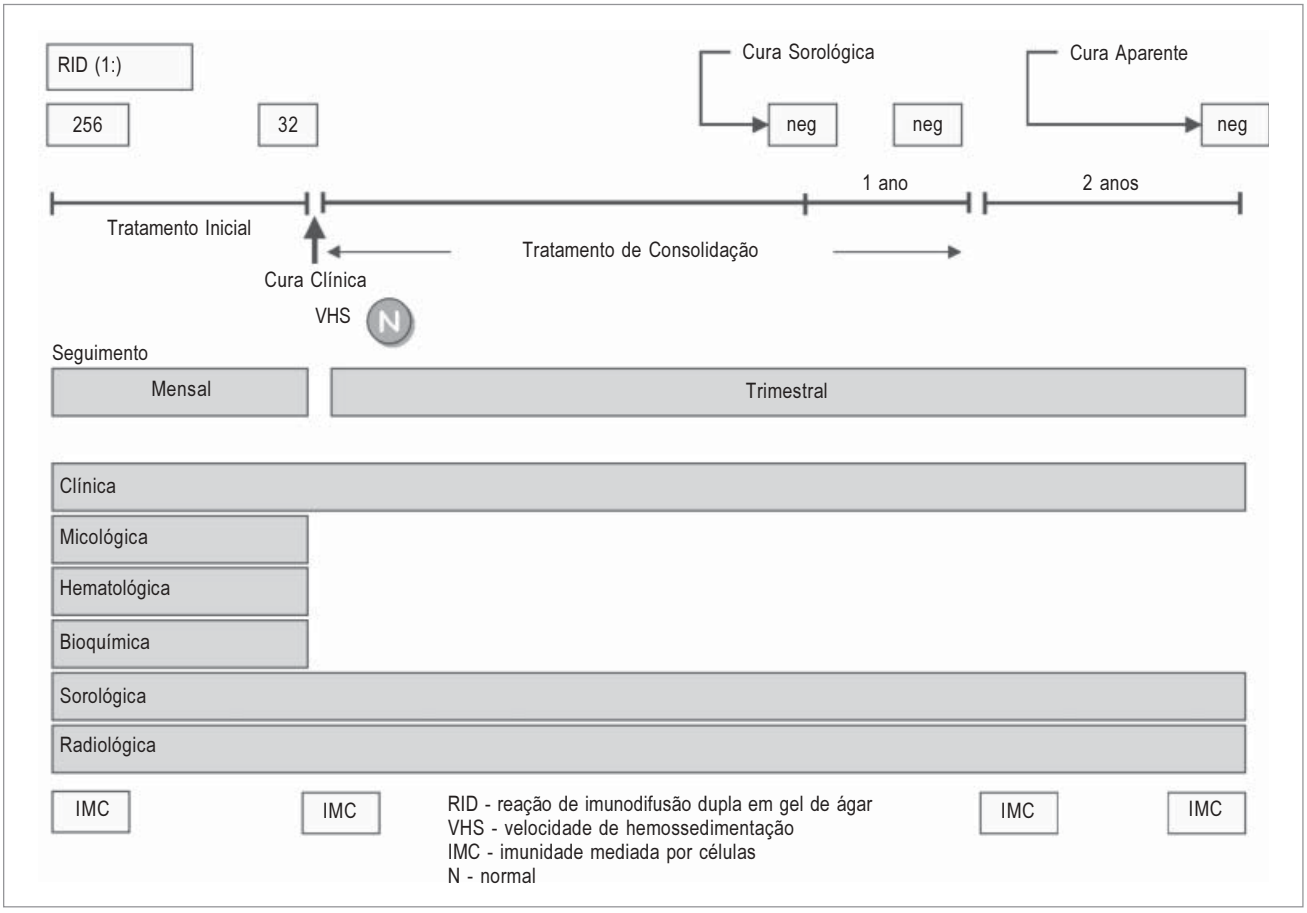


Fig. 40.8 – *Paracoccidioidomicose – Esquema terapêutico e seguimento.*

ano após se tornar negativa a pesquisa de anticorpos séricos específicos feita pela reação de imunodifusão dupla em gel de ágar (Fig. 40.8). A persistência do tratamento de manutenção por um ano após a cura sorológica tem por objetivo garantir uma margem de segurança para o paciente, pois a reação de imunodifusão em gel de ágar só se positiva quando a concentração de anticorpos alcança pelo menos 3,0 mg/mL. Por outro lado, em trabalho recente, observou-se que a pesquisa de anticorpos por método imunoenzimático (ELISA), que é capaz de detectar até 0,05 mg/mL de anticorpos, corroborou a conduta adotada em relação ao tratamento de manutenção na quase totalidade dos pacientes.

Portanto, o tratamento de manutenção deve ser feito até um ano depois de se tornar negativa a reação de imunodifusão dupla em gel de ágar, desde que o paciente continue sem doença clinicamente manifesta e apresente apenas lesões cicatriciais, detectáveis no exame físico e/ou, complementar, como a radiografia de tórax.

Para os pacientes que não apresentam positividade da reação de imunodifusão dupla em gel de ágar antes da introdução do tratamento inicial, perde-se este parâmetro para avaliação da duração do tratamento de consolidação. Nesses casos, deve-se utilizar como referencial a regressão da velocidade de hemossedimentação a valores normais, considerando-se que ela ocorre em geral quatro a 11 meses antes de se tornar negativa a reação de imunodifusão dupla em gel de ágar.

Logo, estes critérios de definição da duração do tratamento permitem monitorizá-lo com base em variáveis biológicas do próprio paciente, que refletem sua interação com o *P. brasiliensis* que o infectou.

Controle do Tratamento

Os doentes que estão recebendo o tratamento inicial devem ser colocados sob controle mais intensivo. Os pacientes tratados com anfotericina B ou com a associação sulfametoxazol-trimetoprim por via venosa devem permanecer hospitalizados até que se complete essa fase do tratamento. Os doentes que recebem drogas administradas por via oral devem permanecer internados apenas o tempo suficiente para a recuperação do estado nutricional e avaliação da resposta inicial ao tratamento instituído. A seguir, são reavaliados no ambulatório a cada mês, até que se complete o tratamento de ataque.

A partir do momento em que passam a receber o tratamento de consolidação, os doentes devem ser reavaliados a cada três meses. Além da observação clínica completa, devem ser realizadas a radiografia simples de tórax e a pesquisa de anticorpos séricos contra o *P. brasiliensis*.

O acompanhamento do doente deve prosseguir com os mesmos critérios, inclusive depois da interrupção do tratamento de consolidação. Na eventualidade de reativação da doença, com manifestações clínicas evidentes, identificação do *P. brasiliensis* em material biológico e elevação

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

dos níveis séricos de anticorpos, nova série de tratamento de ataque deve ser realizada. Nos casos em que se verificar apenas a elevação dos níveis séricos de anticorpos, sem manifestações clínicas ou lesões radiológicas de pulmão sugestivas de atividade, deve-se aumentar a dose da droga de consolidação e reavaliar o doente em 30 dias. A ausência de resposta ou mesmo a piora do quadro indicam nova série de tratamento de ataque.

Na eventualidade de não se contar com uma avaliação sorológica, o acompanhamento do doente pode ser feito com exames mais simples, como a velocidade de hemossedimentação e a eletroforese de proteínas séricas. A recuperação do doente se acompanha de diminuição da velocidade de hemossedimentação, aumento dos níveis séricos de albumina e diminuição dos de g-globulina.

A reação intradérmica à paracoccidioidina deve ser avaliada antes da instituição do tratamento inicial, após cura clínica e normalização da velocidade de hemossedimentação, ao se concluir o tratamento de consolidação e, por fim, quando o paciente completa dois anos sem tratamento de manutenção, durante os quais nenhum sinal ou sintoma indicativo de doença em atividade tenha se manifestado e a sorologia tenha persistido negativa, como revela a Fig. 40.9.

Nos serviços em que as dosagens dos níveis séricos de interferon-g e de IL-10 estejam disponíveis, essas avaliações devem substituir a reação intradérmica à paracoccidioidina nos mesmos momentos propostos. Após tratamento eficaz, observam-se diminuição dos níveis séricos de IL-10 e elevação dos de IFN-γ, ambos retornando aos níveis normais.

Critérios de Cura

Os critérios de cura da PCM são quatro: clínico, micológico, radiológico e imunológico.

Cura Clínica

Um paciente apresenta cura clínica quando desaparecem os sinais e sintomas da doença. Em geral, a cura clínica é observada em tempo relativamente curto, o que dá ao doente a impressão de que já se encontra completamente curado. Assim, deve-se conscientizá-lo sobre o risco de recaída e, portanto, da necessidade de tratamento prolongado e reavaliações periódicas.

Cura Micológica

Significa a pesquisa negativa do fungo em exame micológico, que se observa após tratamento eficaz. A cura micológica refere-se, portanto, ao desaparecimento do *P. brasiliensis* apenas das secreções onde foi anteriormente identificado. Para que se afirme com segurança que houve cura micológica, devem ser utilizados métodos adequados por micologistas experientes.

Cura Radiológica

Este critério de cura refere-se à avaliação radiológica dos pulmões, pois cerca de 80% dos doentes apresentam a forma crônica, na qual o comprometimento pulmonar é quase constante. Diz-se que houve cura radiológica quando se observa estabilização do padrão radiológico com o tratamento, que pode ser definida como a manutenção das mesmas lesões cicatriciais em cinco radiografias realizadas a cada três meses, ao longo de um ano.

Cura Imunológica

A avaliação imunológica inclui a da imunidade humoral, que é feita pela determinação dos níveis séricos de anticorpos contra o *P. brasiliensis*, e a da imunidade celular.

Os níveis séricos de anticorpos específicos diminuem com o tratamento, tornando-se negativos, como na reação de imunodifusão dupla em gel de ágar (IDD) e na contraimunoeletroforese (CIE), ou estabilizando-se em valores muito baixos, considerados cicatriciais, como na reação de fixação do complemento (RFC).

A imunidade celular poucas vezes foi estudada após instituição do tratamento, motivo pelo qual não se padronizou para sua avaliação um teste que possa ser feito de forma rotineira. O teste que vier a ser indicado para essa avaliação deverá dar uma idéia global da capacidade de resposta imune específica, ser de execução viável em laboratórios clínicos de rotina e, por fim, não exigir leitura no paciente em dias subseqüentes, como ocorre com a reação intradérmica à paracoccidioidina, pois implicaria em leitura 24 ou 48 horas depois, o que muitas vezes inviabiliza sua execução.

A resposta linfoproliferativa, a reação intradérmica à paracoccidioidina e o equilíbrio entre os níveis séricos de citocinas dos braços Th_1 (IFN-γ) e Th_2 (IL-10) se restabelecem após tratamento realizado com sucesso.

Como foi demonstrada uma correlação direta entre a diminuição dos níveis séricos de anticorpos anti-*P. brasiliensis* determinados por CIE, a diminuição dos níveis de IL-10 e o aumento dos de IFN-γ, o seguimento evolutivo da concentração de anticorpos, já incorporado à rotina laboratorial, permite que se faça uma inferência da recuperação da resposta imune celular, que será responsável pela manutenção do estado de latência dos fungos não eliminados pelo tratamento.

Cura Aparente

Refere-se aos doentes que apresentam cura clínica, micológica, radiológica e imunológica durante dois anos, sem receber tratamento de manutenção. A expressão *cura aparente* deve ser preferida em relação ao termo *cura*, para que não seja inferido que houve cura radical, isto é, erradicação do fungo do organismo, fato que não pode ser confirmado, pois focos com fungos latentes persistem no organismo após tratamento eficaz.

Estudo realizado em pacientes com a forma crônica de PCM revelou que a recuperação da imunidade celular, avaliada pela quantificação das subpopulações de células mononucleares e por testes funcionais, só ocorreu quando os doentes apresentavam cura aparente. Assim, esta correlação permite que se utilize a cura aparente como critério de recuperação da imunidade celular específica, que será responsável pela manutenção da latência dos fungos que sobreviverem.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Evolução do Doente com o Tratamento

A evolução do doente com o tratamento depende da gravidade do quadro clínico e da conduta terapêutica instituída.

Assim, em média, a melhora clínica acentuada ocorre com cerca de dois meses e meio de tratamento, enquanto a cura clínica é, em geral, observada dois meses depois.

A cura micológica é ainda mais precoce, tornando-se progressivamente menor a quantidade de fungos observados no exame direto, até que deixam de ser encontrados. A cicatrização das lesões mucosas e cutâneas e a diminuição da expectoração contribuem para que se torne negativa a pesquisa do *P. brasiliensis* em material orgânico.

A cura radiológica relaciona-se ao estudo dos pulmões. Observa-se que as lesões alveolares desaparecem mais rapidamente que as intersticiais, que regridem lentamente.

As lesões intersticiais se comportam de forma diversa. Enquanto os pequenos nódulos desaparecem com o tratamento, os grandes em geral persistem, mesmo quando já não existem manifestações respiratórias e anticorpos séricos contra o *P. brasiliensis*. As lesões seqüelares mais freqüentes são fibrose e enfisema pulmonares, observando-se estrias e nódulos fibróticos, e enfisema difuso ou bolhoso.

A caracterização radiológica de reativação é fácil quando as lesões são alveolares, mas se torna difícil quando são intersticiais e ocorrem em pulmões com nódulos e estrias fibróticos residuais.

Finalmente, a normalização da radiografia simples de tórax só é observada em raros casos, nos quais as lesões iniciais eram muito discretas, pois em geral persistem as lesões seqüelares.

A cura sorológica, caracterizada por se tornar negativa a reação de IDD ou de CIE, ou também pela diminuição dos títulos da RFC a níveis cicatriciais ou por vezes negativos, ocorre tardiamente. A reação de IDD dupla torna-se negativa em média 17 meses após o início do tratamento. No entanto, é bastante variável o tempo necessário para se observar a cura sorológica, de tal forma que 75% dos pacientes apresentam a reação de IDD negativa 18 meses após a instituição do tratamento.

Após a instituição do tratamento, os pacientes começam a apresentar uma recuperação da imunidade celular específica, que começa a ser observada após a cura sorológica (ID negativa) e que se completa quando o paciente apresenta cura aparente. No entanto, ainda se pesquisa um teste que permita caracterizar, com maior segurança, a cura do doente com PCM.

PROGNÓSTICO

O prognóstico do doente com PCM depende da gravidade do quadro, do tempo necessário para a confirmação diagnóstica e da conduta terapêutica instituída, como se pode observar na Fig. 40.9.

A gravidade da doença depende de fatores do hospedeiro e, provavelmente, da virulência do *P. brasiliensis*. Predisposição genética, grau de comprometimento imunológico, doenças associadas, estado nutritivo e condições agravantes são os fatores ligados ao hospedeiro que contribuem para a determinação da gravidade do quadro clínico. Por outro lado, a virulência do fungo também participa da determinação da gravidade do doente, pois observou-se uma correlação direta entre essas variáveis, para as formas clínicas de gravidade polar.

O diagnóstico precoce permitirá a instituição imediata de terapêutica adequada, que objetive a recuperação do estado geral, nutritivo e imunológico do doente e o combate ao fungo.

Pelo exposto, pode-se concluir que o conhecimento da história natural da PCM, a realização de diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado favorecerão o prognóstico do doente.

No entanto, apesar de todos esses cuidados, parte significativa dos pacientes evoluirá com seqüelas. Entre elas, deve-se destacar as seqüelas pulmonares, com predomínio

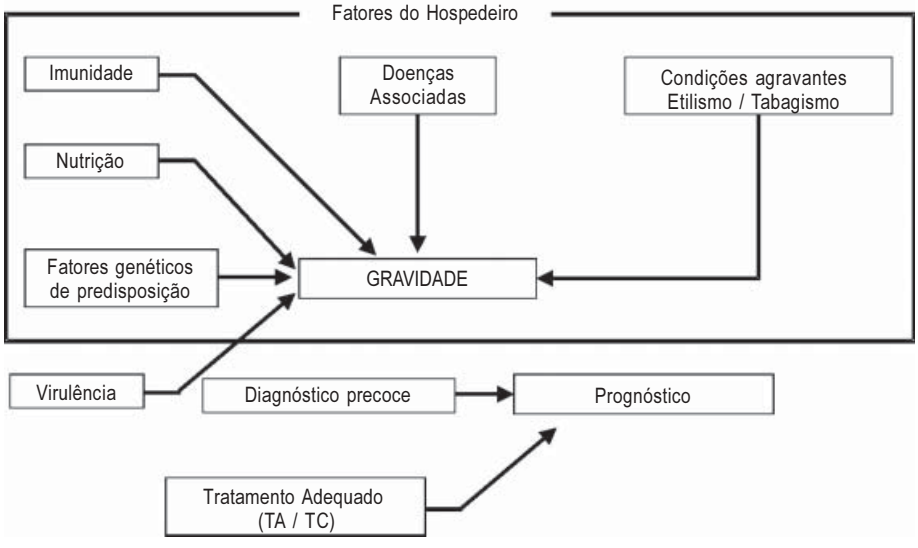


Fig. 40.9 – *Prognóstico da Paracoccidioidomicose. TA = tratamento inicial ou de ataque; TC = tratamento da consolidação ou suplementar.*

de fibrose e enfisema, a síndrome de Addison, que exige reposição hormonal por toda a vida, as seqüelas neurológicas, que variam em função da localização e da extensão das lesões, as cicatrizes cutâneas e mucosas, muitas vezes originadas de lesões mutilantes, e as digestivas, pela grande interferência no estado nutricional dos pacientes e, como conseqüência, em sua imunidade celular.

Além disso, muitos pacientes se tornam incapacitados para o trabalho que exerciam e sentem dispnéia, inclusive a pequenos esforços. Por esse motivo, muitos deles solicitam aposentadoria e passam a ter uma situação econômica muito comprometida.

PROFILAXIA

O desconhecimento do nicho ecológico do *P. brasiliensis* impede que sejam propostas medidas profiláticas que evitem a infecção da população mais exposta ao fungo.

A recomendação de que não sejam utilizadas folhas de vegetais para a realização de toalete anal talvez seja a única medida que tenha algum valor prático para a população mais acometida pela PCM. Essa medida não se relaciona à inoculação do *P. brasiliensis*, que é uma possibilidade muito remota, mas tem por objetivo evitar a fixação de fungos que eventualmente estejam na corrente sangüínea, pois as seqüelas de lesões nessas localizações podem ser muito graves, em especial se o reto for acometido.

Finalmente, os técnicos de laboratório que trabalham com o *P. brasiliensis* devem tomar cuidado ao manipular material que possa contê-lo. Caso ocorra acidente que possa levar à infecção do paciente, a área exposta deve ser muita bem lavada com água e sabão. Além disso, o paciente deverá ser submetido à pesquisa de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis* e receber a dose diária de 200 mg de itraconazol, em uma única tomada, após o café da manhã, durante um mês. Caso não tenham sido observadas manifestações clínicas caracterizadas por lesões no local da provável inoculação e adenopatia regional e/ou viragem sorológica pela reação de IDD, deve-se suspender a medicação, mas proceder à avaliação clínica e sorológica do paciente por mais dois meses. Se as manifestações clínicas já referidas não tiverem se manifestado e a sorologia persistir negativa, deve-se encerrar o caso. Por outro lado, na vigência de lesões paracoccidióidicas ou de viragem sorológica pela reação de IDD, o tratamento antifúngico deve ser mantido e conduzido de acordo com o esquema já apresentado.

Além da profilaxia da PCM, sobre a qual pouco se pode fazer, deve-se abordar a prevenção de complicações decorrentes das seqüelas ocasionadas pela doença e pelo tratamento. Assim, a crise addisoniana deve ser evitada pela utilização de doses adequadas de corticosteróides, associados ou não à fludrocortisona. As lesões seqüelares de laringe favorecem muito a aspiração de saliva, que tem sua eliminação da árvore brônquica muito prejudicada pelas seqüelas pulmonares. Esses fatores fazem com que os pacientes com seqüelas pulmonares paracoccidióidicas sejam acometidos por infecções agudas, em especial as causadas por pneumococo, *Haemophilus influenzae* e vírus da gripe. Assim, esses pacientes devem receber vacinação antipneumocócica, anti-*H. influenzae* e antigripal. Além da vacinação, esses pacientes devem ser orientados a fazer toalete respiratória rotineiramente, a não freqüentar ambientes frios e a permanecer em recintos fechados em horários do dia em que a temperatura se encontra baixa, como o início da manhã e o final da tarde, no inverno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet 2001; 357:1766-7.
2. Barbosa W & Vasconcelos WMP. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetropim na terapêutica da blastomicose sul-americana. Rev Pat Trop 1973; 2:329-39.
3. Barraviera B, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Pereira PCM, Souza MJ, Meira DA. Evaluation of treatment of paracoccidioidomycosis with cotrimazine (combination of sulfadiazine and trimetoprim). Preliminary report. Rev Inst Med Trop São Paulo 1989; 31:53-5.
4. Barraviera B, Mendes RP, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Curi PR, Meira DA. Measurement of glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase activity in patients with paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. Mycopathologia 1988; 104:87-91.
5. Battock DJ, Gransz H, Bobrowsky M, Littman ML. Alternate day amphotericin B therapy in the treatment of rhinocerebral phycomycosis (mucormycosis). Ann Intern Med 1968; 68:122-37.
6. Bernard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJS, Duarte AJS. Imbalance of IL-2, IFN-g and IL-10 secretion in the immunosupression associated with human paracoccidioidomycosis. Cytokine 2001; 13:248–52.
7. Biagioni L, Souza MJ, Chamma LG, Mendes RP, Marques SA, Mota NGS, Franco MF. Serology of paracoccidioidomycosis. II – Correlation between class-especific antibodies and clinical forms of the disease. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984; 78:617-621.
8. Borelli D, Bran JL, Fuentes J, Legendre R, Leiderman E, Levine HB, Restrepo A, Stevens DA. Ketoconazole, an oral antifungal: laboratory and clinical assessment of imidazole drugs. Posgrad Med J 1979; 55:657-61.
9. Camargo ZP, Guesdon JL, Drouhet E, Improvisi L. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the paracoccidioidomycosis. Comparison with counter immunoelectrophoresis and erythro-immunoassay. Mycopathologia 1984; 88:31–7.
10. Cano LE & Restrepo A. Predictive value of serologic tests in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1987; 29:276–83.
11. Castro LGM, Del Negro GMB, Belda Jr. W, Cucé LC, Sampaio SAP. Fluconazol no tratamento da paracoccidioidomicose. Resultados preliminares. Rev Arg Micologia 1992; 15:85.
12. Cucé LC, Belda Jr. W, Oliveira VM. Paracoccidioidomicose resistente ao ketoconazole. Relato de três casos. An Bras Dermatol 1987; 62:203-4.
13. Del Negro G. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. A long-term therapy study with prolonged follow-up. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982; 24:27-39.
14. Del Negro GMB, Garcia NM, Rodrigues EG, Cano MIN, Aguiar MSMV, Lírio VS, Lacaz CS. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33:277–80.
15. Dillon NL, Habermann MC, Marques AS, Lastória JC, Stolf HO, Silva NCA, Barraviera SRCS, Morceli J. Ketoconazole. Tratamento da paracoccidioidomicose no período de dois anos. An Bras Dermatol 1985; 60:45-8.
16. Dillon NL. Tratamento da paracoccidioidomicose pela anfotericina B. Avaliação de 119 doentes num período de 14 anos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

[tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1972.

17. Fava Netto C, Guerra MAG, Costa EO, Yasuda PH. Contribuição 'a sorologia da paracoccidioidomicose. Comparações entre reações de fixação de complemento pelas técnicas de Wadsworth, Maltaner & Maltaner e micrométodo e reações de precipitação em meio líquido e gel de ágar. Rev Inst Med Trop São Paulo 1976; 18:81–6.
18. Fava Netto C. Estudos quantitativos sobre a fixação de complemento na blastomicose sul-americana, com antígeno polissacarídico. Arq Cirurg Clín Exper 1955: 18:197–254.
19. Figueiredo JFC, Levy CE, Bravo T, Gomes SRT. Tratamento ambulatorial da paracoccidioidomicose: estimativa do grau de adesão do paciente à terapêutica com sulfadiazina. *In:* Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Paulo (SP) 1985; 145–6.
20. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Rev Soc Bras Med Trop 1987; 20:129-32.
21. Franco MF, Fava Netto C, Chamma LG. Reação de imunofluorescência indireta para o diagnóstico sorológico da blastomicose sul-americana. Padronização da reação e comparação dos resultados com fixação do complemento. Rev Inst Med Trop São Paulo 1973; 15:393–8.
22. Gigliotti F, Shenep JL, Lott L, Thornton D. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. J Infect Dis 1987; 156:784-9.
23. Gomes MCO. Tratamento da paracoccidioidomicose com ketoconazol. Rev Inst Med Trop São Paulo 1983; 25:127-32.
24. Heidemann H, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. Am J Med 1983; 75:476-81.
25. Ismail MA & Lerner SA. Disseminated blastomycosis in a pregnant woman. Review of amphotericin B usage during pregnancy. Am Rev Dis 1982; 126:350-3.
26. Iwama de Mattos MCF, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Meira DA, Morceli J, Pereira PCM, Barraviera B. Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary paracoccidioidomycosis. Mycopathologia 1991; 114:187–91.
27. Lacaz CS & Sampaio SAP. Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. Resultados preliminares. Rev Paul Med 1958; 52:443-50.
28. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. Gastroenterology 1984; 86:506-13.
29. Londero AT, Gonçalves AJR, Cruz MLS, Rozembaum R, Cunha RG, Machado ES, Vieira ARM, Carvalho FG, Braga MP, Azevedo ECL, Wanke B, Cruz MFF, Menezes JA. Paracoccidioidomicose disseminada "infanto-juvenil" em adolescentes. Relato de quatro casos e revisão da literatura. Arq Bras Med 1987; 61:5-12.
30. Londero AT, Rios-Gonçalves AJ, Terra GMF, Nogueira SA. Paracoccidioidomycosis in Brazilian children. A critical review (1911 – 1994). Arq Bras Med 1996; 70:197–203.
31. Lopes OSS. Descrição de uma técnica de concentração para pesquisa do *Paracoccidioides brasiliensis* no escarro. Hospital (RJ) 1955; 5:69–79.
32. Machado Filho J, Miranda JL, Teixeira GA. Das seqüelas da blastomicose sul-americana. Hospital (Rio de J.) 1965; 68:1347-1353.
33. Marcondes J, Barraviera B, Meira DA, Mendes RP. Emprego da anfotericina B corrigida pelo clearance de creatinina em doentes com paracoccidioidomicose. *In*: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Ribeirão Preto (SP) 1982; F19.
34. Marcondes J, Meira DA, Mendes RP, Pereira PC, Barraviera B, Mota NGS, Morceli J. Avaliação do tratamento da paracoccidioidomicose com o ketoconazole. Rev Inst Med Trop São Paulo 1984; 26:113-21.
35. Marcondes-Machado J. Avaliação dos níveis séricos de IL-12p40, a-TNF e g-IFN em camundongos BALB/c tratados pela b-1,3 poliglicose, com ou sem infecção aguda pelo *Toxoplasma gondii* [livre-docência]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista 2001.
36. Marques S, Camargo RP, Lastória JC, Machado NL, Dillon NL. Itraconazol: resultados terapêuticos na paracoccidioidomicose. Rev Arg Micologia 1992; 15:86.
37. Meira DA, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Mendes RP, Barraviera B, Pellegrino-Jr. J, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Castilho LM, Thomazini I, Silva CL, Foss NT, Cury PR. The use of b-glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg 1996; 55:496–503.
38. Mendes RP, Barraviera B, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Meira DA, Morceli J, Mendes-Giannini MJS, Franco MF, Souza MJ. Avaliação do itraconazole no tratamento da paracoccidioidomicose. Resultados preliminares. *In*: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Natal (RN) 1990; 291.
39. Mendes RP, Barraviera B, Souza LR, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Franco MF, Meira DA. Evaluation of itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis (PBM). Rev Argent Micol 1992; 15:86.
40. Mendes RP, Defaveri J, Sene MG, Rodrigues DR, Souza LR, Marcondes-Machado J, Meira DA. Serological follow-up of parcoccidioidomycosis (PBM) patients under treatment. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(supl. I):459.
41. Mendes RP, Meira DA, Marcondes-Machado J, Pereira PCM, Barraviera B, Souza LR, Nagem VD, Reis BAR, Iwama de Mattos MC, Morceli J. Sulfamethoxazole-trimethoprim combination (SMZ-TMP) in the treatment of paracoccidioidomycosis (PBM). Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29(supl. I):112.
42. Mendes RP, Minicucci MF, Berneda DO, Barraviera B, Pereira PCM, Antunes MC. Evaluation of some acute phase reactants and erythrocyte sedimentation rate in the follow-up of paracoccidioidomycosis (PBM) patients under treatment. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(supl. I):244–5.
43. Mendes RP, Morceli J, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Franco MF, Brandão Neto J. Treatment of paracoccidioidomycosis with Ketoconazole in short period scheme. Clinical, radiological and endocrinological evaluation. Rev Iber Micol 1988; 5(suppl.):70.
44. Mendes RP, Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioidomicose. In: Cimerman S & Cimerman B. Medicina Tropical. 1ª ed. São Paulo, Atheneu 2003; 505-545.
45. Mendes RP, Souza LR, Marcondes-Machado J, Meira DA, Barraviera B, Pereira PCM. Evaluation of the acute or subacute form of paracoccidioidomycosis (PBM). Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34(supl. 1): 75–6.
46. Mendes RP, Souza LR, Marcondes-Machado J, Meira DA, Pereira PCM, Barraviera B, Morceli J. Evaluation of fluconazole in the initial treatment of paracoccidioidomycosis (PBM). Preliminary results. Rev Arg Micologia 1992; 15:84.
47. Mendes RP. Paracoccidioidomicose. *In*: Meira DA. Clínica de doenças tropicais e infecciosas, 1ª ed. Rio de Janeiro, Inter-livros 1991; 259–97.
48. Miranda JL & Machado Filho J. Considerações em torno da blastomicose sul-americana. Sobre a ação da anfotericina B. Hospital (Rio de Janeiro) 1959; 56:93-115.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

49. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, Restrepo P, Gómez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. J Med Vet Mycol 1990; 28:67-76.
50. Negroni R, Palmieri O, Koren F, Tiraboschi IN, Galimberti RL. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. Rev Infect Dis 1987; 9(suppl. 1):47-50.
51. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Experiencia terapeutica con el fluconazol en las micoses profundas. Rev Arg Micologia 1990; 13:26-32.
52. Negroni R, Robles AM, Arechevala A, Tuculet MA, Galimberti R. Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. Rev Infect Dis 1980; 4:643-9.
53. Negroni R, Taborda A, Arechavala A, Robles AM. Experiencia con itraconazol en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis. Rev Arg Micologia 1992; 15:83.
54. Negroni R. Azole derivatives in the treatment of paracoccidioidomycosis. Ann NY Acad Sci 1988; 544:497-503.
55. Negroni R. Estado actual del empleo del ketoconazol en la paracoccidioidomicosis (ketoconazol 6 años después). Rev Arg Micologia 1987; 10(supl.):21-6.
56. Peraçoli MTS, Montenegro MR, Soares AMVC, Mota NGS. Transfer of cell-mediated immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* in hamsters with dialysable leukocyte extracts. J Med Vet Mycol 1990; 28:35-46.
57. Peraçoli MTS, Soares AMVC, Mendes RP, Marques SA, Guastale H, Meira DA, Iwasso MT. Cell-mediated immunity in patients with the chronic form of paracoccidioidomycosis. Early and late evaluation after treatment. Rev Iber Micol 1988; 5(suppl.):69.
58. Pereira PCM, Meira DA, Habermann F, Donato JC, Viterbo BG, Kiy Y, Curi PR. Avaliação tardia da pressão arterial (PA) em doentes com paracoccidioidomicose (PBM) tratados com anfotericina B. Estudo da função renal pela técnica do EDTA CR_{51}. *In*: Resumenes del Encuentro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis. Caracas (Venezuela) 1989; C16.
59. Pont A, Graybill JR, Graven PC, Galgiani JN, Dismukes WE, Raitz RE, Stevens DA. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. Arch Intern Med 1984; 144:2150-3.
60. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, Stevens DA. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. Arch Intern Med 1982; 142:2137-40.
61. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C, Stevens DA. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann Intern Med 1982; 97:370-2.
62. Queiroz-Telles F, Bendhack L, Hagi NT, Purim KS, Lameira RP, Bordignon GF. Itraconazole in the therapy of paracoccidioidomycosis. Rev Arg Micologia 1992; 15:85.
63. Restrepo A & Moncada LH. Indirect fluorescent-antibody and quantitative agar-gel immunodiffusion tests for the serological diagnosis of paracoccidioidomycosis. Appl Microbiol 1972; 24:132–7.
64. Restrepo A, Gómez I, Cano LE, Arango MD, Gutiérrez F, Sanín A, Robledo MA. Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: a three-year experience. Am J Med 1983; 74:48-52.
65. Restrepo A, Gómez I, Robledo MA. Eficacia del ketoconazol en pacientes con paracoccidioidomicosis recidivante. Rev Inst Med Trop São Paulo 1982; 24:173-9.
66. Restrepo A, Stevens DA, Gómez I, Leiderman E, Angel R, Fuentes J, Arana A, Mejia G, Vanegas AC and Robledo MA. Ketoconazole: a new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. Rev Infect Dis 1980; 4:633-42.
67. Restrepo A, Stevens DA, Leiderman E, Angel R, Fuentes J, Arane A, Mejía G, Gómez I. Ketoconazole on paracoccidioidomycosis: efficacy of prolonged oral therapy. Mycopathologia 1980; 72:35-45.
68. Restrepo A. La prueba de immunodiffusión en el diagnostico de la paracoccidioidomicosis. Sabouraudia 1966; 4:223–30.
69. Rezkallah-Iwasso MT, Mota NGS, Gomes MCG, Montenegro MR. Effect of levamisole on experimental paracoccidioidomycosis in the Syrian hamster: immunologic and histopathologic correlation. Mycophatologia 1983/1984; 84:171-80.
70. Sampaio SAP. Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B [professor catedrático]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1960.
71. Sene MG. Avaliação do teste ELISA durante o tratamento de pacientes com paracoccidioidomicose: comparação com a imunofluorescência indireta e a imunodifusão dupla em gel de ágar [dissertação]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista 2001.
72. Shikanai-Yasuda MA, Higaki Y, Del Negro GB, Ho Joo S, Vaccari MH, Bernard G, Gryschek RCB, Segurado AA, Bueno JP, Barone AA, Andrade DR, Amato Neto V. Randomized therapeutic trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. Rev Arg Micologia 1992; 15:83.
73. Silva MIC, Chamma LG, Franco M. Reação de microimunodifusão em gel de ágar no diagnóstico sorológico da paracoccidioidomicose. Rev Inst Med Trop São Paulo 1989; 31:40–3.
74. Singer-Vermes LM, Burger E, Calich VLG, Modesto Xavier LH, Sakamoto TN, Sugizaki MF, Meira DA, Mendes RP. Pathogenicity and immunogenicity of *Paracoccidioides brasiliensis* isolates in the human disease and in experimental murine model. Clin Exp Immunol 1994; 97:113–9.
75. Soares AMVC, Calvi SA, Mendes RP, Franco M, Ruiz RL, Marcondes-Machado J, Fecchio D, Mattos MCI, Peraçoli MTS. Study of bronchoalveolar lavage (BAL) in paracoccidioidomycosis: cytopathology and alveolar macrophages function in response to gamma interferon. Comparison with blood monocytes. Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34 (suppl. II): 158.
76. Stevens DA, Brummer E, McEwen JG, Perlman A. Efficacy of fluconazole, a new oral triazole, in blastomycosis and paracoccidioidomycosis and in comparison with ketoconazole. Rev Iber Micol 1988; 5(supl. 1):26.
77. Tani EM & Franco M. Pulmonary cytology in paracoccidioidomycosis. Acta Cytol 1984; 28: 571–5.
78. Tranchesi J, Campana CL, Sampaio SAP. Alterações eletrocardiográficas observadas durante o tratamento da blastomicose pela anfotericina B. Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo 1960; 15:126-39.
79. Vargas Flores J. El itraconazol en la paracoccidioidomicosis (experiencia en 40 casos bolivianos). Rev Argent Micol 1992; 15:84.
80. Veronesi R, Mello e Albuquerque FJ, Del Negro G, Sampaio SAP, Ferreira JM, Meira DA. Resultados terapêuticos obtidos com o emprego da anfotericina B em formas superficiais e profundas da blastomicose sul-americana. Rev Clín Fac Med São Paulo 1959; 14:231-48.
81. Weber SAT. Estudo das lesões laríngeas e do grau de disfonia em pacientes com paracoccidioidomicose [dissertação]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista 2002.
82. Yarzabal LA. Anticuerpos precipitantes especificos de la blastomicosis sudamericana revelados por immuno-electroforesis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1971; 13:320–7.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

41 Pneumocistose

Alcyone Artioli Machado
Roberto Martinez

Pneumocistose é a doença causada pelo microrganismo *Pneumocystis carinii,* comprometendo geralmente o pulmão de pacientes imunossuprimidos. Relacionada desde meados do século XX com pneumonia intersticial plasmocitária, a pneumocistose passou a ser conhecida como infecção oportunista de doentes com câncer, transplantados ou tratados com medicações imunossupressoras. Era considerada moléstia incomum até a década de 1980, quando surgiu a epidemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1) e a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). *P. carinii* tornou-se a principal causa de infecção oportunista dos pacientes com AIDS, chegando a acometer 60-80% dos casos, com significativa letalidade por insuficiência respiratória. Ainda representa importante problema, embora a terapia anti-retroviral mais efetiva e a quimioprofilaxia e o esquema atual de tratamento contra *P. carinii* tenham reduzido sua prevalência e mortalidade.

A apresentação clínica é caracterizada por febre, respiração curta, tiragem subesternal e tosse não produtiva. Especialmente em indivíduos infectados pelo HIV, os sintomas podem ser leves e lentamente progressivos, o que pode atrasar o diagnóstico.

INCIDÊNCIA

No final da década de 1960 e início da de 1970, houve pouco mais de 100 casos por ano de pneumonia por *P. carinii* (PCP) relatados nos Estados Unidos. Após início da epidemia de AIDS, em 1982, houve um grande aumento na incidência de casos notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos Estados Unidos, com um máximo, em 1990, de 20.000 casos por ano. No início de 1990, houve um declínio na incidência, atribuída às recomendações do uso da profilaxia, em especial em indivíduos infectados pelo HIV-1 apresentando CD_4+ abaixo de 200 células/mm^3. Após 1995, há um maior declínio devido à terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) instituída a pacientes com AIDS, e era esperado que essas medidas – profilaxia e HAART – bloqueassem a ocorrência dessa doença oportunista nestes indivíduos, porém ainda vêm ocorrendo casos de PCP, provavelmente relacionados à não aderência aos esquemas profiláticos e/ou aos anti-retrovirais ou ao uso de esquemas profiláticos menos eficazes. Alguns casos desenvolvem PCP quando não se esperaria que eles fossem suscetíveis, ou falham embora estivessem em uso de adequada profilaxia, pois nenhum regime é 100% eficaz e tem sido descrita resistência a sulfa.

EPIDEMIOLOGIA

O modo de transmissão em humanos é desconhecido, parecendo a rota respiratória ser a mais importante. Ainda é incerto o estágio de infectividade ou a fonte ambiental do *P. carinii*. Estudos experimentais em animais têm mostrado que o *P. carinii* pode ser transmitido de um animal a outro por via aérea. Como resultado desses experimentos, a transmissão aérea é o modo presumido de aquisição natural de infecção por *P. carinii* em humanos. O reservatório para a infecção humana é desconhecido, podendo incluir fontes ambientais, outros humanos ou animais. Estudos sorológicos têm mostrado que em humanos há uma alta taxa de infecção prévia e que a exposição freqüentemente ocorre por volta dos dois a três anos de idade, onde se encontram 80% de prevalência de anticorpos. Acredita-se que o organismo penetre o trato respiratório baixo do hospedeiro imunocompetente, causando uma leve infecção aguda subclínica, e permaneça no pulmão como saprófita, em estado de latência, podendo ser reativado durante períodos de imunossupressão. Não há uma síndrome clínica bem definida associada ao hospe-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

deiro imunocompetente; provavelmente os pacientes são assintomáticos ou experimentem sintomas leves ou inespecíficos. Alguns estudos têm relatado pneumonite focal ou síndrome de morte súbita em crianças associada ao *P. carinii* .

A tipificação molecular de isolados tem sido usada como uma ferramenta para responder algumas das questões epidemiológicas. Co-infecção com isolados múltiplos do *P. carinii* tem sido demonstrada em 20 a 30% dos casos de PCP. Estudos têm sugerido que a recorrência seja resultado de reinfecção com um novo tipo, mais do que reativação da variante causadora do episódio prévio. Outros trabalhos têm correlacionado a variante com o local de diagnóstico, mas não com o local de nascimento, sugerindo que uma aquisição recente do microrganismo, mais do que uma infecção remota, seria responsável pela doença clínica. Estudos recentes têm mostrado 50% de pacientes com PCP, sem reconhecida infecção prévia ao HIV, com presença de mutações no gene *DHPS* de *P. carinii*. Essas mutações parecem representar resistência decorrente de profilaxia com sulfa, porém alguns pacientes não haviam recebido profilaxia. Esse dado fornece evidências convincentes de que a infecção fora adquirida recentemente, direta ou indiretamente, de pacientes que estariam recebendo profilaxia.

ETIOPATOGENIA

O *Pneumocystis carinii* foi descrito primeiramente por Carlos Chagas, em 1909, o qual acreditava se tratar de uma forma do ciclo do *Trypanosoma cruzi* em cobaios. Logo depois, também foi observado em ratos por A. Carini. Contudo, foi o casal Delanoe, em 1912, que distinguiu a nova espécie e denominou o microrganismo recém-descoberto.

O *P. carinii* é um eucariota unicelular, classificado durante longo tempo como protozoário. Estudos genotípicos realizados a partir da década de 1980 revelaram que é mais relacionado aos fungos, em particular, *Ascomycetes* e *Basidiomycetes*. A ultra-estrutura das mitocôndrias e da parede do cisto do *P. carinii* também guardam maior semelhança com os fungos. Entretanto, a ausência de ergosterol distingue *P. carinii* da maioria dos fungos, nos quais esse esteróide está tipicamente presente na membrana celular.

O *P. carinii* tem baixa resistência e é encontrado nos pulmões de diversas espécies animais e do homem, mas ainda não se conseguiu mantê-lo em culturas *in vitro* no laboratório. Todas as fases conhecidas do seu ciclo biológico podem ser encontradas nos alvéolos pulmonares. As formas tróficas ou trofozoítas, usualmente em grupos, têm 1 a 4 µm e são identificadas na coloração Giemsa pelo núcleo avermelhado e cistoplasma azul. Podem multiplicar-se por divisão binária simples ou, na fase sexual, por conjugação de formas haplóides, formando um zigoto que evolui para pré-cisto, com 4 a 5 µm, e este para cisto maduro, com 5 a 6 µm. O cisto, arredondado e com parede espessa, contém oito corpos intracísticos (esporos), os quais originam novas formas tróficas ao serem liberados. Tanto os cistos como as formas tróficas apresentam glicoproteínas em sua superfície, as quais interagem com os tecidos do hospedeiro e são reconhecidas pelo sistema imunológico.

Amostras de *Pneumocystis* recuperadas do homem, do rato e de outros mamíferos são morfologicamente idênticas. Apresentam, porém, diferenças quanto a antígenos de superfície, cariótipos e em seqüências de DNA gênico. Como também mostram grande especialidade de hospedeiro, propôs-se a existência de variedades, a exemplo de *P. carinii* sp. f. *carinii* (do rato) e *P. carinii* sp. f. *hominis* (do homem).

A transmissão de *P. carinii* se dá por via aérea. Atingindo os alvéolos, o parasita adere preferencialmente a células alveolares tipo I, por meio de uma glicoproteína de superfície (MSG), que se liga a proteínas da matriz extracelular. A aderência e a subseqüente multiplicação do parasita inibem o crescimento e lesam as células do epitélio alveolar, desencadeando um processo inflamatório lesivo ao tecido pulmonar. Há lesão capilar, edema, exsudação pela membrana basal e acúmulo de células, principalmente macrófagos. Os alvéolos são preenchidos com parasitas e material amorfo espumoso e eosinofílico. O processo inflamatório pode evoluir com proliferação de células alveolares tipo II, fibrose intersticial e formação de membrana hialina. O grau de lesão pulmonar depende não somente da ação do *P. carinii*, mas também da redução de fosfolípides surfactantes, tendo grande importância a resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro. Menos comumente, cistos, lesões cavitárias e formação de granulomas são observados em pacientes com pneumocistose. Casos de disseminação extrapulmonar têm sido relatados, envolvendo linfonodos, baço, fígado, medula óssea e outras vísceras.

Indivíduos com defesa imunológica competente bloqueiam a infecção por *P. carinii* pela ação de macrófagos alveolares, que destroem o parasita, impedindo sua multiplicação e a doença. É controverso se a pneumocistose clinicamente manifestada resulta de infecção latente ou de nova infecção pela mesma cepa ou por outra cepa de *P. carinii* . Tanto a interrupção do processo infeccioso na porta de entrada como a resistência à reativação e disseminação do parasita dependem fundamentalmente da ação dos linfócitos CD_4+ e da integridade da resposta imunológica celular. A imunodeficiência celular é a principal condição predisponente de pneumocistose, cuja ocorrência relaciona-se com a redução do número de linfócitos CD_4+ circulantes a menos de 200 células/mm^3. Na infecção pelo HIV-1, a queda da contagem de células CD_4+ e progressão para AIDS acompanham-se de redução da resposta linfoproliferativa a *P. carinii* e de mudança no padrão de citocinas produzidas, de Th1 para Th2. A deficiência de resposta imunológica humoral, a julgar por estudos em modelos animais e por relatos de casos, também constitui condição predisponente de pneumocistose.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pneumocistose deve ser cogitado em pacientes com AIDS ou com outros tipos de imunodepressão que apresentem febre e comprometimento pulmonar, em particular se desenvolvem insuficiência respiratória. Linfócitos CD_4+ em número inferior a 200 células/mm^3 de sangue, ausência de quimioprofilaxia para *P. carinii* e achado radiológico de infiltrado intersticial bilateral e hipoxemia com PO_2 inferior a 70 mmHg aumentam a chance de

tratar-se de pneumocistose, podendo constituir evidência suficiente para o início de uma terapêutica empírica. Contudo, devem ser consideradas outras possibilidades diagnósticas em doentes imunossuprimidos com pneumopatia intersticial febril. A tuberculose miliar, outras micobacterioses e a histoplasmose disseminada são causas freqüentes, no Brasil, de comprometimento pulmonar que pode evoluir para agudização e prejuízo da função respiratória. O diagnóstico diferencial sumário inclui outras infecções fúngicas, como a criptococose e a paracoccidioidomicose, a toxoplasmose e pneumonias bacterianas, estas últimas aventadas sempre que existem áreas de infiltrado alveolar na radiografia de tórax. Menos comumente, o sarcoma de Kaposi é uma causa adicional de lesão pulmonar extensa o bastante para levar à insuficiência respiratória. Se o paciente com pneumopatia também apresenta linfadenomegalia em cadeias superficiais, esplenomegalia ou lesões cutâneas, torna-se menos provável o diagnóstico de pneumocistose, uma vez que tais manifestações são mais compatíveis com infecções fúngicas, micobacterianas ou de sarcoma de Kaposi.

O diagnóstico presuntivo da pneumocistose pulmonar advém de alterações sugestivas, especialmente se aditivas, em exames não específicos, abrangendo os radiográficos, cintilográficos, bioquímicos e outros. Em doentes mais críticos, sem possibilidade de aguardar a confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado assim que houver a constatação de que os quadros clínico-epidemiológico, radiológico pulmonar e gasométrico são compatíveis com pneumocistose. O diagnóstico confirmatório é feito pela identificação de *P. carinii* em fluidos, secreções ou fragmentos de tecido, por meio de corantes, fluorocromos, imuno-histoquímica ou por técnicas de biologia molecular. Pneumocistose extrapulmonar pode ser presumida pela observação de material eosinofílico, com aspecto de favo-de-mel, no tecido, sendo confirmada com o encontro do agente.

Gasometria Arterial

Na pneumocistose, a intensificação do processo inflamatório pulmonar resulta em bloqueio da difusão alvéolo-capilar e redução da complacência e da capacidade vital pulmonar. O gradiente alveolar-arterial de oxigênio aumenta, ocorrendo hipoxemia. Estes dois parâmetros são usados para determinar a gravidade e a evolução da infecção – uma tensão de O_2 arterial inferior a 70 mmHg é sugestiva, mas não específica, de pneumocistose. A medida da dessaturação de O_2, para 90% ou menos, causada pelo exercício, foi proposta como um teste simples e de alto valor preditivo para pneumocistose, quando combinado com a presença de infiltrado intersticial no RX de tórax.

Radiografia de Tórax

O aspecto típico no RX de tórax é um infiltrado reticular delicado, com micronódulos, difuso e bilateral, irradiando-se a partir dos hilos. Com a progressão da doença, associa-se um infiltrado flocoso, demonstrando o comprometimento intersticial-alveolar da pneumocistose agudizada (Fig. 41.1). Em casos graves, com insuficiência respiratória, o velamento flocoso torna-se de grandes proporções, predominando nas regiões peri-hilares ou opacificando um ou mais lobos pulmonares, cujos aspectos assemelham-se aos do edema pulmonar ou da pneumonia bacteriana. Outras alterações, menos comuns, incluem cistos de paredes finas, nódulos isolados, infiltrado unilateral, derrame pleural e linfadenomegalia hilar. Pneumotórax é uma complicação não rara, em particular nos doentes que fazem profilaxia com aerossol de pentamidina, os quais também podem mostrar infiltrado predominantemente apical. Menos de 5% dos casos apresentam RX de tórax normal.

Tomografia Computadorizada (CT)

A CT de tórax revela alterações com padrão em vidro fosco e consolidações alveolares, que refletem o preenchimento dos espaços aéreos pelo exsudato eosinofílico e microrganismos. O espessamento dos septos interlobulares, por vezes com padrão de mosaico, a reticulação intralobular, os cistos, os nódulos, bolhas e enfisema difuso são mais aparentes do que no RX de tórax. As lesões císticas predominam nos lobos superiores e regiões subpleurais. Foi sugerido que a presença de alteração com padrão de vidro fosco associada ou não com infiltrado reticular e pequenas lesões císticas, detectadas por CT de alta resolução, têm alto valor preditivo de pneumocistose. Na pneumocistose extrapulmonar, a CT revela desde microabscessos a abscessos maiores, mais comumente no baço. Exames adicionais são necessários para confirmar o diagnóstico.

Cintilografia Radioisotópica

A pneumocistose acompanha-se de captação pulmonar aumentada de marcadores radioisotópicos. A cintilografia com ^{67}gálio é sensível, cerca de 90%, porém sua especificidade próxima a 50% é inferior ao necessário para aplicação rotineira. De modo similar, o teste feito com ^{99}tecnécio tem boa sensibilidade, mas baixa especificidade, o que se procurou contornar, experimentalmente, com ^{99}tecnécio marcado com anticorpo monoclonal antiglicoproteína MSG de *P. carinii*. A cintilografia com radioisótopos é menos utilizada do que os exames radiológicos.

Desidrogenase Lática (LDH) do Soro

O nível da LDH sérica aumenta na pneumocistose, como conseqüência da lesão do tecido pulmonar. Nível superior a 450 UI/L tem algum valor preditivo positivo, assim como a subseqüente redução da LDH após início da terapia anti-*P. carinii*. Embora o teste seja simples e de baixo custo, a elevação dos níveis de LDH pode ser causada por diversas afecções, reduzindo sua especificidade e aplicação no diagnóstico da pneumocistose.

Pesquisa de *P. carinii* em Secreção Respiratória

A confirmação do diagnóstico de pneumocistose tem sido realizada principalmente pela identificação do agente em material coletado das vias respiratórias dos pacientes. Estes, em geral, têm tosse seca e não-produtiva, dificultando a coleta de expectoração. Quando é obtido, o escarro

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

freqüentemente não reflete a secreção das vias aéreas inferiores. Possivelmente por esta razão é baixa a sensibilidade da pesquisa de *P. carinii* em material expectorado. A coleta supervisionada desta amostra, seguida de exame por imunofluorescência, proporciona maior índice de positividade e pode ser útil no diagnóstico, particularmente em doentes com AIDS, que têm maior carga parasitária. Nestas circunstâncias, a sensibilidade chega a alcançar 50%. A secreção mais empregada na pesquisa de *P. carinii* é a *expectoração induzida* com inalação de solução salina hipertônica. Por ser irritante para as vias aéreas, provoca acessos de tosse e, eventualmente, broncoespasmo e outras complicações. Esse procedimento deve ser feito sob supervisão de pessoal treinado, o que aumenta o sucesso na obtenção de material e reduz o risco de efeitos indesejados. Inicialmente, o doente deve escovar os dentes e limpar a boca e orofaringe com água. A seguir, inala solução aquosa de cloreto de sódio a 3%, vaporizada com nebulizador ultra-sônico, durante 15 minutos. A tosse e a eliminação de expectoração são facilitadas por algumas inspirações profundas consecutivas. Não se conseguindo material, a inalação pode continuar até a duração máxima de 30 minutos. Recomenda-se que o procedimento seja feito em sala com ventilação sob pressão negativa e que o supervisor da coleta esteja equipado para prevenir aquisição de infecções respiratórias. No laboratório, a amostra é tratada com mucolíticos e homogeneizada, concentrada por centrifugação e fixada em lâminas de microscopia, sendo então aplicados corantes ou fluorcromos. A pesquisa direta de *P. carinii* na expectoração induzida tem sensibilidade relatada entre 70 a 100% no diagnóstico da pneumocistose, um dos motivos pelos quais ganhou amplo uso. Outro procedimento de igual ou maior eficácia, porém invasivo, é a obtenção de *lavado broncoalveolar* (LBA), cuja sensibilidade aproxima-se de 100%. O broncoscópio é posicionado em brônquio subsegmentar, injetando-se 100 mL a 150 mL de solução salina fisiológica, em porções de 20 mL cada. Aspira-se depois de cada alíquota injetada, juntando-se o LBA obtido. Esta amostra é concentrada por centrifugação e fixada em lâminas para coloração e observação. A pesquisa de *P. carinii* em LBA é feita em casos nos quais o escarro induzido não é obtido ou não proporcionou resultado positivo. Entretanto, quando a população a ser investigada tem baixa prevalência de pneumocistose, foi proposta uma relação custo-benefício mais favorável se for coletado o LBA desde o início, cujo exame passa a ser necessário para a maioria dos pacientes imunossuprimidos com pneumopatia intersticial, na busca de diferentes agentes etiológicos.

Pesquisa com Coloração Convencional

Mais utilizada é a coloração com metanamina de prata de Gomori (ou Grocott), que torna amarronzada ou escurecida a parede dos cistos e também os dois espessamentos focais dessa parede. Tem as desvantagens de não corar as formas tróficas e de não ser seletiva, pois impregna a parede de fungos em geral. O azul de O-Toluidina também cora seletivamente em violeta ou púrpura a parede dos cistos, sendo um método simples e rápido. Formas tróficas são mais numerosas do que os cistos nas amostras de vias respiratórias e podem ser reveladas pelas colorações Giemsa, Wright, Diff-Quik e outras. Com tais técnicas, tornam-se coradas as formas não-císticas e as células, mas não os cistos, o que dificulta o reconhecimento de *P. carinii*, exigindo maior tempo e experiência. Menos específica, mas útil no diagnóstico microscópico, a coloração Papanicolau permite a detecção dos grumos de material eosinofílico espumoso na expectoração e no sedimento do LBA, tingindo fracamente as formas não-císticas. Nas preparações a fresco de LBA, os grumos têm o aspecto de massas hialinas pleomórficas, cujo maior diâmetro varia de 50 a 500 µm. A sensibilidade da pesquisa de *P. carinii* na expectoração induzida ou no LBA é aumentada com a utilização simultânea de dois métodos complementares de coloração convencional.

Microscopia de Fluorescência

Embora tenha custo mais elevado, a pesquisa de *P. carinii* com técnica de imunofluorescência vem substituindo as colorações convencionais por sua maior sensibilidade e rapidez na leitura microscópica. Estão disponíveis testes comerciais para fluorescência indireta ou direta, esta com o uso de anticorpos monoclonais anti-*P. carinii*. Alguns revelam somente os cistos, outros tornam fluorescentes todas as formas do microrganismo. Ampliação de 200 a 400 vezes é suficiente para a observação dos cistos em verde brilhante contra o fundo escuro. Uma técnica alternativa, rápida e simples é a coloração com branco de calcoflúor, que torna os cistos de *P. carinii* fluorescentes, independente de reação imunológica. Porém, requer microscópio de fluorescência e experiência para distinguir o parasita de fungos que também fluorescem.

Biópsia e Exame Histológico

O exame histológico de tecido biopsiado e corado pelo método de Gomori/Grocott é usado principalmente no diagnóstico da pneumocistose extrapulmonar. Na forma pulmonar, quando o diagnóstico não é obtido pelo exame do LBA, pode ser considerada a realização de uma biópsia transbrônquica e, em casos especiais, de uma biópsia cirúrgica do pulmão. Cerca de 10% dos doentes desenvolvem pneumotórax ou hemorragia, o que limita sua indicação. A biópsia pulmonar percutânea apresenta percentual ainda maior de complicações. Por outro lado, a biópsia transbrônquica tem a vantagem de ter sensibilidade igual ou maior do que o LBA, especialmente se o exame histológico for complementado com imuno-histoquímica. Permite, ainda, pesquisar outros patógenos e analisar a reação inflamatória pulmonar.

Reação de Polimerase em Cadeia (PCR)

A amplificação de DNA de *P. carinii* presente em amostras de vias respiratórias vem mostrando ser um método com alta sensibilidade no diagnóstico da pneumocistose pulmonar. Ainda restrita a centros de pesquisa, sua utilização é desfavorecida pelo custo elevado, falta de padronização e tempo mais longo para completar o exame, além da especificidade não-ótima. Casos de PCR positiva em secreção respiratória, na ausência de pneumocistose, vêm sendo interpretados como infecção subclínica ou de colonização. Existe relato de sucesso na aplicação de PCR na pesquisa de DNA de *P. carinii* no soro, contudo este mate-

rial não tem propiciado outros resultados que sugiram potencial de aplicação clínica.

Testes Sorológicos

Os testes sorológicos não são empregados rotineiramente no diagnóstico de pneumocistose. A pesquisa de anticorpos anti-*P. carinii* é prejudicada pelo fato de os pacientes serem imunologicamente comprometidos, com débil ou nenhuma resposta humoral. Com os métodos ELISA ou imunoblot, apenas 30 a 65% dos casos mostram anticorpos contra glicoproteínas do microrganismo. Outro problema é a presença de anticorpos em indivíduos normais, dificultando a interpretação de um resultado positivo. Alguns pacientes apresentam elevação dos títulos de anticorpos após o episódio de pneumocistose, em nível suficiente para confirmar o diagnóstico.

PREVENÇÃO

A prevenção seria uma estratégia lógica para reduzir a morbidade e mortalidade da infecção pelo *P. carinii*. Por ser altamente provável que o *P. carinii* humano, semelhante ao murino, seja difundido via aerossol, a redução da exposição aos indivíduos expostos deveria ser uma medida para a prevenção. Entretanto, o *P. carinii* parece ser um organismo ubíquo, e não há dados que demonstrem a transmissão de um hospedeiro infectado a outro suscetível, assim como estudos moleculares não sugerem epidemias de uma fonte comum, concluindo-se que o isolamento respiratório não iria prevenir casos de PCP.

Uma segunda estratégia seria melhorar a imunidade do hospedeiro, impedindo que fosse suscetível a *P. carinii*, procurando minimizar o período e a severidade da imunodeficiência, seja minimizando a intensidade de quimioterapia, seja controlando a replicação viral, como no caso do HIV-1. Outra estratégia seria imunização ativa ou passiva, porém esta não tem sido avaliada em humanos.

A estratégia mais difundida e usada com sucesso é o uso de quimioprofilaxia específica nos pacientes em períodos definidos de suscetibilidade. Isso requer a identificação dos possíveis suscetíveis e a instituição de um regime terapêutico conveniente, efetivo e não-tóxico.

O risco de adquirir PCP pode ser sugerido pelo grau de deficiência celular ou humoral apresentado pelo indivíduo em virtude de uma determinada doença ou de terapia imunossupressora. Para muitos pacientes, o período de suscetibilidade estaria relacionado com a doença específica, a extensão e a duração da imunossupressão induzida pela terapia e pela resposta à terapia. Para pacientes infectados pelo HIV-1, o período de suscetibilidade pode ser medido pela contagem dos linfócitos CD_4+ no sangue periférico – quando abaixo de 200 células/mm^3 significaria que o paciente estaria mais suscetível. Para outros não há um marcador laboratorial que seja preditivo de suscetibilidade, havendo necessidade de mais estudos para melhor definir quando o período de maior risco começa e termina. O reconhecimento de que o período de suscetibilidade é discreto é um importante conceito, em especial em pacientes infectados pelo HIV-1 nos quais atualmente as profilaxias primária e secundária podem ser interrompidas, nos indivíduos em terapia anti-retroviral potente, quando a contagem de linfócitos T-CD_4+ mantém-se de forma sustentada acima de 200 células/mm^3 (e acima de 15% em valores percentuais) por um período de três meses.

Como profilaxia primária ou secundária, do ponto de vista medicamentoso, pode-se usar sulfametoxazol-trimetoprim (SMT) na dose de 800/160 mg/dia ou 400/80 mg/dia, via oral, ou 800/160 mg três vezes por semana, embora esta posologia possibilite esquecimentos das tomadas, sendo preferível o regime diário. O ácido folínico não deve ser associado quando se usa SMT, por não reduzir a toxicidade do SMT e aumentar o risco de falha da terapia.

Como droga alternativa, pode ser empregada dapsona ou dapsona associada com pirimetamina, porém um grupo de pacientes que não toleram sulfonamidas também não tolerará sulfonas estruturalmente semelhantes. A dose de dapsona preconizada é de 50 mg via oral duas vezes ao dia ou 100 mg via oral uma vez ao dia. Quando associada com a dapsona 50 mg/dia, a dose de pirimetamina é de 50 mg via oral, semanal, juntamente com ácido folínico na dose de 25 mg, via oral, uma vez por semana. Doses maiores da dapsona (200 mg) com pirimetamina (75 mg), associada ao ácido folínico (25 mg), uma vez por semana, via oral, também podem ser empregadas.

Aerossol de pentamidina pode ser uma alternativa, porém sua eficácia é menor que SMT e tem como desvantagem nem sempre ser bem distribuído nos lobos pulmonares, em especial em casos em que o paciente tenha doença pulmonar obstrutiva. Deve-se considerar que o custo de aerossol de pentamidina é alto, além de requerer cuidados especiais, sendo possível apenas em regime de internação ou semi-internação (hospital-dia). Embora seja dada uma vez ao mês na dose de 300 mg, requer o uso de nebulizador (Respigard II®). Dada a toxicidade da pentamidina, é necessário que nebulização seja feita em local apropriado, geralmente em quarto isolado com boa aeração ou, se possível, com pressão negativa. O quarto deve ser ventilado por duas horas após o término da nebulização.

A melhor profilaxia é o uso de regimes adequados nos períodos de suscetibilidade imunológica e a conscientização do paciente da necessidade e importância dessa terapia.

A Tabela 41.1 resume os principais regimes e doses.

TRATAMENTO

Em 1975, Hughes *et al*. demonstraram a eficácia do sulfametoxazol-trimetoprim (SMT) contra o *P. carinii*, sendo esta associação até hoje utilizada com boa aceitação. Apesar dos seus muitos efeitos colaterais (reações alérgicas, febre, elevação de transaminases, nefrite instersticial, supressão medular, cristalúria e, raramente, choque anafilático), eles são contornáveis, sendo maiores em pacientes com AIDS (50 a 80%) do que em outros pacientes imunocomprometidos (10 a 20%).

SMT é a droga de escolha para tratamento de PCP, em especial em pacientes infectados pelo HIV-1, Estes são mais suscetíveis à toxicidade do SMT, mas têm sido relatadas várias estratégias para minimizar essa suscetibilidade. A terapia de manutenção com baixas doses tem aumentado a tolerabilidade.

Nos casos de pacientes com condições de ingestão via oral e PO_2 > 70 mmHg, preconiza-se para tratamento a dose de 15

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 41.1
Principais Regimes para Profilaxia Primária e Secundária de PCP

Drogas	*Doses*	*Freqüência*
Primeira escolha		
Sulfametoxazol-trimetoprim	800/160 mg ou 400/80 mg ou 800/160 mg	Diária Diária Três vezes por semana
Alternativas		
Dapsona	100 mg ou 50 mg	Diária Duas vezes ao dia
Dapsona + pirimetamina Associada ao ácido folínico	50 mg + 50 mg 25 mg	Dapsona diária pirimetamina e ácido folínico uma vez por semana
Dapsona + pirimetamina + ácido folínico	200 mg + 75 mg + 25 mg	Uma vez por semana
Pentamidina em aerossol	300 mg	Uma vez ao mês

a 20 mg/kg/dia do trimetoprim e 75 a 100 mg/kg/dia do sulfametoxazol, divididos em três a quatro doses, por 21 dias.

Como alternativa, pode ser utilizada dapsona (100 mg/dia), via oral, associada ao trimetoprim (20 mg/kg/dia),via oral, dividida em quatro tomadas, por 21 dias. Estudos têm sugerido que esta combinação provoca menos efeitos colaterais e é tão eficaz quanto SMT. Não é recomendável o uso da dapsona isolada no tratamento de *P. carinii*, pois aumenta a taxa de falência.

Clindamicina (600 mg quatro vezes ao dia), oral ou endovenosa, juntamente com primaquina (15 mg/dia), via oral, por 21 dias, é um outro regime terapêutico alternativo nos casos de PCP leve a moderada. A eficácia é menor quando comparada ao SMT. Como efeitos adversos, foram observadas reações alérgicas, febre, neutropenia e diarréia.

Em casos graves, com PO_2< 70 mmHg, preconiza-se o uso de SMT na dose de 20 mg/kg/dia de trimetoprim, endovenoso, quatro tomadas diárias por 21 dias. Diferentes trabalhos têm mostrado que o uso precoce de corticosteróides nestes casos aumenta a sobrevida e diminui a falência respiratória. Não existem evidências que comprovem haver um maior risco de aumento da freqüência de tuberculose ou de micobacteriose atípica nos casos em que tenha sido usado corticosteróides. Assim, preconiza-se, nos casos graves, no início da terapia para PCP, associar prednisona na dose de 40 mg via oral, duas vezes ao dia, nos primeiros cinco dias, passando a 40 mg/dia, via oral, por mais cinco dias e depois 20 mg/dia, via oral, até completar o tratamento (21 dias). Se for necessário o uso da via endovenosa, recomenda-se instituir dexametasona na dose de 4 mg a cada seis horas.

Nos casos graves em que por qualquer motivo não possa ser usado SMT, a pentamidina na dose de 4 mg/kg/dia, endovenosa, por 21 dias, é uma alternativa.

Na Tabela 41.2 encontra-se um resumo do tratamento da PCP.

Nos indivíduos que sejam intolerantes à SMT, pode-se proceder à dessensibilização, uma vez que esta é a droga de escolha e que tem se mostrado mais eficaz. Uma outra vantagem de se proceder à dessensibilização é que a SMT também é utilizada para profilaxia dos casos de neurotoxoplasmose nos pacientes com AIDS. Há diferentes esquemas que podem ser utilizados.

O tratamento empírico deve ser considerado nos casos em que não seja possível comprovação diagnóstica e o quadro clínico-radiológico seja sugestivo de PCP. Levar sempre em conta a epidemiologia para outras afecções, em especial para a tuberculose, a histoplasmose e a paracoccidiodomicose. Observar se o paciente não fez profilaxia ou se não tolerou medicações orais. O regime de tratamento empírico deve sempre incluir uma droga anti-PCP, seja SMT, ou dapsona com trimetoprim, ou clindamicina-primaquina (Tabela 41.2), mais um macrolídeo ou betalactâmico para possível infecção bacteriana. Se o paciente responder ao tratamento, não há necessidade de exames mais invasivos. Não havendo melhora do quadro em quatro a cinco dias ou havendo deterioração, deve ser realizado escarro induzido e/ou broncoscopia para busca de outras possíveis etiologias. Após tratamento, iniciar a profilaxia secundária conforme a Tabela 41.1.

Interrupção da Profilaxia para Infecções Oportunistas Após Reconstituição Imune

Atualmente tem sido orientada a interrupção da profilaxia primária e secundária para PCP nos indivíduos infectados pelo HIV-1, em uso de HAART regular e com contagem de linfócitos CD_4+, mantida de forma sustentada, acima de 200 células/mm^3 (e acima de 15% em valores percentuais) por um período de três meses.

Caso o paciente apresente redução dos valores de linfócitos CD_4+ até níveis abaixo dos valores estipulados, deve-se reiniciar a profilaxia e mantê-la até nova recuperação segundo os mesmos parâmetros.

Gravidez

A quimioprofilaxia para PCP deve ser administrada para mulheres grávidas da mesma forma que para outros adultos e adolescentes. SMT é a droga recomendada, e a

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 41.2
Tratamento de PCP

Paciente – Quadro Clínico	*Primeira Escolha*	*1ª Alternativa*	*2ª Alternativa*
Leve a moderado PO_2 > 70mmHg	SMT (trimetoprim 15 a 20 mg/dia), via oral, por 21 dias	Dapsona 100 mg/dia + trimetoprim 20 mg/kg/dia, via oral, quatro vezes ao dia, por 21 dias	Clindamicina 600 mg, quatro vezes ao dia, oral ou endovenosa + primaquina 15 mg/dia, via oral, por 21 dias
Grave com PO_2 < 70mmHg	SMT (trimetoprim 20 mg/kg/dia), endovenoso, quatro vezes ao dia, por 21 dias Prednisona 40 mg/dia, duas vezes ao dia por cinco dias, seguida por 40 mg/dia, uma vez ao dia por cinco dias e depois por 20 mg/dia até completar 21 dias Se endovenosa, usar dexametasona 4 mg 6/6h	Pentamidina 4 mg/kg/dia, endovenosa, por 21 dias	

Adaptado de http://www.aids.gov.br/assistencia/adultos1.htm.

dapsona é a droga de segunda escolha. Devido ao risco de teratogenicidade associado à exposição a drogas, em especial no primeiro trimestre, pode-se manter sem a profilaxia durante este período. Caso haja necessidade da instituição da terapia, considerar o uso da pentamidina em aerossol nas doses descritas acima.

BIBLIOGRAFIA

1. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura IN et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. Emerg Infect Dis 2000; 6(3): 265-72.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/ IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human imunodeficiency virus. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1999; 48: 1-66.
3. Chatterton JMW, Ho Yen DO. Laboratory investigation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Genitourin Med 1992; 68:336.
4. Cortese LM, Soucy DM, Endy TP. Trimethoprim/sulfametoxazole desensitization. Ann Pharmacother 1996; 30 (2): 184-6.
5. Hadley WK, Ng V. Pneumocystis. In: Manual of Clinical Microbiology, 6thed. Washington, ASM Press 1995; 738-748.
6. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AEl. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia. QJM 1998; 91: 813-20.
7. Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, Duchin JS, Lee S et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. J Infect Dis 2000; 182: 1192-8.
8. Huang L, Hecht FM. Why does *Pneumocystis carinii* pneumonia still occur? AIDS 2000; 14(16): 2611-12.
9. Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. Can Med J 1975; 112 (suppl): 47-50.
10. Koletar SL, Heald AE, Finkelstein D, Hafner R, Currier JS, McCutchan JÁ et al. A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to > 200 × 10^6 /l. AIDS 2001; 15:1509-15.
11. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur, H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. JAMA 2001; 286 (19): 2450-60.
12. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland RRRT, Koziel Hl. Peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Chest 2000; 118: 712-20.
13. Marchiori E, Pereira CIGS, Moreira LBM, Capone D, Moraes HP. Pneumocistose na síndrome de imunodeficiência adquirida: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. Radiol Bras 2001; 34; 317.
14. Metersky ML, Aslenzadeh J, Stelmach P. A comparison of induced and expectored sputum for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1998; 113:1555.
15. Miller RF, Mitchell DM. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Thorax 1995; 50:191.
16. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-2002/2003, pg. 11. Disponível em http://www.aids.gov.br/final/tratamento/adulto.pdf.
17. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, Borghi V, Monforte A d'A, Govoni A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in Human Immunodeficiency Virus – infected patients: a randomized trial by the CIOP study group. Clin Infect Dis 2003; 36: 645-51.
18. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Expulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997; 10:401.
19. Santamauro JT, Stover DE. *Pneumocystis carinii* Pneumonia. Med Clin of North America 1997; 81(2): 299-318.
20. Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and Epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. AIDS 1996; 10:561.
21. Su T, Martin WJ. Pathogenesis and host response in *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Rev Med 1994; 45:261-72.
22. Tilles AS. Practical issues in the management of hypersen-sitivity reactions: sulfonamides. South Med 2001; 94(8) 817-24.
23. Tuncer S, Ergüven S, Kocagöz S, Ünal S. Comparison of cytochemical staining, immunofluorescence and PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* on sputum samples. Scand J Infect Dis 1998; 30:125.
24. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. Eur Respir J 2003; 21:204.
25. Walzer PD. *Pneumocystis carinii*. In: Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 2781-2795.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

42 Aspergilose e Hialo-hifomicoses

Marcio Nucci

INTRODUÇÃO

Aspergilose é o termo empregado para designar um grupo de doenças causadas por espécies de *Aspergillus*, fungo filamentoso ubíquo na natureza, encontrado no ar, no solo, em plantas, em superfícies inanimadas e em alimentos. O termo hialo-hifomicose refere-se a infecções causadas por fungos filamentosos que no tecido se apresentam como hifas septadas de parede hialina. Segundo esta definição, a aspergilose pode ser considerada uma hialo-hifomicose, uma vez que suas hifas têm estas características no tecido. Entretanto, como a aspergilose é uma infecção muito mais freqüente que as outras hialo-hifomicoses, e como a infecção é conhecida há muito mais tempo, a infecção por *Aspergillus* é denominada aspergilose, reservando-se o termo hialo-hifomicose para designar as infecções causadas por outros hialo-hifomicetos.

São conhecidas mais de 200 espécies de *Aspergillus*, mas apenas poucas têm sido identificadas como causadoras de infecção no homem. Mais de 95% das infecções são causadas por três espécies: *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*. Outras espécies clinicamente relevantes incluem *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. restrictus*, *A. sydowii*, *A. oryzae*, *A. ustus* e *A. candidus*. O *A. fumigatus* causa a maioria das infecções invasivas e não-invasivas, embora estudos recentes mostrem um aumento na freqüência de infecções por espécies não-*fumigatus* em pacientes imunodeprimidos. Entretanto, as formas alérgicas são quase exclusivamente causadas por *A. fumigatus*.

O *Aspergillus*, bem como os agentes das hialo-hifomicoses, é considerado um fungo oportunista. Tais fungos causam infecções superficiais ou localizadas em indivíduos imunocompetentes, mas quando as defesas do organismo ficam deprimidas, podem causar uma ampla variedade de infecções, freqüentemente fatais. Com o aumento na população de pacientes imunodeprimidos nas últimas décadas, as hialo-hifomicoses começaram a ganhar maior importância clínica. Os principais gêneros são *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Penicillium* e *Paecilomyces*. Tal como o *Aspergillus*, estes fungos são ubíquos na natureza, incluindo o ambiente hospitalar. Assim, como não raro estes fungos podem contaminar placas de Petri no laboratório, até alguns anos atrás o isolamento de hialo-hifomicetos de materiais clínicos era considerado contaminação. Hoje, com a população de pacientes imunodeprimidos cada vez maior, deve-se ter um rigor muito grande na manipulação de materiais biológicos no laboratório e interpretar com cuidado os resultados de culturas positivas.

O espectro clínico das infecções por *Aspergillus* e agentes das hialo-hifomicoses é amplo, variando de quadros alérgicos, onde há uma reação do organismo à presença do fungo, geralmente nas vias aéreas (sinusite alérgica ou quadros bronco-pulmonares alérgicos), colonização de cavidades sem a invasão tissular (nos seios da face ou em cavidades pulmonares preexistentes) até infecção invasiva. Estas formas clínicas envolvendo as vias aéreas têm como provável porta de entrada as próprias vias aéreas. De fato, os agentes das hialo-hifomicoses e o *Aspergillus* estão presentes em abundância no ar. Além destas formas clínicas, há formas cutâneas e subcutâneas, por inoculação do fungo, e mais raramente formas mucosas. O espectro clínico destas doenças depende, além da porta de entrada, do estado imune do hospedeiro. Assim, pacientes profundamente imunodeprimidos apresentam formas invasivas e disseminadas da infecção. A Tabela 42.1 mostra o espectro clínico da aspergilose e da infecção por *Fusarium*.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 42.1
Espectro Clínico da Aspergilose e da Fusariose

Imunocompetente	*Imunodeprimido*
Aspergilose	
A. Alérgica	Invasiva
1. Broncopulmonar	1. Cutânea
2. Sinusite	2. Mucosa
B. Saprofítica (bola fúngica)	3. Pulmonar
1. Pulmonar	a. Aguda
2. Sinusal	b. Crônica
C. Lesão tissular	4. Vias aéreas
1. Ceratite	a. Brônquica (obstrutiva)
2. Endoftalmite	b. Traqueobronquite
3. Cutânea, na ferida operatória, endocardite, infecção relacionada a catéter	c. Sinusite
	5. Cerebral
4. Aspergilose pulmonar crônica necrotizante	6. Disseminada
Fusariose	
A. Alérgica	Invasiva
Broncopulmonar	1. Cutânea
B. Lesão tissular	2. Pulmonar
1. Ceratite	3. Sinusite
2. Endoftalmite	4. Cerebral
3. Cutânea, pós-queimadura	5. Disseminada
4. Endocardite	
5. Peritonite	
6. Onicomicose	

FORMAS CLÍNICAS DE ASPERGILOSE

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA)

A ABPA é caracterizada por febre recorrente, tosse com expectoração, sibilos e infiltrados pulmonares recorrentes. É uma doença incomum, mais freqüentemente vista em indivíduos atópicos, que desenvolvem crises de asma após a inalação de conídios de *Aspergillus*. A doença resulta de reação de hipersensibilidade tipos I, III, e provavelmente IV a antígenos fúngicos que colonizam a árvore brônquica.

Os critérios diagnósticos da ABPA são: 1. asma; 2. eosinofilia no escarro e no sangue; 3. infiltrados pulmonares recorrentes; e 4. alergia a antígenos de *Aspergillus* spp., evidenciados por testes cutâneos. Outros critérios são: *Aspergillus* spp. no escarro e aumento de IgE no soro. Uma forma similar ocorre nos seios da face (sinusite alérgica).

Sinusite em Pacientes Imunocompetentes

Além da sinusite alérgica, o *Aspergillus* pode causar sinusite em indivíduos tanto imunocompetentes como imunodeprimidos. Nos pacientes imunocompetentes, a sinusite ocorre principalmente em climas quentes e secos. A aspergilose é a forma mais freqüente de sinusite fúngica, e o *A. flavus* é o agente mais freqüente. Fatores locais, como pólipos nasais e infecções bacterianas recorrentes, predispõem às formas crônicas, que podem manifestar-se com a formação de "bola fúngica" nos seios da face, ou desenvolver-se como uma pansinusite. Os pacientes apresentam sintomas crônicos de obstrução nasal e cefaléia.

A sinusite aguda ocorre predominantemente em pacientes imunodeprimidos e será discutida adiante.

Aspergiloma

O aspergiloma é a infecção localizada mais conhecida causada pelo *Aspergillus*. A "bola fúngica" é o termo usado para denominar uma massa de fungo que coloniza uma cavidade pulmonar preexistente de qualquer natureza (tuberculose, sarcoidose, paracoccidioidomicose etc). Os aspergilomas freqüentemente se localizam nos lobos superiores. Os pacientes geralmente são assintomáticos ou apresentam tosse crônica, mal-estar e perda de peso. Hemoptise ocorre em 50 a 80% dos casos e, ocasionalmente, é grave. A bola fúngica é bem delimitada e móvel. A parede da cavidade é fibrosa, e não há passagem do fungo para o tecido pulmonar normal.

Aspergilose Pulmonar Crônica Necrotizante

Esta forma de aspergilose acomete geralmente homens de meia-idade ou idosos que têm doenças pulmonares crônicas ou tratadas, como a tuberculose. O quadro clínico é insidioso, com febre baixa, mal-estar, emagrecimento e tosse produtiva. Há o aparecimento progressivo de infiltrados parenquimatosos nos lobos superiores, que freqüentemente evoluem para cavitação e, em 50% dos casos, com bolas fúngicas.

Aspergilose Invasiva

A aspergilose ocorre geralmente pela inalação de conídios de *Aspergillus*, que se localizam nos seios da face

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ou nos pulmões. Se a imunidade é normal, nada acontece. Se o paciente tem alguma predisposição local, pode desenvolver alguma das formas descritas acima. Entretanto, se o seu estado imune é comprometido, pode desenvolver uma forma invasiva de aspergilose. Os principais mecanismos de defesa contra o *Aspergillus* (e outros fungos filamentosos) são os neutrófilos e os macrófagos. Os macrófagos impedem a transformação de conídios em hifas, e os neutrófilos são responsáveis por impedir que os novos conídios formados se disseminem. Assim, pacientes com neutropenia que estão recebendo corticosteróides (que deprimem os macrófagos) estão em risco de desenvolver aspergilose invasiva. As infecções invasivas por fungos filamentosos caracterizam-se pela invasão vascular por conídios, formação de novas hifas dentro dos vasos sangüíneos, trombose vascular e infarto do tecido irrigado por estes vasos. Assim, estas infecções caracterizam-se clinicamente por quadros de infarto (pulmonar, cerebral, cutâneo, sinusal).

O ar é uma importante fonte de *Aspergillus*, e condições que promovem a dispersão de grandes quantidades de partículas no ar, como durante construções ou demolições de edifícios, acarretam um enorme aumento na quantidade de conídios de *Aspergillus* no ar. Foram descritos vários relatos de surtos de aspergilose durante obras nos hospitais, e a internação de pacientes de alto risco em quartos com filtros de alta eficiência (filtros HEPA) e com pressão positiva resultou na redução do risco de aspergilose nosocomial. Mais recentemente, a água foi identificada como outro reservatório de *Aspergillus*. Neste caso, quando o paciente utiliza a água para tomar banho, por exemplo, ocorre dispersão e aerossolização de conídios de *Aspergillus*, colocando o paciente em risco, mesmo ele estando em quartos com filtros HEPA.

A neutropenia é um dos principais fatores de risco para aspergilose invasiva. Entretanto, pacientes com neutropenia de curta duração raramente desenvolvem aspergilose invasiva, e apenas neutropenia profunda (< 100 neutrófilos por mm^3) e prolongada (> 14 dias) é fator de risco. Além da neutropenia, o uso de corticosteróides e de outros agentes que deprimem a imunidade celular (particularmente drogas imunossupressoras usadas em pacientes submetidos a transplantes de órgãos) são fatores predisponentes.

As populações de pacientes de maior risco para desenvolver aspergilose invasiva são formadas por aqueles com leucemias agudas (particularmente leucemia mielóide aguda) e transplantados de medula óssea (principalmente alogênico). Estes dois grupos foram responsáveis por mais da metade de 595 casos relatados recentemente. Outras doenças de base nesta série foram: transplante de órgãos sólidos (9%), doenças pulmonares crônicas (9%) e AIDS (8%). Dependendo da população-alvo, outros fatores de risco podem ser importantes. A Tabela 42.2 mostra algum destes fatores.

A freqüência de aspergilose invasiva aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Dados de autópsias mostram uma prevalência de 0,4% em 1969 e 1,2% em 1994, um aumento de três vezes. Em receptores de transplante de medula, a prevalência em uma instituição era de 6% em 1987 e de 17% em 1998. Além do aumento na freqüência, nos últimos anos houve outras mudanças na apresentação clínica, nos fatores de risco, na época de ocorrência e na mortalidade. Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, a aspergilose invasiva tem ocorrência bimodal, com o primeiro pico de incidência ocorrendo durante o período de neutropenia e o segundo depois do dia +100, quando o paciente desenvolve rea-

Tabela 42.2
Fatores de Risco para Aspergilose Invasiva

Doença/Condição	*Fator de Risco*
TMO alogênico	Doença de base em atividade Transplante HLA não-compatível Uso de corticosteróides Doença do enxerto contra o hospedeiro Transplante com sangue de cordão umbilical Infecção por CMV Infecção por vírus respiratório Transplante para mieloma múltiplo Transplante com depleção de linfócitos T Transplante com seleção positiva de células CD34 Neutropenia Linfopenia
Leucemia aguda	Obras de reparo ou construção no hospital Neutropenia prolongada
Transplante de fígado	Creatinina sérica Duração da cirurgia Retransplante Infecção por CMV Diálise após transplante
Transplante de pulmão	Infecção por CMV

ção crônica do enxerto contra o hospedeiro, tendo que receber corticosteróides. Por outro lado, nos pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea, a aspergilose ocorre apenas no período de neutropenia, não tendo, portanto, um caráter bimodal de ocorrência. Entretanto, surgiram novas modalidades de transplante, resultando em neutropenias de duração mais curta e em aumento na freqüência e na gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro. Assim, estudos recentes mostram que a maioria dos casos ocorre tardiamente, quando o paciente está em regime ambulatorial.

Em relação aos transplantes de órgãos sólidos, a freqüência de aspergilose é maior no transplante de pulmão, ocorrendo entre 3 e 16% dos casos. Em transplante de fígado, dados recentes mostram um aumento na freqüência de aspergilose ocorrendo mais tardiamente (> 90 dias pós-transplante). A freqüência de disseminação e de óbito reduziu-se nos últimos anos.

Manifestações Clínicas da Aspergilose Invasiva

Aspergilose Pulmonar Invasiva

A característica fundamental da aspergilose invasiva é seu aspecto angioinvasivo, com trombose e infarto. Assim, em pacientes neutropênicos, os sinais específicos, além de febre não-responsiva a antibióticos, são conseqüência do infarto pulmonar: tosse seca e dor torácica tipo pleurítica. O elemento diagnóstico mais importante nesta época é a tomografia computadorizada de tórax. Quanto mais precocemente se faz a tomografia, maior é a chance de detectar-se o sinal do halo, que é uma lesão específica, virtualmente diagnóstica de infecção fúngica angioinvasiva (incluindo aspergilose e outras hialo-hifomicoses). O sinal do halo é uma área acinzentada em volta de um nódulo e representa edema e hemorragia em torno da lesão. Sua identificação tem grande importância prognóstica, por permitir o diagnóstico precoce da doença. Outra lesão precoce é uma imagem triangular subpeural, de base voltada para a pleura, que corresponde a uma área de infarto pulmonar. Quando o número de neutrófilos sobe, surge uma lesão, também característica, que é a imagem em crescente de ar. Em pacientes transplantados de pulmão, a forma mais freqüente é de uma traqueobronquite, e em transplantados de medula óssea na fase não-neutropênica, o curso é mais insidioso, e o sinal mais característico é o aparecimento de nódulos pulmonares. Entretanto, neste caso, o sinal do halo não está presente.

Sinusite

Como as outras formas de infecção invasiva, a sinusite tem um curso rápido e muito grave. Os sintomas são de febre prolongada, não responsiva a antibióticos de amplo espectro, secreção nasal e dor facial. A infecção pode estender-se para a órbita ou para o cérebro, causando trombose e infarto.

Outras Formas

Alguns pacientes apresentam disseminação da aspergilose de um sítio primário, por exemplo, dos pulmões para o cérebro. A manifestação clínica mais freqüente é o aparecimento de sinais neurológicos motores focais. As lesões cutâneas são raras, mas quando aparecem tomam a forma de nódulos subcutâneos, que freqüentemente evoluem com necrose central.

Diagnóstico da Aspergilose Invasiva

Uma das principais ferramentas diagnósticas de aspergilose invasiva é a tomografia computadorizada de alta resolução. Recomenda-se que este exame seja feito rotineiramente em todos os pacientes com neutropenia prolongada que apresentem febre prolongada (ou um novo episódio de febre) a despeito do uso de antibióticos de amplo espectro. A tomografia é útil também no diagnóstico de outras formas de aspergilose, como a sinusite e a aspergilose cerebral.

A prática de culturas de vigilância em pacientes neutropênicos não é justificável, e no caso da aspergilose, a utilidade de um *swab* nasal positivo para *Aspergillus* no diagnóstico é bastante questionável.

A antigenemia para *Aspergillus* usando uma técnica de ELISA *sandwich* é de extrema utilidade no diagnóstico, com valores preditivos positivos e negativos da ordem de 87,5% e 98,4%, respectivamente. Uma limitação deste método é que ele deve ser feito várias vezes. Este teste é também útil no acompanhamento do tratamento, uma vez que as respostas clínicas estão associadas a quedas nos níveis do antígeno no sangue.

A hemocultura é raramente positiva. Em uma série de 107 casos de aspergilose invasiva, a hemocultura foi positiva em 10, e na maioria das vezes a hemocultura ficou positiva quando o diagnóstico já tinha sido estabelecido.

Técnicas de PCR também têm sido testadas, com sensibilidades e especificidades variáveis. Uma das limitações desta técnica é a ausência de testes disponíveis no comércio. Em um estudo, uma técnica de PCR em tempo real demonstrou uma sensibilidade maior que a antigenemia, mas uma especificidade menor.

O diagnóstico definitivo de uma infecção fúngica invasiva é a demonstração da invasão fúngica no tecido e o crescimento do fungo no material. Assim, quando se planeja fazer uma biópsia para o diagnóstico de uma infecção fúngica invasiva, deve-se dividir o material e enviá-lo parte para cultura e parte para histopatologia. Este planejamento é de extrema importância, pois a forma de conservar e enviar cada material difere (formol para o exame histopatológico, e em geral salina para o material de cultura). Deve-se considerar também o congelamento de parte do tecido para técnicas moleculares. Na aspergilose invasiva, o quadro histopatológico típico é de invasão vascular por hifas hialinas septadas, com ângulo agudo. As hifas espalham-se pelo tecido necrótico, e se o paciente estava neutropênico existe pouca reação inflamatória. Recentemente foram estabelecidos critérios diagnósticos das infecções fúngicas invasivas (incluindo a aspergilose). A aspergilose é classificada em provada, provável ou possível, tendo como base informações relacionadas ao hospedeiro (doença de base, presença de fatores de risco), critérios clínicos e micológicos. Esta classificação é útil para estudos clínicos, e não se destina a definir critérios para a conduta terapêutica.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

TRATAMENTO E PROFILAXIA DA ASPERGILOSE

As drogas antifúngicas disponíveis para o tratamento da aspergilose são: anfotericina B em desoxicolato e suas três preparações lipídicas (anfotericina B em lipossoma, em complexo lipídico e em dispersão coloidal), o itraconazol, e mais recentemente a caspofungina e o voriconazol. Além disso, há outras drogas em estudos clínicos que têm atividade contra *Aspergillus*: as equinocandinas micafungina e anidulafungina, e os azólicos posaconazol e ravuconazol.

ABPA

As formas leves de ABPA não requerem tratamento. A prednisona é a droga de escolha para o alívio sintomático. O uso de drogas antifúngicas tem sido questionado. Entretanto, um estudo randomizado recentemente publicado comparou itraconazol em cápsulas (400 mg/dia) com placebo em pacientes com ABPA que estavam recebendo corticosteróides. Pacientes que receberam itraconazol usaram menos corticosteróides que o grupo placebo.

Sinusite em Pacientes Imunocompetentes

A sinusite crônica que ocorre em pacientes imunocompetentes, embora não tenha o prognóstico sombrio da forma aguda do imunodeprimido, é de difícil tratamento. Muitas vezes, a remoção cirúrgica de material infectado é necessária. Entretanto, freqüentemente ocorre recidiva da infecção. O itraconazol (200 mg/dia por pelo menos seis semanas) é geralmente usado no pós-operatório, mas seu papel, bem como o de outras drogas antifúngicas, é secundário.

Aspergiloma

A ressecção cirúrgica de bola fúngica está indicada em casos de hemoptise recorrente. Algumas vezes a ressecção de um segmento é suficiente, mas em geral a lobectomia é a cirurgia de escolha. Se a cirurgia está contra-indicada, pode ser útil instilação endobrônquica ou injeção percutânea de anfotericina. Embora a dose não seja padronizada, a maioria usa doses de 10 a 20 mg de anfotericina B em 10 a 20 mL de água destilada três vezes por semana por seis semanas. O uso de itraconazol tem sido relatado em vários trabalhos, e, embora a dose e a duração do tratamento não estejam padronizadas, os resultados sugerem que o itraconazol seja eficaz. O tratamento de sangramento leve a moderado, bem como de pacientes assintomáticos, é controverso, e o acompanhamento sem tratamento pode ser a melhor opção terapêutica.

Aspergilose pulmonar crônica necrotizante

O tratamento da aspergilose pulmonar crônica necrotizante deve iniciar-se com uma droga antifúngica (anfotericina B, itraconazol ou voriconazol), mas o tratamento cirúrgico de tecido necrótico pode ser necessário. O prognóstico não é bom.

Aspergilose Invasiva

Tratamento

Até há pouco tempo, não havia nenhum estudo randomizado testando diferentes estratégias para o tratamento da aspergilose invasiva, e a anfotericina B era considerada a droga de escolha. Algumas recomendações se fazem em relação ao uso de anfotericina B em desoxicolato: a dose inicial deve ser de 1 a 1,5 mg/kg/dia; as doses máximas possíveis devem ser administradas logo no primeiro dia de tratamento; a duração do tratamento não deve ser guiada pela dose acumulada, mas sim por critérios clínicos. O problema de se usar estas doses de anfotericina B é a sua toxicidade. Quanto maior a dose diária, maior é o risco de toxicidade renal. Uma das formas de diminuir a toxicidade foi o desenvolvimento das preparações lipídicas de anfotericina B. Embora cada uma das preparações tenha perfis de toxicidade diferentes, todas as três têm menos toxicidade renal, comparado com a anfotericina B em desoxicolato. Quanto à eficácia, em um único estudo randomizado publicado, a anfotericina B em dispersão coloidal (6 mg/kg/dia) foi comparada à anfotericina B em desoxicolato (1 a 1,5 mg/kg/dia) no tratamento da aspergilose invasiva. Neste estudo, as taxas de resposta (52% × 51%) e mortalidade (36% e 45%) foram semelhantes, enquanto que a toxicidade renal da preparação lipídica foi menor (25% × 49%). Uma crítica a este trabalho é que o mesmo foi interrompido por dificuldades de entrada de pacientes antes de atingir um número suficiente para avaliar a eficácia. Em outro estudo randomizado, a anfotericina B em lipossoma foi estudada em duas doses: 1 mg/kg/dia e 4 mg/kg/dia. Não houve diferenças na eficácia, mas, novamente, o número de pacientes alocados era muito pequeno para avaliação. Assim, no que diz respeito às preparações lipídicas de anfotericina B, os dados mostram eficácia comparável à anfotericina B em desoxicolato, mas com menor toxicidade.

Outra opção terapêutica para a aspergilose invasiva é o itraconazol. Há três preparações de itraconazol: intravenoso, em solução oral e em cápsula. No Brasil, apenas a cápsula está disponível. A sua absorção oral é errática, não permitindo que se use o itraconazol no tratamento primário da aspergilose invasiva. Entretanto, a droga pode ser usada em terapia seqüencial, depois de uma boa resposta ao tratamento com uma droga parenteral. O itraconazol em solução oral é muito bem absorvido e deve ser usado preferencialmente à cápsula, desde que disponível. O itraconazol intravenoso foi testado no tratamento da aspergilose invasiva em estudos fase II, com boa resposta.

As equinocandinas representam outra opção no tratamento da aspergilose invasiva. Estudo fase II em pacientes não-responsivos ou intolerantes a um outro tratamento mostrou boa eficácia da caspofungina. As equinocandinas, por terem um mecanismo de ação diferente dos azólicos e da anfotericina B, podem ser úteis na terapia combinada, mas por enquanto não há dados clínicos disponíveis.

A droga de escolha para o tratamento da aspergilose invasiva é o voriconazol. Em um estudo randomizado, 144 pacientes receberam voriconazol (4 mg/kg IV duas vezes ao dia) e 133 receberam anfotericina B em desoxicolato (1 a 1,5 mg/kg/dia). A resposta após 12 semanas foi superior no grupo que recebeu voriconazol (52,8% × 31,6%). Mais

importante, houve vantagem do voriconazol em relação à sobrevida (70,8% × 57,9%). O voriconazol deve ser, portanto, a droga de escolha no tratamento da aspergilose invasiva, e deve ser usado inicialmente por via venosa. No entanto, tão logo o paciente estabilize, a preparação oral pode ser administrada.

Um aspecto fundamental no tratamento da aspergilose invasiva (e de toda infecção fúngica em pacientes imunodeprimidos) é a melhora do estado imune do paciente. Em pacientes neutropênicos, a chance de cura é praticamente zero se a neutropenia persiste. Da mesma forma, em pacientes que estão recebendo corticosteróides ou outros agentes imunossupressores, todo esforço deve ser direcionado a reduzir a dose (ou mesmo suspendê-la, se possível).

A cirurgia por vezes está indicada no tratamento da aspergilose invasiva. Na sinusite, a remoção de material necrótico é quase sempre indicada. Além disso, lesões pulmonares isoladas podem ser removidas cirurgicamente após resposta inicial com o voriconazol. Isso é particularmente útil quando a lesão é grande, e o paciente vai precisar receber mais imunossupressão em curto intervalo de tempo (por exemplo, pacientes com leucemias agudas em início do tratamento).

Profilaxia

Considerando as dificuldades diagnósticas e a alta mortalidade da aspergilose invasiva, a profilaxia é uma estratégia amplamente justificável. Entretanto, poucas medidas resultaram em real benefício. Estudos utilizando anfotericina B IV em doses baixas, ou em *spray* nasal, ou itraconazol em cápsulas não mostraram uma redução na freqüência de aspergilose invasiva em pacientes neutropênicos. Entretanto, em um estudo comparando itraconazol em solução oral (5 mg/kg/dia) com fluconazol (100 mg/dia), houve menos aspergilose invasiva nos pacientes que receberam itraconazol. Em outro estudo, a micafungina foi comparada ao fluconazol na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, e houve menos aspergilose invasiva nos pacientes que receberam micafungina, com uma tendência a significância estatística.

Além do uso de drogas antifúngicas, os quartos com filtros HEPA reduzem o risco de aspergilose invasiva em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico. Entretanto, como mostrado acima, nos últimos anos a aspergilose tem ocorrido mais freqüentemente quando o paciente está em regime ambulatorial. Embora não tenha sido provado de forma randomizada, medidas gerais para reduzir a exposição de pacientes de risco a um ambiente cheio de conídios de *Aspergillus* são geralmente recomendadas (isolamento de áreas em construção etc).

HIALO-HIFOMICOSES

Fusariose

A fusariose é a mais freqüente das hialo-hifomicoses. O *Fusarium* spp. é um fungo presente no ambiente e patógeno de plantas e grãos. Em humanos, é conhecido causador de uma onicomicose que afeta preferencialmente a porção proximal da unha. Entretanto, o interesse pelo patógeno aumentou significativamente a partir de 1973, com o primeiro relato de uma infecção disseminada e fatal em um paciente neutropênico. Desde então, mais de 200 casos foram relatados. A Tabela 42.3 mostra as doenças de base e as formas clínicas de 259 casos de fusariose. A espécie que mais causa infecção é *F. solani*, mas outras espécies, como *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. dimerum*, *F. sacchari* e *F. verticillioides* têm sido relatadas como causadoras de infecção.

A fusariose disseminada é a forma clínica mais freqüente em pacientes imunodeprimidos. Sua prevalência em pacientes transplantados de medula óssea é de cerca de um caso para cada 100 transplantes alogênicos, e a freqüência tem aumentado nos últimos tempos. Assim como a aspergilose, a fusariose tem uma distribuição bimodal.

O quadro típico é de febre persistente e surgimento de lesões cutâneas papulares, nodulares, que evoluem com centro necrótico (lesões de ectima gangrenoso). Freqüentemente coexistem lesões de diversas idades. As lesões cutâneas decorrem da invasão vascular por hifas de *Fusarium*, com trombose vascular e necrose. Diferentemente da aspergilose invasiva, com freqüência a hemocultura é positiva. Outras manifestações incluem nódulos pulmonares (com ou sem sinal do halo), sinusite e alterações visuais, decorrentes de trombose de vasos da retina. O prognóstico é muito grave. Em uma série de 84 pacientes imunodeprimidos com fusariose, apenas 21% estavam vivos após três meses do diagnóstico, com uma sobrevida mediana de apenas 32 dias.

Até recentemente, não havia drogas ativas contra *Fusarium*. Entretanto, os novos azólicos, posaconazol e voriconazol, têm atividade contra este fungo e podem se constituir nas drogas de escolha para o tratamento desta enfermidade.

Outras Hialo-Hifomicoses

Os principais agentes de hialo-hifomicoses, além do *Fusarium* são *Scedosporium*, *Acremonium*, *Penicillium* e *Paecilomyces*.

Duas espécies de *Scedosporium* costumam causar infecção: *S. apiospermum* e *S. prolificans*. O *S. apiospermum* é a forma assexuada do fungo *Pseudallescheria boydii*. O *Scedosporium* causa infecção invasiva (sinusite, pneumonia, abscesso cerebral) ou disseminada em pacientes imunodeprimidos, e infecção localizada em imunocompetentes. Além disso, o *S. apiospermum* causa micetoma. A infecção disseminada tem características muito semelhantes às da aspergilose invasiva e responde mal ao tratamento com anfotericina B. O voriconazol mostrou resposta clínica em 59% de 27 infecções causadas por *S. apiospermum*, e 25% de oito infecções causadas por *S. prolificans*.

O *Penicillium marneffei* é a única espécie que causa infecção em pacientes imunocompetentes. É endêmico e restrito à Ásia. Além disso, raros casos de infecção por outras espécies de *Penicillium* foram relatados em pacientes profundamente imunodeprimidos. Como este fungo é um freqüente contaminante de laboratório, deve-se ter muito cuidado para interpretar-se uma cultura positiva para este fungo.

Os outros agentes de hialo-hifomicoses podem causar infecções superficiais ou localizadas em indivíduos imu-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 42.3
Doenças de Base e Formas Clínicas de 259 Casos de Fusariose (Exceto Onicomicose)

Doença de base	***Nº (%)***
Imunocompetente	27
Nenhuma	15 (56)
Acidente de automóvel	4 (15)
Insuficiência renal, diálise peritoneal	3 (11)
Queimadura	2 (7)
Alcoolismo	1 (4)
Choque pelo calor	1 (4)
Abuso de drogas	1 (4)
Imunodeprimido	232
Câncer	205 (88)
Anemia aplástica	15 (6)
Transplante de órgão sólido	7 (4)
AIDS	2 (0,8)
Diabetes	1 (0,4)
Neutropenia crônica	1 (0,4)
Doença granulomatosa crônica	1 (0,4)
Forma clínica	***Nº (%)***
Imunocompetente	27
Cutânea, localizada	13 (48)
Pneumonia	3 (12)
Peritonite	3 (12)
Sinusite	2 (7)
Artrite	2 (7)
Ceratite	2 (7)
Fungemia	1 (3,5)
Disseminada	1 (3,5)
Imunodeprimido	232
Disseminada	160 (69)
Fungemia	35 (15)
Cutânea, localizada	16 (7)
Pneumonia	10 (4)
Sinusite	4 (2)
Mucosa	3 (1,4)
Cerebral	2 (0,8)
Hepática	1 (0,4)
Artrite	1 (0,4)

Adaptado de Nucci & Anaissie.

nocompetentes, e infecção invasiva ou disseminada em pacientes imunodeprimidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC et al. Pathogenic Aspergillus species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. Clin Infect Dis. 2002; 34:780-789.
2. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002; 34:7-14.
3. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2002; 35:359-366.
4. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. J Clin Oncol. 1997; 15:139-147.
5. Ellis M, Spence D, de Pauw B et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 1998; 27:1406-1412.
6. Girmenia C, Nucci M, Martino P. Clinical significance of Aspergillus fungaemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. Br J Haematol. 2001; 114:93-98.
7. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment—rethinking our approach to prevention. Clin Infect Dis. 2001; 33:1549-1552.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002; 347:408-415.
9. Kami M, Fukui T, Ogawa S et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2001; 33:1504-1512.
10. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood. 2001; 97:1604-1610.
11. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood. 2002; 100:4358-4366.
12. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002; 34:909-917.
13. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. Br J Haematol. 1999; 105:901-911.
14. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis. 2002; 35:909-920.
15. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F et al. Predictors of mortality in fusariosis in patients with hematological cancer [abstract]. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002; 395.
16. Nucci M, Biasoli I, Akiti T et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. Clin Infect Dis. 2000; 30:300-305.
17. Nucci M, Biasoli I, Barreiros G et al. Predictive value of a positive nasal swab for Aspergillus sp. in the diagnosis of invasive aspergillosis in adult neutropenic cancer patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999; 35:193-196.
18. Nucci M, Pulcheri W, Bacha PC et al. Amphotericin B followed by itraconazole in the treatment of disseminated fungal infections in neutropenic patients. Mycoses. 1994; 37:433-437.
19. Nucci M, Pulcheri W, Spector N et al. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1995; 37:397-406.
20. Nucci M, Silveira MI, Spector N et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. Clin Infect Dis. 1998; 27:107-111.

21. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore). 2000; 79:250-260.
22. Singh N, Avery RK, Munoz P et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2003; 36:46-52.
23. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000; 30:696-709.
24. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med. 2000; 342:756-762.
25. van Burik JA, Ratanatharthorn V, Lipton J et al. Randomized, double-blind trial of micafingin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematoloietic stem cell transplant [abstract]. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002; 401.
26. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis. 1997; 175:1459-1466.
27. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. J Clin Microbiol. 1999; 37:1732-1738.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

43 Esporotricose

Silvio Alencar Marques

DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

Esporotricose é micose eminentemente subcutânea, raramente sistêmica, de evolução subaguda ou crônica, causada pelo *Sporothrix shenckii.* O primeiro relato clínico e o isolamento do agente datam de 1898, nos Estados Unidos da América, por Schenck. O primeiro relato europeu data de 1903, na França, e o primeiro relato de infecção natural em animal data de 1907, no Brasil, por Lutz e Splendore.

ETIOPATOGENIA

O *Sporothrix schenckii* é fungo saprobiótico do solo, vegetais secos ou em decomposição, que apresenta morfologia filamentosa quando em cultivo a 25°C e, leveduriforme quando a 37ºC, o que se denomina dimorfismo térmico.

A infecção se dá por implantação traumática do agente, por contaminação de solução de continuidade preexistente na pele, por acidente em laboratório ou consultório ou, mais raramente, por inalação de conídias em suspensão. O tempo de incubação é variável, entre uma e quatro semanas, podendo estender-se por até seis meses. A resposta orgânica à presença do agente envolve principalmente a imunidade mediada por células, com participação de linfócitos CD_4+, macrófagos, produção de γ-interferon e TNF-α(6,7). Demonstrou-se que, após indução de infecção primária em camundongos por *S. shenckii*, os mesmos passam a estar protegidos contra segunda infecção via subcutânea. Esta proteção pode ser transferida para camundongos atímicos utilizando-se células de linfonodos de camundongos imunizados. Porém, quando se depletam os linfonodos de suas células CD_4+, a transferência de proteção é significativamente reduzida. Tratando-se os camundongos com bloqueadores de ação macrofágica, sua proteção é abolida frente a segundo desafio com o *S. schenckii.* Utilizando-se da técnica da TR-PCR, observou-se *in vitro* que células de linfonodos de camundongo imunizado expressam mensagem à produção de γ-Interferon, TNF-α, e IL-10, após estimulação com *S. schenckii* inativado pelo calor. A resposta inflamatória tecidual à presença do agente, observada à histopatologia, é resultante das múltiplas possibilidades de interação agente-hospedeiro. A predominância da resposta imune-celular resultará em infiltrado predominantemente granulomatoso. Quando maior a virulência do agente, ou menor a capacidade de resposta imune, a resultante é padrão histopatológico dérmico do tipo piogranulomatoso de variável intensidade, ou até mesmo a evolução para macroabscessos e necrose da epiderme. As diferentes manifestações clínicas observadas na prática são, em última análise, conseqüentes às múltiplas possibilidades de interação tecidual agente-hospedeiro.

EPIDEMIOLOGIA

A esporotricose é enfermidade de distribuição universal, porém é mais prevalente em países de clima tropical, subtropical ou mesmo temperado. Brasil, Uruguai, México, África do Sul, Japão e Estados Unidos são os países que tem publicado as maiores coletâneas de casos. Comum na França nas primeiras décadas do século XX, atualmente é rara tanto neste país quanto na Europa como um todo. A infecção compromete pacientes de qualquer idade ou sexo, com predominância no adulto do sexo masculino. Em nossa experiência, 74% dos pacientes foram masculinos e 66% acima dos 30 anos de idade. Determinadas profissões, como hortifrutigranjeiros, jardineiros, floristas e lavradores em geral, são classicamente consideradas de risco pela exposição constante a fontes potenciais de infec-

ção. Existe a possibilidade de infecção subclínica, demonstrada por inquéritos epidemiológicos através de reação intradérmica, denominada de esporotriquina, na qual utilizam-se preparados antigênicos obtidos de filtrado de cultura do *S. schenckii*. Diferentes inquéritos demonstraram até 37% de positividade. Os variáveis percentuais de positividade observados correlacionam-se com o exercer ou não a profissão de risco. Fato epidemiológico recente é a caracterização da esporotricose como enfermidade dermatozoonótica. Data de 1982 o primeiro relato de esporotricose acometendo o gato doméstico (*Felis catus*), resultando em transmissão humana. No Brasil, acumulam-se evidências desde 1989, e atualmente, apenas na região metropolitana da cidade do Rio de Janeiro, o número de casos relatados ultrapassa uma centena. A alta contagiosidade interespécie e intra-espécie da esporotricose felina resultam da freqüência e exuberância das lesões cutâneas pela grande quantidade de fungos nas lesões e sob as unhas dos animais enfermos. Além do gato doméstico, também o cão, o tatu (*Dazypus novemcinctus*), peixes (*Tilapia sp*), rato (*Rattus rattus*), entre outros, podem transmitir a esporotricose, porém sem o potencial zoonótico da esporotricose felina. Por conseguinte, médicos veterinários e cuidadores de animais passam a ser considerados de risco de infecção dermatozoonótica pelo *S. schenckii*. A identificação de profissões e atividades mais sujeitas ao contágio pelo *S. schenckii*, propicia oportunidade de orientação visando à prevenção primária e secundária da esporotricose. O uso rotineiro de calçados apropriados por parte dos profissionais envolvidos com o cultivar da terra e luvas por parte dos floristas são procedimentos factíveis e extremamente úteis. A divulgação da existência da esporotricose animal, suas características clínicas e transmissibilidades ampliarão oportunidades para suspeitas e diagnósticos precoces, favorecendo a prevenção de caráter secundário. Inexiste, no momento, vacina contra a esporortricose.

CLÍNICA

A manifestação clínica da esporotricose pode ser agrupada segundo o proposto por Sampaio & Lacaz, nos subtipos: 1. forma cutânea linfática, correspondendo entre 50-75% dos casos, 2. forma cutânea fixa, entre 30-50% dos casos, 3. forma cutânea disseminada, entre 1 a 5% dos casos e 4. forma extracutânea, entre 1 a 5% dos casos.

Forma cutânea linfática: além da lesão que se forma no ponto de inoculação do agente, surgem, a partir da segunda semana, lesões satélites dispostas no trajeto da drenagem linfática, associada a linfangite visível ou palpável. A lesão primária é tipo pápula eritematoviolácea, posteriormente nódulo, podendo evoluir para abscesso (goma) (Fig. 43.1), úlcera ou lesão úlcero-vegetante (Fig. 43.2). Ainda que a mesma evolução possa ocorrer com as lesões satélites, o mais freqüente é que estas permaneçam no estágio de lesões gomosas, dispostas sobre o trajeto linfático. Estas lesões satélites multiplicam-se em número até praticamente atingir o agrupamento ganglionar regional, o qual em geral não se apresenta enfartado. As manifestações clínicas acompanhantes são em geral restritas a dor e desconforto local e ausentes ou escassas do ponto de vista geral. As localizações mais comuns de lesão são os membros superiores e inferiores. Na criança, predominam as lesões na face, incluindo mucosa ocular e palpebral, quando então a linfangite é obviamente de caráter descendente.

Este aspecto clínico de comprometimento linfático, denominado de esporotricóide, não é exclusivo da esporotricose, podendo ser observado na leishmaniose tegumentar americana, nas micobacterioses atípicas e mesmo nos micetomas e na botriomicose.

Forma cutânea fixa: a lesão permanece restrita ao ponto de inoculação. Após lesão papulosa ou pápulo-nodular inicial, há evolução para diferentes padrões morfológicos. O mais comum é a evolução para lesão ulcerada (45,8% dos casos), lesão em placa infiltrada, incluindo lesões sólidas ditas sarcoídicas (25%), lesão tipo exofítica, vegetante e vegetante-verrucosa, quando recobertas por escamas ou crosta (25%), ou mais raramente para lesão gomosa (4,2%). Por não existir o padrão linfangítico, esporotricóide, o diagnóstico clínico de certeza é dificultado, os diagnósticos diferenciais se ampliam e incluem, além da leishmaniose, a paracoccidioidomicose, a tuberculose cutânea, a sarcoidose, o carcinoma espino-celular, o queratoacantoma, a botriomicose e infecções bacterianas tipo piodermite.

Caso não tratadas, estas lesões podem permanecer localizadas, com crescimento loco-regional (Fig. 43.3), por períodos de até 20 anos.

Forma cutânea disseminada: a partir da lesão inicial, há disseminação por via hematogênica ou por auto-inoculação para outras regiões cutâneas. Porém, não há lesões extracutâneas. Nesta forma clínica, há que pensar em déficit de resposta imune associada, principalmente álcool-induzida. As lesões reproduzem, individualmente, as possibilidades clínicas observadas nos quadros com forma cutânea fixa. O número e as localizações de lesão são variáveis. O diagnóstico diferencial principal é com a leishmaniose, com a paracoccidioidomicose e com linfomas cutâneos.

Forma extracutânea: lesões específicas são diagnosticadas como exclusivas de determinado órgão ou sistema ou distribuídas por diferentes órgãos e sistemas, incluindo a pele. São descritos casos de lesão osteoarticular, ocular ou pulmonar isolados, assim como casos de doença disseminada cutaneossistêmica. Nesta forma clínica, quase sempre há imunodeficiência associada, seja HIV-induzida, álcool-induzida, conseqüente a corticoterapia crônica ou por quimioterapia, ou por doença consumptiva associada, particularmente doença linfoproliferativa. Entretanto, além de possíveis condições favorecedoras por parte do hospedeiro, há que se levar em conta a possibilidade de o quadro clínico corresponder a possível maior virulência da cepa de *S. schenckii* infectante.

O comprometimento ocular pode se expressar por lesão de conjuntiva, de câmaras anteriores ou câmaras posteriores. O comprometimento pulmonar pode ser primário, isolado, ou parte de processo sistêmico. O quadro pulmonar apresenta-se de maneira insidiosa, com período de evolução subclínica ou oligossintomática, e quando se manifesta imita várias outras doenças pulmonares. Não raro, o comprometimento pulmonar é identificado como investigação de esporotricose sistêmica. Em revisão de 62 casos de comprometimento pulmonar específico pelo *S. schenckii*, os sintomas e sinais observados foram tosse em 69% dos pacientes – produtiva em 59% –, dispnéia aos esforços em 25%, dor pleural em 20% e hemoptise em 18%.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Estas manifestações estavam associadas à perda de peso em 49%, febre baixa em 39%, mal-estar geral em 37% e anorexia em 33%. No estudo radiológico, chamou atenção a presença de lesão cavitária em 74% dos casos, lesões isoladas ou associadas a infiltrado intersticial ou fibronodular. O comprometimento osteoarticular é incomum, com apenas 51 casos descritos na literatura em língua inglesa até 1998. O mais observado é tenossinovite, podendo ocorrer lesão lítica óssea. A manifestação clínica pode ser mono ou poliarticular, caracterizando-se por dor, edema e calor, com eritema menos freqüente. Dentre as articulações, a mais comprometida é a do joelho, seguindo-se punhos, cotovelos, dedos das mãos e pés. O comprometimento do sistema nervoso central pela esporotricose é excepcional, ocorrendo em situações de imunodeficiência subjacente e manifestando-se como cefaléia persistente, com discretos sinais de irritação das meninges. A esporotricose disseminada, cutânea sistêmica, correlaciona-se com imodeficiência mais pronunciada, particularmente HIV-induzida. A freqüência de casos de esporotricose associados à SIDA/AIDS é, evidentemente, muito menor do que o observado em relação à histoplasmose e mesmo à paracoccidioidomicose, e de menor letalidade quando comparada àquelas. Entretanto, o componente de morbidade é relevante, em vista da multiplicidade e exuberância das lesões, do comprometimento multissistêmico e da dificuldade diagnóstica e terapêutica que apresentam. Nestes casos, a historia clínica é de curta duração – semanas a poucos meses –, com clínica inicialmente tipo pápulo-nodular, com rápida evolução para gomas e úlceras. As lesões cutâneas estão presentes no geral em grande número, de até mesmo dezenas de lesões. Com certa freqüência, há lesão osteoarticular e/ou pulmonar associada e, mais raramente, comprometimento das meninges. O quadro geral associado é de febre, anorexia, adinamia e emagrecimento. Há que salientar que a esporotricose disseminada, cutaneossistêmica pode ser a primeira manifestação de cunho oportunístico no curso da infecção pelo HIV.

DIAGNÓSTICO

Frente a suspeita clínica de esporotricose, os métodos diagnósticos disponíveis na prática clínica são: exame a fresco de material biológico, exame histopatológico e cultura. Menos disponíveis são a intradermorreação com antígeno específico (teste da esporotriquina), a sorologia e a técnica da PCR.

O exame a fresco em princípio é de baixa sensibilidade, dadas às dificuldades de visualização do agente. Porém, em material francamente purulento e lançando-se mão de colorações como Gomori e Giemsa, a chance de visualização do agente cresce significativamente, mas depende de pessoal e laboratório reconhecidamente capacitados. A sensibilidade do exame histopatológico dependerá do padrão clínico da lesão biopsiada. Lesões de caráter infiltrativo, sólidas, vão caracterizar-se por processo inflamatório dérmico de padrão granulomatoso mais compacto, com raros microabscessos e escassa chance de observação do agente, mesmo utilizando-se colorações específicas como o Grocotti-Gomori e o PAS. Lesão de padrão clínico nódulo-cístico ou ulcerado caracteriza-se por infiltrado dérmico mais exsudativo, com acúmulo de neutrófilos, eosinófilos e plasmócitos, circundados por células histiocíticas e manto periférico de linfócitos, caracterizando a formação de microabscessos, os quais podem estar presentes em número e extensão variável. Nesta circunstância, com o auxílio das colorações específicas citadas, a chance de visualização do agente cresce. Nas lesões de aspecto vegetante-verrucoso, a histopatologia mostra hiperplasia pseudo-epiteliomatosa da epiderme associada a infiltrado dérmico piogranulomatoso. Utilizando-se as colorações de hematoxilina e eosina (HE), de coloração pela prata (Gomori) e o PAS, o percentual de detecção do *S. schenckii* no tecido de 23 casos consecutivos de esporotricose foi respectivamente de 23%, 37% e 23%, a corroborar a dificuldade do diagnóstico histopatológico de certeza. A presença do corpúsculo asteróide na coloração por HE, isto é, corpúsculo ovóide extracelular circundado por espículas radiadas intensamente eosinofílicas (fenômeno de Splendore-Hoeppli), em meio à microabscesso de infiltrado piogranulomatoso, constitui-se achado extremamente sugestivo de esporotricose. Portanto, a biópsia, em casos suspeitos, é extremamente útil, pois permite, pelo conjunto dos achados, laudo histopatológico de compatibilidade ou sugestivo de esporotricose, além de poder auxiliar a afastar diagnósticos diferenciais. Há que se ressalvar que, quando se tratar de amostra de esporotricose disseminada, a chance de visualização do agente é praticamente de 100%, pois nestas circunstâncias o fungo predomina frente às defesas e multiplica-se exponencialmente. Técnica imuno-histoquímica, utilizando-se de anticorpos policlonais anti-*S. schenckii*, através de metodologia da peroxidade-imuno-peroxidade, revelou-se capaz de elevar a identificação do agente no tecido para 83%, investigando-se as mesmas 23 amostras acima citadas. A mesma técnica revela que o corpúsculo asteróide, em casos de esporotricose, corresponde à célula leveduriforme do *S. schenckii*, a qual reage com anticorpos anti-*Sporothrix*, enquanto as espículas eosinofílicas que a envolvem não o fazem. O método imuno-histoquímico permite, portanto, um ganho significativo de sensibilidade, porém, é metodologia pouco disponível na prática.

O padrão ouro para diagnóstico de esporotricose é, inegavelmente, a cultura de material biológico, obtido por escarificação, punção, biópsia ou centrifugado de escarro homogeneizado. O *S. schenckii* apresenta crescimento rápido à temperatura ambiente, não é seletivo a meios de cultura, é resistente ao cicloexemide e, após sete a dez dias de cultivo, apresenta características macro e micromorfológicas típicas. Utilizando-se ágar-Sabouraud a 25°C, a cultura é inicialmente de aspecto leveduriforme, de coloração branco-creme, tornando-se mais filamentosa, de cor cinza-negra, com o passar do tempo. Há discreta elevação central e aspecto radiado periférico (Fig. 43.4). No cultivo em lâmina (método de Riddel) à temperatura ambiente, o aspecto micromorfológico é de hifas finas, septadas, hialinas, das quais emergem conidióforos, e nos ápices dos mesmos agrupam-se as microconidias, que são esporos ovóides, hialinos, dispostos como pétalas de margarida. O *S. schenckii* não é contaminante de laboratório, portanto seu isolamento, ainda que de fontes insuspeitas, deve ser levado seriamente em consideração.

O teste intradérmico, denominado de reação da esporotriquina, é realizado com antígenos obtidos de cul-

tura do *S. schenckii*. O princípio é o mesmo da reação intradérmica do PPD, com inoculação intradérmica de 0,2 mL do preparado antigênico e leitura após 48 horas. Testes com indução maior ou igual a cinco milímetros são considerados positivos. O teste é considerado de alta sensibilidade, ou seja, não se espera teste falso-negativo. Portanto, se o teste der negativo, em princípio afasta o diagnóstico de esporotricose. Porém, a especificidade do teste não é ideal, pois há chance de reações cruzadas com outras enfermidades fúngicas. Portanto, o teste positivo não corresponde a diagnóstico de certeza de esporotricose. Na prática, o resultado do teste há que ser interpretado em conjunto com as demais evidências clínicas e laboratoriais.

O teste sorológico propicia restrito auxilio prático ao diagnóstico, quer pela não disponibilidade de preparado antigênico padronizado à disposição dos diferentes serviços, quer pela desvantagem em termos de custo-benefício quando comparado aos métodos citados. As técnicas mais utilizadas são as de contra-imunoeletroforese e ELISA, com alta sensibilidade e especificidade.

A técnica da *polymerase chain reaction* (PCR), é procedimento para amplificar regiões específicas de seqüência de moléculas de DNA. De forma simplificada, o processo constitui-se de três fases. Após extração do DNA do tecido, inicia-se o processo com a separação térmica da cadeia dupla do DNA em duas cadeias complementares. As cadeias assim separadas são hibridizadas com *primers* específicos, os quais correspondem a curtas seqüências de DNA complementar a trecho específico de DNA da cadeia-alvo. Na seqüência, com a participação da DNA polimerase, produz-se a extensão da cadeia e de imediato cópias de cadeia dupla, agora incorporando a seqüência específica desejada. As cópias "filhas" assim obtidas passam a constituir-se em modelo para a obtenção de milhões de cópias, que serão visualizadas através eletroforese em gel de agarose. Esta metodologia oferece sensibilidade diagnóstica incomparavelmente maior que métodos histológicos de rotina. Porém, podem existir resultados falso-positivos, conseqüentes à contaminação ou amplificação não específica, e resultados falso-negativos. Há que se registrar que se trata de técnica ainda restrita a poucos serviços, e mais como pesquisa do que parte da rotina diagnóstica.

TRATAMENTO

A primeira escolha nas formas cutânea linfática e cutânea fixa da esporotricose é a solução saturada de iodeto de potássio. Utilizada pela primeira vez em 1907, na França, vem se mantendo por ser eficaz, de baixo custo e de boa tolerabilidade. A formulação básica é o iodeto de potássio – 20 g, em água destilada, 20 mL. Vinte gotas do composto equivalem a um grama. A prescrição usual é de dose diária crescente, iniciando-se com 20 gotas até estabilizar em 100 a 120 gotas, o equivalente, portanto, a cinco a seis gramas por dia, mantendo-se a dose máxima diária até a cicatrização completa da lesão. Esta formulação é mais bem aceita quando diluída em sucos ou leite, e pode ser subdividida em duas dosagens. A cura se dá em torno do segundo mês de tratamento. Os efeitos indesejáveis são o gosto metálico da saliva, aumento da glândula tireóide e epigastralgia. Não deve ser prescrita na gestação ou durante a amamentação. Hipersensibilidade medicamentosa, tipo iododerma, é evento raro.

Nas formas extracutâneas e disseminadas da esporotricose, a droga de escolha é a anfotericina B clássica ou na formulação lipossomal. Utilizamos a anfotericina B em dose crescente, iniciando-se com 15 mg/dia, aumentando 10 mg/dia, até estabilizarmos na dose correspondente a 1 mg/kg/dia, máximo de 75 mg/dia. Pode ser ofertada em dias alternados. Dado seu amplo arco de toxicidade, há que exercer avaliação clínico-laboratorial periódica, particularmente da função renal e dos valores de íon K+, e das condições de acesso venoso. Com a finalidade de minorar os efeitos colaterais imediatos e tardios, formulamos a infusão da anfotericina B em soro glicosado a 5%, associando hidrocortisona, 25 mg, mais heparina, 1.000 unidades, seguida da infusão de 500 mL de soro fisiológico em fase rápida. A dose total necessária para se obter cura situa-se entre 1,5 a 2,0 g de dose acumulada. A experiência com a anfotericina B lipossomal é menor, mas tem-se mostrado eficaz em infecções fúngicas graves em pacientes imunocomprometidos, inclusive portadores de esporotricose cutaneossistêmica.

O itraconazol é terapêutica alternativa ao iodeto e à anfotericina B. Sua eficácia na formas cutâneas fixas e linfagíticas da esporotricose ficou demonstrada no trabalho de Restrepo *et al*. Nesta investigação, 17 pacientes foram tratados com 100 mg/dia de itraconazol até cura completa. Foram necessários 90 dias de terapêutica para seis (35%) dos pacientes, e de 120 a 180 dias para os demais pacientes. Não se observaram recaídas após tempo de seguimento médio de 155 dias pós-tratamento. Não obstante os bons resultados assinalados, há que se registrar o longo tempo de tratamento necessário com a dose utilizada. A utilização da dose de 200 mg/dia, nas formas exclusivamente cutâneas, provavelmente resultará em cura em menor período de tempo. O itraconazol tem sido também utilizado na esporotricose extracutânea ou sistêmica associada à infecção pelo HIV, na dose de 100 a 600 mg/dia, por períodos variáveis de tempo, entre três e 18 meses, com resultados contraditórios, observando-se até 44% de falha terapêutica.

Dos demais derivados azólicos, o cetoconazol tem sido utilizado na dose de 200 a 400 mg/dia, por períodos variáveis, e os resultados obtidos são aparentemente inferiores ao do itraconazol. O fluconazol, na dose de 200 a 800 mg/dia, foi utilizado no tratamento de 30 pacientes com diferentes formas clínicas da esporotricose. Naqueles com esporotricose cutânea linfática, o índice de cura foi de 71%; naqueles com forma extracutânea, o índice de cura foi de 31%. Portanto, o fluconazol parece ser apenas moderadamente eficaz no tratamento da esporotricose.

A terbinafina, antifúngico derivado alilamínico, tem sido pouco utilizada como alternativa terapêutica na esporotricose. Doses entre 125 a 500 mg/dia, por período entre oito a 32 semanas, mostraram-se eficazes na totalidade dos casos de forma exclusivamente cutânea da enfermidade.

De novas drogas antifúngicas, a informação disponível em relação ao *S. schenckii* refere-se ao voriconazol, derivado triazólico de largo espectro. O voriconazol foi testado *in vitro*, junto a anfotericina B e o itraconazol, frente a

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

uma centena de amostras do *S. schenckii* obtidas de isolados clínicos. Os resultados, baseados nos valores médios de MIC obtidos, mostraram que o *S. schenckii* foi mais sensível ao itraconazol que ao voriconazol. Uma opinião efetiva sobre o papel do voriconazol no arsenal terapêutico da esporotricose será definida após análise de ensaios clínicos futuros.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper CR, Dixon DM & Salkin IF. Laboratory-acquired sporotrichosis. J Med Vet Mycol 1992; 30: 169- 171.
2. Ewing GE, Bols GJ & Peterson PK. *Sporothrix schenckii* meningitis in a farmer with Hodgkin's disease. Am J Med 1980; 68: 455-457.
3. Findlay GH. The epidemiology of sporotrichosis in the Transvaal. Sabouraudia 1970; 7: 231- 236.
4. Gutierrez Galhardo MC, Schubach AO, Monteiro PCF, Reis RS, Zancopá-Oliveira RM, Lazéra MS et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96: 777-779.
5. Howell SJ & Toohey JS. Sporothical arthritis in south Central Kansas. Clin Orthop 1998; 346: 207-214.
6. Hull PR & Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbenafine. Br J Dermatol 1992; 126 (suppl. 39): 51-55.
7. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, Greenfield RA, Perfect JR, Cloud GA et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. Clin Infect Dis 1996; 22: 46-50.
8. Koga T, Duan H & Furue M. Immunohistochemical detection of interferon-g-producing cells in granuloma formation of sporotrichosis. Med Mycol 2002; 40: 111-114.
9. Kwon-Chung KJ & Bennet JE. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung KJ & Bennet JE, eds. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger 1992; 707- 729.
10. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM & Melo NT. Esporotricose e Outras Micoses Gomosas. In: Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM & Melo NT, eds. Tratado de micologia médica Lacaz. 9ª ed. São Paulo: Sarvier, 2002; 479-497.
11. Lima LB & Pereira Jr AC. Esporotricose – inquérito epidemiológico. Importância como doença profissional. Na brás Dermatol 1981; 56: 243- 248.
12. Marques AS, Camargo RMP, Haddad Jr V, Marques MEA, Franco SRVS & Rocha NS. Human sporotrichosis: transmitted by feline. An bras Dermatol 1998; 73: 559-562.
13. Marques ME, Coelho KI, Sotto MN & Bacchi CE. Comparison between histochemical and immunohistochemical methods for diagnosis of sporotrichosis. J Clin Pathol 1992; 45: 1089-1093.
14. Marques SA, Camargo RMP, Fagundes LK, Sueto M, Lastória JC & Dillon NL. Sporotrichosis: survey and clinical aspects from Botucatu School of Medicine, state of São Paulo, Brazil. An bras Dermatol 1997; 72: 343-347.
15. McGinnis MR, Nordoff N, Li RK, Pasarell D & Warnock DW. *Sporothrix schenckii* sensitivity to voriconazole, itraconazole and amphotericin B. Med Mycol 2001; 39: 369-371.
16. Morishita N, Yamazaki K, Ninomiya J, Hamaguchi T, Sei Y & Takiuchi I. A case of lymphocutaneous sporotrichosis. Nipp Ish Gakk Zass 2001; 42: 149-154.
17. Neto RJP, Machado AA, Castro C, Quaglio ASS & Martinez R. Esporotricose cutânea disseminada como manifestação inicial da síndrome da imunodeficiência adquirida – relato de caso. Rev Soc Br Med Trop 1999; 32: 57-61.
18. Pluss JL & Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine 1986; 65: 143-153.
19. Read SI & Sperling LC. Feline sporotrichosis: transmission to man. Arch Dermatol 1982; 118: 429-431.
20. Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM & Gutiérrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 1986; 122: 413-417.
21. Sampaio SAP & Lacaz CS. Klinische und statistiche untersuchungen uber sporotrichose in São Paulo (Bresilien). Hautartzt 1959; 10: 490-493.
22. Schenck BR. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. Bull Johns Hopkins Hosp 1898; 9: 268-290.
23. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, Stevens DA, Hostetler JS, Cloud GA et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID study group. Am J Med 1993; 95: 279-285.
24. Shaw JC, Levinson W & Montanaro A. Sporotrichosis in the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1145-1147.
25. Tachibana T, Matsuyama T & Mitsuyama M. Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with *Sporothrix schenckii* in mice. Med Mycol 1999; 37: 397-404.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

44 Drogas Antifúngicas

Rinaldo Poncio Mendes
Mariceli Araujo Ribeiro

INTRODUÇÃO

O aumento da freqüência e da gravidade das micoses sistêmicas em pacientes imunocomprometidos, a persistência das micoses endêmicas em áreas já conhecidas, a identificação de novas infecções endêmicas em áreas nas quais ainda não tinham sido descritas e, por fim, o aparecimento de novas infecções fúngicas marcaram as últimas décadas do século XX.

Assim, os fungos passaram a ocupar uma posição de maior destaque na atenção oferecida aos pacientes, a exigir maior conhecimento da imunopatogenia das infecções por eles causadas, assim como de seu diagnóstico e tratamento. Essa pressão epidemiológica levou à utilização intensiva dos antifúngicos disponíveis, à avaliação de seus efeitos colaterais, à emergência de resistência e, como conseqüência, ao desenvolvimento de novas formulações das drogas disponíveis, assim como de novos antifúngicos.

As drogas antifúngicas podem ser classificadas, segundo seu mecanismo de ação, em seis grupos, como se pode observar na Tabela 44.1.

Este capítulo tem como objetivo apresentar os principais antifúngicos indicados no tratamento das micoses profundas que se comportam como verdadeiras doenças sistêmicas, sejam elas endêmicas ou oportunísticas. Daremos destaque às drogas antifúngicas que, no momento, estão comercializadas no Brasil.

ESTUDO DAS DROGAS ANTIFÚNGICAS

Derivados Sulfamídicos e Associação Sulfamido-Trimetoprim

O mecanismo de ação antifúngica dos derivados sulfamídicos e da associação sulfamido-trimetoprim não é conhecido. Os derivados sulfamídicos atuam sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*, e a associação sulfamido-trimetoprim apresenta ação antifúngica sobre o *P. brasiliensis* e o *Pneumocystis carinii*, que há pouco tempo passou a ser denominado *Pneumocystis jiroveci*.

Derivados Sulfamídicos

Os *derivados sulfamídicos* foram introduzidos no tratamento da paracoccidioidomicose (PCM) em 1940, com a utilização da sulfapiridina, que trouxe a primeira perspectiva de recuperação dos doentes. A seguir, vários estudos focalizaram a ação antifúngica *in vitro* de diferentes derivados sulfamídicos e a resposta clínica a esses quimioterápicos. Os sulfamídicos são ativos quando administrados por via oral, mas apresentam ação fungistática.

A sulfadiazina, único derivado sulfamídico comercializado atualmente como droga única no Brasil, apresenta excreção rápida e é bem tolerada.

Os efeitos colaterais, quando presentes, em geral se relacionam à hipersensibilidade à droga e à cristalúria. No entanto, o grau de adesão do paciente ao tratamento nem sempre é satisfatório, provavelmente pela necessidade de administração da medicação a cada seis horas.

Associação Sulfamido-Trimetoprim

A *associação* de um derivado sulfamídico com o trimetoprim revelou-se muito eficaz no tratamento da PCM e da pneumocistose. A preparação mais utilizada é a associação de sulfametoxazol e trimetoprim (400 mg – 80 mg), disponível para uso oral, intravenoso e intramuscular, denominada *cotrimoxazol* (480 mg). A associação de sulfadiazina e trimetoprim (410 mg – 90 mg), disponível

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 44.1
Mecanismo de Ação das Drogas Antifúngicas

1. Inibição da síntese dos ácidos nucléicos
   - 5-fluorcitosina

2. Inibição da divisão nuclear
   - Griseofulvina

3. Ação por mecanismo ainda não esclarecido
   - Derivados sulfamídicos
   - Associação sulfamido-trimetoprim

4. Alteração da integridade da membrana citoplasmática
   - Anfotericina B
   - Nistatina

5. Inibição da síntese do ergosterol
   a. Inibição da esqualeno-epoxidase
      - alilaminas
        – Terbinafina
        – Naftifina
   b. Inibição da 14 α-demetilase (enzima do sistema citocromo P-450)
      - derivados azólicos
        – Imidazólicos
        – Miconazol
        – Cetoconazol
      - Triazólicos
        – Primeira geração
        – Itraconazol
        – Fluconazol
        – Segunda geração
        – Voriconazol
        – Ravuconazol
        – Posaconazol

6. Alteração da composição da parede celular
   - Inibidores da síntese de glucana/lipopeptídeos
     – Pneumocandinas
     – Papulocandinas
     – Mulundocandinas
     – Aureobasidina
     – Equinocandinas
       Caspofungina
       Micafungina (FK 463)
       Anidulafungina (VER 002, Ly 303366)
   - Inibidores da síntese de quitina
     – Niamicinas
       Nicomicina Z

apenas para uso oral e denominada *cotrimazina* (500 mg) foi utilizada no tratamento da paracoccidioidomicose.

Ao se utilizar a via venosa, cada 5,0 mL de cotrimoxazol (CMX) devem ser diluídos em 125 mL de soro glicosado a 5% e administrados, gota a gota, em 60 a 90 minutos. As infusões rápidas ou em *bolus* devem ser evitadas. Por outro lado, depois que o cotrimoxazol for diluído em soro glicosado, a solução não deve ser colocada em refrigerador e precisa ser utilizada em até seis horas. Em pacientes sob restrição hídrica, cada 5,0 mL da droga devem ser diluídos em 75 mL de solução glicosada a 5%. Nesta condição, a solução deve ser preparada imediatamente antes de sua administração, que deve ser feita em tempo não superior a duas horas.

Em pacientes com função renal comprometida, a dose de cotrimoxazol deve ser ajustada em função da depuração de creatinina endógena. Assim, a dose deve ser mantida quando o *clearance* estiver acima de 30 mL/min e reduzida à metade quando estiver entre 15 e 30 mL/min. Por fim, quando o *clearance* estiver abaixo de 15 mL/min, o cotrimoxazol deve ser contra-indicado.

A medicação é eficaz e apresenta tolerância razoável. Após administração oral, é freqüente a queixa de intolerância gástrica, que, em alguns casos, acaba exigindo a substituição da medicação. A hepatotoxicidade é observada com freqüência, mas em geral (74% dos pacientes) é revelada apenas pelo discreto aumento dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamil-transferase. No entanto, 2,5% dos pacientes apresentam icterícia e outras manifestações clínicas que caracterizam uma hepatite mais grave, acompanhada de intensa elevação dos níveis séricos dessas enzimas e das bilirrubinas, o que exige a imediata suspensão da medicação.

Além disso, 26% dos pacientes apresentam elevação discreta e transitória dos níveis séricos de uréia e creatinina, sem qualquer manifestação clínica associada. A elevação dos níveis séricos de creatinina se deve à inibição competitiva entre creatinina e trimetoprim pela excreção tubular renal. Por esse motivo, o *clearance* de creatinina endógena não deve ser feito na vigência da administração do cotrimoxazol e deve ser substituído pelo de inulina.

Durante o uso do cotrimoxazol, os pacientes devem manter ingestão hídrica adequada, para evitar cristalúria e litíase renal.

Por outro lado, 7,5% dos pacientes apresentam discreta leucopenia. Plaquetopenia e anemia também têm sido relatadas. As alterações hematológicas se relacionam à ação antagônica ao ácido fólico, demonstrada tanto pelo sulfametoxazol quanto pelo trimetoprim. Assim, nos casos de depressão medular, caracterizada por trombocitopenia, leucopenia e anemia megaloblástica, deve-se administrar ácido folínico (Leucovorin®), na dose diária de 3,0 a 6,0 mg por via intramuscular, durante três dias ou até que se restaure a hematopoiese.

O cotrimoxazol está contra-indicado durante a gravidez de termo e o período de amamentação. Assim, os sulfamídicos não podem ser utilizados no último mês de gestação, pois passam a barreira placentária e alcançam elevados níveis plasmáticos fetais, competindo com a bilirrubina por seus sítios de conjugação. Assim, o recém-nascido poderá apresentar elevados níveis de bilirrubina não conjugada, que é insolúvel em água, mas que apresenta afinidade por lípides, aos quais se liga no cérebro, devido à barreira hemato-encefálica ainda pouco desenvolvida, levando à grave encefalopatia denominada *kernicterus*. Além disso, os derivados sulfamídicos são excretados pelo leite materno, alcançando níveis séricos suficientes para o desencadeamento do *kernicterus*.

Os efeitos colaterais observados no tratamento da pneumocistose variam de acordo com a doença de base. Entre os pacientes com pneumocistose tratados com CMX, observa-se maior freqüência de efeitos colaterais entre os que apresentam AIDS como causa de imunossupressão (65%) que nos imunossuprimidos por outras doenças de base (12%). Assim, erupções cutâneas, muitas vezes graves (29% *versus* 6%), leucopenia (47% *versus* 8%) e suspensão do tratamento devido a efeitos colaterais (21% *versus* 0%) são exemplos da maior incidência em pacientes com AIDS. Outros efeitos colaterais observados com o CMX em pa-

cientes imunocomprometidos foram plaquetopenia (6%) e aumento da creatinina sérica (13%).

Estudo realizado em crianças revelou baixa freqüência de efeitos colaterais devidos ao CMX, destacando-se a redução da calcemia (71%), aumento dos níveis séricos de fósforo (35%), albuminúria (41%), aumento das transaminasemias (29%) e das bilirrubinemias (12%), diminuição dos níveis séricos de ácido fólico, leucopenia (27%), plaquetopenia (27%) e erupções cutâneas urticariformes ou máculo-papulares (27%).

Febre recorrente também foi observada em sete de oito pacientes com AIDS e pneumocistose, que receberam CMX.

O cotrimoxazol apresenta as vantagens de ser distribuído gratuitamente, no Brasil, pelos Serviços oficiais de saúde e de ser disponível para uso oral, intravenoso e intramuscular.

5-Fluorcitosina (5-FC)

A 5-FC foi descoberta por Duschinski *et al*., e sua atividade antifúngica foi relatada por Gruneberg *et al*., em 1964 (citado por Baum 1979).

Este derivado pirimidínico é captado pelas células fúngicas pelo mesmo sistema de transporte das purinas, adenina e hipoxantina. No interior da célula, a 5-FC é rapidamente desaminada a 5-fluoruracil (5-FU), graças à ação da citosina amino-hidrolase (Fig. 44.1). A seguir, o 5-FU é metabolisado a 5-flúor-desoxiuridina monofosfato (5-FdUMP) e 5-fluoridina trifosfato (5-FUTP). A 5-FdUMP é um potente inibidor da dimidilato sintetase, enzima fundamental na síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA). Por outro lado, o 5-FUTP é incorporado ao ácido ribonucléico do fungo, em lugar do ácido uridílico, o que altera a aminoacilação do RNA de transferência, determinando distúrbios no *pool* de aminoácidos e na síntese protéica. A ação da 5-FC sobre a síntese de DNA e RNA parece ser responsável por seu efeito fungistático ou fungicida.

Deve-se registrar que o 5-FU não pode ser usado como antifúngico, uma vez que sua captação pelo fungo é muito pobre. Por outro lado, admite-se que a baixa toxicidade da 5-FC estaria relacionada à fraca atividade, praticamente ausente, da citosina amino-hidrolase sobre as células de mamíferos.

A absorção da 5-FC após administração oral é rápida e quase total. Os níveis séricos mais elevados são obtidos entre 90 e 120 minutos após administração oral, quando a função renal é normal, e em quatro a cinco horas se for insuficiente. O retardo na obtenção dos picos séricos se deve a uma eliminação renal mais lenta.

Quase toda 5-FC é excretada pelos rins, por filtração glomerular, correspondendo a 97% da dose administrada. Sua vida média, em doente com função renal normal, se encontra em três e cinco horas e independe da via de administração. A insuficiência renal prolonga muito a vida média da 5-FC, tendo chegado a dez horas em um paciente com *clearance* de creatinina igual a 35 mL/min e a 21 horas em outro, com *clearance* igual a 9 mL/min. Em pacientes anúricos ou nefrectomizados, a vida média se encontrava entre três e quatro dias. Em todos esses casos se observa enorme acúmulo de 5-FC, a não ser que a dose diária seja reduzida.

Com base na correlação linear entre a velocidade de eliminação da 5-FC e o *clearance* de creatinina, pode-se estabelecer os intervalos entre as administrações, propostos na Tabela 44.2, mantendo-se a dose de 50 mg/kg de peso corporal.

A 5-FC alcança concentrações liquóricas que variam entre 71 e 85% dos níveis séricos. A hemodiálise elimina 66 a 75% do conteúdo corporal de 5-FC, enquanto a diálise peritoneal é menos eficiente.

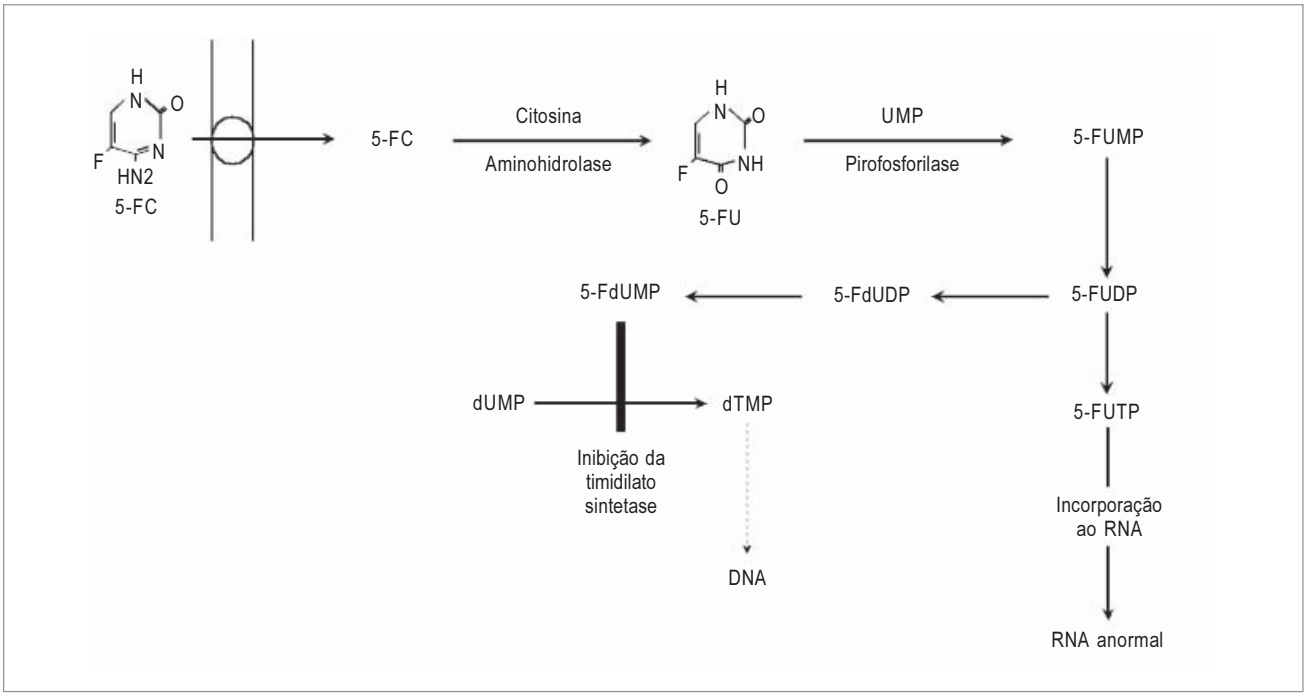


Fig. 44.1 – *Mecanismo de ação da 5-fluorcitosina.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 44.2
Intervalo entre as Administrações da 5-fluorcitosina, em Função do *Clearance* de Creatinina Endógena, Mantendo-se Constante a Dose de 50 mg/kg de Peso Corporal.

Clearance de Creatinina Endógena (mL/min)	*Intervalo entre as Administrações (h)*
> 40	6
20-40	12
10-19	24
< 10	definido pelo nível sérico de 5-FC

Retirado de Polak, 1979.

Para se obter atividade antifúngica adequada, a concentração sérica de 5-FC deve ser mantida entre 50 e 75 mcg/mL. Concentrações mais elevadas, mantidas por períodos prolongados, são tóxicas. Por outro lado, quando concentrações menores são mantidas, aumenta o risco de emergência de resistência secundária. Assim, com função renal normal, níveis séricos adequados são mantidos com a administração oral de 50 mg/kg de peso corporal, administrados a cada oito horas. Há autores que preconizam a administração da dose diária de 150 mg/kg de peso corporal, dividida em quatro tomadas iguais, a cada seis horas.

A 5-FC é em geral bem tolerada pelos pacientes. Os efeitos colaterais mais freqüentes são náuseas, diarréia e desconforto abdominal. Sua hepatotoxicidade se manifesta pelo aumento dos níveis séricos de transaminases e fosfatase alcalina, sendo em geral assintomática e reversível. A icterícia é pouco freqüente. A mielotoxicidade, caracterizada por anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia, em geral, está associada a níveis séricos iguais ou superiores a 100 mcg/mL.

Deve-se registrar que o risco de toxicidade dose-dependente é maior em pacientes com função renal comprometida pela anfotericina B, pois é comum a utilização da associação entre este antibiótico e a 5-FC. O comprometimento da função renal pela anfotericina B diminui o *clearance* da 5-FC, o que determina aumento dos níveis séricos e do risco de toxicidade.

Apesar da boa absorção após administração oral e de sua boa difusão liquórica, a 5-FC apresenta limitado potencial antifúngico por seu restrito espectro de atividade, elevada freqüência de indução de resistência secundária e o risco potencial de causar hepatotoxicidade e mielotoxicidade. Sua utilização como droga isolada no tratamento de infecções por *Candida* spp ou por *Cryptococcus neoformans* permite o rápido aparecimento de resistência, o que impede seu uso como droga única.

Em amostras de *Candida albicans*, a deficiência na atividade da uridinomonofosfato pirofosforilase, enzima que participa da síntese tanto da 5-FdUMP quanto da 5-FUTP, é o achado que se associa com maior freqüência à resistência à 5-fluorcitosina.

Associada à anfotericina B, a 5-FC está indicada no tratamento de micoses por *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans* e, em menor grau, nas feo-hifomicoses, em especial quando a *Xylohypha bantiana* for o agente etiológico.

Por fim, a associação de 5-FC ao fluconazol resulta em efeito sinérgico sobre o *Cryptococcus neoformans*.

Anfotericina B (AMB)

A *anfotericina B* é um antibiótico poliênico de ação fungistática e fungicida, isolado do *Streptomyces* spp, que se liga à molécula do ergosterol da membrana citoplasmática dos fungo, formando o complexo esterol-polieno (Fig. 44.2). Este complexo altera a permeabilidade da membrana citoplasmática do fungo, determinando um aumento do influxo de prótons, acompanhado do efluxo de potássio. A alteração da permeabilidade a potássio, fosfatos e glicose pode inibir a síntese intracelular de macromoléculas.

A obtenção de níveis fungistáticos é lenta, pois a anfotericina B deve ser administrada em doses crescentes. Sua eliminação ocorre em especial por conversão metabólica e pela bile, e sua vida média é de alguns dias. A anfotericina B não é dialisável, e sua concentração liquórica é muito baixa após administração venosa. A farmacocinética desse antibiótico não se altera em doentes anúricos ou nefrectomizados.

Trata-se de antibiótico muito pouco solúvel, que se precipita quando em contato com soro fisiológico. Assim, a anfotericina B deve ser administrada por via venosa, suspensa em 500 mL de soro glicosado a 5% e protegida da luz, que a decompõe após seis horas de exposição.

Os efeitos colaterais imediatos da anfotericina B se caracterizam por febre, mal-estar generalizado, calafrios de grande intensidade e duração, taquicardia, taquipnéia e hipertensão arterial, causados pela liberação da prostaglandina E_2. Pode-se evitar ou minimizar esses efeitos colaterais pela administração de 5,0 mL de dipirona por via venosa, ligada em "Y" ao equipo que infunde a anfotericina B. Quando esses efeitos se manifestam na vigência da administração de dipirona, diminui-se ou mesmo se suprime temporariamente o gotejamento do antibiótico, aumentando-se o da dipirona. Cessada a reação, retomam-se as velocidades iniciais de infusão. Com o transcorrer do tratamento, os efeitos indesejáveis descritos tendem a desaparecer.

A administração de 500 mg de ácido acetilsalicílico, por via oral, duas horas e, a seguir, 30 minutos antes de se iniciar a infusão de anfotericina B também ajuda a combater os efeitos colaterais imediatos deste antibiótico, por inibição da síntese de prostaglandina E_2.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

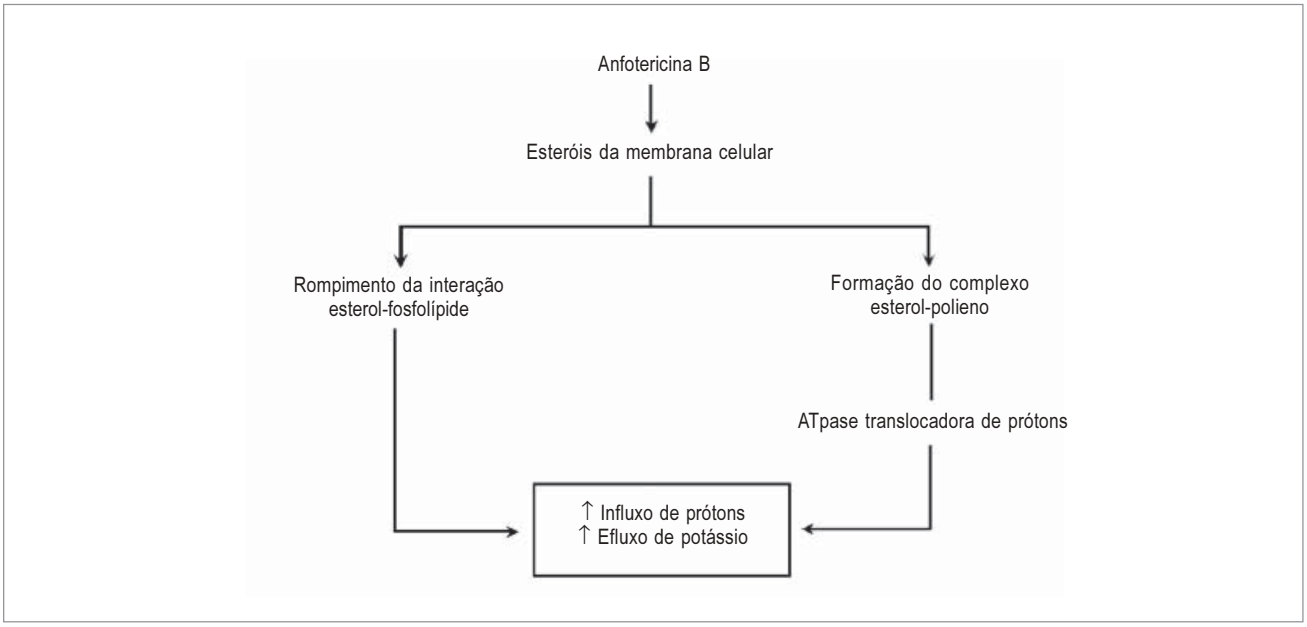


Fig. 44.2 – *Mecanismo de ação da anfotericina B.*

A flebite é observada com bastante freqüência e deve ser tratada com a colocação de bolsa de água quente e o uso tópico de antiinflamatórios. Ela é, por vezes, tão intensa que se torna difícil puncionar a veia para novas infusões do antibiótico ou para colheita de sangue destinado à realização de exames complementares.

Devem ser tomados cuidados especiais com a função renal, pois a anfotericina B é muito nefrotóxica. Esse efeito colateral determina a diminuição do ritmo de filtração glomerular, hipocalemia, hipomagnesemia, acidose tubular renal e nefrocalcinose. Há sugestões de que a anfotericina B interfere na retroalimentação tubuloglomerular. Este é o mecanismo pelo qual o aumento da demanda de íons cloro à mácula densa do túbulo distal determina um rápido declínio no ritmo de filtração glomerular, provavelmente devido a um aumento da resistência vascular da arteríola aferente. A retroalimentação tubuloglomerular é potencializada pela privação de sódio e suprimida pela sobrecarga sódica prévia. Essas observações foram confirmadas pela recuperação ou preservação da função renal de doentes que recebiam anfotericina B após administração de sobrecarga sódica.

Tabela 44.3
Valores do Fator de Correção da Dose de Anfotericina B em Função do *Clearance* de Creatinina Endógena

Clearance *de Creatinina Endógena (mL/min)*		*Fator de Correção (f)*
20-24		0,30
25-29		0,35
30-35		0,40
36-40		0,45
41-46		0,50
47-52	Dc = f . D	0,55
53-57	Dc – dose corrigida	0,60
58-63	D – dose normal	0,65
64-68		0,70
69-74		0,75
75-79		0,80
80-85		0,85
86-90		0,90
91-96		0,95
> 96		1,00

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Em doentes que recebem anfotericina B, o nível sérico de creatinina e a depuração de cretinina endógena devem ser determinados uma vez por semana. Embora as doses propostas, administradas em dias alternados, sejam bem menos nefrotóxicas que esquemas de administração diária, o comprometimento da função renal é praticamente uma regra. Nesses casos, a dose de anfotericina B deve ser diminuída, em função da depuração de creatinina endógena, pois este procedimento padroniza essa correção e preserva a função renal, mantendo a eficácia do tratamento. Para facilitar o cálculo da dose corrigida, deve-se utilizar o Tabela 44.3, proposta por Mendes (1991), que relaciona o fator de correção (f) que deve multiplicar a dose com que se observou nefrotoxicidade (D), em função da depuração de cretinina endógena. Assim, se um doente que recebia 50 mg de anfotericina B tem sua depuração de creatinina reduzida para 76 mL/min, a dose do antibiótico deve ser corrigida (D_c) para 40 mg, que corresponde à dose de 50 mg multiplicada por 0,80, fator de correção para valores de depuração de creatinina entre 75 e 79 mL/min. Assim, a fórmula $D_c = f \times D$ permite a correção da dose de anfotericina B a ser administrada em função dos valores de depuração da creatinina endógena.

Acreditava-se que na maioria dos casos a função renal retornava praticamente ao normal, algumas semanas ou meses após a interrupção do tratamento. Estudo posterior demonstrou entre doentes tratados com anfotericina B uma incidência de hipertensão arterial três vezes superior à da população da mesma região. A avaliação da função renal desses doentes foi feita pela dosagem do nível sérico de creatinina endógena, pela depuração de creatinina endógena e pela avaliação da vida média do EDTA Cr e do ritmo de filtração glomerular por ele determinado. Os resultados revelaram que, entre os doentes tratados com anfotericina B, com os cuidados acima referidos, mas sem a correção da dose pela depuração de creatinina, era muito elevada (47%) a freqüência de comprometimento da função renal. Por outro lado, entre os doentes que receberam anfotericina B com os cuidados já citados e correção da dose pela depuração de creatinina, a freqüência de hipertensão arterial não diferia da observada na população da mesma região (17%).

A anfotericina B pode causar hipocalemia pela nefrotoxicidade que determina e como conseqüência de seu mecanismo de ação, isto é, o efluxo de potássio das células do hospedeiro, a que se segue sua excreção. Os cuidados com a hipocalemia se iniciam com a administração profilática de 500 mL de suco de laranja com duas ampolas de cloreto de potássio a 19,1%, que devem ser tomados diariamente. Se mesmo assim persistir a hipocalemia, deve-se proceder à reposição do potássio por meio de comprimidos de cloreto de potássio ou por sua administração por via venosa.

As alterações eletrocardiográficas observadas em doentes com PCM durante a administração de anfotericina B revelam estimulação do nó sinusal, aumento da freqüência cardíaca, diminuição da velocidade de condução aurículo-ventricular e incremento do automatismo auricular e ventricular, que acarreta o aparecimento de extra-sístoles, principalmente em pacientes com idade superior a 45 anos. No entanto, o efeito mais importante se relaciona à repolarização ventricular. A onda T pode se tornar simétrica, de baixa voltagem, isoelétrica ou mesmo negativa. Observa-se aparecimento ou aumento da amplitude da onda U, que pode chegar a se fundir com a onda T. Essas alterações assemelham-se às observadas em distúrbios metabólicos ou eletrolíticos, como por exemplo a hipocalemia, embora os níveis séricos de cálcio, sódio, potássio e fosfatase alcalina, avaliados em muitos casos, estivessem normais. Considerando-se que muitos pacientes também apresentam hipocalemia induzida pela anfotericina B, esses efeitos podem se somar. Deve-se registrar, no entanto, que essas alterações são transitórias, desaparecendo com a suspensão da medicação.

Além das alterações eletrocardiográficas, foi observado aumento de área cardíaca em alguns doentes que recebiam anfotericina B e corticosteróides.

O hematócrito pode diminuir devido à queda na produção de eritrócitos induzida pela anfotericina B, o que exige o controle periódico deste parâmetro.

Outros efeitos colaterais da anfotericina B podem ser observados, com freqüência muito baixa. Hipomagnesemia, disfunção hepática, trombocitopenia e arterioloconstrição periférica se encontram entre eles. A última é muito grave e exige cuidadosa avaliação na indicação desse antibiótico para doentes muito idosos ou com comprometimento arterial periférico.

A anfotericina B pode ser administrada a grávidas, pois, apesar de atravessar a barreira placentária, não é teratogênica. A concentração sérica do cordão umbilical corresponde a cerca de um terço do nível sérico materno. Observa-se uma intensificação da anemia habitual da gravidez, o que por vezes leva à indicação de transfusão sangüínea. Apesar de até o momento ser pequeno o número de grávidas que receberam anfotericina B, a indicação desse antibiótico não é motivo para interrupção da gravidez. Ao contrário, a anfotericina B está indicada no tratamento de grávidas.

A anfotericina B não alcança níveis liquóricos adequados quando administrada por via venosa. Assim, no tratamento de alguns pacientes com meningoencefalite, deve-se considerar a associação da administração venosa com a intratecal, dando-se preferência à via intra-raquidiana lombar. As doses administradas devem ser crescentes, iniciando-se com 0,1 mg e procedendo-se ao aumento progressivo de 0,1 mg a cada administração, até atingir a dose máxima de 1,0 mg por aplicação. A administração intratecal de anfotericina B deve ser feita inicialmente três vezes por semana. Observada a melhora do quadro, deve-se reduzir para duas administrações por semana e, a seguir, para apenas uma aplicação semanal. A anfotericina B deve ser administrada juntamente com 25 a 30 mg de hidrocortisona ou doses equivalentes de dexametasona para evitar ou pelo menos diminuir, os efeitos irritativos locais e a aracnoidite. Radiculite transitória, cefaléia, náuseas, vômitos, dor abdominal, parestesias, paralisias, meningite química e bacteriana, dificuldade de micção, enfraquecimento da visão, mielopatia transversa, delírio e alterações eletroencefalográficas já foram relatados após uso intratecal de anfotericina B. Esses efeitos colaterais são dependentes da dose e desaparecem com a interrupção do tratamento. A reintrodução da medicação, em doses menores e com aumento progressivo mais lento, pode ser bem tolerada pelo doente.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Por fim, a utilização da anfotericina B deve ser feita com cautela, acompanhada de cuidadosa avaliação clínica e laboratorial. Os níveis séricos de sódio, potássio e creatinina e a depuração da creatinina endógena devem ser avaliados uma vez por semana, enquanto hemograma e eletrocardiograma podem ser feitos a intervalos maiores.

A anfotericina B está indicada no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp, *C. neoformans*, *P. brasiliensis*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Acremonium* spp, *H. capsulatum*, *Coccidioides immitis* e nas zigomicoses e formas invasivas causadas por fungos demaciácios.

Preparações Lipídicas da Anfotericina B

A toxicidade da anfotericina B (AMB), em especial sobre os rins, levou ao desenvolvimento de formulações lipídicas que apresentassem efeito antifúngico equivalente e maior tolerabilidade.

A dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD), também chamada complexo colesteril-sulfato de anfotericina B, é uma composição entre este complexo e a AMB, na razão molar de 1:1. Após reconstituição com água estéril para injeção, apresenta-se como uma dispersão coloidal opalescente. Assim, a dispersão coloidal contém AMB complexada ao colesteril-sulfato, que forma partículas com dupla camada, com diâmetro de cerca de 115 nm e espessura de 4 nm. Após reconstituição com água estéril, a ABCD deve ser refrigerada entre 2 e 8°C e usada em até 24 horas.

O complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) consiste em anfotericina B complexada a um veículo fosfolipídico na proporção de 1:1. O complexo formado pela anfotericina B com o veículo fosfolipídico apresenta uma estrutura microscópica semelhante a uma fita, com 2 a 11 mm de diâmetro. A suspensão apresenta-se como um líquido amarelado opaco, com pH entre 5,0 e 7,0. Esta formulação da AMB deve ser mantida entre 2 e 8°C e protegida da luz. Após diluição em soro glicosado a 5%, a ABLC mantém-se estável por até 48 horas à temperatura de 2 a 8°C.

A anfotericina B lipossomal (AMB-L) é uma formulação em que o antifúngico está contido em vesículas compostas de membrana de fosfolípide com duas camadas. Essas vesículas apresentam diâmetro inferior a 100 nm. A reconstituição da AMB lipossomal com água estéril resulta em suspensão amarela, translúcida, com pH entre 5,0 e 6,0. Após reconstituição com água estéril, a solução contendo 4,0 mg/mL pode ser estocada por até 24 horas a temperaturas entre 2 e 8°C, e não pode ser congelada. A AMB lipossomal deve começar a ser injetada em até seis horas após diluição em soro glicosado a 5%.

As formulações lipídicas da anfotericina B diferem em sua configuração, tamanho, componente lipídico e farmacocinética, como revela a Tabela 44.4.

De maneira geral, as formulações lipídicas revelam menor concentração renal que a anfotericina B convencional, isto é, a anfotericina B desoxicolato (AMB-d). Essas formulações determinam maior concentração do antifúngico no sistema reticuloendotelial ou nos macrófagos associados à inflamação induzida por fungos, evitando assim maior concentração renal. No entanto, a difusão liquórica das formulações lipídicas de anfotericina B continua sendo mínima, embora preserve sua eficácia no tratamento da meningite criptocócica.

Os efeitos colaterais imediatos, isto é, febre, calafrios, náuseas e vômitos, parecem ser menos freqüentes com a AMB-L que com AMB-d, ABLC e ABCD. Por outro lado, a freqüência de nefrotoxicidade é menor com as formulações lipídicas que com a AMB convencional. As medidas utilizadas de rotina para evitar a nefrotoxicidade da AMB-d, como expansão de volume e administração de sódio, não foram suficientemente avaliadas quando as formulações lipídicas foram estudadas, mas têm sido comumente utilizadas.

Tabela 44.4
Características de Diferentes Formulações de Anfotericina B

	AMB-d	*AMB-L*	*ABCD*	*ABLC*
Nome comercial	Fungizon	Ambisome	Amphocil	Abelcet
Aprovação pelo FDA	1958	1997	1996	1995
Configurações	Partícula coloidal	Vesícula unilamelar (lipossoma)	Disco	Fita
Tamanho (nm)	< 25	90	50	33
Componente lipídico	Desoxicolato	Distearoilfosfatidilglicerol, fosfatidilcolina hidrogenada e colesterol	Colesteril sulfato	Dimiristoilfosfatidilglicerol e dimiristoilfosfatidilcolina
Concentração plasmática máxima (μg/mL)	1,1 ± 0,2 (0,6 mg/kg)	83,0 ± 35,2 (5,0 mg/kg)	3,1 (5,0 mg/kg)	1,7 ± 0,8 (5,0 mg/kg)
Área sob a curva (μg/mL)	17,1 ± 5,0 (0,6 mg/kg)	555 ± 311 (5,0 mg/kg)	43 (5,0 mg/kg)	14 ± 7 (5,0 mg/kg)
Dose diária usual (mg/kg)	0,5 – 1,0	3,0-5,0	3,0-4,0	5,0

AMB-d = anfotericina B desoxicolato; AMB-L = anfotericina B lipossomal; ABCD = anfotericina B dispersão coloidal; ABLC = anfotericina B complexo lipídico. FDA – U.S. Food and Drug Administration; ( ) – dose administrada.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Derivados Azólicos

Os derivados azólicos constituem uma classe de antifúngicos que inibem a atividade do citocromo $P450_{14DM}$, também chamado lanosterol 14-α-demetilase, com uma molécula heme como sítio ativo, que está envolvida na biossíntese do ergosterol a partir do esqualeno, que é produzido com origem no acetato (Figs. 44.3 e 44.4). Este grupo de drogas liga-se ao átomo de ferro do heme da lanosterol 14-α-demetilase, evitando a remoção de grupos metil na posição C-14 do lanosterol. A inativação da enzima leva ao acúmulo de esteróis metilados, precursores do ergosterol, o que determina a formação de uma membrana fúngica com estrutura e funções alteradas que, por fim, causa significativa inibição do crescimento fúngico.

Por outro lado, nas leveduras, níveis elevados de ergosterol estão associados a enzimas mitocondriais. Portanto, ao inibirem a síntese do ergosterol, os azólicos não alteram apenas a permeabilidade da membrana celular do fungo, mas também a ação de várias enzimas dependentes do citocromo P-450 e a síntese de quitina, que se torna incoordenada.

Além da ação sobre os fungos, os derivados azólicos, ao inibirem o citocromo P-450, interferem nas membranas microssômicas e mitocondriais de células do hospedeiro. Isto ocorre porque a 14-α-demetilase, dependente do citocromo P-450, tem um papel fundamental na conversão de lanosterol a colesterol, que é o principal esterol da célula de mamíferos. Este é o mecanismo de ação que explica eventuais efeitos dos derivados azólicos sobre a síntese de ácidos biliares e tromboxano, sobre o metabolismo de ácidos graxos, prostaglandinas e leucotrienos e sobre a síntese e o metabolismo de hormônios, como, por exemplo, a testosterona.

Clotrimazol e miconazol foram os primeiros derivados azólicos introduzidos na prática clínica, cujas moléculas contavam com um anel imidazólico.

A partir do miconazol obteve-se o cetoconazol, primeiro derivado azólico a apresentar biodisponibilidade adequada após administração oral e ser eficaz no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas.

No início da década de 1980 introduziu-se a substituição do anel imidazólico pelo triazólico e a do cloro pelo flúor no anel benzênico, dando origem aos derivados triazólicos de primeira geração. Essas alterações estão associadas à maior especificidade das drogas ao citocromo P-450 do fungo que ao das células de mamíferos. O itraconazol (ITZ), sintetizado em 1984, adotou o núcleo triazólico, mas manteve os átomos de cloro. O fluconazol (FCZ), lançado em 1985, apresentava as duas modificações. Além disso, recebeu uma hidroxila no carbono assimétrico da porção ativa da molécula (Fig. 44.3).

Três novos derivados triazólicos, chamados de segunda geração, voriconazol (VCZ), posaconazol (PCZ) e ravuconazol (RCZ) têm sido avaliados. Todos eles revelaram atividade *in vitro* contra *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp e fungos demaciácios.

Cetoconazol

O cetoconazol é bem absorvido pelo tubo digestivo em pH ácido, após dissolução na secreção gástrica e transformação em sal de hidrocloreto. Sua biodisponibilidade depende do pH gástrico, motivo pelo qual diminui com o uso concomitante de antiácidos, bloqueadores de receptores H_2, tais como cimetidina e ranitidina e com a acloridria, e aumenta quando ingerido com Coca-cola. Após administração oral de 200 mg, os níveis séricos máximos são obtidos duas a três horas depois e encontram-se entre 2,0 e 4,0 mg/mL. O efeito do alimento sobre a absorção do CTZ não está claramente esclarecido. Alguns clínicos relatam que a administração em vacuidade gástrica resulta em melhores níveis plasmáticos que a ingestão com alimentos. No entanto, o fabricante informa que a administração do

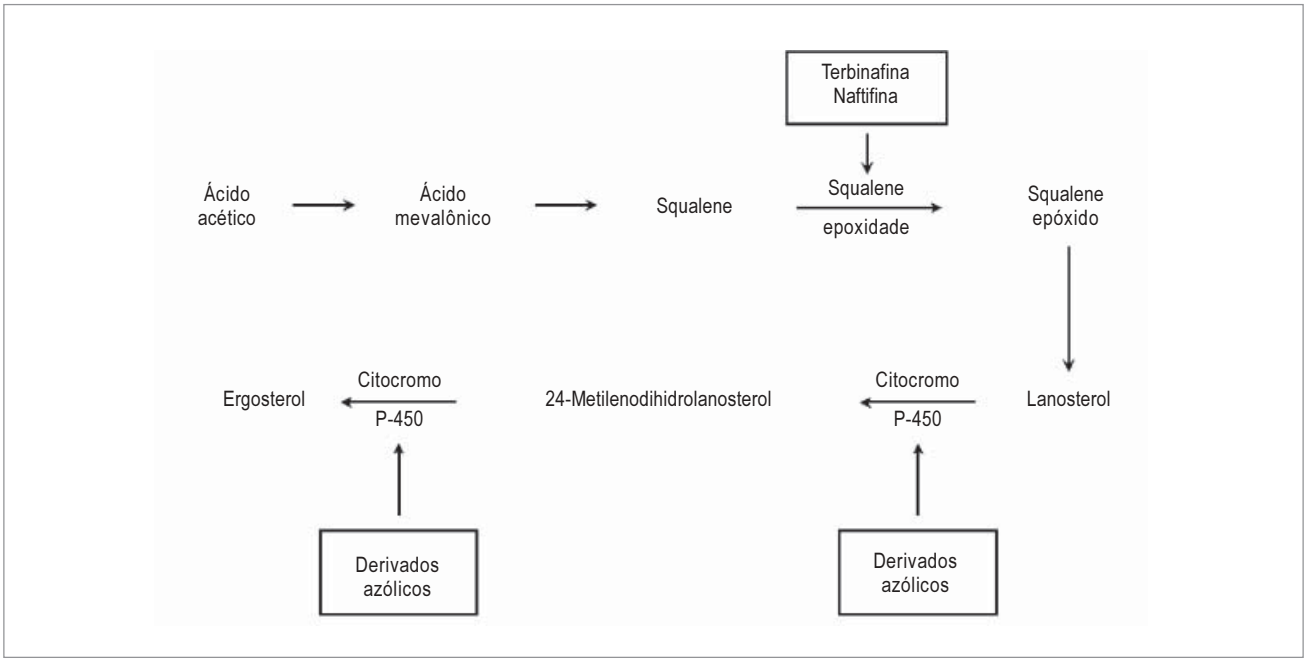


Fig. 44.4 – *Mecanismo de ação de antifúngicos que inibem a síntese do ergosterol.*

CTZ com alimentos aumenta sua absorção e sua concentração plasmática, sugerindo que esse incremento teria como causas o aumento da secreção biliar e o retardo no esvaziamento gástrico.

O cetoconazol se difunde muito pouco para o líquido cefalorraquidiano, é metabolizado pelo fígado e excretado pelas vias biliares, em forma inativa. A excreção urinária é mínima, de tal forma que sua dose não precisa ser modificada na vigência de insuficiência renal.

A administração simultânea de rifampicina e cetoconazol determina aceleração do metabolismo do derivado azólico pela estimulação de enzimas microssômicas hepáticas, induzida pela rifampicina.

De maneira geral, o cetoconazol é bem tolerado, sendo pouco freqüentes e transitórios os efeitos colaterais, tais como intolerância gástrica e discretas alterações dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase. As alterações hepáticas induzidas pelo cetoconazol desaparecem com a interrupção do tratamento. No entanto, embora muito pouco freqüentes, já foram relatados casos mais graves, inclusive fulminantes, de hepatite por cetoconazol.

Embora raros, há casos de prurido intenso e generalizado induzido pelo cetoconazol.

O cetoconazol, na dose diária de 400 ou 600 mg, bloqueia a síntese de cortisol durante oito a 16 horas. Embora não se tenha observado repercussão clínica relacionada a esse efeito, deve-se avaliar os doentes com cuidado, em especial aqueles que apresentam comprometimento supra-renal.

A síntese de testosterona também pode ser bloqueada pelo cetoconazol. No entanto, embora os níveis séricos de testosterona diminuam em doentes que recebem até 400 mg de cetoconazol por dia, eles em geral se mantêm dentro da faixa de normalidade, sem que os doentes relatem as manifestações clínicas correspondentes.

São necessárias doses muito elevadas de cetoconazol, da ordem de 800 a 1.200 mg/dia, para que se observem o bloqueio nítido da síntese de cortisol, baixos níveis séricos de colesterol e manifestações clínicas compatíveis com baixos níveis de testosterona, como ginecomastia, impotência sexual, oligospermia e até azospermia.

Finalmente, observou-se que doentes com paracoccidioidomicose em tratamento com cetoconazol apresentavam redução da atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase e da glutationa-redutase. Um deles revelou um episódio de hemólise de pequena intensidade, que não exigiu a interrupção do tratamento. Assim, pacientes com defeitos de enzimas eritrocitárias e que recebem cetoconazol devem fazer cuidadoso acompanhamento hematológico.

O CTZ está indicado no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp, *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*.

Itraconazol (ITZ)

O *itraconazol (ITZ)* foi introduzido no arsenal antifúngico em passado relativamente recente.

É mais bem absorvido quando administrado após o desjejum. Apesar disso, após administração oral de cápsulas, a absorção é irregular e a biodisponibilidade é variável. O ITZ cápsulas precisa ser administrado com uma refeição completa, para assegurar a máxima absorção da droga. A hipocloridria, observada por exemplo em pacientes com AIDS, pode reduzir a absorção dessa formulação do ITZ.

De maneira geral, o ITZ é bem tolerado. No entanto, estudos clínicos realizados durante o tratamento de micoses sistêmicas revelaram que a suspensão da medicação por efeitos indesejáveis ocorreu em até 11% dos pacientes, em média 81 dias (variação de dois a 776 dias) após a instituição do tratamento. A freqüência de efeitos colaterais aumenta com o prolongamento da terapêutica.

Manifestações gastrintestinais, observadas em 1 a 11% dos casos, consistem em náuseas (9 a 11%), vômitos (5 a 7%), diarréia (3 a 10%) e dor abdominal ou anorexia (1 a 3%). Obstipação, dispepsia, disfagia, flatulência, gastrite, alterações do paladar e gastrite ulcerativa também foram observadas.

Foram relatadas erupções cutâneas em 3 a 9% dos doentes. As erupções são mais freqüentes em pacientes sob tratamento imunossupressivo. O prurido foi relatado em até 3% dos casos. Urticária, angioedema, alopecia, necrólise epidérmica tóxica, anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson raramente ocorrem.

Cefaléia e tonturas foram relatadas em 2 a 4% dos pacientes, enquanto sonolência, diminuição da libido, insônia, depressão e tremor ocorreram em até 1% dos casos.

Os principais efeitos colaterais do itraconazol se relacionam à elevação discreta e transitória dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase. No entanto, alguns casos de hepatite mais grave já foram observados, com icterícia e outras manifestações clínicas, acompanhadas de intensa elevação dos níveis séricos das enzimas e das bilirrubinas, o que exigiu a suspensão da medicação. Assim, na vigência de hepatotoxicidade, a relação risco-benefício tem que ser cuidadosamente avaliada para se decidir pela manutenção do ITZ.

A hipocalemia foi detectada em 2 a 9% dos pacientes, em geral com a utilização de doses diárias iguais ou superiores a 400 mg. Ginecomastia e dor nos mamilos de pacientes do sexo masculino e insuficiência adrenal já foram registrados em pacientes que recebiam doses diárias iguais ou superiores a 600 mg de ITZ.

Albuminúria, impotência sexual e alterações menstruais também já foram observadas em pacientes que recebiam ITZ.

A segurança e a eficácia do ITZ em pacientes com menos de 18 anos de idade ainda não foi estabelecida, pelo pequeno número de pacientes com seis meses a 12 anos de idade que receberam esta droga na dose diária de 100 mg, embora não tenham apresentado efeitos colaterais. Da mesma forma, pequena é a experiência em pacientes geriátricos com idade igual ou superior a 65 anos.

Não se encontraram evidências de mutagenicidade e carcinogenicidade com ensaios do ITZ em testes para mamíferos. Assim, embora não tenham sido realizados testes controlados, o ITZ pode ser usado em gestantes apenas quando os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto. O ITZ se difunde para o leite materno,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

de tal forma que sua indicação para mães que se encontram em fase de amamentação deve ser cuidadosamente avaliada em função de riscos potenciais para o recém-nascido.

Erupções cutâneas, tonturas, intolerância gástrica e hipocalemia, apesar de incomuns, podem ocorrer.

Foi observada hipertensão arterial sistêmica em até 3% dos pacientes, enquanto fibrilação ventricular secundária à hipocalemia induzida pelo ITZ foi relatada em paciente que recebia elevada dose de ITZ, igual a 400 mg/dia. Além disso, casos de insuficiência cardíaca congestiva foram observados em pacientes que recebiam itraconazol. Assim, considerando estudos farmacológicos prévios, que indicavam um efeito inotrópico negativo do itraconazol, e o relato desses casos, foi sugerida uma associação entre este antifúngico e a insuficiência cardíaca congestiva observada. Por esse motivo, o itraconazol deve ser contra-indicado em pacientes com evidência de disfunção ventricular, e sua utilização em pacientes com idade mais avançada deve ser acompanhada de cuidadosa monitorização cardíaca. Por fim, insuficiência cardíaca, prolongamento do espaço QT, taquicardia ventricular e *torsades de pointes* foram relatados em pacientes que receberam cisaprida, dofetilida, pimazida ou quinidina, concomitantemente ao ITZ.

Novas formulações do itraconazol estão sendo submetidas a ensaio clínico, utilizando ciclodextrinas como veículo. Essas novas formulações estão disponíveis para administração oral, sob forma de suspensão, que oferece maior biodisponibilidade, e para uso intravenoso. No entanto, não foram comercializadas no Brasil.

O ITZ está indicado em infecções causadas por *Candida* spp, *C. neoformans* e *P. brasiliensis*, *Aspergillus* spp, *Trichosporum beigelii* e *H. capsulatum*.

Fluconazol (FCZ)

O *fluconazol (FCZ)* é um derivado triazólico hidrossolúvel, que se difunde para o líquido cefalorraquidiano, onde alcança níveis elevados, e que é excretado pelos rins, sob forma ativa.

O FCZ pode ser administrado por via oral ou intravenosa. A administração oral pode ser feita sem preocupação com o horário das refeições. Como sua absorção é rápida e praticamente completa, as doses oral e intravenosa são iguais, e o uso intravenoso deve ser reservado a pacientes que não o toleram ou não podem recebê-lo por via oral.

O FCZ deve ser infundido uma vez por dia, em velocidade que não ultrapasse 200 mg/h. As doses diárias podem chegar a 400 mg, em uma única tomada, e o intervalo entre as administrações varia segundo a função renal (Tabela 44.5).

A dosagem pediátrica varia de 3 a 12 mg/kg de peso corporal, com média de 5 a 6 mg/kg. Neonatos prematuros, com até duas semanas de idade, devem receber a mesma dose que crianças com maior idade, porém a intervalos de 72 horas.

Droga muito bem tolerada, causa efeitos colaterais em 5 a 30% dos pacientes medicados por mais de seis dias; a suspensão da medicação foi observada em 1 a 2,8% dos casos.

Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarréia, de intensidade leve a moderada, foram observados em 1,5 a 8,5% dos pacientes e raramente levaram à suspensão do tratamento. Flatulência, distensão abdominal, boca seca, soluços, azia e anorexia são raros.

Reações cutâneas, inclusive as disseminadas e acompanhadas de eosinofilia e prurido, podem ocorrer em até 5% dos pacientes. Embora raras, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johson e reações anafiláticas já foram observadas.

Discretas e transitórias elevações dos níveis séricos de transaminases (1,5 a 3,0 vezes o limite superior da normalidade), bilirrubinas, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase foram observadas em 5 a 7% dos casos. Hepatotoxicidade mais intensa só raramente tem sido relatada, cabendo registrar que transaminasemias iguais ou superiores a oito vezes o limite superior da normalidade são indicativos de suspensão da medicação. Assim, pacientes com lesão hepática prévia devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com FCZ. Deve-se registrar, no entanto, que o FCZ é menos hepatotóxico que o CTZ e o ITZ.

Tonturas e cefaléia foram referidas por até 2% dos pacientes. Sonolência, delírios, disestesia, distúrbios psiquiátricos, mal-estar e parestesia de mãos e pés ocorrem em até um dos pacientes.

Eosinofilia, anemia, leucopenia, neutropenia e plaquetopenia também já foram relatadas.

Os efeitos colaterais observados em crianças não diferem daqueles relatados em adultos; têm freqüência discreta e excepcionalmente exigem a suspensão da medicação.

Tabela 44.5
Variação do Intervalo entre as Administrações de Fluconazol, segundo a Função Renal

Clearance *de Creatinina Endógena (mL/min)*	*Intervalo entre as Administrações (h)*
Pacientes não-dialisados	
> 40	24
21-40	48
10-20	72
Pacientes em diálise	Uma dose após cada diálise

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Mutagenicidade e carcinogenicidade não têm sido observadas, mas há um aumento da prevalência de adenomas hepatocelulares em ratos que recebem FCZ na dose diária de 5 a 10 mg/kg de peso corporal. Não há indicações de risco de malformações congênitas.

O FCZ está indicado no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp, *C. neoformans* e *T. beigelii*.

Por fim, a Tabela 44.6 permite a comparação das propriedades farmacológicas dos derivados azólicos indicados no tratamento de micoses sistêmicas e comercializados no Brasil.

Voriconazol (VCZ)

O voriconazol é um derivado triazólico de segunda geração, obtido por modificação da estrutura do fluconazol, disponível para uso oral e intravenoso. A preparação comercial disponível para uso parenteral, com 200 mg de VCZ, deve ser mantida a uma temperatura entre 16 e 30°C. Ao ser reconstituído, deve-se utilizar exatamente 19 mL de água estéril para se obter uma solução contendo 10 mg/mL. O ideal é que a droga seja administrada logo após sua reconstituição, por não conter nenhuma substância preservativa. Caso não seja possível, a droga reconstituída deve ser mantida por no máximo 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8°C. A seguir, a droga reconstituída deve ser diluída em soro glicosado a 5%. A concentração final do VCZ diluído deve estar entre 0,5 e 5,0 mg/mL.

A preparação de VCZ para administração oral deve ser ingerida uma hora antes ou uma hora depois de uma alimentação.

As principais propriedades farmacológicas do VCZ se encontram na Tabela 44.6, em comparação com as do CTZ, ITZ e FCZ.

A dose usual do tratamento inicial é de 6,0 mg/kg de peso corporal, a cada 12 horas; a partir do segundo dia de tratamento deve-se utilizar 4,0 mg/kg de peso corporal de 12 em 12 horas, ou 3,0 mg/kg duas vezes ao dia, se a tolerância não tiver sido satisfatória. Adultos com peso igual ou superior a 40 kg devem receber 200 mg a cada 12 horas, por via oral; em pacientes com menos de 40 kg, essa dose deve ser reduzida a 150 mg a cada 12 horas.

Os pacientes com cirrose hepática leve a moderada devem manter a dose inicial, mas reduzir à metade a dosagem prevista para o tratamento de manutenção.

O VCZ não foi avaliado no tratamento de pacientes que também apresentam hepatite pelos vírus B ou C. Por outro lado, em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, com *clearance* de creatinina endógena menor que 50 mL/min, a administração intravenosa do VCZ somente deve ser indicada após cuidadosa avaliação da relação entre risco e benefício.

No entanto, deve-se registrar que o VCZ age sobre a função visual, por mecanismo ainda não esclarecido, em especial quando indicado por mais de 28 dias. Nesses casos, a função visual deve ser cuidadosamente monitorizada, em especial o campo visual, a acuidade visual e a percepção de cor. Os pacientes devem ser avisados sobre a possibilidade de apresentarem essas reações e devem evitar dirigir à noite e se expor a luz intensa.

Toxicidade hepática, incluindo hepatite, colestase e insuficiência hepática fulminante, já foram relatados.

Pode ser observada intolerância à galactose, assim como má absorção de galactose.

Por fim, reações de hipersensibilidade, tais como febre, sudorese, taquicardia, dispnéia, náuseas, prurido, rubor, tensão muscular, fraqueza e erupções cutâneas raramente podem ser observadas no início da infusão do voriconazol.

O voriconazol aumenta a concentração plasmática e, como conseqüência, a atividade de sirolimus, ciclosporina e tacrolimus, hipoglicemiantes do grupo das sulfoniluréias, bloqueadores dos canais de cálcio, drogas antilipêmicas e anticoagulantes dicumarínicos. Por outro lado, rifampicina, carbamazepina, barbituratos de ação prolongada e difenil-hidantoína diminuem a concentração plasmática do voriconazol.

A interação do VCZ com anti-retrovirais é variável. Observa-se aumento da concentração plasmática do VCZ por alguns inibidores de protease, como ritonavir, saquinavir e amprenavir; aumento da concentração plasmática de certos inibidores de protease, como saquinavir, amprenavir e nevirapina; e ausência de interação com o indinavir.

Por outro lado, a interação do VCZ com inibidores da transcriptase reversa revela incremento dos níveis plasmá-

Tabela 44.6
Propriedades Farmacológicas de Derivados Azólicos Utilizados no Tratamento de Micoses Sistêmicas.

Propriedade Farmacológica	*Cetoconazol*	*Itraconazol*	*Fluconazol*	*Voriconazol*
Peso molecular	531	706	305	349
Hidrossolubilidade	Pobre	Pobre	Boa	Pobre
Ligação protéica (%)	99	> 99	> 80	58
Biodisponibilidade relativa após administração oral (%)	75	> 70	80	96
Excreção urinária de droga ativa (%)	< 5	< 1	80	< 2
Vida média (h)	7 a 10	24 a 42	22 a 31	6 a 9
Relação entre concentração plasmática e liquórica (%)	< 10	< 1	> 70	> 50

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ticos dos inibidores não-nucleosídeos; aumento das concentrações plasmáticas do VCZ por delaviridina e nevirapina; por fim, diminuição dos níveis de VCZ por efavirenz e nevirapina.

O voriconazol está indicado no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *P. brasiliensis*, *Aspergillus* spp, *T. beigelli* e *Fusarium* sp.

Posaconazol

O posaconazol é um triazólico com melhor padrão de atividade antifúngica que o ITZ e o FCZ, inclusive em relação a fungos com resistência primária ou secundária ao FCZ, como por exemplo *C. krusei* e algumas espécies de *Aspergillus* sp.

Estudos em modelos animais revelaram excelente biodisponibilidade, que aumenta quando se utilizam ciclodextrinas como veículo, obtenção de concentrações séricas maiores que a concentração inibitória mínima de muitos fungos já nas primeiras 24 horas após sua administração e grande concentração tecidual nos pulmões, órgão em que é a maior do organismo.

No campo da atividade antifúngica, os modelos experimentais demonstram eficácia no tratamento de infecções sistêmicas causadas por *Candida* spp, *B. dermatitidis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* e *C. immitis*, além de atuar em algumas doenças causadas por protozoários, como a tripanossomíase.

O posaconazol constitui-se, portanto, em antifúngico que oferece excelentes perspectivas de utilização na espécie humana.

Ravuconazol

O ravuconazol é mais um derivado triazólico de segunda geração disponível para administração oral que revelou atividade *in vitro* e em modelos experimentais contra espécies de *Aspergillus*, *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* e hifomicetos hialinos. Sua atividade anticriptocócica é superior à do itraconazol e do voriconazol.

Antifúngicos que Agem sobre a Parede Celular. Caspofungina

Vários compostos têm a capacidade de afetar a composição química da parede celular, que, por ser constituída predominantemente por α e β-glucanas, quitina e manana, estruturas exclusivas da célula fúngica, tem se constituído num alvo seletivo para as drogas antifúngicas.

Entre pneumocandinas, papulocandinas e equinocandinas, compostos lipopeptídeos cuja atividade antifúngica tem sido avaliada, as últimas apresentaram os melhores resultados. Entre as equinocandinas estudadas – caspofungina, micafungina e anidulafungina – a caspofungina foi o primeiro membro desta nova classe de agentes antifúngicos a ser licenciado para uso clínico, especificamente no tratamento da aspergilose invasiva.

Estas drogas atuam como inibidores da β-1,3-D-glucana sintase, levando à inibição da síntese de β-glucanas, resultando em alterações importantes na ultra-estrutura da célula fúngica, que se torna osmoticamente sensível, vulnerável à lise celular.

A caspofungina, inibidor não competitivo da β-1,3-D-glucana sintase, é um lipopeptídeo com peso molecular igual a 1.213 kDa, derivado da pneumocandina BO, produto de fermentação da *Glarea lozoyensis*.

A glucana, microfibrila composta de três polímeros helicoidais, corresponde a 30 a 60% da parede celular da *Candida sp*. A composição da parede celular de fungos filamentosos é um pouco diferente, mas também contém β-1,3/1,4-glucana.

A glucana-sintase é uma UDP-glucosil-transferase localizada na membrana celular fúngica. A síntese de glucana ocorre na face citoplasmática da membrana celular. As cadeias de glucana são, a seguir, enviadas sob pressão ao espaço periplásmico, para posterior incorporação à parede celular.

A caspofungina apresenta pequena biodisponibilidade após administração oral e encontra-se disponível apenas para uso intravenoso. Sua ligação protéica é da ordem de 97%, e a vida média é de nove a 11 horas. No entanto, é lenta a liberação da droga dos tecidos em que se acumulou. Ainda não se dispõe de informações sobre sua penetração tecidual. Ela é metabolizada por hidrólise peptídica e N-acetilação, resultando em substâncias sem atividade antifúngica. A excreção biliar e renal de droga inalterada é mínima. Assim, sua dose não precisa ser corrigida na presença de insuficiência renal. Além disso, ela é removida pela hemodiálise. A dose de caspofungina não precisa ser alterada na presença de lesão hepática leve; no entanto, na vigência de lesão hepática moderada, recomenda-se, após a dose inicial de 70 mg, administrar 35 mg por dia, em vez dos habituais 50 mg.

Embora não se tenha demonstrado interferência em nenhum sentido com enzimas hepáticas, tem-se observado redução de cerca de 20% do nível sérico da caspofungina quando administrada simultaneamente com efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, difenil-hidantoína ou carbamazepina. Nos casos de uso concomitante com essas drogas, a dose diária de caspofungina deve ser mantida em 70 mg.

A caspofungina é fungicida sobre amostras de *Candida* spp, embora mais lentamente que a anfotericina B. Em dose única diária de 50 ou de 70 mg, foi eficaz no tratamento de pacientes com AIDS e infecção mucosa causada por diferentes espécies de *Candida* spp, assim como de doentes neutropênicos com candidíase sistêmica causada por diferentes espécies – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii*. A eficácia foi igual ou maior que a apresentada pela anfotericina B ou pelo fluconazol. Por outro lado, a toxicidade da caspofungina foi menor que a da anfotericina B, porém maior que a do fluconazol.

Na aspergilose invasiva, a caspofungina foi eficaz em 45% dos casos, mas essa freqüência aumenta para 56% quando são analisados os pacientes com mais de sete dias de tratamento. A maior parte dessas infecções foi causada pelo *A. fumigatus*, mas *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* também foram isolados.

A caspofungina apresenta ação sobre cistos e trofozoítas do *P. jiroveci*.

Os efeitos colaterais da caspofungina foram observados em 12% dos pacientes, e apenas 3% dos doentes suspenderam a medicação por esse motivo. Febre, vermelhidão cutânea, náuseas, cefaléia, vômitos e flebite foram os efeitos colaterais mais freqüentes, e nenhum deles chegou a comprometer 3% dos pacientes. Reações alérgicas são infreqüentes e anafilaxia é rara.

A avaliação laboratorial revelou eosinofilia em 3% dos pacientes, elevação das transaminasemias, menor que cinco vezes o limite superior da normalidade, em 14% dos casos e ausência de exames sugestivos de nefrotoxicidade.

A caspofungina não é genotóxica ou mutagênica, mas é embriotóxica em ratas e coelhas, motivo pelo qual deve ser evitada em gestantes.

A caspofungina está indicada no tratamento de infecções causada por *Candida* spp, *Aspergillus* spp e *P. jiroveci* .

Anidulafungina (LY-303336)

A anidulafungina é um derivado semi-sintético da equinocandina denominada cilofungina, com atividade antifúngica contra *Candida sp, Aspergillus* spp e *P. jiroveci*. Os estudos da anidulafungina estão sendo dirigidos em infeções experimentais causadas pelos fungos acima referidos.

RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ANTIFÚNGICAS

Resistência *in Vitro versus* Resistência *in Vivo*

Até a década de 1980, a resistência aos agentes antifúngicos era um fenômeno raro, limitado apenas a pacientes em tratamento prolongado da candidíase mucocutânea crônica com cetoconazol. Na década de 1990 observou-se dramático aumento de populações susceptíveis às infecções fúngicas, devido a vários fatores, como pandemia de AIDS, antibioticoterapia, quimioterapia e imunoterapias mais agressivas, além da instituição de procedimentos médicos mais invasivos, com conseqüente aumento do uso profilático e terapêutico de drogas antifúngicas. Os avanços obtidos na padronização e reprodutibilidade dos testes de susceptibilidade às drogas antifúngicas permitiram a detecção da ocorrência de resistência em várias espécies fúngicas.

A expressão falha terapêutica pode ser caracterizada como a persistência ou mesmo a progressão de uma doença, independentemente da concentração da droga no local da infecção. O sucesso da resposta clínica ao tratamento antifúngico depende não somente da susceptibilidade do patógeno envolvido, mas também de fatores relacionados ao hospedeiro, tais como sítio da infecção, resposta imunológica, presença de biofilme ou corpo estranho no local da infecção, farmacocinética da droga e interação entre drogas. Além disso, a correlação entre os testes *in vitro* e a resposta clínica ao tratamento com antifúngicos não é tão boa quanto a observada em doenças causadas por bactérias. Portanto, a observação de suscetibilidade antifúngica *in vitro* pode não se acompanhar de sucesso terapêutico, mesmo que a medicação seja administrada em dose, via e espaçamento adequados.

A resistência *in vitro* em fungos pode ser classificada como intrínseca, primária ou secundária. A resistência intrínseca ocorre quando todas as cepas da mesma espécie são, desde os primeiros testes, resistentes a certa droga ou classe de agente antifúngico. Assim, foi bem demonstrado que a *Candida krusei* apresenta resistência intrínseca ao fluconazol. Considera-se que uma cepa apresenta resistência primária a um determinado antifúngico quando ela for isolada de um paciente que não foi submetido a tratamento com essa droga. Por fim, a resistência secundária ou adquirida desenvolve-se em resposta à prévia exposição a um antifúngico.

Na última década, foi feito significativo progresso nos testes de suscetibilidade aos antifúngicos. Os métodos atuais incluem diluição da droga em ágar, discos de difusão em ágar, métodos colorimétricos, E-teste e os protocolos preconizados pelo National Comittee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Após passar por várias revisões, os protocolos M27-A (1997) e M-38P (2002) foram aprovados como método de referência para o estudo *in vitro* da suscetibilidade de leveduras e fungos filamentosos, respectivamente. Independentemente do método escolhido, a concentração inibitória mínima (CIM) da droga, detectada através dos testes, tem se constituído em importante parâmetro para se prever uma *tendência* ao sucesso ou à falência do tratamento.

Boa correlação entre suscetibilidade *in vitro* (CIM) e resposta *in vivo* tem sido observada em pacientes HIV-positivos com candidíase orofaríngea tratados com fluconazol. Observou-se que numa mesma cepa de *C. albicans* os valores da CIM aumentam progressivamente à medida que as doses vão sendo gradativamente elevadas para se conseguir uma boa resposta terapêutica. Uma dose de 100 mg/dia de fluconazol começa a ser insuficiente quando a CIM alcança o valor de 8 mg/mL e é geralmente ineficaz a uma CIM de 16 mg/mL. Doses elevadas de 400 a 800 mg/dia podem ser insuficientes para tratar a infecção causada por cepa que apresenta CIM > 64 mg/mL. Embora o maior número de amostras resistentes tenha sido recuperado de pacientes com AIDS, o fenômeno da resistência a várias outras drogas antifúngicas tem também ocorrido em diversas espécies fúngicas isoladas de diferentes formas clínicas de micoses.

Mecanismos de Resistência a Drogas Antifúngicas

Derivados Azólicos (Azóis)

Os azóis têm-se mostrado eficazes nas infecções causadas por leveduras. Resistências intríseca e primária têm sido observadas em alguma espécies de *Candida* não-*albicans*, como *C. krusei*, *C. norvegensis* e *C. inconspicua*, enquanto a resistência secundária é facilmente adquirida por *C. glabrata* e *C. dubliniensis*. Contudo, a resistência secundária mais freqüente e muito estudada é aquela observada em cepas de *C. albicans* isoladas de pacientes HIV-positivos após o tratamento de candidíase oral com fluconazol.

A resistência aos azóis em *C. albicans* ocorre principalmente pela modificação na quantidade ou qualidade da enzima-alvo, lanosterol 14α-desmetilase, pela reduzida

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

acumulação intracelular da droga ou pela combinação de ambos os mecanismos. O mecanismo de resistência relacionado à enzima lanosterol 14α-desmetilase pode ser devido à mutação ou ao aumento da expressão do seu gene codificador *ERG11*. Este segundo mecanismo resultaria em maior produção de lanosterol 14α-desmetilase, que excederia a capacidade de inibição da enzima atribuída à droga. Através de técnica de seqüenciamento, verificou-se que as cepas também podem adquirir resistência através de mutações por ponto no gene *ERG11*, que resultaria na substituição de aminoácidos localizados próximos ao centro ativo da enzima, com decréscimo da afinidade entre lanosterol 14α-desmetilase e azóis e que resultaria, conseqüentemente, no surgimento do fenótipo de resistência.

Recentemente, evidências têm mostrado que o principal mecanismo de resistência aos azóis é a reduzida acumulação intracelular das drogas, por meio de um mecanismo de bombas de efluxo atribuído, em *C. albicans*, às proteínas transportadoras Cdr1, Cdr2 e Mdr1, pertencentes a duas distintas famílias de transportadores: ABC (ATP Binding Cassete), codificadas pelos genes *CDR1* e *CDR2*, da família PDR (Pleiotropic Drug Resistance) e MF (Major Facilitador), codificado pelo gene *MDR1* da família MFS (Major Facilitador Superfamily). O transporte pela proteína Mdr1 ocorre através de gradiente de prótons na membrana e atua por antiporte: prótons são bombeados para o interior da célula enquanto o substrato, moléculas de azóis, são lançados para o meio exterior. Os transportadores ABC são bombas de efluxo dependentes de ATP como fonte de energia para o movimento de moléculas através da membrana. Existem pelo menos 11 genes *CDR* codificadores de transportadores ABC em *C. albicans*, mas CDR1 e CDR2 são os únicos genes relacionados à resistência aos azóis. A deleção de ambos os alelos do gene *CDR1*, em cepas de *C. albicans* resistentes, resulta em uma célula hipersensível às drogas azólicas e a vários inibidores metabólicos.

A resistência de *C. albicans* aos azóis foi demonstrada através de níveis aumentados de RNAm para os genes ERG11, CDR1,2 e MDR11, presumivelmente resultado de mutações nos promotores destes genes ou de alterações nos níveis ou atividade de ativadores de transcrição, que interagem com o promotor.

Cepas de *C. krusei* resistentes ao itraconazol exibem reduzido acúmulo intracelular da droga, sugerindo também a participação de bombas de efluxo como mecanismo de resistência a esta droga. Contudo, em relação ao fluconazol, o principal mecanismo de resistência proposto é a baixa afinidade com a enzima esterol 14α-desmetilase, codificada pelo gene *CYP51*, nesta espécie. O voriconazol, recentemente licenciado para uso clínico, apresenta ligação mais efetiva com esta enzima-alvo, através de um grupo metil extra, resultando em uma boa atividade *in vitro* sobre a *C. krusei*.

A Tabela 44.7 sintetiza os mecanismos moleculares relacionados à resistência aos derivados azólicos.

Poliênicos

Embora em uso clínico há quase 50 anos, a resistência de fungos a esta classe de drogas foi pouco relatada. No entanto, já foi observada a ocorrência de resistências intrínseca e primária à anfotericina B em espécies isoladas com menor freqüência, como *C. lusitaniae*, *C. guillier-mondii*, *C. lipolytica*, *Trichosporon* spp, *Fusarium* spp, *Pseudallescheria boydii* e *Scopulariopsis* spp. Ocasionalmente tem sido descrita resistência secundária para *Candida* spp e *C. neoformans*.

A causa para a resistência a poliênicos ainda não se encontra bem definida. Sabe-se que pode ser atribuída a uma significativa alteração na composição química dos esteróis da membrana fúngica. Células com conteúdo reduzido de ergosterol total ou substituição do ergosterol por outros esteróis apresentam menor afinidade pelos poliênicos. Observou-se que cepas resistentes de *C. neoformans* e *C. albicans* possuíam, respectivamente, uma mutação na enzima esterol D-isomerase, codificada pelo gene *ERG2* e na enzima D-esterol dessaturase, codificada pelo gene *ERG3*. Em ambos os casos houve substituição do ergosterol por um esterol de diferente composição química, que não é alvo para poliênicos, mas que ainda permitiu o crescimento da célula fúngica. Mais recentemente, tem sido especulado que outras causas para a resistência às drogas poliênicas poderiam ser alteração na composição química da parede celular, que influenciaria o acesso das moléculas da droga à membrana citoplasmática, e aumento da atividade da catalase, que diminuiria o estresse oxidativo causado pela droga.

Tabela 44.7
Mecanismos Moleculares Implicados na Resistência aos Azóis

Mecanismos de Resistência	*Efeito*	*Conseqüência*
Expressão aumentada do gene *ERG11*	Aumento do número de moléculas da enzima lanosterol 14α-desmetilase	Aumento da síntese de ergosterol
Mutação por ponto no gene *ERG11*	Menor afinidade da 14α-dimetilase pelos azóis	Conteúdo normal de ergosterol na membrana
Expressão aumentada do gene *CDR*	Aumento do número de proteínas Cdr que bombeiam a droga para fora da célula	Reduzida concentração intracelular da droga
Expressão aumentada do gene *MDR1*	Aumento do número de proteínas Mdr que bombeiam a droga para fora da célula	Reduzida concentração intracelular da droga

Adaptado de Ghannoum & Rice (1999).

5-Fluorocitosina

Esta droga tem espectro de atividade restrito à *Candida* spp e ao *C. neoformans*. A freqüência de resistência primária se encontra entre 5 e 43% das cepas de *C. albicans*. Tem sido descrita resistência secundária quando a droga é usada em monoterapia.

A resistência foi relacionada à perda de atividade da enzima citosina permease, levando ao decréscimo de entrada da droga na célula fúngica, mecanismo descrito em *C. glabrata e S. cerevisiae*, ou da atividade da citosina desaminase, enzima responsável pela prévia transformação da droga em 5-fluorouracil, mecanismo descrito em *C. parapsilosis*. Para amostras de *C. albicans* e *C. neoformans*, o mecanismo descrito como sendo o mais freqüente é um defeito ou uma mutação nos genes codificadores das enzimas uridina monofosfatopirofosforilase ou uracil fosforribosiltransferase, envolvidas na conversão de 5-fluorouracil a 5-FdUMP ou 5-FUTP.

Equinocandina

Enquanto a equinocandina (caspofungina) apresenta boa atividade fungicida sobre *Candida* spp, incluindo *C. krusei* e de *Aspergillus* spp, alguns fungos, como *C. neoformans*, apresentam resistência intrínseca a esta droga, resultado de sua reduzida atividade sobre a glucana sintetase deste fungo.

Ainda não foi relatada resistência secundária a esta droga devido ao pouco tempo de uso. Contudo, foi obtida resistência primária *in vitro* através de mutações nos genes codificadores da enzima na espécie *S. cerevisiae*. Nesta espécie, a β1,3 D-glucana sintase é complexo constituído por duas subunidades codificadas pelos genes *FKS1* e *FKS2*. O fenótipo de resistência foi atribuído à deleção apenas do gene *FKS1*.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet 2001; 357:1766-1767.
2. Alexander BD, Perfect J. Antifungal resistence trends towards the year 2000: implications for therapy and new approaches. Drugs 1997; 54:657-678.
3. Antifungal antibiotics. In: AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacistis 2003; 76-125.
4. Barbosa W & Vasconcelos WMP. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetropim na terapêutica da blastomicose sul-americana. Rev Pat Trop 1973; 2:329-39.
5. Barraviera B, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Pereira PCM, Souza MJ, Meira DA. Evaluation of treatment of paracoccidioidomycosis with cotrimazine (combination of sulfadiazine and trimetoprim). Preliminary report. Rev Inst Med Trop São Paulo 1989; 31:53-5.
6. Barraviera B, Mendes RP, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Curi PR, Meira DA. Measurement of glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutatione reductase activity in patients with paracoccidioidomycosis teated with ketoconazole. Mycopathologia 1988; 101:87-91.
7. Barry AL, Brown S D. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. J Clin Microbiol 1996; 34:2154-2157.
8. Basterd J, Schaller M, Korting HC and Evans EGV. Current and future approaches to antimycotic treatment in the era of resistant fungi and immunocompromised hosts. Inter J Antimicrobiol Agents 2001; 17:81-91.
9. Battock DJ, Gransz H, Bobrowsky M, Littman ML. Alternate day amphotericin B therapy in the treatment of rhinocerebral phycomycosis (mucormycosis). Ann Intern Med 1968; 68: 122-137.
10. Baum GL. Antifungal therapy. Posgrad. Med J 1979; 55:587-598.
11. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 8:2-5.
12. Chen SC, O'Donnell ML, Gordon S, Gilbert AG. Antifungal susceptibility testing using the E test: comparison with the broth macrodilution technique. J Antimicrob Chemother 1996; 37:265-273.
13. Chung DK & Koenig MG. Reversible cardiac enlargement during treatment with amphotericin B and hydrocortisone. Report of three cases. Am Rev Respir Dis 1971; 103:831-841.
14. Davey KG, Holmes AD, Johnson EM, Szekely A, Warnock D W. Comparative evaluation of Fungitest and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol 1998; 36:926-930.
15. Dawborn JK et al. Use of 5-fluorocytosine in patients with impained renal function. Br Med J 1973; 4:382.
16. Deresinski SC & Stevens DA. Caspofungin. Clin Infect Dis 2003; 36:1445-57.
17. Dismukes WE et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987; 317:334.
18. Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994; 330:263-272.
19. Drouhet E et al. 5-fluorocytosine in the treatment of candidiasis with acute renal insufficiency. Biomedicine 1973; 19:408.
20. Druetta A, Freydiere A, Guinet R, Gille Y. Evaluation of five commercial antifungal susceptibility testing systems. Eur J Clin Microbiol 1993; 12:336-342.
21. Dupont B Current treatment of mycotic diseases. Quad Coop Sanit 1988; 8:261.
22. Duschinsky, R. et al. The syntehsis of 5-fluoropyrimidines. J Am Chem Soc 1967; 79:4559.
23. Espinel-Ingroff A. Clinical relevance of antifungal resistance. Infect Dis Clin North America 1997; 11:929-944.
24. Feldman HA, Hamilton JD, Gutman RA. Amphotericin therapy in a anephric patient. Antimicrob. Agents Chemother 1973; 4:402-405.
25. Figueiredo JFC, Levy CE, Bravo T, Gomes SRT. Tratamento ambulatorial da paracoccidioidomicose: estimativa do grau de adesão do paciente à terapêutica com sulfadiazina. In: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Paulo (SP) 1985; 145–146.
26. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 915-934.
27. Franz R, Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Ruhnke M, Morschhauser J. Multiple molecular mechanisms contribute to a stepwise development of fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* atrains. Antimicrob Agents Chemother 1998; 40:3065-3072.
28. Ghannoum MA, Rice IB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistence and correlation of these mecha-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

nisms with bacterial resistance. Clin microbiol Rev 1999; 12:501-517.

29. Gigliotti F, Shenep JL, Lott L, Thornton D. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. J Infect Dis 1987; 156:784-789.
30. Gonzalez GE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:895-914.
31. Groll AH, De Lucca AJ, walsh TJ. Emerging targets for the development of novel antifungal theraputics. Trends in Microbiology 1998; 6:117-124.
32. Guedes AM, Cucé LC, Sampaio SAP. Toxic effects of high doses of amphotericin B in the treatment of paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1980; 22:298-302.
33. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K. Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis and cryptococcosis. Antimicron Agents Chemother 1996; 40: 2243-2247.
34. Heidemann H, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. Am J Med 1983; 75:476-481.
35. Hiemenz JW & Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. Clin Infect Dis 1996; 22 (suppl. 2):133-144.
36. Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, Ossi MJ, Cox F, Sanyal SK. Comparison of pentamidine isthionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Pediatr 1978; 92:285-291.
37. Ismail MA & Lerner SA. Disseminated blastomycosis in a pregnant woman. Review of amphotericin B usage during pregnancy. Am Rev Dis 1982; 126:350-353.
38. Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ, Lewis BJ, Golden JA. Complications of co-trimoxazole in treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. Lancet 1983; 1109-1111.
39. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woundenberg IA et al. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1992; 23:279-291.
40. Johnson EM, Warnock DW. Azole drug resistance in yeast. J Antimicrob Chemother 1995; 36:751-755.
41. Kauffman CA & Frame PT. Bone marrow toxicity associated with 5-fluorocytosine therapy. Antimicrob Agents Chemother 1997; 11:244.
42. Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE. Y132 substitution in *Candida albicans* sterol 14a-demethylase confers fluconazole resistance by preventing binding to haem. FEMS Microbiol Lett 1999; 180:171-175.
43. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honik C, Longo DL, Parker, MM, Natanson C, Parrillo JE, Fauci AS, Pizzo PA, Masus H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984; 100:663-671.
44. Kraemer FB & Pont A. Inhibition of cholesterol synthesis by ketoconazole. Am J Med 1986; 80:616-622.
45. Lacaz CS, Ulson CM, Sampaio SAP. Ação in vitro da anfotericina B sobre o Paracoccidioides brasiliensis. Rev Paul Med 1959; 54:357-360.
46. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. Gastroenterology 1984; 86:506-513.
47. Loefler J, Stevens A. Antifungal drug resistance. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 1): S31-41.
48. Lopez-Ribot JL, McAtee RK, Perea S, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson RF. Multiple resistant phenotypes of *Candida albicans* coexit during episodes of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1621-1630.
49. Marcondes J, Barraviera B, Meira DA, Mendes RP. Emprego da anfotericina B corrigida pelo clearance de creatinina em doentes com paracoccidioidomicose. In: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Ribeirão Preto (SP), F19, 1982.
50. Marr KA, Lyon CN, Rustad T, Bowden RA, White TC. Rapid, transient fluconazole resistance in *Candida albicans* is associated with increased mRNA levels of CDR. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2584-2589.
51. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis: pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:875-894.
52. Mendes RP, Barraviera B, Souza LR, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Franco MF, Meira DA. Evaluation of itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis (PBM). Rev Argent Micol 1992; 15:86.
53. Mendes RP, Meira DA, Marcondes-Machado J, Pereira PCM, Barraviera B, Souza LR, Nagem VD, Reis BAR, Iwama de Mattos MC, Morceli J. Sulfamethoxazole-trimethoprim combination (SMZ-TMP) in the treatment of paracoccidioidomycosis (PBM). Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29 (supl. I):112.
54. Mendes RP, Morceli J, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Franco MF, Brandão Neto J. Treatment of paracoccidioidomycosis with Ketoconazole in short period scheme. Clinical, radiological and endocrinological evaluation. Rev Iber Micol 1988; 5(suppl.):70.
55. Mendes RP. Paracoccidioidomicose. In: Meira DA. Clínica de doenças tropicais e infecciosas, 1ª ed. Rio de Janeiro, Interlivros 1991; 259-97.
56. National Committee for clinical laboratory standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard M27-A. Villanova, Pensylvania NCCLS 1997; 17:1-29.
57. National Committee for clinical laboratory standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard, M38-A. NCCLS 2002.
58. Negroni R. Azole derivatives in the treatment of paracoccidioidomycosis. Ann NY Acad Sci 1988; 544:497-503.
59. Normak S & Schõnebeck J. In vitro and in vivo 5-fluorocytosine resistance in *Candida albicans* and Torulopsis glabrata. Antimicrob Agents Chemother 1972; 2:114.
60. Odds FC, Cheesman SL, Abbot AB. Antifungal effects of fluconazole (UK49858), a new triazole antifungal, in vivo. J Antimicrob Chemother 1986; 18:473-478.
61. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg B-J. Deeply invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:821-836.
62. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. Mayo Clin Proc 1998; 73:1205-1225.
63. Pereira PCM, Meira DA, Habermann F, Donato JC, Viterbo BG, Kiy Y, Curi PR. Avaliação tardia da pressão arterial (PA) em doentes com paracoccidioidomicose (PBM) tratados com anfotericina B. Estudo da função renal pela técnica do EDTA CR_{51}. In: Resumenes del Encuentro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis. Caracas (Venezuela), C16, 1989.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

64. Perfect JR & Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:837-874.
65. Perfect JR, Cox, GM. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. Drug Resist Update 1999; 2:259-269.
66. Polak A. Mode of action of 5-fluorocytosine. Rev Inst Pasteur 1980; 13: 233.
67. Polak A. Pharmacikinetics of amphotericin B and flucytosine. Postgrad Med 1979; 55:667-670.
68. Polak A. Pharmacokineticis of amphotericin B and flucytosine. Postgrad. Med J 1979; 55:667.
69. Pont A, Graybill JR, Graven PC, Galgiani JN, Dismukes WE, Raitz RE, Stevens DA. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. Arch Intern Med 1984; 144:2150-2153.
70. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, Stevens DA. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. Arch Intern Med 1982; 142:2137-2140.
71. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C, Stevens DA. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann Intern Med 1982; 97:370-372.
72. Puri N, Krishnamurthy S, Habib S, Hasnain E, Goswami SK, Prasad R. CDR1, a new multidrug resistance gene from *Candida albicans*, contains multiple regulatory domains in its promoter and the distal AP-1 element mediates its induction by miconazole. FEMS Microbiol Lett 1999; 180:213-219.
73. Revnkar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothrgill AW, Redding SW et al. Detection and significance of fluconazole resistance in oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1996; 174, 821-827.
74. Ribeiro DO. Nova terapêutica para a blastomicose. Publ Med (São Paulo) 1940; 12:36-54.
75. Scholer HJ. Flucytosine. In: Speller, DC.E. Antifungal chemotherapy. New York., John Willey & Sons, 1980.
76. Schõnebeck J et al. Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. Chemotherapy 1973; 18:321.
77. Stamm AM et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. Am J Med 1987; 83:236.
78. Terrel CL & Hermans, P.E. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clin Proc 1987; 62:1116.
79. Tranchesi J, Campana CL, Sampaio SAP. Alterações eletrocardiográficas observadas durante o tratamento da blastomicose pela anfotericina B. Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo 1960; 15:126-139.
80. Van Cutsen J, Van Gerven F, Janssen PAJ. The in vitro and in vivo antifungal activity of itraconazole. In: Itraconazole Scientific Monograph, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium 1985; 5.
81. Vanden Bossche H. Itraconazole a selective inhibitor of the cytochrome P-450 dependent ergosterol biosynthesis. In: Itraconazole Scientific Monograph, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium 1987; 36.
82. Vanden Bossche H. The mode of action of antifungal drugs. Quad Coop Sanit 1988; 8:249.
83. Vazquez JA & Sobel JD. Mucosal candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:793-820.
84. Wade DN & Sudlow G. The kinetics of 5-fluorocytosine elimination in man. Aust. NZ J Med 1972; 2: 153.
85. Waldorf AR & Polak A. Mechanism of action of fluorocytosine. Antimicrob Agents. Chemother 1983; 23:79.
86. Walsh TJ & Pizzo, A. Treatment of systemic fungal infections: recent progress and current problem. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7:460.
87. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, Chiou C, Ghannoum M, Groll AH, Odds FC. New targets and delivery systems for antifungal therapy. Med Mycol 2000; 38 (suppl I): 335- 347.
88. Winn CRE, Bower MJH, Richards MJF. Acute toxic delirium. Neurotoxicity of intrathecal administration of amphotericin B. Arch Intern Med 1979; 139:706-707.
89. Wolfger H, Mamnun YM, Kuchler K. Fungal ABC proteins: pleitrotopic drug resistance, stress response and cellular detoxification. Res Microbiol 2001; 152:375-389.
90. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998; 27:603-618.
91. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Hollis RRJ, Jones RN. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) aginst 541 clinical isolates of Crytococcus neoformans. Antimicron Agents Chenother 2000; 44:2883-2886.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Capítulo 38 — Criptococose

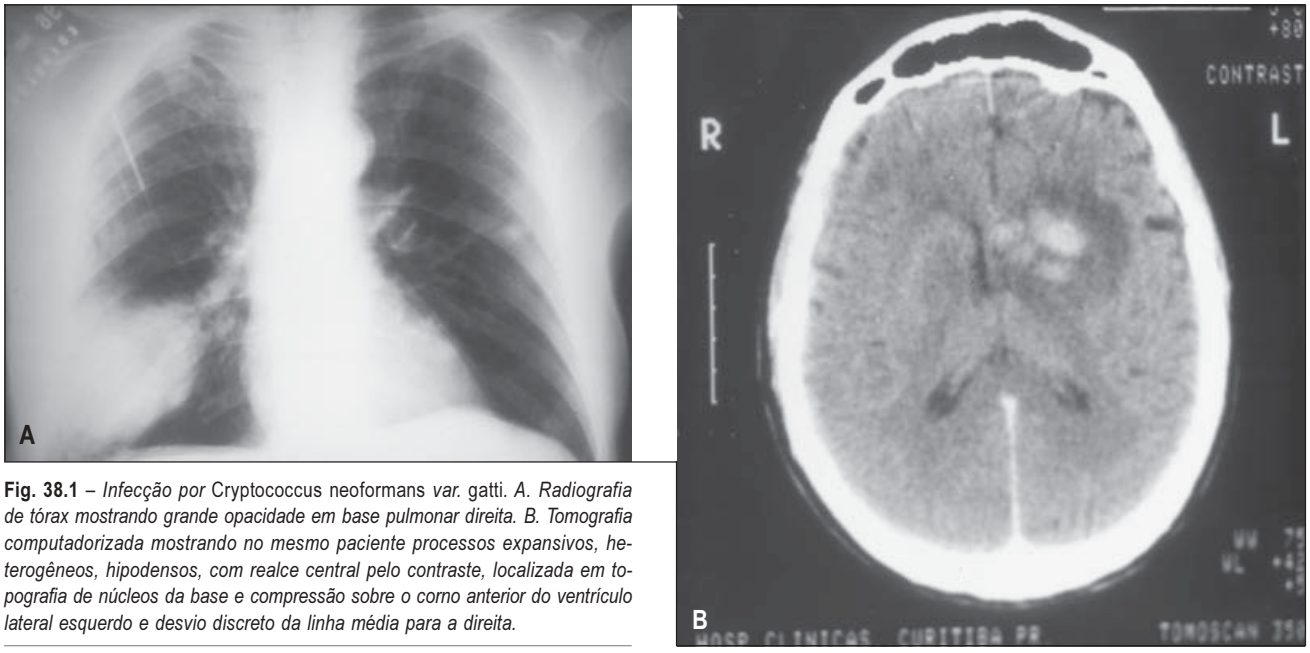


Fig. 38.1 – *Infecção por* Cryptococcus neoformans *var.* gatti. *A. Radiografia de tórax mostrando grande opacidade em base pulmonar direita. B. Tomografia computadorizada mostrando no mesmo paciente processos expansivos, heterogêneos, hipodensos, com realce central pelo contraste, localizada em topografia de núcleos da base e compressão sobre o corno anterior do ventrículo lateral esquerdo e desvio discreto da linha média para a direita.*



Fig. 38.2 – *Lesão ulceronecrótica em paciente com criptococose e AIDS.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

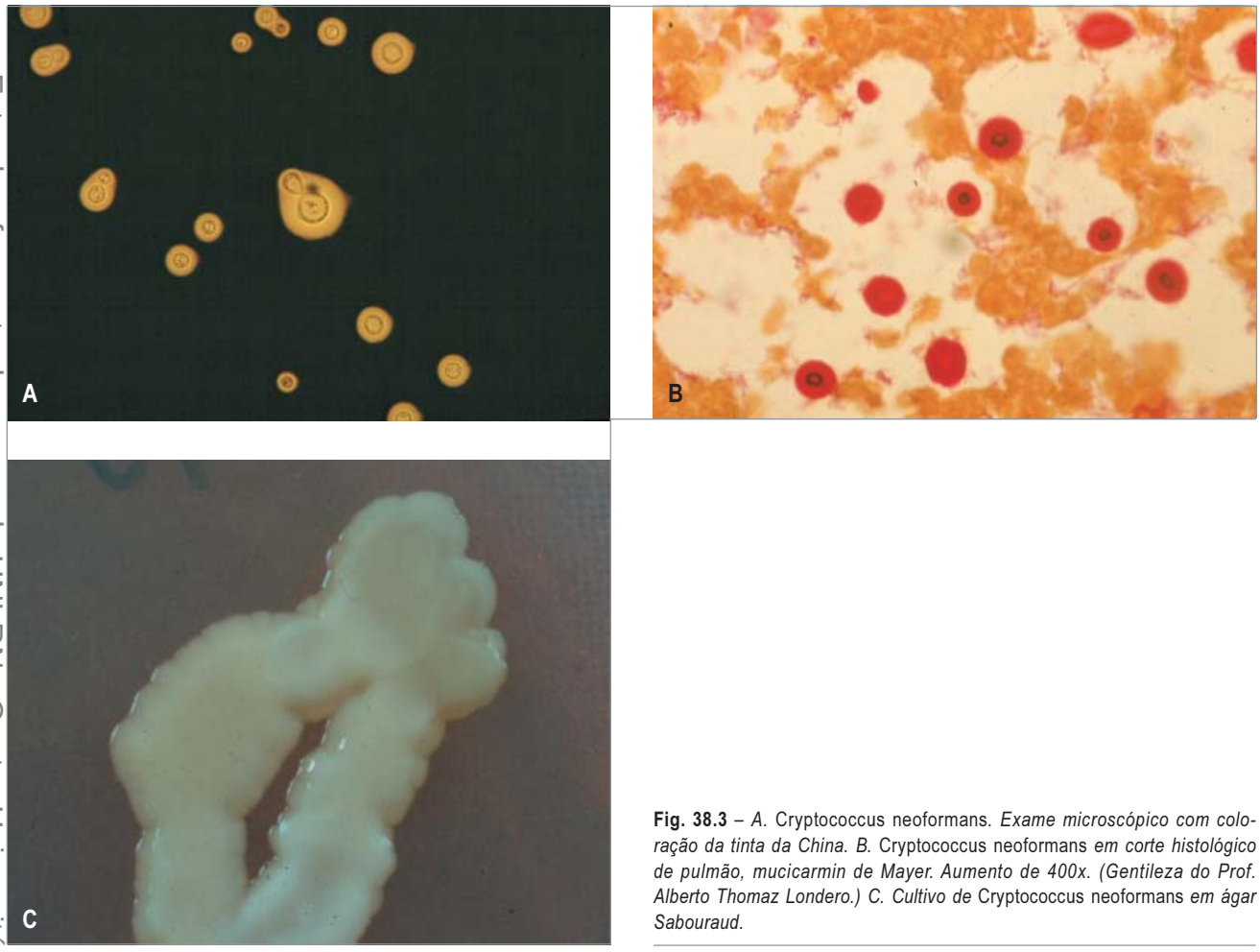


Fig. 38.3 – *A.* Cryptococcus neoformans. *Exame microscópico com coloração da tinta da China. B.* Cryptococcus neoformans *em corte histológico de pulmão, mucicarmin de Mayer. Aumento de 400x. (Gentileza do Prof. Alberto Thomaz Londero.) C. Cultivo de* Cryptococcus neoformans *em ágar Sabouraud.*

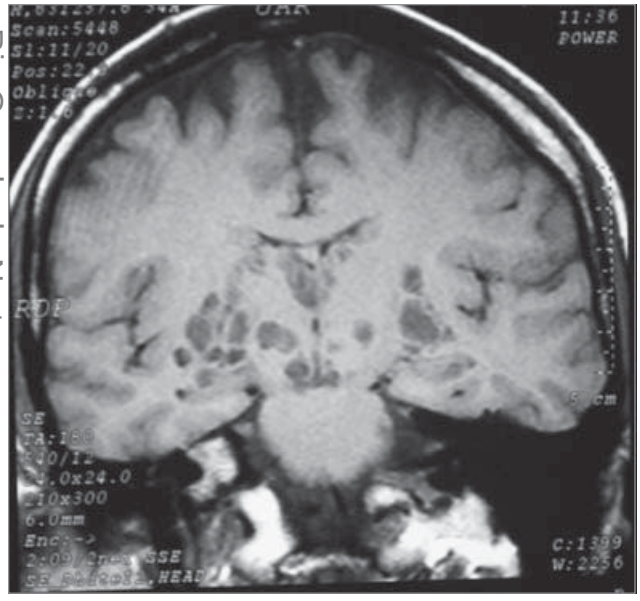


Fig. 38.4 – *Neurocriptococose e AIDS. Ressonância magnética mostrando múltiplas imagens císticas arredondadas, septadas, com efeito de massa.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

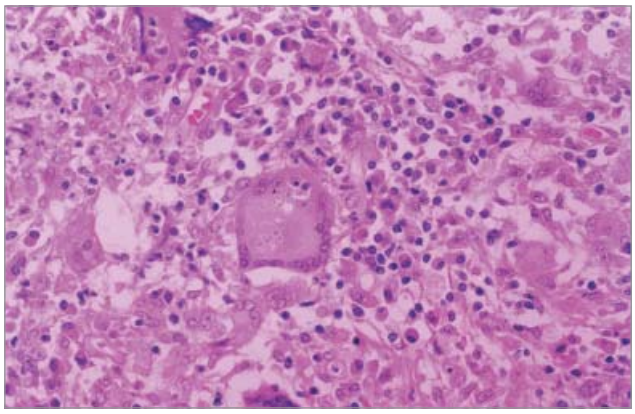


Fig. 40.1 – *Próstata: granulomas epitelióides frouxos, com células gigantes multinucleadas e infiltrado linfoplasmocitário; há pequenos acúmulos de polimorfonucleares neutrófilos. Nas células gigantes do centro do campo observam-se fungos leveduriformes (um grande e cinco pequenos). Outros fungos são observados em outras células gigantes e em meio às células epitelióides (HE – 100x). (Gentileza da Profa. Dra. Kunie Labuki Rabello Coelho, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.)*

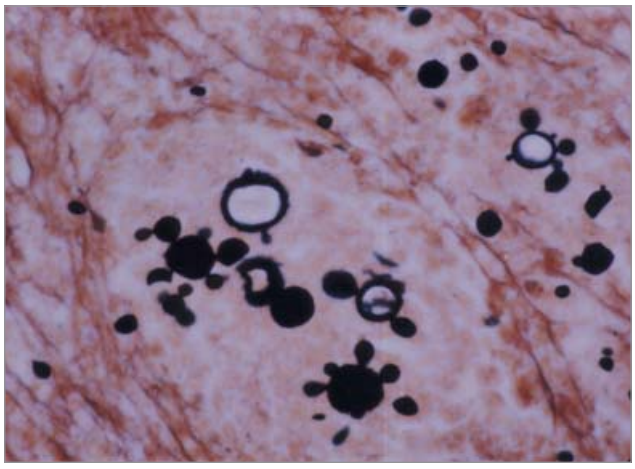


Fig. 40.2 – *Tecido corado pela prata (Gomori-Grocott). Observar célula-mãe com duas células filhas, com imagem em Mickey Mouse, e célula-mãe com múltiplas exoesporulações, com imagem em "roda de leme" (Gomori-Grocott). (Gentileza da Profa. Dra. Kunie Labuki Rabello Coelho, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.)*

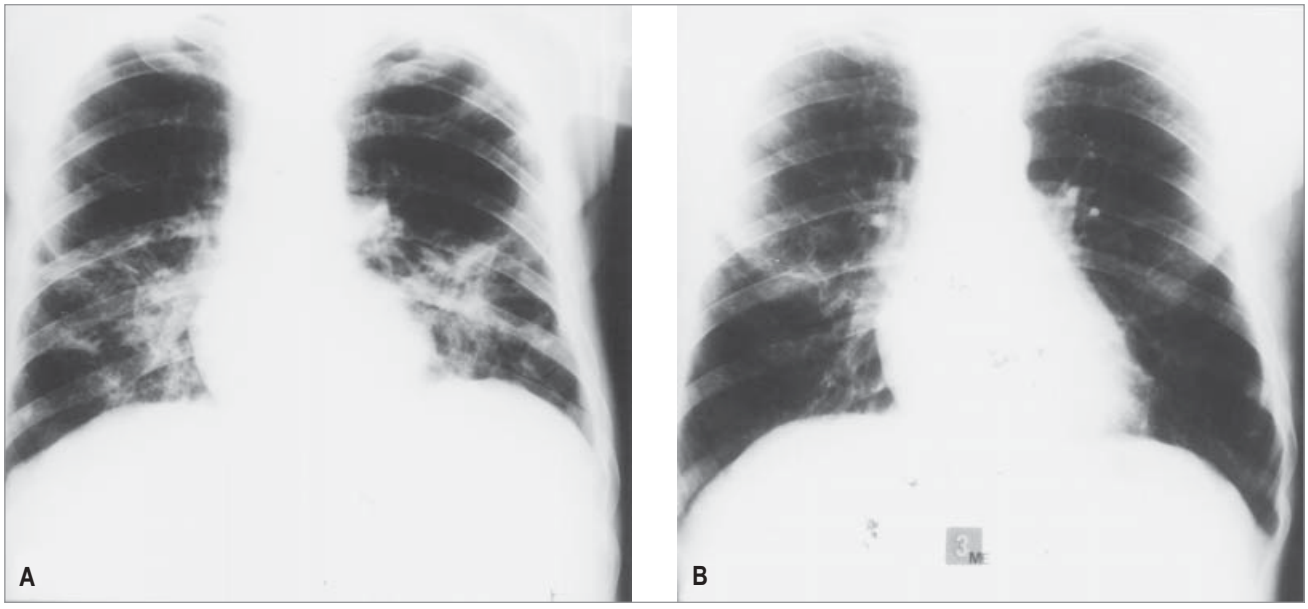


Fig. 40.3 – *Radiografias simples de tórax de paciente com a forma crônica. A. Pré-tratamento. Lesões intersticiais reticulonodulares grosseiras, com áreas de coalescência formando opacidades para-hilares e em terços inferiores de ambos os pulmões; áreas hipertransparentes, devido a enfisema, nos terços superiores e bases. B. Pós-tratamento. Acentuada regressão das lesões intersticiais e presença de estrias fibróticas em terços médios e base D, após tratamento inicial e de consolidação com cotrimoxazol.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

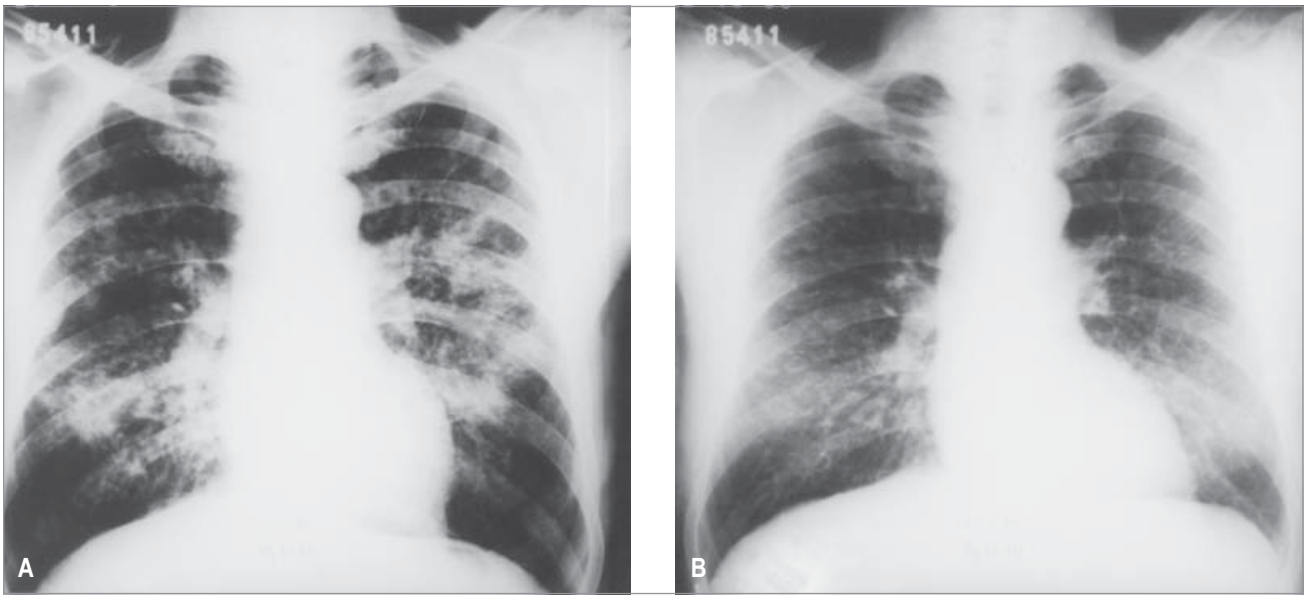


Fig. 40.4 – *Radiografias simples de tórax de paciente com a forma crônica. A. Pré-tratamento. Lesões intersticiais reticulonodulares grosseiras e áreas de consolidação do tipo alveolar, axiais e periféricas, em ambos os pulmões. B. Pós-tratamento. Acentuada regressão das lesões intersticiais e total desaparecimento das lesões alveolares após tratamento inicial com anfotericina B e de consolidação com derivado sulfamídico.*



Fig. 40.5 – *Paciente com a forma crônica. A. Pré-tratamento. Lesão ulcerada e com pontilhado hemorrágico fino comprometendo mucosa e semimucosa labial superior e inferior, assim como a região angular bucal esquerda. Lesões ulceradas e pápulo-ulceradas na face e em todo o sulco nasogeniano, à direita. Lesão vegetante-verruciforme, com áreas de ulceração, em ambas as narinas. B. Pós-tratamento com cetoconazol (três meses). Lesões cicatriciais em sulco nasogeniano e região malar direitos e em região angular bucal esquerda. Resolução das demais lesões, sem seqüelas.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

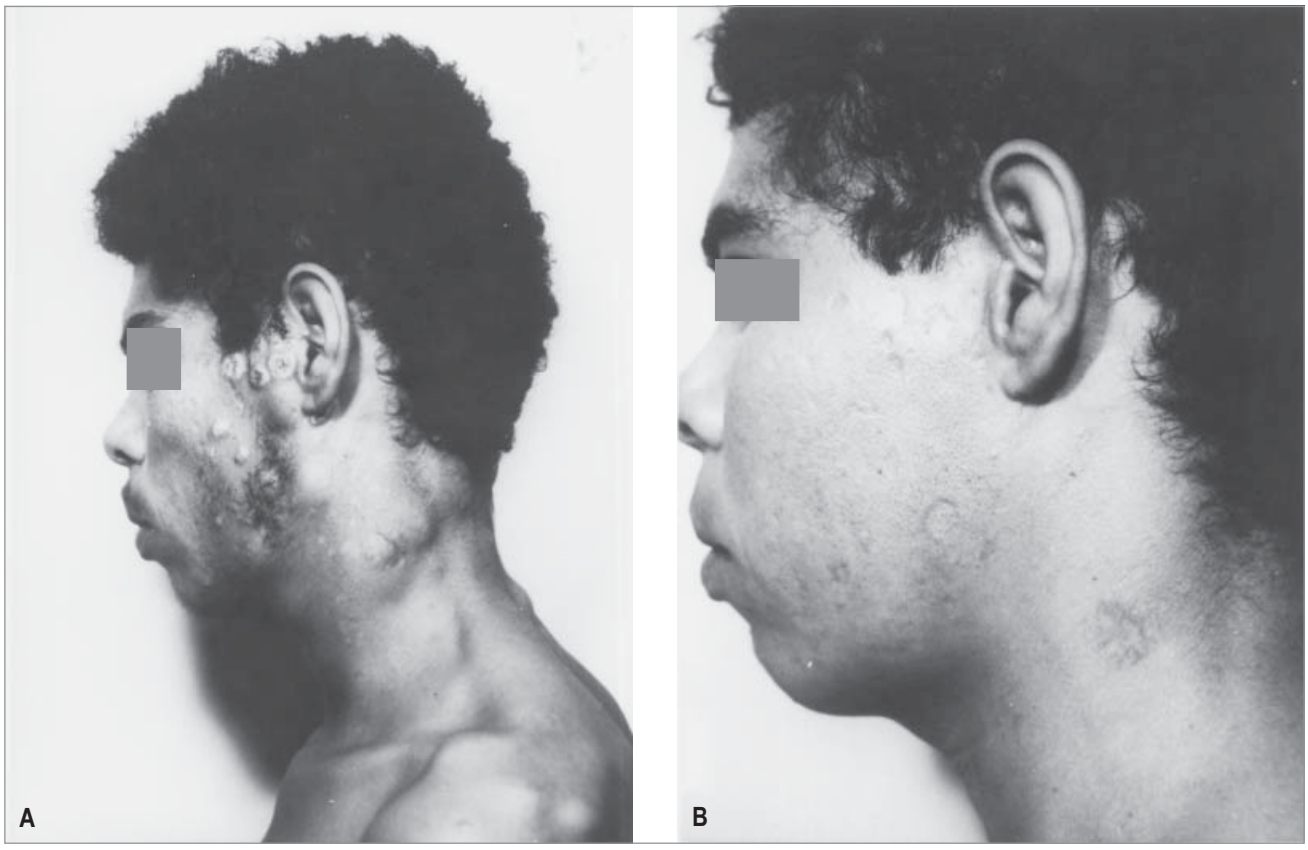


Fig. 40.6 – *A. Pré-tratamento. Paciente muito magro, com a forma aguda e subaguda, com intensa adenomegalia do tipo supurativa e múltiplas lesões cutâneas papulares e nodulares, algumas delas com ulceração central. B. Pós-tratamento. O mesmo paciente após três meses de tratamento com itraconazol.*

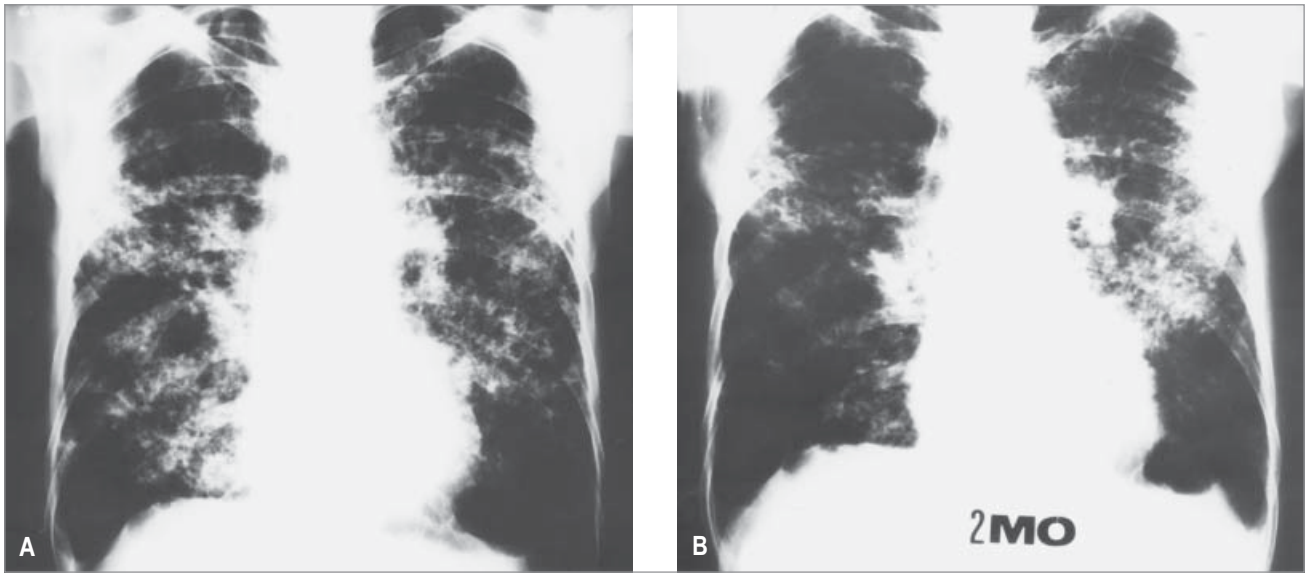


Fig. 40.7 – *Radiografias simples de tórax de paciente com a forma crônica. A. Pré-tratamento. Lesões intersticiais axiais e periféricas e algumas áreas de opacidade, em ambos os pulmões; áreas de enfisema em terços superiores e bases pulmonares. Sinais de hipertensão da artéria pulmonar. B. Pós-tratamento. Discreta regressão das lesões intersticiais e desaparecimento das opacidades antes observadas no pulmão D, após dois meses de tratamento com fluconazol.*

Capítulo 41 — Pneumocistose

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

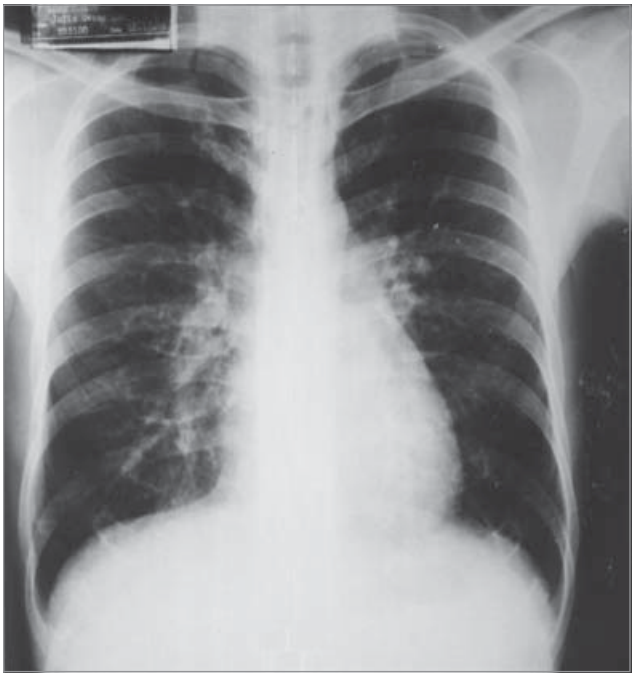


Fig. 41.1 – *Infiltrado reticular e micronodular difuso e bilateral, com áreas de alveolização peri-hilares. Pneumocistose em paciente com AIDS.*

Capítulo 43 — Esporotricose



Fig. 43.1 – *Lesão ulcerada recoberta por crostas, localizada no dorso nasal, associada a linfangite descendente com gomas de grande diâmetro no trajeto.*



Fig. 43.2 – *Lesão úlcero-vegetante, de bordas infiltradas, localizada no dorso da mão e dígito. Diferencial com leishmaniose, cromomicose e paracoccidioidomicose.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 43.3 – *Lesão ulcerada recoberta por crostas, localizada na dobra axilar posterior, associada a múltiplas lesões satélites tipo pápulas, nódulos e gomas. Disseminação linfática regional e longo tempo de história.*

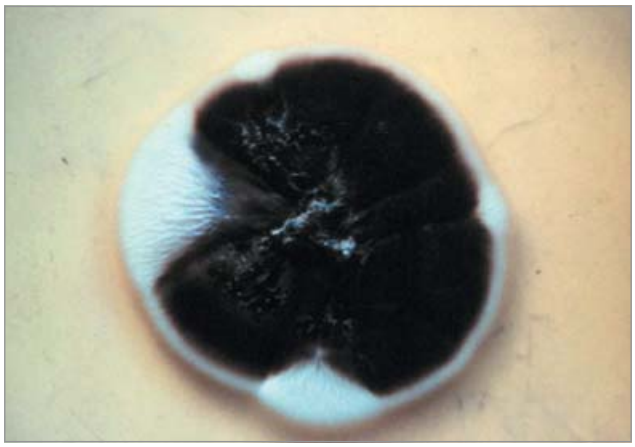


Fig. 43.4 – Sporothrix schenckii *em ágar – Mycosel®, no 15º dia de cultivo, em temperatura ambiente. Coloração branco-negra. Centro superelevado e crescimento radiado na periferia.*

Capítulo 44 — Drogas Antifúngicas

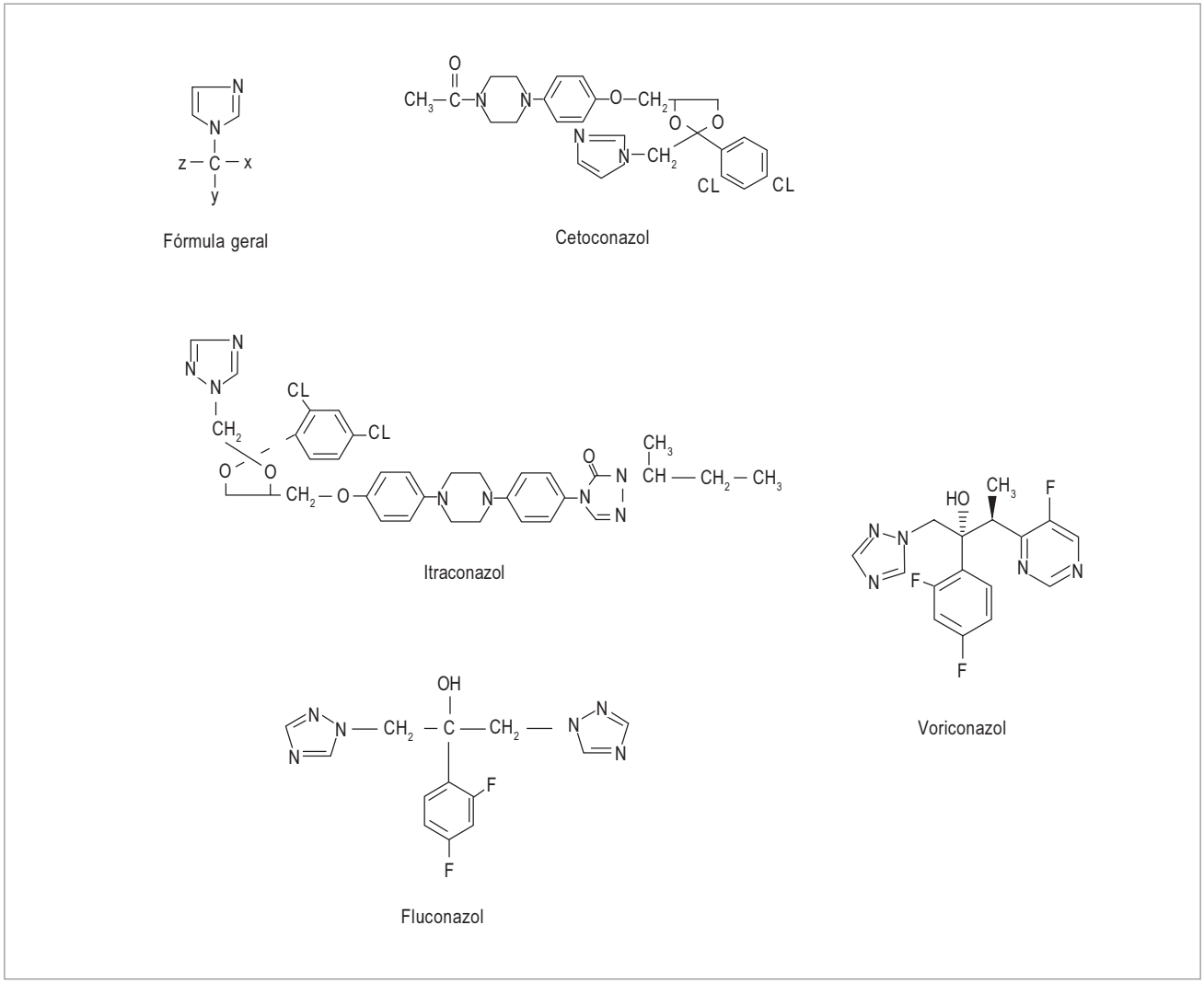


Fig. 44.3 – *Derivados azólicos com atividade antifúngica. Fórmula geral e fórmula estrutural dos azólicos disponíveis no Brasil para tratamento de micoses sistêmicas.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Síndromes Clínicas

PARTE 6

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

45 Infecções em Diabéticos

Karyne Freitas Barbosa
Luis Alberto Turatti

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos de idade sejam acometidos pelo *diabetes mellitus*. Aproximadamente metade dos pacientes desconhece o diagnóstico, e um quarto dos reconhecidamente portadores não faz qualquer tipo de tratamento. Sendo assim, uma grande parcela desta população está exposta aos riscos e conseqüências de um estado metabólico desfavorável: a hiperglicemia. Apesar do progresso da farmacologia na produção de diversas medicações orais que possibilitam um melhor controle da doença, muitos diabéticos continuam a sofrer em função das morbidades associadas a esta patologia.

As intercorrências infecciosas são comuns, já que os diabéticos apresentam diversas razões para uma maior suscetibilidade, e tornam-se, portanto, um assunto de especial interesse não somente para os infectologistas, como também para clínicos e endocrinologistas.

A importância do assunto decorre também do fato de que muitas destas infecções podem ser extremamente graves, com altas taxas de mortalidade. Além disso, as infecções freqüentemente têm sido implicadas como um fator predisponente para as complicações agudas da doença, como a cetoacidose e o coma hiperosmolar.

Ao contrário do que se pensa, não são fortes as evidências clínicas que sustentam a associação entre DM e infecção. Está bem definida, no entanto, uma maior incidência de infecções específicas, muitas vezes com maiores taxas de complicações e/ou mortalidade, e a associação de alguns quadros infecciosos quase que exclusivamente acometendo pacientes diabéticos.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E DIABETES

Diversos defeitos imunes têm sido descritos, sendo a imunidade mediada por células a mais afetada, com anormalidades em leucócitos polimorfonucleares, monócitos e linfócitos. Anormalidades na aderência, quimiotaxia, fagocitose e morte intracelular dos PMN têm sido relatadas por diversos autores. Um estudo mais recente encontrou redução na quimiotaxia de neutrófilos em diabéticos tipo 1 e tipo 2, e apesar de ter havido aumento de algumas moléculas de adesão e evidência de ativação espontânea de PMN com aumento da ativação de radicais livres, a resposta neutrofílica após estímulo foi menor que em controles. A atividade bactericida de neutrófilos parece estar inversamente correlacionada com os níveis de hemoglobina glicada. Pode ser que a hiperglicemia induza um estado de hiperexcitação neutrofílica com posterior tolerância e uma menor resposta destas células quando estimuladas por um patógeno infeccioso. Um estado semelhante de hiperexcitação já foi descrito em células polimorfonucleares. Os níveis de interleucina seis e oito e fator de necrose tumoral alfa estão elevados em pacientes diabéticos, porém, em situações de estímulo, existe diminuição da produção de IL-1 e 6 em relação aos não diabéticos.

A imunidade adaptativa humoral parece estar preservada, estando normais os níveis de imunoglobulinas e a resposta às vacinas.

Um bom controle glicêmico parece melhorar algumas destas alterações imunológicas. A terapêutica insulínica agressiva após cirurgia cardíaca em pacientes diabéticos melhorou a atividade fagocítica de neutrófilos quando comparada com controles recebendo terapêutica tradicional. Entre pacientes diabéticos submetidos a uma variedade de cirurgias eletivas, aqueles que obtiveram alguma medida

de glicose sangüínea acima de 220 mg/dl no primeiro dia de pós operatório tiveram uma taxa de infecção 2,7 vezes maior.

INFECÇÕES

Alguns microrganismos estão fortemente associados às infecções em pacientes diabéticos. Num grupo de adultos com bacteremia por estreptococos do grupo B, a prevalência de diabetes foi de 27,5%. Em pacientes portadores de infecção por *Klebsiella*, incluindo bacteremia, abscesso hepático, endoftalmite e abscesso tiroidiano, foi relatada uma incidência de diabetes entre 30 e 60%. Em diversos estudos, a incidência de tuberculose entre diabéticos foi maior do que na população geral, e mais recentemente um estudo entre imigrantes asiáticos da Inglaterra demonstrou que a cavitação pulmonar foi mais freqüente nos indivíduos portadores de DM.

Outras infecções mais freqüentes são a candidíase orofaríngea, a vulvovaginite por cândida e a candidíase cutânea em áreas de dobras em obesos diabéticos. Foi demonstrado que o diabetes é um fator de risco importante para infecções por *Salmonella enteritidis*.

Algumas infecções são consideradas mais freqüentes e outras quase que exclusivas de pacientes diabéticos. A seguir discorreremos sobre as infecções mais relevantes enquadradas nestes dois grupos. Na Tabela 45.1, um resumo do tratamento das principais infecções.

Infecções do Trato Respiratório

O diabetes não parece ser fator de risco independente para infecções do trato respiratório. Existe, na verdade, um aumento da freqüência de alguns patógenos, como *Staphylococcus aureus*, Gram-negativos e um aumento da taxa de morbimortalidade para infecções causadas por alguns agentes como *Streptococcus pneumoniae*, vírus influenza, e *Legionella*. Não há, portanto, maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecção por estreptococos, mas

Tabela 45.1
Tratamento das Principais Infecções

Infecção	*Drogas Preferenciais*	*Drogas Alternativas*	*Outros Tratamentos*
Trato respiratório			
Pneumonia de comunidade	Macrolídeo (eritromicina ou azitromicina)	Doxiciclina 100 mg VO 2×/dia	
Pneumonia de comunidade (hospitalizados)	Cefuroxime 0,75 g EV q 6 h Ceftriaxone 1 a 2 g EV q 12 h considerar adição de macrolídeo	Levofloxacin 500 mg EV 1×/dia ou Doxiciclina 100 mg EV 2×/dia	
Trato urinário			
Pielonefrite aguda	Ciprofloxacin 400 mg EV q 12 h (adicionar metronidazol 7,5 mg/kg q 6 h, se enfisematosa)	Ceftriaxona 2 g/dia Piperacilina/tazobactam 4,5 g Imipinem/cilastatina 0,5 g EV q 6 h ou Meropenem 1 g EV q 8 h	Intervenção cirúrgica precoce na infecção enfisematosa
Abscesso perinefrético			Drenagem cirúrgica
Associado com estafilococcia	Oxacilina 2 g EV q 4 h	Cefazolina 2 g Ev q 8 h ou Vancomicina 15 mg/kg EV q 6 h	
Associado com pielonefrite	semelhante a pielonefrite		
Cistite fúngica	Fluconazol 200 mg VO primeiro dia e 100 mg VO por quatro dias	Irrigação vesical com anfotericina B 50 mg/L de água estéril. 40 ml/hora por 24 a 48 h ou anfotericina B EV dose única 0,3 mg/kg	Remoção de cateter urinário
Partes moles			
Fasciíte necrotizante	Penicilina G 24 milhões de unidades EV/dia + clindamicina 900 mg EV q8h e gentamicina 5 mg/kg EV dia	Ceftriaxone 2 g EV dia + clindamicina 900 mg EV q 8 h	Desbridamento cirúrgico
Cabeça e pescoço			
Otite externa maligna	Ciprofloxacin 400 mg EV q 12 h e antibiótico tópico antipseudomonas	Ceftazidime 2 g EV q 8 h ou Imipenem 500 mg EV q 6 h	Desbridamento cirúrgico
Mucormicose rinocerebral	Anfotericina B 1 a 1,5 mg/kg/dia Dose total 2,5 a 3,0 g		Desbridamento cirúrgico
Abdominal			
Colecistite enfisematosa	Ampicilina/sulbactam 3 g EV q 8 h	Ampicilina 2 g EV q 6 h + Gentamicina 5 mg/kg q 24 h + clindamicina 900 mg EV q 8 h (ou metronidazol), ou ceftriaxone 2 g EV q 24 h + clindamicina	Cirurgia de urgência

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

aqueles que adquirem pneumonia têm maior risco de se tornarem bacterêmicos ou de necessitarem de internação. O risco de desenvolvimento de infecções por *S. aureus* e Gram-negativos parece estar relacionado com o aumento de colonização de nasofaringe visto neste grupo de pacientes. Essa colonização coloca o diabético com um risco aumentado de pneumonias, principalmente após infecção por influenza, responsável por alterar o movimento ciliar. Diabéticos que são hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade têm maior risco de morte que não-diabéticos, e por esta razão o American College of Physicians recomenda vacina antipneumocócica e antiinfluenza anual para diabéticos. Em função do aumento de risco de desenvolvimento de tuberculose, a American Thoracic Society recomenda quimioterapia preventiva para diabéticos com teste tuberculínico positivo dez mm ou mais e sem evidência de doença ativa.

Infecções do Trato Urinário

A evidência combinada de diversos estudos epidemiológicos sugere que bacteriúria e infecções do trato urinário são mais comuns em mulheres diabéticas que em não-diabéticas. Num estudo europeu recente, 26% de mulheres diabéticas apresentaram bacteriúria assintomática contra 6% na população de mulheres não-diabéticas. Diversos estudos não conseguiram demonstrar um aumento da prevalência nos indivíduos de sexo masculino.

O diabetes parece aumentar o risco de desenvolvimento de infecções complicadas e de formas incomuns de infecção. Complicações raras como cistite enfisematosa e pielonefrite, formação de abscesso, necrose de papila e pielonefrite xantogranulomatosa são mais freqüentemente associadas ao diabetes em relatos de casos. Num grande estudo de bacteremia intra-hospitalar, o diabetes estava presente em mais de 60% dos casos, e a infecção urinária foi o sítio de infecção mais freqüente. Infecções fúngicas também são mais comuns em diabéticos, particularmente aquelas que envolvem espécies de cândida.

Patogênese

Alguns fatores de risco para infecções do trato urinário têm sido identificados. Num estudo recente entre mulheres portadoras de DM tipo 2, idade avançada, proteinúria, baixo índice de massa corpórea e um quadro de infecção no ano precedente foram associados a aumento de risco de bacteriúria assintomática. Entre diabéticas do tipo 1, maior duração do DM, neuropatia periférica e proteinúria foram fatores de risco importantes.

A prevalência de alterações anatômicas e/ou funcionais do trato urinário parece ser maior entre homens e mulheres portadoras de DM. A presença de tais alterações aumenta a probabilidade de instrumentação do trato urinário, portanto aumentando o risco de infecção secundária. O fator de risco mais importante parece ser a disfunção vesical. A cistopatia diabética inicia-se com a diminuição da sensação de enchimento da bexiga e diminuição da atividade do reflexo detrusor causada pela neuropatia que afeta fibras aferentes simpáticas e parassimpáticas. Isto resulta na distensão da bexiga e num aumento do volume residual. Os efeitos a longo prazo consistem eventualmente em refluxo vesicoureteral e infecções recorrentes do trato urinário.

A vaginite recorrente tem sido implicada como fator de risco em alguns estudos, e apesar de o grau de glicosúria não ter sido diretamente implicado em estudos clínicos, altos níveis urinários de glicose atrapalham a função fagocítica de leucócitos. Defeitos como diminuição da função bactericida da urina e aumento da aderência da bactéria nas células uroepiteliais também têm sido relatados.

Infecções Não Complicadas

O patógeno mais comum ainda é a *E. coli*, porém também são comuns outros coliformes como *Klebsiella* e *Proteus*. Bactérias não usuais, como *Acinetobacter sp* e estreptococos do grupo B, são mais comuns em diabéticos. *Enterobacter sp*, *Enterococcus sp* e *Pseudomonas aeruginosa* devem ser considerados nos hospitalizados, nas infecções recorrentes após antibioticoterapia e naqueles submetidos a procedimentos urológicos. Infecções por fungos, especialmente *Candida*, também são mais comuns. Em dois estudos recentes, DM foi fator de risco para a presença de bactérias uropatogênicas resistentes. Todas as infecções, mesmo as cistites em mulheres jovens, devem ter a documentação de culturas pré e pós-antibioticoterapia, quando se trata de pacientes diabéticos.

O manejo da bacteriúria assintomática nos diabéticos é ponto de controvérsias. Define-se bacteriúria assintomática como o encontro de duas ou mais culturas positivas com um mesmo germe, com contagem de colônias maior ou igual a 105 UFC/ml, obtidas a partir do jato urinário intermediário, na ausência de qualquer sintoma urinário. Diversos estudos estimam que a prevalência de envolvimento do trato urinário superior em mulheres diabéticas portadoras de bacteriúria assintomática varia entre 43 a 80%. Pela alta prevalência de acometimento do parênquima renal, alguns autores advogam antibioticoterapia por sete a 14 dias. Mesmo com tratamento adequado, 70% dos pacientes têm recorrência em 34 meses. Para os pacientes que apresentam alterações estruturais como cistocele, urina residual ou retocele, a recomendação é que o tratamento somente seja realizado em caso de surgimento de sintomas, pela dificuldade de erradicação da infecção. Vale ressaltar, no entanto, que não existem evidências que justifiquem o *screening* para bacteriúria assintomática em diabéticos.

A pielonefrite aguda ocorre quatro a cinco vezes mais freqüentemente em diabéticos, e o quadro clínico assemelha-se ao de pacientes não-diabéticos, exceto pelo envolvimento bilateral mais comum. O *screening* com radiografia simples de abdome deve ser encorajado para a detecção de complicações enfisematosas. A ausência de melhora no quadro clínico dentro de 72 horas após início da antibioticoterapia deve alertar o médico sobre a possibilidade de outras complicações, como abscesso renal ou perinefrético, pielonefrite enfisematosa ou necrose de papila, e a imagem ultra-sonográfica é recomendada.

Infecções Complicadas

Cinqüenta a 80% dos pacientes acometidos por cistite enfisematosa são diabéticos. A cistite enfisematosa é uma

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

entidade clínica rara, caracterizada pela presença de gás no trato urinário. O quadro clínico pode ser indistinguível de uma cistite comum, exceto pela presença de hematúria abundante e pneumatúria. A dor abdominal crônica é um achado clínico freqüente. O Rx simples de abdome pode evidenciar gás na parede ou no lúmen vesical. *E. coli* é o agente etiológico mais comum, porém infecções por *Enterobacter aerogenes*, *Proteus sp*, *S. aureus*, *Clostridium perfringens*, *Nocardia* e *Candida* têm sido descritas. Em geral, o tratamento com antibioticoterapia sistêmica resulta na resolução do quadro.

A pielonefrite enfisematosa é uma forma necrotizante e severa de nefrite bacteriana multifocal que resulta na presença de gás dentro do parênquima renal. É mais comum em mulheres, e 70 a 90% dos casos ocorrem em pacientes diabéticos. *E. coli* é o agente etiológico em 60% dos casos, e *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella sp* e *Proteus* são responsáveis pela maior parte dos outros casos. Infecções por *Streptococcus* e *Candida* também tem sido relatadas. Produção de dióxido de carbono a partir da fermentação causada por altas concentrações de glicose na urina e fermentação de produtos do tecido necrótico são alguns dos mecanismos propostos para a produção de gás. Uma análise do gás produzido em tais infecções revelou a presença de dióxido de carbono, hidrogênio, nitrogênio e gases desconhecidos. Seja qual for o mecanismo, três condições parecem ser necessárias para esta complicação: a presença da bactéria formadora de gás, altos níveis de glicose tecidual e perfusão tecidual prejudicada. O quadro clínico é semelhante ao da pielonefrite aguda. Cinqüenta por cento dos pacientes apresentam massa palpável ao exame físico, e crepitação em flanco ou coxa pode estar presente numa minoria dos casos.

Os achados laboratoriais incluem hiperglicemia, leucocitose e elevação dos níveis de uréia e creatinina. O Rx simples detecta gás em 85% dos casos, mas a tomografia computadorizada é o exame de escolha, visto que ajuda a localizar a presença de gás no parênquima renal, no espaço perinefrético ou no sistema coletor. A localização correta é crucial para a determinação da terapêutica e do prognóstico. Quando o gás se localiza no sistema coletor, a entidade é chamada *pielite enfisematosa* e apresenta mortalidade de 20%. Em geral, a antibioticoterapia sistêmica é suficiente. Quando o gás é localizado no parênquima renal, a mortalidade eleva-se para 60% e a drenagem cirúrgica pode ser necessária em alguns casos. A extensão do gás para o tecido perinefrético resulta numa mortalidade em torno de 80% se somente a antibioticoterapia for utilizada. Quando a nefrectomia é realizada, a mortalidade é reduzida para 20%.

Cinqüenta por cento dos pacientes que apresentam necrose papilar são diabéticos. A necrose papilar é uma complicação rara, porém deve ser suspeitada em diabéticos com sintomas de pielonefrite aguda que não respondem bem a antibioticoterapia ou que evoluem com insuficiência renal. Os pacientes cursam com dor em flanco ou no abdômen, febre, calafrios, e a maioria se apresenta com sinais de toxemia. Alguns casos, no entanto, podem ter um curso clínico lento e progressivo.

A patogênese da necrose de papila não é bem compreendida, mas parece resultar da ação da infecção e isquemia, compremetendo o suprimento vascular marginal da papila. Os agentes etiológicos são os uropatógenos comuns. A pielografia retrógrada é o método diagnóstico de escolha.

Terapêutica

A terapia inicial empírica deve se basear no Gram da urina ou em resultados de culturas, se o paciente apresentou alguma infecção recente. Se o paciente é portador de cateter urinário ou esteve internado, com uso de antibioticoterapia recente, a infecção por fungos deve ser cogitada. A maioria dos uropatógenos mantêm sensibilidade às fluoroquinolonas, sendo a ciprofloxacina, a levofloxacina e a gatifloxacina boas escolhas, especialmente no paciente ambulatorial. Para os pacientes portadores de pielonefrite aguda, podem ser utilizados fluoroquinolonas endovenosas, ceftriaxone ou associações como ampicilina mais gentamicina.

No paciente mais grave, deve-se considerar outras alternativas como imipenem, ticarcilina/clavulanato e piperacilina/tazobactam, especialmente se houver suspeita de infecção por microrganismos resistentes, como a *Pseudomonas sp.* A terapia deve ser mantida por sete dias ou mais em algumas circunstâncias, mesmo nos casos de infecção do trato urinário baixo. Se a infecção por estafilococos é suspeitada ou documentada, a cobertura deve incluir oxacilina ou vancomicina, a depender do padrão de suscetibilidade.

Nas infecções complicadas, o tratamento ambulatorial é proscrito, sendo a internação necessária para todos os pacientes. A terapêutica parenteral deve ser iniciada o mais precocemente possível, sendo de grande importância para o prognóstico. A antibioticoterapia empírica inicial para as infecções necrotizantes deve seguir as mesmas orientações do tratamento da pielonefrite aguda.

INFECÇÕES DE CABEÇA E PESCOÇO

Periodontite

A periodontite caracteriza-se pela infecção crônica das estruturas periodontais e é quatro vezes mais freqüente em diabéticos que em não-diabéticos. Diabetes de longa duração é um fator de risco e não parece haver diferença entre os que tenham ou não um bom controle glicêmico. Como a periodontite favorece uma piora do controle glicêmico, é recomendável sempre estar alerta aos sinais desta infecção no exame físico de pacientes diabéticos.

Mucormicose Rinocerebral

Trata-se de uma infecção muito rara, e aproximadamente 50 a 75% dos casos ocorrem em diabéticos, principalmente em presença de cetoacidose. Os patógenos mais importantes são os da família Mucoraceae incluindo espécies de *Rhizopus*, *Absidia* e *Mucor*.

Existem algumas tentativas de explicação para uma maior suscetibilidade desta infecção entre diabéticos acidóticos. Na presença de um pH mais baixo, poderia existir uma maior disponibilidade de ferro para o patógeno, ou uma atividade inibitória prejudicada contra determinados patógenos. Num modelo em murinos, os ma-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

crófagos pulmonares de ratos diabéticos foram menos capazes de impedir a germinação do *Rhizopus*, sugerindo que a hiperglicemia *per se* pode ser um fator importante na patogênese.

Após inalação através dos seios paranasais, o fungo, ao germinar, se espalha para o palato, seio esfenoidal, seio cavernoso e órbita, podendo invadir também o cérebro. As manifestações iniciais incluem dor facial ou ocular e obstrução nasal com ou sem secreção purulenta. Nesta fase, lesões necróticas enegrecidas podem ser vistas na mucosa nasal ou no palato em cerca de 40% dos pacientes e representam necrose isquêmica tecidual após invasão vascular do fungo. A disseminação para as estruturas adjacentes já referidas pode ocasionar proptose unilateral com celulite, oftalmoplegia com cegueira, outras paralisias de nervos cranianos ou AVC por obstrução de artéria carótida.

Deve ser feita coleta de material para cultura e tentativa de visualização de hifas não septadas através da preparação com hidróxido de potássio. A imagem com tomografia computadorizada ou ressonância magnética deve ser realizada na tentativa de delimitar melhor o grau de extensão da infecção para as estruturas adjacentes.

O tratamento consiste no desbridamento cirúrgico amplo, seguido da administração de anfotericina B, 1 a 1,5 mg/kg/dia por tempo prolongado. Derivados imidazólicos ou fluocitosina não devem ser utilizados. Se não tratada, a infecção torna-se fatal na grande maioria dos casos, mas consegue-se reduzir a mortalidade para até 16,7%, desde que o tratamento seja agressivo e precoce. Além da abordagem precoce, outros fatores são importantes para definição do prognóstico. A presença de hemiparesia ou hemiplegia, doença sinusal bilateral, doença renal, leucemia e uso prévio de desferroxamina são fatores associados a uma maior mortalidade.

Otite Externa Maligna

Noventa por cento dos pacientes que apresentam esta entidade são diabéticos. Os fatores de risco conhecidos são controle glicêmico ruim, natação, idade avançada, uso de aparelhos auditivos e irrigação auricular com água não estéril. Felizmente, com a melhora do controle glicêmico nos últimos anos, esta infecção tem se tornado cada vez mais infreqüente. A *Pseudomonas aeruginosa* é o agente causador em mais de 95% dos casos.

As características marcantes da infecção incluem: otite externa persistente com dor importante, constante, não responsiva às medicações tópicas comumente utilizadas, presença de extenso tecido de granulação no canal, evidência clínica ou radiológica de erosão do canal e isolamento de *P. aeruginosa*. Com a progressão da infecção, pode ocorrer acometimento de pares cranianos, em especial do 7º par, em cerca de 50% dos casos, o que confere um pior prognóstico a estes indivíduos. Glossofaríngeo, vago e hipoglosso também são comumente afetados, e o abducente e trigêmio em menor freqüência. Caracteristicamente, o olfatório, oculomotor e troclear são aparentemente poupados. A mortalidade gira em torno de 30% quando o envolvimento intracraniano é extenso.

A ressonância magnética é o exame de escolha para avaliação do grau de extensão em partes moles e envolvimento ósseo, sendo considerado padrão ouro. A cintilografia com tecnécio ou gálio pode, em alguns casos, evidenciar, mais precocemente que a RM, a presença de osteomielite de osso temporal.

O tratamento consiste em desbridamento cirúrgico e uso de antibióticos parenterais com ação antipseudomonas por tempo prolongado (quatro a seis semanas). Ceftazidime, ciprofloxacin e cefepime são boas opções. Nos casos leves, pode-se utilizar ciprofloxacina via oral. Alguns autores advogam o uso da cintilografia e da taxa de sedimentação eritrocitária para documentação da resposta terapêutica.

COLECISTITE ENFISEMATOSA

Trata-se de uma infeccção intra-abdominal grave, infreqüente, caracterizada pela presença de gás dentro da árvore biliar. Existe predomínio do sexo masculino, e cerca de 35% dos pacientes são diabéticos. A infecção é freqüentemente polimicrobiana, com envolvimento de bacilos Gram-negativos entéricos e anaeróbios. O quadro clínico é indistinguível do da colecistite comum, exceto pela palpação de crepitações em alguns pacientes, achado patognomônico desta infecção. A perfuração e a gangrena da vesícula são complicações mais comuns, e a taxa de mortalidade é significativamente maior (15% *versus* 4% de colecistites comuns). O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de ar em topografia de vesícula pelo Rx simples ou por tomografia, e o tratamento consiste na cirurgia e antibioticoterapia de amplo espectro (Tabela 45.1).

INFECÇÕES DE PARTES MOLES

Fasciíte Necrotizante

A grande característica da fasciíte necrotizante é ser uma infecção do tecido subcutâneo e fáscia, freqüentemente resultando em necrose, porém sem afetar consideravelmente o tecido muscular subjacente. É uma infecção muito rara, que rapidamente leva o indivíduo a um quadro de sepse e falência de múltiplos órgãos. É incerto se a fasciíte é mais comum em diabéticos que em não-diabéticos. Quando a infecção envolve a musculatura subjacente de forma importante, a entidade passa a se chamar *celulite necrotizante sinergística*, e cerca de 75% dos indivíduos com esta infecção são diabéticos. Nos diabéticos, a infecção é polimicrobiana, sendo os germes isolados mais comuns bacilos Gram-negativos, estreptococos anaeróbios e *Bacteróides*. Em geral, esta fasciíte acomete membros inferiores, períneo e abdômen, podendo, no entanto, estabelecer-se em qualquer região.

Deve ser suspeitada sempre que o paciente apresentar febre e dor local intensa, geralmente com poucos sinais inflamatórios na pele suprajacente, acompanhadas por sinais de toxicidade sistêmica. A formação de gás ocorre na maioria dos casos, porém somente é palpável em até 50% dos casos. O diagnóstico definitivo é feito pela demonstração de resistência diminuída da fáscia, frente a sua dissecção romba durante o ato cirúrgico.

Quando a fasciíte acomete a região da genitália masculina, passa a se chamar de *gangrena de Fournier* e parece ter

predileção em acometer diabéticos (40 a 60% dos pacientes). Patologias predisponentes do trato genitourinário ou colorretal estão presentes na maioria dos casos. O quadro clínico se inicia com desconforto em região escrotal seguido de edema e hiperemia local, até eventualmente necrose tecidual. Pode estender-se para o pênis, períneo e parede abdominal. A infecção é também polimicrobiana, envolvendo bacilos Gram-negativos, espécies de *Clostridium* e *Bacteroides*, e estreptococos aeróbios e anaeróbios.

Infelizmente, o tratamento correto e precoce desta infecção não tem alterado de forma importante o prognóstico destes pacientes, e a taxa de mortalidade permanece elevada, em torno de 60%. O desbridamento cirúrgico amplo é utilizado em associação com antibioticoterapia sistêmica. A penicilina é pouco eficiente devido à baixa taxa de multiplicação do estreptococo na fasciíte. A clindamicina é mais eficaz *in vitro*, porém, em função da possibilidade de resistência, deve ser associada a penicilina. A adição ou não de aminoglicosídeos ao esquema dependerá do resultado de culturas.

Piomiosite

Caracteriza-se por ser uma infecção purulenta da musculatura estriada, freqüentemente acompanhada por abscessos, reconhecidamente mais prevalente em indivíduos diabéticos. Inicialmente o quadro clínico caracteriza-se por dor, edema local e indução, seguido por febre e sinais de sepse. O *Staphylococcus aureus* é o agente responsável na grande maioria dos casos. A antibioticoterapia sistêmica inclui o uso de oxacilina ou cefalosporina de primeira geração, e todos os abscessos devem ser drenados.

Pé Diabético

As infecções que acometem os pés são as infecções de partes moles mais freqüentes nos indivíduos diabéticos. As úlceras e amputações são grande causa de morbidade, e o diabetes é considerado a maior causa de amputação não-traumática. A identificação de fatores de risco torna-se um ponto importante no manejo preventivo destas morbidades. Alguns indivíduos estão sob risco aumentado de desenvolvimento de úlceras e conseqüentemente de infecção associada: diabetes com duração maior ou igual a dez anos, sexo masculino, controle glicêmico ruim, pacientes portadores de complicações renais, cardiovasculares e retinopatia. Fatores locais também são importantes: neuropatia periférica com perda de sensação protetora, áreas com aumento de pressão (calos, eritemas, hemorragias sob calos), deformidades ósseas, doença vascular periférica (diminuição ou ausência de pulsos em pés), doença ungueal importante. Todos os fatores citados tornam o indivíduo suscetível a lesões que se tornam porta de entrada para diversos patógenos, aumentando, portanto, o risco de infecções. O uso de calçados especiais e o desbridamento de calos são algumas das medidas preventivas utilizadas.

Uma vez detectada a presença de úlcera, nem sempre é fácil a confirmação de infecção. Isto se deve ao fato de que febre, leucocitose e calafrios podem estar ausentes em cerca de 2/3 dos casos. É também importante salientar que a hiperglicemia é um sinal muito comum.

As infecções são classificadas em leves (sem potencial para amputações) e severas (com potencial para amputações). Além do exame físico, a avaliação radiológica é imprescindível para a estratificação da infecção. As infecções são consideradas leves na presença de úlceras rasas, com menos de 2 cm de celulite, sem evidência de isquemia, toxicidade sistêmica, fasciíte, abscesso ou osteomielite. As infecções severas caracterizam-se pela presença de úlceras profundas com mais de 2 cm de celulite, com evidência de isquemia severa, toxicidade sistêmica ou envolvimento de osso e tecidos profundos.

O envolvimento ósseo não é fácil de ser detectado. Duas características clínicas permitem predizer a presença de osteomielite: o tamanho e profundidade da úlcera (habilidade de visualizar ou tocar o osso utilizando uma pinça estéril de borda romba) e um VHS acima de 70 mm na primeira hora. Teste positivo com a pinça apresenta valor preditivo positivo de 89%. A presença de "dedo em salsicha" com ulceração adjacente também parece ser altamente sugestiva de osteomielite.

A radiografia simples deve ser realizada, porém é um exame de sensibilidade ruim. As anormalidades somente tornam-se evidentes após dez a 20 dias de infecção ou quando a infecção já gerou uma perda óssea de 40 a 70% (sensibilidade de 60%). Além disso, a presença de osteoartropatia de Charcot pode falsear positivamente o exame. A cintilografia com leucócitos marcados tem a sensibilidade de 89% e especificidade de 78%, e a ressonância magnética, de 99% e 83%, respectivamente, sendo, portanto, os métodos diagnósticos de escolha. A ressonância magnética é importante também por possibilitar a avaliação da extensão da infecção nos tecidos profundos. Um estudo publicado sugeriu que exames não-invasivos são caros e podem não trazer benefícios ao tratamento, quando comparados com antibioticoterapia empírica oral por dez semanas (após desbridamento e avaliação vascular).

O tratamento das infecções leves pode ser realizado ambulatorialmente, e a antibioticoterapia deve ter cobertura para patógenos Gram-positivos. Cefalexina, clindamicina, dicloxacilina ou amoxicilina/clavulatano são boas opções, e o tratamento deve ser mantido por dez a 14 dias. Se não houver resposta até 24 ou 48 horas, deve-se considerar internação. Um Rx pode ser apropriado nas feridas abertas, após duas semanas de terapia, para avaliar a possibilidade de osteomielite. As infecções severas são geralmente polimicrobianas e devem necessariamente ser tratadas com antibioticoterapia endovenosa. A clindamicina associada a cefalosporina de terceira geração ou amoxicilina/clavulanato são esquemas utilizados para estes pacientes. No caso de infecções ameaçadoras de vida, pode-se lançar mão da vancomicina associada a imipinem. A decisão do esquema a ser utilizado não deve se basear na cultura obtida de tecidos superficiais sob risco de superutilização de antibióticos.

Cinqüenta a 60% dos pacientes que se apresentam com infecções moderadas ou severas apresentam osteomielite associada, e o desbridamento das áreas desvitalizadas, assim com as coleções, deve ser realizado para melhorar as chances de cura. A terapia medicamentosa sozinha consegue obter taxas de cura de até 87%, mas se discute o papel da cirurgia naqueles pacientes sem indicação formal aparente (necrose, gangrena ou abscesso).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

BIBLIOGRAFIA

1. Calvet MC, Yoshikawa TT. Infections in Diabetes. Infect Dis Clin North Am 1995; 15(2):407-421.
2. Delamaire M et al. Impaired leucocyte function in diabetic patients. Diabetic Med 1997; 14(1): 29-34.
3. Farley MM et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. N Engl J Med 1993; 1.328:1807-11.
4. Gallacher S et al. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. Diabetic Med 1995; 12(10):916-920.
5. Geerlings SE, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. FEMS Immunology and medical Microbiology 1999; 25: 259.
6. Gehanno P. Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis. Chemotherapy Suppl 1994; 40(S1):35-40.
7. Hendy M, Stableforth D. The effect of established diabetes mellitus on the presentation of infiltrative pulmonary tuberculosis in the immigrant Asian community of an inner city area of the United Kingdom. Br J Dis Chest 1983; 77:87-90.
8. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Primary care: Infections in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1999; 341(25):1906-1912.
9. Leibovici L et al. Bacteremia in adult diabetic patients. Diabetes Care 1991; 14:89-94.
10. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 1997; 25(6):1318-1326.
11. Low DE, MacGeer A. Skin and soft tissue infection: necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 1998; 11(2):119-123.
12. Malerbi DA, Franco LJ. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care 1992; 15:1509-16.
13. Mandel EE. Renal medullary necrosis. Am J Med 1952; 13: 322-327.
14. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach CL. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care 2001; 24(S1):S56-S57.
15. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes – a risk factor for periodontitis in adults? J Periodontol 1994; 65(5S):530-538.
16. Patel SR, Olenginski TP, Perruquel JL, Harrington TM. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. J Rheumatol 1997; 24:1734-1738.
17. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial Urinary Tract Infections in Diabetes. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3):735-750.
18. Pomposelli J et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. JPEN 1998; 22(2):77-78.
19. Rassias A et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 1999; 88(5):1011-1016.
20. Robbins SL, Tucker AW Jr. The cause of death in diabetes: A report of 307 autopsied cases. N Engl J Med 1944; 231:865.
21. Rocha Jl et al. Aspectos relevantes da Interface Entre Diabetes Mellitus e Infecção. Arq Bras Endocrinol Metab 2002; 46(3): 221-229.
22. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: Insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. Am J Med 1988; 85(3):391-398.
23. Stapleton A. Urinary Tract Infections in Patients with Diabetes. Am J Med 2002; 113(1A):80S-84S.
24. Tierney MR, Baker AS. Infections of the head and neck in diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 1995; 9(1):195-216.
25. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. Diabetes Care 1980; 3:187-97.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Pneumonia Adquirida na Comunidade 46

Renato Satovschi Grinbaum

DEFINIÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) pode ser definida de um modo genérico como a infecção aguda do parênquima pulmonar. A doença se manifesta habitualmente com febre, dor torácica e tosse, acompanhados ou não de desconforto respiratório. A doença é uma das mais importantes causas de morbidade e letalidade no mundo. Sua ocorrência varia entre um caso para 100.000 habitantes-ano até 50 casos para 100.000 habitantes-ano, de acordo com a região geográfica, sendo mais comum em países subdesenvolvidos. Nos países de terceiro mundo, a letalidade varia entre menos do que 1% a 5%, e nos países mais pobres pode ser superior a 15%.

O diagnóstico da doença pode ser impreciso. Além da ampla gama de manifestações, a maioria dos seus sinais e sintomas são pouco específicos. Doenças infecciosas, como a infecção viral das vias aéreas superiores, a sinusite e a traqueobronquite, e mesmo não-infecciosas, como a atelectasia, a insuficiência cardíaca congestiva e a embolia pulmonar, podem ser facilmente confundidas com a PAC.

Nenhuma definição de PAC é suficientemente sensível e específica para ser aplicada sem algum risco de viés. Das diversas definições existentes, nenhuma delas foi estudada suficientemente para ser considerada a padrão ouro. Os critérios diagnósticos propostos pela British Thoracic Society são os seguintes:

- Sintomas de doença afetando trato respiratório inferior (tosse e pelo menos um outro sintoma respiratório);
- Alteração nova de ausculta ou percussão torácica;
- Pelo menos um achado sistêmico (tanto um complexo de sintomas caracterizado por febre, calafrios, dores e sudorese, como febre);
- Nenhuma outra explicação para a doença.

As alterações radiológicas não são obrigatórias num primeiro momento de avaliação, por esta razão a radiografia não é critério obrigatório para muitos autores. Nas crianças, o diagnóstico é ainda mais impreciso. Na intenção de facilitar o diagnóstico, a Organização Mundial de Saúde propôs critérios simplificados para diagnóstico de pneumonia em locais com baixos recursos diagnósticos, com base principalmente em achados do exame físico, na freqüência respiratória e na presença de tiragem intercostal. Os resultados da análise mostram resultados variáveis da aplicabilidade deste critério; no entanto, há tendência para redução de mortalidade quando da sua aplicação em regiões mais precárias.

A radiografia de tórax é uma ferramenta importante, embora sua interpretação muitas vezes não seja precisa. Além de tornar mais preciso o diagnóstico da pneumonia, ela servirá para diversos propósitos:

a. *Diagnóstico da pneumonia*: a radiografia ainda é um excelente exame para detecção da pneumonia. No entanto, possui suas limitações. Em fases iniciais, a opacificação pode ainda não estar presente; alguns agentes, como vírus e *Mycoplasma pneumoniae*, ou condições clínicas, como a idade ou a presença de insuficiência cardíaca produzem infiltrados muitas vezes mal definidos.

b. *Predição etiológica*: anteriormente, as pneumonias eram divididas entre as típicas e atípicas. As pneumonias típicas são aquelas agudas, acompanhadas de febre, tosse produtiva e radiografia apresentando opacificação heterogênea em um único lobo, onde podem ser observados broncogramas aéreos. Em algumas situações o infiltrado pode ser multilobar. A pneumonia atípica tem curso mais arrastado, melhores condições clínicas, tosse seca e radiografia com infiltrado difuso, intersticial. Acreditava-se que as pneumonias típicas eram cau-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

sadas por agentes piogênicos, como o pneumococo, e as atípicas por vírus, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e outros agentes menos usuais. No entanto, a discriminação entre pneumonia típica e atípica possui baixa acurácia, e se admite que tanto os agentes piogênicos como os demais podem levar quase que indiferentemente às duas síndromes, razão pela qual esta classificação foi praticamente abandonada.

c. *Observação de extensão e presença de complicações*: como envolvimento multilobar, derrame pleural, atelectasia, pneumotórax, abscesso pulmonar e pneumatocele.

d. *Diagnóstico de doença subjacente ou diagnóstico alternativo*: a tomografia computadorizada de tórax aumenta bastante a exatidão diagnóstica e facilita a identificação de complicações. No entanto, sua utilização rotineira não é factível. Por esta razão, seu uso deve ser reservado para as pneumonias recorrentes, aquelas acompanhadas de abscesso pulmonar ou obstrução, ou quando o aspecto radiológico for inesperado, sugerindo a presença de diagnóstico alternativo ou doença subjacente.

Na presença de derrame pleural, há indicação de punção para diagnóstico. Efusões parapneumônicas não levam a mudanças substanciais de conduta. No entanto exsudatos, caracterizados principalmente pelo pH do líquido inferior a 7,3, e também alterações de glicose e DHL são indicativos de complicações mais sérias, inclusive empiema, cuja conduta deverá ser mais agressiva.

Na Tabela 46.1 estão descritos resumidamente alguns dados da avaliação inicial do paciente com suspeita, com a finalidade de análise diagnóstica, etiológica e prognóstica.

PATOGÊNESE E FATORES DE RISCO

O organismo possui diversos mecanismos de defesa, alguns deles especificamente protegendo o pulmão. As defesas celular e humoral são importantes, e deficiências de qualquer um destes sistemas leva a aumento de risco de pneumonia.

Os mecanismos específicos pulmonares iniciam-se no nariz, onde retenção de partículas e imunoglobulinas secretórias iniciam sua ação. Para evitar que microrganismos atinjam o parênquima pulmonar, os seguintes mecanismos de defesa são particularmente importantes: a. Reflexos da tosse e epiglótico, que podem estar prejudicados em idosos, em pacientes com distúrbios do sistema nervoso central, incluindo o uso de álcool, e no pós-operatório; b. Secreção de IgA, que, por exemplo, poderá estar diminuída na desnutrição e em síndromes congênitas; c. Depuração de partículas através do epitélio mucociliar. Pacientes tabagistas, com algumas doenças congênitas e idosos podem apresentar função mucociliar prejudicada.

O principal mecanismo de infecção é o da microaspiração de partículas. Para que isto ocorra, é necessário que a orofaringe esteja colonizada por microrganismos potencialmente patogênicos, como, por exemplo, o pneumococo. As infecções das vias aéreas superiores aumentam a chance de proliferação das bactérias colonizantes e prejudicam a função mucociliar, favorecendo a ocorrência da pneumonia. A macroaspiração pode levar a pneumonite química ou a pneumonia secundária. Esta última poderá ter como agentes etiológicos os mesmos das pneumonias primárias. No entanto, enterobactérias a anaeróbios também poderão participar do processo em caso de aspiração

Tabela 46.1
Avaliação Inicial do Paciente com Suspeita de Pneumonia

Dado	*Comentário*
História clínica	
Duração dos sintomas	Pode ajudar a sugerir a etiologia da doença
Características da tosse	Tosse seca é mais característica de patógenos atípicos, ou pode sugerir diagnóstico alternativo
Aspecto da secreção	Sugere etiologia bacteriana, mas não é exclusiva
Dor torácica	Diagnóstico da pneumonia e possibilidade de afecção pleural
Sintomas extrapulmonares	Podem ajudar na avaliação da gravidade e sugerir etiologia atípica
Doenças subjacentes	Ajudam na determinação da gravidade e também podem sugerir diagnóstico alternativo
Contato com animais	Sugestão de etiologia zoonótica
Vacinação prévia	Ajuda na avaliação da etiologia possível
Exame físico	
Freqüência respiratória	Determinação de gravidade
Triagem intercostal e batimento de asa de nariz	Determinação de gravidade
Ausculta e percussão	Diagnóstico de pneumonia, extensão e identificação de complicações (derrame e pneumotórax)
Pesquisa de gânglios, fígado e baço	Presença de complicações ou manifestações extrapulmonares
Freqüência e ausculta cardíaca	Determinação de gravidade
Exames laboratoriais	
Hemograma	Determinação de gravidade
Mensuração da oxigenação	Determinação de gravidade; importante para pacientes mais graves ou portadores de doenças subjacentes
Radiografia	Diagnóstico da pneumonia, identificação de complicações; baixa acurácia para previsão da etiologia
Função renal, hepática e eletrólitos	Importante para pacientes graves ou com doenças subjacentes.
Tomografia computadorizada	Em caso de pneumonia recorrente, abscesso pulmonar, suspeita de neoplasia ou outra doença subjacente

de conteúdo fecalóide ou alteração de flora local que favorece o hipercrescimento anaeróbico, como na presença de sinusite crônica ou dentição em mau estado.

Além da tuberculose, que não nos interessa tanto neste capítulo, a legionelose e a influenza podem ser adquiridos pelo mecanismo de inalação de partículas.

Finalmente, uma minoria de casos pode ser atribuída a uma fonte hematogênica, tanto primária, como no caso de algumas pneumonias estafilocócicas, como secundária a uma infecção em foco remoto, cabendo citar particularmente a endocardite e a translocação bacteriana, citada em diversas doenças, particularmente do trato digestivo.

ETIOLOGIA

A etiologia de metade ou maior parte dos casos de pneumonia ainda é uma incógnita. Mesmo em estudos rigorosos, a etiologia só pode ser determinada entre 30 e 60% dos casos. Dentre os microrganismos conhecidos, o pneumococo é o mais importante em praticamente todos os grupos de pacientes com pneumonia. Os microrganismos atípicos e os vírus possuem incidência mais variável, dependente não só de condições epidemiológicas, mas principalmente dos métodos laboratoriais empregados.

Na Tabela 46.2 estão resumidos os microrganismos mais freqüentemente identificados em diversos estudos clínicos. Destaque especial para o trabalho de Rocha *et al*., que representa o mais importante levantamento de etiologia da pneumonia no Brasil, mostrando a elevada incidência de agentes atípicos em nosso meio, como a clamídia. Em situações especiais, como a criança (Tabela 46.4) e a pneumonia aspirativa, a etiologia difere, e a etiologia nestas condições será discutida posteriormente.

Cabe a discussão de alguns tópicos específicos referentes a alguns microrganimos, que refletirão na sua cobertura terapêutica e determinarão o esquema terapêutico proposto.

Tabela 46.2
Agentes Causadores de Pneumonia Adquirida na Comunidade

Agente	*Freqüência Estimada*
Desconhecido	30-60%
S. pneumoniae	25-50%
H. influenzae	6-38%
S. aureus	<5%
Enterobactérias	~5%
P. aeruginosa	~1%
Fungos	<1%
Anaeróbios	<1%
C. psitacci	Variável
C. pneumoniae	2-16
Legionella pneumophila	6-18%
M. pneumoniae	5-15%
Vírus	2-20%

Vírus

Diversos vírus podem causar pneumonia, em geral em pacientes nos extremos de idade e nos imunodeprimidos. Os principais causadores são o vírus respiratório sincicial (VRS), o vírus da influenza A, o rinovírus e o adenovírus. No entanto, inúmeros outros também são responsáveis por infecção pulmonar, podendo ser citados o do sarampo, o hantavírus, o citomegalovírus, o vírus da varicela-zóster entre outros. Mesmo que muitas vezes os vírus não estejam implicados diretamente em complicações de maior impacto, eles podem facilitar a aspiração de bactérias, favorecendo a pneumonia.

O vírus *Influenza A* é um importante causador de pneumonia, em particular nos idosos. A infecção pode ser complicada por patógenos secundários, em geral o pneumococo ou *S. aureus*. Ela ocorre principalmente no outono e no inverno, e os achados clínicos e laboratoriais não permitem uma identificação etiológica precisa, muitas vezes confundida com quadro bacteriano.

Na criança, VRS, adenovírus, influenza e parainfluenza e, em momentos epidêmicos, o sarampo são importantes causas de pneumonia (Tabela 46.3). Cabe ressaltar que, além da sua freqüência, o quadro clínico das pneumonias virais é na maioria das vezes indistinguível do quadro clínico das bacterianas. O infiltrado intersticial não é exclusivo das pneumonias virais.

No imunocomprometido, o citomegalovírus e o vírus respiratório sincicial são os principais causadores de infecção. No entanto, diversos outros vírus podem também causar infecção.

Streptococcus pneumoniae

Dentre os microrganismos conhecidos, o pneumococo é o mais importante causador de pneumonia. Trata-se de um diplococo Gram-positivo que cresce bem em meios não-seletivos. As manifestações da infecção pneumocócica são variáveis, sendo a mais comum o quadro de *pneumonia típica*, com apresentação unilobar, de padrão heterogêneo. No entanto pode ocorrer quadro multilobar, assim como infiltrado intersticial, em particular em pacientes imunodeprimidos.

A resistência do pneumococo à penicilina e também aos demais antimicrobianos é um evento de grande preocupação, uma vez que traz importantes repercussões clínicas e econômicas, além de limitar as opções terapêuticas. A resistência à penicilina não depende da produção de uma b-lactamase. Por esta razão, inibidores como o clavulanato e o sulbactam não são úteis nesta situação. A resistência no pneumococo é um processo gradual. Através de mutações sucessivas, o pneumococo vai necessitando de concentrações cada vez mais altas para sua inibição. O mecanismo desta resistência é a alteração do receptor ao qual o antimicrobiano se liga, a PBP (*Penicillin-binding protein*, ou proteína ligadora à penicilina). A resistência completa é aquela que ocorre quando a concentração inibitória mínima (CIM) é elevada, com previsível falha terapêutica em caso de uso do antimicrobiano. A resistência intermediária significa que, em situações específicas, como a pneumonia, doses mais elevadas do antimicrobiano previsivelmente apresentarão sucesso clínico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A resistência está associada a sorogrupos. Embora ela possa ser detectada em quase todos os sorogrupos, na Espanha, 15 destes foram responsáveis por 83% dos isolados resistentes. No Brasil, foi encontrada situação semelhante. Oito sorogrupos foram responsáveis por 77,7% dos isolados resistentes. Estes achados possuem implicações sorológicas e também na estratégia de vacinação.

Existe ainda grande controvérsia quanto aos valores que se deve utilizar como ponto de corte laboratorial para a resistência à penicilina. Anteriormente, estes pontos de corte eram 0,5 mg/mL para resistência intermediária e 1 mg/mL para resistência completa. No entanto, a resposta clínica acabou por contradizer a informação laboratorial. A definição de resistência à penicilina varia de acordo com a topografia da infecção. Para o tratamento da meningite, o ponto de corte parece apropriado. Para a pneumonia, existe maior controvérsia. A penicilina e seus derivados podem ser utilizados para tratamento de infecções causadas por pneumococo com resistência intermediária, desde que em dose mais elevada. No entanto, não há consenso com relação a qual o limite aceito da CIM para diferenciação entre resistência intermediária e resistência completa. Aparentemente, limites inferiores a 4 mg/mL parecem ser seguros. Infecções causadas por pneumococo com CIM elevada estão associadas a pior evolução clínica.

A resistência aos macrolídeos também está em crescimento. Dois mecanismos são propostos. A resistência de baixo nível e a resistência de alto nível. A resistência de baixo nível é mediada por bombas de efluxo. Nesta situação, no antibiograma observa-se sensibilidade à clindamicina, e os macrolídeos podem ser utilizados. Já a resistência de alto nível ocorre por alteração ribossomal, alvo de ação do macrolídeo, e a resistência à clindamicina é detectada. Nesta situação, os macrolídeos não devem ser prescritos. A resistência no Brasil ainda é baixa, em geral acompanha a resistência à penicilina. A maioria dos isolados resistentes à eritromicina são sensíveis à clindamicina.

A resistência às novas quinolonas é assunto novo e causa preocupação, uma vez que essas quinolonas são importantes armas no tratamento de diversas infecções, em especial aquelas causadas pelo pneumococo resistente à penicilina. Por esta razão, seu uso deve ser racionalizado. Existe controvérsia quanto à possível superioridade das novas quinolonas (gatifloxacina e moxifloxacina) quando comparadas à levofloxacina. Não há evidência de maior eficácia clínica de qualquer uma delas. Em teoria, seriam vantajosas do ponto de vista de possuírem um parâmetro farmacodinâmico melhor (AUC_{24h}/CIM) e necessidade de duas mutações para aquisição de resistência. No entanto, a levofloxacina possui outro parâmetro farmacodinâmico favorável (pico sérico/CIM), e *in vitro* os achados com relação às mutações responsáveis pela resistência são controversos, como também a freqüência comparativa de seleção de resistência *in vitro* e *in vivo*. Os primeiros isolados clínicos resistentes à levofloxacina também apresentaram mutação nos genes e, conseqüentemente, resistência às demais quinolonas, incluindo gatifloxacina. Portanto, a resistência às novas quinolonas ainda é um assunto em debate.

Cabe ressaltar que diversos antimicrobianos freqüentemente prescritos para o tratamento da pneumonia pneumocócica são considerados insatisfatórios. Não possuem farmacocinética ou farmacodinâmica apropriada à penicilina benzatina, às cefalosporinas de primeira geração e às primeiras fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina. A resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim e às tetraciclinas já é grande o suficiente para contra-indicar seu uso empírico nesta infecção.

Haemophyllus influenzae

O *H. influenzae B* é causador de infecções em pediatria, ocorrendo dos quatro meses aos cinco anos de idade; no Brasil, o pico ocorre aos sete meses de idade. Após a introdução da vacina específica, a incidência da doença caiu significativamernte, dada a alta taxa de soroconversão. Crianças previamente vacinadas possuem risco mínimo de adoecimento, e por esta razão não precisam ser obrigatoriamente cobertas.

Fato importante é que mais de 80% destas bactérias ainda respondem à ampicilina no Brasil, razão pela qual o uso de inibidores de b-lactamases ou cefalosporinas de segunda ou terceira geração deve ser reservado para pacientes que utilizam antimicrobianos freqüentemente, que é o principal fator predisponente para infecções causadas por bactérias resistentes.

Staphylococcus aureus e Outros Cocos Gram-positivos

O *S. aureus* pode causar infecções na criança, em especial naquela entre dois meses e dois anos de idade. A incidência dessa infecção não é tão elevada, razão pela qual ela pode ser indistinguível da pneumonia pneumocócica, mas pode também adquirir um caráter multilobar ("broncopneumonia") e estar associada a complicações como a pneumatocele. No adulto e no idoso, a pneumonia geralmente é secundária a uma disseminação hematogênica, proveniente de focos endovasculares ou de infecções de pele. Trata-se de doença mais grave, com letalidade que chega a 84%, mais freqüentemente associada a empiema pleural e formação de abscesso.

O estreptococo do grupo B, *S. agalactiae*, é um dos principais causadores de infecção no período neonatal, junto com enterobactérias. O recém-nascido adquire a infecção na sua passagem através do canal do parto, mas é possível a contaminação do líquido amniótico após rompimento da bolsa, ou mesmo sem qualquer alteração perceptível.

Bacilos Aeróbios Gram-negativos

As enterobactérias são agentes menos freqüentes. Sua participação é inferior a 5%, razão pela qual sua cobertura rotineira é desnecessária. Embora no passado se procurasse identificar a etiologia através da radiografia, percebeu-se posteriormente que a maior parte dos casos de pneumonia causada por enterobactérias não seguia o padrão clássico da *Pneumonia de Loeffler*. A *K. pneumoniae* e a *E. coli* são os agentes mais freqüentes. Os fatores de risco para sua aquisição são a aspiração maciça, o alcoolismo, o uso recente de antimicrobianos e a hospitalização recente. O recém-nascido também está em risco para o desenvolvimento de doença causada por este grupo de bactérias. A *Pseudomonas aeruginosa* também pode causar pneumonia adquirida na comunidade, mas sua ocorrência

é ainda menos relevante. Ela vai incidir principalmente em pacientes com DPOC mais avançada ou com outras doenças estruturais pulmonares, em uso de antimicrobianos de amplo espectro freqüentemente. Mais recentemente, a pneumonia causada por *P. aeruginosa* foi associada ao tabagismo, e evolução rápida.

Agentes Anaeróbios e Pneumonia Aspirativa

Classicamente considera-se a presença de agentes anaeróbios na etiologia da pneumonia causada por aspiração de maior volume. Por esta razão, há várias décadas tem sido recomendada cobertura específica. No entanto, mais recentemente esta etiologia foi questionada: dois estudos mostraram que na maior parte dos casos de pneumonia aspirativa os agentes causadores eram os mesmos das pneumonias habituais. Estes achados reforçam a idéia de que a aspiração é o principal fator implicado na patogênese da pneumonia. Os anaeróbios, incluindo os *Peptoestreptocos* e *B. Fragilis*, estariam particularmente implicados em doença em pacientes com aspiração maciça de conteúdo fecalóide, nos alcoólatras, nos portadores de doença periodontal ou naqueles com escarro com odor característico, situações onde o hipercrescimento anaeróbio favorece sua ação.

Agentes "Atípicos"

O termo pneumonia atípica não deve mais ser empregado, uma vez que não permite a diferenciação etiológica e tomada de decisões de modo satisfatório. No entanto, os microrganismos que causavam a antiga *pneumonia atípica* ainda permanecem com o estigma da denominação, e por esta razão são chamados de microrganismos atípicos. A clamídia e o micoplasma são os dois principais agentes deste grupo, embora alguns vírus, e mais recentemente a *Legionella pneumophila* tenham sido freqüentemente citados como parte do grupo.

A incidência dos atípicos é bastante variável. Sua importância total situa-se na faixa de 10 a quase 40%. A legionela, em particular, que está mais associada à gravidade, pode ocorrer de 2 a 16%, sendo a variabilidade da clamídia ainda superior a esta taxa. No Brasil, a literatura é escassa, mas Rocha *et al.* mostraram que em sua instituição a clamídia possuía um importante papel.

Os estudos atualmente disponíveis são insuficientes para se determinar qual a real incidência, em especial no Brasil, mas há sugestão de que são patógenos relevantes, que merecem consideração específica.

Um fato importante que tem sido relatado é a possibilidade de agentes como micoplasma e clamídia não serem suficientemente patogênicos para diretamente causarem morbiletalidade na maioria dos pacientes. O que corrobora esta afirmação é o fato de a maioria dos quadros causados por estes agentes ser leve, e de em 55,2% das pneumonias causadas por estes microrganismos poder ser identificado um segundo agente. Esta afirmação ainda merece abordagem científica mais detalhada.

Legionella pneumophila

A legionela causa duas importantes doenças, a febre de Pontiac e a doença dos legionários, esta última com importante envolvimento pulmonar. Das 40 espécies e 64 sorogrupos que constituem o gênero, a espécie mais importante, mais associada à pneumonia, é a *Legionella pneumophila*, que possui 15 sorogrupos. Estas bactérias possuem reservatórios ambientais, sendo de interesse torres de refrigeração e sistemas de distribuição de água. A transmissão é feita primariamente por aerossolização ou aspiração.

A importância da legionelose dentre as pneumonias não é bem conhecida, e sua participação varia de 2 a 16%. Especificamente no Brasil, os dados de incidência desta bactéria são escassos. A legionela é patógeno intracelular, podendo estar associada a algumas condições do hospedeiro, como uso de corticoesteróides e transplante de órgãos.

As manifestações clínicas são bastante variáveis. O período de incubação vai de dois a dez dias. A gravidade da infecção também é variável, indo de sintomas leves até insuficiência respiratória grave. Inicialmente o paciente apresenta febre, mal-estar e anorexia, e progride para um quadro de dispnéia e tosse produtiva. A radiografia pode inicialmente mostrar um padrão alveolar, mas, com o agravamento da doença, o padrão pode se tornar intersticial, com envolvimento de vários lobos.

As manifestações extrapulmonares são freqüentes. A diarréia está presente em 25 a 50% dos pacientes, enquanto que náusea, vômitos e dor abdominal estão presentes em somente 10%. Manifestações neurológicas também podem estar presentes, incluindo a confusão mental. Um achado bastante marcante é a presença de bradicardia relativa.

Entre as complicações extrapulmonares menos freqüentes da doença estão celulite, sinusite, abscesso perirretal, pericardite, pielonefrite, pancreatite e endocardite. Laboratorialmente podem ser encontrados aumento de transaminases, de CPK e de uréia, e, caracteristicamente, hiponatremia. Escore clínico foi desenvolvido, no entanto é extenso e de difícil aplicação prática. Gupta *et al.* mostraram que este escore possui baixo valor preditivo positivo (37%) e alto valor preditivo negativo (92%), servindo unicamente, então, para triagem, e não para confirmação diagnóstica.

Mycoplasma pneumoniae

O micoplasma é outro agente importante, sendo sua freqüência de ocorrência semelhante ou discretamente superior à da legionela. As infecções causadas pelo *Mycoplasma pneumoniae* podem ocorrer esporadicamente ou em pequenos surtos. As formas não-pneumônicas são mais freqüentes, repondendo por 90 a 95% dos casos. A forma pneumônica é mais comum em adolescentes e adultos jovens do que na criança.

Embora a maior parte dos casos seja leve e mesmo autolimitada, existe na literatura ampla documentação de ocorrência de casos graves, necessitando de assistência mecânica, e mesmo óbitos. O quadro básico é o de febre, habitualmente baixa, e quase nunca acompanhada de calafrios. Os principais sinais são os de traqueobronquite, em especial a tosse seca. Sibilos são infreqüentes. Na maior parte dos pacientes o exame radiológico é normal ou apresenta alterações mínimas. Nos casos mais intensos ocorre infiltrado intersticial ou alveolar. Derrame pleural está pre-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

sente em 5 a 20% dos pacientes com pneumonia por micoplasma.

Assim como na legionelose, manifestações extrapulmonares são freqüentes. A otalgia e a miringite bolhosa são características. Mialgia, náuseas e vômitos podem ocorrer, mas são incomuns, o que diferencia a doença causada pelo micoplasma da doença causada pela legionela. Na pele podem ocorrer diversas manifestações: erupção macular, morbiliforme ou vesicular, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson ou urticária. Outras manifestações incomuns são o fenômeno de Raynaud, miocardite, pericardite, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia periférica. Poliartralgia é comum, mas a artrite é rara.

Os dois únicos achados laboratoriais inespecíficos mais sugestivos da doença são a ausência de uma leucocitose mais intensa e a presença de crioaglutininas.

Clamídia

Duas espécies de clamídia estão associadas à doença pulmonar: A *C. Pneumoniae* e a *C. psittaci*, sendo esta última causadora da psitacose. A importância destas infecções é motivo de grande controvérsia, com a incidência variando de 1% até taxas superiores a 20% das pneumonias. A gravidade das pneumonias causadas por clamídia é a menor dentre os três microrganismos atípicos aqui revisados.

Tabela 46.3
Agentes Causadores de Pneumonia na Criança

Causadores Freqüentes	*Causadores Infreqüentes*
Vírus	**Vírus**
Vírus respiratório sincicial	Varicella–zóster
Influenza A ou B	Coronaviruses
Parainfluenza 1, 2, 3	Enterovírus (Coxsackievirus e echovirus)
Adenovírus	Citomegalovírus
Rinovírus	Vírus Epstein-Barr
Sarampo	Sarampo
Micoplasma	Herpes simplex vírus (em recém-nascidos)
Mycoplasma pneumoniae	Hantavírus
Clamídia	**Clamídia**
Chlamydia trachomatis	*Chlamydia psittaci*
C. pneumoniae	**Coxiella**
Bactérias	*Coxiella burnetii*
Streptococcus pneumoniae	**Bactérias**
Mycobacterium tuberculosis	*Streptococcus pyogenes*
Staphylococcus aureus	*Bordetella pertussis*
Haemophilus influenzae tipo b	*Klebsiella pneumoniae*
H. influenzae nãotipável	*Escherichia coli*
	Listeria monocytogenes
	Neisseria meningitidis (grupo Y)
	Legionella
	Pseudomonas pseudomallei
	Francisella tularensis
	Brucella abortus
	Leptospira
	Fungos
	Coccidioides immitis
	Histoplasma capsulatum
	Blastomyces dermatitidis

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Psitacose

A psitacose é zoonose que pode ser adquirida através de contato com aves e animais domésticos. A aquisição se dá de forma recreacional, em zoológicos, parques, ou, em especial, pelo contato com ambientes onde se alojam aves, incluindo pombos. O período de incubação varia de cinco a 15 dias, e o início da doença pode ser tanto insidioso como abrupto. O quadro inicialmente é de febre, podendo ser semelhante ao da mononucleose e ao da febre tifóide. Após alguns dias, há evolução para pneumonia, na maioria das vezes com padrão radiológico intersticial. A alteração radiológica ocorre em 75% dos casos, e há uma clara dissociação entre a forte intensidade do aspecto radiológico com a benignidade de maior parte das apresentações clínicas. São comuns a presença de hepatomegalia e linfadenomegalia. A mialgia ocorre em 70%, e com menor freqüência a esplenomegalia e manifestações neurológicas.

C. pneumoniae

A *C. Pneumoniae* pode ocorrer em qualquer idade, mas é incomum antes dos cinco anos e nos adultos com mais de 40 anos de vida. O pico de ocorrência se situa na adolescência. O quadro inicialmente é semelhante ao de uma IVAS, mas freqüentemente evolui para bronquite. Tosse seca e broncoespasmo são comuns, mesmo em pacientes sem história de bronquite asmática prévia. A radiografia pode ser normal ou evidenciar infiltrado intersticial. Padrão alveolar é menos freqüente. Habitualmente o quadro é pouco grave, mas pode se complicar na presença de outro microrganismo associado. O quadro pode ser recorrente, e, embora não haja impacto do tratamento específico sobre a letalidade demonstrado na literatura, existe evidência de abreviação do período sintomático.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

O diagnóstico etiológico seria extremamente útil no intuito tanto de se diminuir a letalidade como no de se procurar realizar tratamentos com espectro mais estreito. No entanto, a determinação etiológica é difícil, e nenhum exame é plenamente satisfatório. A cultura de secreção traqueal não é considerada satisfatória. Seu valor preditivo positivo não é superior a 25%. A triagem da amostra através de coloração do escarro por Gram pode aumentar este valor para 40 a 50%. Na ausência de outro método, esta cultura pode ser utilizada, com a devida cautela. O aspirado transtraqueal é método invasivo e incômodo, mas pode ser indicado em situações particulares. As técnicas broncoscópicas são caras, não desprovidas de risco, e possuem exatidão melhor que os demais exames, mas ainda assim aquém do padrão ouro. O lavado broncoalveolar tem sido utilizado para diagnóstico etiológico em situações complexas. Ele deve ser indicado em pacientes com doença grave ou não responsiva ao tratamento inicial, em suspeita de obstrução ou com aspecto radiológico fora do usual. Em casos selecionados, a biópsia a céu aberto ou a microtoracotomia devem ser indicados, em especial naqueles sem condição de realização de broncoscopia ou onde a avaliação histopatológica é conveniente, como em pacientes imunodeprimidos, por exemplo.

Alguns exames indiretos foram desenvolvidos para diagnóstico etiológico, em especial dos microrganismos

Tabela 46.4
Exames Utilizados para Diagnóstico Etiológico

Patógeno	*Método*	*Comentários*
S. pneumoniae	ELISA no escarro e urina	Boa especificidade Baixa sensibilidade
M. pneumoniae	Crioaglutininas séricas	Não específico
	Fixação de complemento no soro	75-80% sensibilidade 80-90% especificidade Tempo para conversão
	ELISA no soro	92% sensibilidade 95% especificidade
C. pneumoniae	Imunofluorescência direta em amostras respiratórias	20% sensibilidade 85% especificidade
	Fixação de complemento no soro	Reação cruzada com *C. psitacci* Tempo para conversão
	Microimunofluorescência no soro	70-80% sensibilidade 90-100% especificidade
L. pneumophila	ELISA na urina	Somente sorotipo I 80-90% sensibilidade 90-100% especificidade
	Imunofluorescência direta em amostras respiratórias	25-75% sensibilidade 95-99% especificidade
	Imunofluorescência indireta no soro	75% sensibilidade 95-99% especificidade

Adaptado de Ruiz et al.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

atípicos, que são de difícil recuperação em cultura. Estes métodos, sorologias ou pesquisa de antígenos são caros e possuem exatidão ainda aquém da desejada, mas podem ser indicados em especial nos pacientes mais graves (Tabela 46.4). Exames como a pesquisa de antígenos urinários poderão ser testes não-invasivos de escolha para pacientes cuja determinação etiológica é fundamental, em especial se associados a algum método de isolamento bacteriano e histopatologia.

TRATAMENTO

O tratamento da pneumonia é aparentemente complexo. Isto se deve à diversidade de microrganismos causadores, e a dificuldade de sua identificação se deve às diferentes condições subjacentes. No entanto, é possível estabelecer uma sistematização que contemple a maior parte dos casos, sem necessidade de estabelecimento de protocolos complexos. Para tanto, as pneumonias do adulto serão divididas em dois grupos, aquelas que merecerão tratamento em nível ambulatorial e aquelas que requerem tratamento intra-hospitalar. Estes conceitos são baseados em diversas recomendações e consensos recentemente publicados. Algumas considerações relacionadas referentes a situações específicas serão debatidas, assim como a pneumonia na infância.

Para a determinação do modo de tratamento – ambulatorial ou intra-hospitalar –, o ideal é a aplicação dos critérios de Fine, como será descrito. No entanto, muitas vezes esta aplicação não é factível, e o juízo clínico, associado ou não a outro critério, pode ser empregado.

Cabe ressaltar que é importante a determinação de protocolos de tratamento, tanto em nível hospitalar como em ambulatórios e consultórios. A literatura mostra que a aplicação de conceitos básicos de diagnóstico, classificação de gravidade e tratamento diminui a heterogeneidade de condutas e reduz complicações e óbitos.

Classificação da Gravidade

Muitas vezes a determinação da gravidade da doença é baseada na experiência clínica. Esta determinação é importante, pois nela está implícita a definição de internação hospitalar e, pelo menos parcialmente, a escolha dos antimicrobianos empregados. No caso da pneumonia, diversos autores têm procurado estabelecer critérios objetivos de gravidade que permitam minimizar a chance de erro e facilitar a escolha da melhor opção terapêutica. O escore mais importante é aquele desenvolvido por Fine *et al.*, que se baseia em análise multivariada, tendo como principal evento estudado o óbito. Para esta classificação, o paciente deverá passar por dois questionários distintos (Tabela 46.5).

No primeiro questionário, procura-se definir pacientes com doença moderada, com risco de óbito inferior a 1%. Estes pacientes poderão ser tratados em nível ambulatorial. Se o paciente não apresentar nenhuma resposta "Sim", será classificado como Grupo I de risco. Caso ele tenha no mínimo uma resposta positiva, deverá ser submetido ao segundo questionário, onde as diversas características clínicas e laboratoriais merecerão pontuação. As categorias de risco e as condutas sugeridas para cada subgrupo estão detalhados na Tabela 46.6. Para os pacientes classificados nas categorias III, IV e V é prudente sua admissão e observação clínica. Para alguns destes pacientes, em especial aqueles classificados nas categorias IV e V, o tratamento deverá ser realizado preferencialmente dentro de ambiente hospitalar ou através de cuidados domiciliares mais próximos. Os pacientes classificados na categoria II e alguns da categoria III possuem risco intermediário e deverão ser observados de modo mais rigoroso, mesmo que no nível ambulatorial. É importante lembrar que todo paciente com diagnóstico de pneumonia aguda deve ser revisto num período curto, após sua alta hospitalar, mesmo quando classificado na categoria I. De modo ideal, o retorno ambulatorial deve acontecer de 48 a 72 h após a alta, para verificação clínica da evolução.

O escore de Fine *et al.* não é universalmente aceito. A razão pela sua não aceitação não é de origem técnica, uma vez que estudos de validação mostraram bom valor preditivo. O problema é que, devido à sua complexidade, sua aplicação pode não ser factível, em especial em ambientes de poucos recursos ou com sobrecarga de trabalho. Escores adicionais foram propostos, embora não tenham sido tão estudados como os de Fine *et al*. A título de exemplo, o grupo que elaborou o Consenso Britânico de Diagnóstico e Tratamento das Pneumonias propõe classificação simplificada baseada em freqüência respiratória, estado neurológico, pressão sistólica e função renal.

Tratamento Ambulatorial

Os pacientes que não necessitam de internação representam um grupo bastante heterogêneo e que apresenta morbiletalidade reduzida. Muitos destes pacientes padecem de pneumonia viral e não requerem tratamento específico. Em algumas situações, é possível predizer com alguma segurança a presença de algum agente específico, em especial os microrganismos atípicos. Nestas situações é possível estabelecer terapia estreita, visando ao microrganismo específico, desde que haja acompanhamento rigoroso do paciente. Na maior parte das situações, é considerado difícil o diagnóstico diferencial das diversas etiologias. Em teoria, seria necessário o estabelecimento de cobertura para os microrganismos mais freqüentes, ou seja, o pneumococo, o *H. influenzae* não produtor de β-lactamase e os microrganismos atípicos. No entanto, a literatura não mostra diferenças nos resultados do tratamento quando se realiza cobertura específica para agentes atípicos. Dentre os esquemas disponíveis, a monoterapia com macrolídeos (azitromicina ou eritromicina ou claritromicina) é considerada alternativa aceitável em praticamente todos os consensos. A monoterapia com amoxicilina é recomendada no consenso brasileiro de pneumonias e pelo Centers for Disease Control, nos Estados Unidos, e também pelo consenso britânico. A baixa freqüência de pneumococos resistentes à penicilina dão suporte a esta recomendação no Brasil. As novas quinolonas são drogas de excelente ação, no entanto devem ser reservadas para pacientes com probabilidade de etiologia mais complexa, não sendo necessário seu uso para este subgrupo de pacientes em locais com baixa incidência de pneumococos resistentes à penicilina. As cefalosporinas de primeira geração, ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim e penicilina benza-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 46.5
Classificação de Gravidade

Passo 1 – Classifique os Pacientes em Menor e Maior Risco		
Checklist	*Não*	*Sim*
1. O paciente tem idade ≥ 50 anos	❑	❑
2. O paciente tem história de uma destas doenças:		
Neoplasia (ex. carcinoma basocelular)		
ICC ou IRC		
Cirrose ou hepatite crônica, grave		
Doença cardiovascular	❑	❑
3. O paciente apresenta algum destes achados:		
Alteração da consciência, nova ou agravada		
Temperatura < 35°C ou > 40°C		
Pulso ≥ 125 bpm		
Freqüência respiratória ≥ 30 ipm		
PA sistólica ≤ 90 mmHg	❑	❑
Três respostas não: classe I – tratamento ambulatorial		
No mínimo uma resposta sim: classes II-V – passar para a próxima tabela		

Passo 2 – Conte o Número de Pontos para Aqueles que Obtiveram pelo Menos uma Resposta "Sim"	
Checklist	*Pontos a serem somados*
Dados demográficos	
Idade	
Homem	Número de anos
Mulher	Número de anos -10
Idoso em casa de repouso	10
Doença coexistente	
Neoplasia (exceto carcinoma basocelular)	30
Cirrose ou hepatite crônica, grave	20
Doença cerebrovascular	10
ICC	10
IRC	10
Achados no exame físico	
Alteração da consciência, nova ou agravada	20
Freqüência respiratória ≥ 30 ipm	20
PA sistólica ≤ 90 mmHg	20
Temperatura < 35°C ou > 40°C	15
Pulso ≥ 125 bpm	10
Achados laboratoriais e radiológicos	
pH arterial < 7,35	30
Uréia > 30mg/dL	20
Sódio < 130mEq/L	20
Glicose ≥ 250mg/dL	10
Hematócrito < 30%	10
SaO_2 < 90% ou PaO_2 < 60 mmHg	10
Derrame pleural	10
Classe 2: < 70 pontos	
Classe 3: 71-90 pontos	
Classe 4: 91-130 pontos	
Classe 5: > 130 pontos	

Retirado de Fine et al.

tina, não são considerados satisfatórios para o tratamento da maior parte destes pacientes.

Em dois dos consensos internacionais, este grupo de pacientes é subdividido entre aqueles com maior probabilidade de presença de agentes resistentes e aqueles sem fatores de risco. Os dois principais fatores de risco considerados nesta classificação são a presença de DPOC e o uso prévio de antimicrobianos nos últimos três meses. Na presença destes fatores, existe aumento de incidência de *H. influenzae* produtor de b-lactamase e, provavelmente, pneumococo-resistente. Nesta situação, a monoterapia com amoxicilina não deve ser vista como segura. Um inibidor de b-lactamase (sultamicilina ou amoxicilina-clavulanato) ou cefuroxima são consideradas escolhas seguras, em associação ou não a um macrolídeo. Neste subgrupo de pacientes a monoterapia com as novas quinolonas (levo-

floxacina ou gatifloxacina ou moxifloxacina) também deve ser considerada uma opção satisfatória.

Tratamento Intra-hospitalar

Nos casos que requerem internação para tratamento inicial ou mesmo no tratamento completo, a discriminação entre as prováveis etiologias da pneumonia é ainda mais difícil. Na grande maioria das situações, a opção será pelo tratamento dos principais patógenos. Cinco estudos clínicos respaldam a idéia de que o tratamento dos microrganismos atípicos deve ser realizado desde o início, independente de qualquer manifestação radiológica ou extrapulmonar. A associação de um b-lactâmico (ceftriaxona ou cefuroxima ou um inibidor de b-lactamase) a um macrolídeo é considerada o tratamento padrão.

Este esquema merece duas considerações. Em primeiro lugar, não é consensual a exclusão da penicilina como opção terapêutica. O consenso britânico admite o uso de penicilina em pacientes jovens sem doença subjacente nem uso recente de antimicrobianos, que tenham sido internados para tratamento da infecção. Nesta situação, a probabilidade da presença de um microrganismo produtor de b-lactamase é remota. A maioria dos autores e consensos não corroboram esta possibilidade. Em segundo lugar, a substituição do macrolídeo por uma quinolona é assunto de grande controvérsia. O benefício clínico da associação de um b-lactâmico a uma quinolona ainda não foi estabelecido. Além disso, o uso de quinolonas neste caso poderá, em teoria, promover a seleção de microbiota resistente às cefalosporinas, inclusive os carbapenêmicos. A associação de um b-lactâmico a uma quinolona, portanto, deve sofrer uma investigação sistemática mais rigorosa para ter seu papel clínico melhor definido.

A monoterapia com quinolonas também é segura, embora falte evidência sistemática para sua recomendação a pacientes mais graves, com necessidade de internação em terapia intensiva ou de ventilação mecânica. No entanto, este grupo de medicamentos é particularmente interessante para pacientes com pneumonia não tão grave ou para aqueles cuja internação foi mais motivada pela doença subjacente do que pela infecção, como por exemplo aqueles com insuficiência cardíaca ou DPOC. Neste caso, a grande vantagem no uso das novas quinolonas é a possibilidade de troca da via endovenosa para a via oral com maior facilidade, tornando mais acessível a alta precoce, com seguimento ambulatorial dos pacientes. Alguns estudos sugerem monoterapia com macrolídeos, em especial em pacientes com estado clínico não tão grave. No entanto, esta modalidade terapêutica não é uniformemente aceita.

Para pacientes com pneumonia grave, necessitando de ventilação mecânica ou UTI, não é necessário um esquema diferente do citado. Os microrganismos mais associados à gravidade são o pneumococo e a *Legionella pneumophila*, satisfatoriamente cobertos com o esquema proposto. A adição de rifampicina poderá ser útil em casos de legionelose mais grave. Esquemas mais extensos, com ação sobre *P. aeruginosa* ou sobre outros bacilos Gram-negativos, não são necessários rotineiramente, devido à baixa incidência dessa infecção. No entanto, pacientes que foram hospitalizados recentemente ou aqueles que utilizaram diversos esquemas de antimicrobianos nos meses antecedentes possuem risco aumentado de infecção por estes microrganismos. Embora alguns autores recomendem a substituição da ceftriaxona (ou outro b-lactâmico) pela ceftazidima, esta alternativa deve ser considerada insatisfatória devido à fraca atividade da ceftazidima sobre cocos Gram-positivos. A cefepima deve ser considerada a cefalosporina de eleição nesta situação.

Situações Específicas

Pneumonia Causada por Microrganismos Atípicos

Embora seja difícil a caracterização exata de um agente atípico, em algumas situações será possível presumir com alguma segurança a etiologia. Nestas situações, a monoterapia com um macrolídeo é o esquema de eleição. As quinolonas, inclusive a ciprofloxacina, também possuem boa atividade. Em casos graves de legionelose, a adição de rifampicina é importante opção terapêutica.

Pneumonia Aspirativa

Como já discutido anteriormente, nem sempre os anaeróbios participam da etiologia desta doença. Na maioria dos pacientes, a pneumonia aspirativa deve ser tratada como qualquer outra pneumonia. A cobertura específica deve ser realizada nos seguintes pacientes: naqueles com aspiração maciça de conteúdo fecalóide, naqueles alcoólatras, portadores de doença periodontal ou naqueles com escarro com odor característico. Devido à elevada resistência dos anaeróbios à clindamicina descrita em literatura americana, seu uso tem sido reservado. A droga de escolha é a ampicilina-sulbactam, sendo alternativa a associação de metronidazol a uma cefalosporina de terceira geração. Nestes pacientes, é importante observar a doença subjacente, inclusive neoplasias endobrônquicas, e também a possível evolução para abscesso pulmonar.

Pneumonia na Criança

Com finalidade prática, a pneumonia na criança pode ser dividida em quatro subgrupos:

- *Neonatos até 20 dias de idade*: nesta situação, o estreptococo do grupo B e os Gram-negativos são os agentes mais importantes. Entre os esquemas sugeridos, podem ser citados a associação de ampicilina com um aminoglicosídeo, ou a monoterapia com ampicilina-sulbactam.
- *Três semanas a três meses de idade*: nesta idade, o pneumococo começa a prevalecer, sendo também citado em casos mais graves o *S. aureus*. No entanto, a clamídia, o *P. carinii* e vírus (VRS e parainfluenza) também ocorrem. Penicilina ou ampicilina são as drogas de escolha. Na suspeita de estafilococcia, pode ser prescrita monoterapia com oxacilina. Quando existe dúvida, ampicilina ou uma cefalosporina de segunda ou terceira geração são as drogas de eleição. A adição de um macrolídeo vai depender da suspeita da presença de clamídia.
- *Quatro meses a quatro anos de idade*: o pneumococo e o *H. influenzae* são os principais causadores de infecção, seguidos dos vírus. A ampicilina pode ser prescrita para

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

estes pacientes, ou a amoxicilina para terapêutica oral. Uma dose dobrada de amoxicilina deve ser prescrita na suspeita de sensibilidade intermediária do pneumococo. O uso de ampicilina-sulbactam ou uma cefalosporina de segunda ou terceira geração terão prioridade em crianças não vacinadas para *H. influenzae* tipo B, ou naquelas com infecção de repetição, onde a produção de b-lactamases pelo *H. influenzae* é esperada.

- *Cinco anos a 15 anos de idade*: a etiologia começa a se equivaler à do adulto, crescendo a participação do micoplasma e praticamente desaparecendo o *H. influenzae*. Da mesma forma que no adulto, a monoterapia com macrolídeo é satisfatória. Alternativamente, o uso de amoxicilina também é seguro. Para crianças hospitalizadas, a terapêutica de escolha é um β-lactâmico, podendo-se até mesmo ministrar a ampicilina, associada ou não a um macrolídeo.

Cabe ressaltar que, quando uma cefalosporina de terceira geração é prescrita, não é necessária adição de oxacilina para cobertura anti-estafilocócica. Embora inicialmente se achasse que a potência anti-estafilocócica destas drogas fosse baixa, estudos clínicos posteriores mostraram segurança da ação anti-estafilocócica da ceftriaxona. A ceftazidima não possui ação confiável sobre cocos Gram-positivos.

Tempo de Tratamento e Acompanhamento

Os pacientes em tratamento devem ser seguidos de perto. Após instituição do tratamento inicial, deve ser feita visita de controle após 48 a 72 horas. O mesmo é recomendado para pacientes que são tratados inicialmente no hospital, com continuidade ambulatorial.

Não existe consenso quanto ao tempo de tratamento. Pneumonia causada por micoplasma ou clamídia deve ser tratada por 14 dias, para minimizar o risco de recorrência. Anteriormente recomendava-se para as demais tempo que variava de dez a 21 dias. No entanto, prefere-se hoje a utilização de parâmetros clínicos para a suspensão, como a ausência de febre, melhora substancial da leucocitose e presença de função respiratória próxima ao basal do paciente.

A resolução da pneumonia pode ser lenta. Ao contrário, pode haver piora clínica nos três a quatro primeiros dias de tratamento, razão pela qual o esquema não deve ser habitualmente mudado. Os sintomas, em especial a tosse, podem estender-se por até três meses. Após seis semanas, 54% dos pacientes apresentam ainda pelo menos um sintoma relacionado. A resolução da febre, desde que complicações como o derrame estejam ausente, e o retorno da função respiratória aos seus parâmetros habituais são os indicativos mais importantes de sucesso terapêutico.

A radiografia também é parâmetro pouco útil. Para a maioria dos pacientes, a radiografia de controle deve ser feita seis semanas após o diagnóstico, quando se espera melhora significativa ou resolução na maior parte dos casos. Em casos mais graves, ou com suspeita de complicações ou presença de doenças pulmonares subjacentes, o controle deve ser feito mais precocemente.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of

Tabela 46.6
Resumo das Condutas Sugeridas em Pneumonia no Adulto

	Critérios de Gravidade				
Classe (Fine)	*Pontos*	*Descrição*	*Tratamento*	*Exames Sugeridos*	*Esquema*
1	–	Leve, sem comorbidade	Ambulatorial	Hemograma, Rx de tórax, oximetria pulso. Quando factível: Gram/cultura de secreção.	**Macrolídeo** VO ou amoxicilina.
2	< 70	Leve, com comorbidade	Ambulatorial	Como anterior. Bioquímica e/ou de acordo com doença subjacente. Culturas	**Quinolona respiratória ou Macrolídeo** VO associado ao um β-lactâmico[1].
3	71-90	Moderada, ou paciente de alto risco	Internação curta	Como anterior. Hemoculturas. Culturas e antígenos.	**Macrolídeo** associado ao um β-lactâmico[2] ou quinolona respiratória.
4	91-130	Grave	Internação	Hemograma, Rx, bioquímica, gasometria, culturas.	**Macrolídeo** associado a um β-lactâmico[2] ou quinolona respiratória.
5	> 130	Muito grave	Internação	Como anterior.	**Macrolídeo** associado a um β-lactâmico[3].
(4 e 5)		Risco de *P. aeruginosa*	Internação		**Macrolídeo** associado à cefepima ou à ciprofloxacina.

1. Cefuroxima ou sultamicilina ou amoxicilina-clavulanato
2. Cefuroxima ou ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato
3. Ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31(2):347-82.

2. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Regional System for Vaccines in Latin America. Microb Drug Resist 1997; 3(2):141-6.
3. Brown R. Once-daily ceftriaxone in the treatment of lower respiratory tract infections. Chemotherapy 1991; 37(Suppl 3):11-4.
4. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 Suppl 4:IV1-64.
5. Burgess DS, Lewis JS, 2nd. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2000; 22(7):872-8.
6. Cunha BA. Clinical features of legionnaires' disease. Semin Respir Infect 1998; 13(2):116-27.
7. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20(3):575-87.
8. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clin Microbiol Rev 2002; 15(3):506-26.
9. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336(4):243-50.
10. Frenkel LD. Once-daily administration of ceftriaxone for the treatment of selected serious bacterial infections in children. Pediatrics 1988; 82(3 Pt 2):486-91.
11. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159(21):2562-72.
12. Karlowsky JA, Jones ME, Mayfield DC, Thornsberry C, Sahm DF. Ceftriaxone activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated in US clinical microbiology laboratories from 1996 to 2000: results from The Surveillance Network(R) (TSN(R)) Database-USA. Int J Antimicrob Agents 2002; 19(5):413-26.
13. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20(3):549-62.
14. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000; 31(2):383-421.
15. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. Can Respir J 2000; 7(5):371-82.
16. Mandell LA. Guidelines for community-acquired pneumonia: a tale of 2 countries. Clin Infect Dis 2000; 31(2):422-5.
17. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001; 344(9):665-71.
18. Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. Norasept II Study Investigators. J Crit Care 2000; 15(3):85-90.
19. McCracken GH, Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(9):924-8.
20. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002; 346(6):429-37.
21. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. Am J Med 1999; 107(1A):34S-43S.
22. Mundy LM, Oldach D, Auwaerter PG, et al. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. Hopkins CAP Team. Chest 1998; 113(5):1201-6.
23. Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. Braz J Infect Dis 2001; 5(2):87-97.
24. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(7):1730-54.
25. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(7):1796-802.
26. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2000; 31 Suppl 2:S35-9.
27. Rocha RT, Vital AC, Silva COS, Pereira CAC, Nakatani J. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínics e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. J Pneumol 2000; 26(1):5-14.
28. Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. Clin Infect Dis 2001; 33(2):158-65.
29. Ruiz M, Arosio C, Salman P, Bauer TT, Torres A. Diagnosis of pneumonia and monitoring of infection eradication. Drugs 2000; 60(6):1289-302.
30. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2):397-405.
31. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(3):923-9.
32. Soriano E, Gatell JM, Aguado JM, et al. Ceftriaxone monotherapy for severe bacteremic infections. Spanish Ceftriaxone Study Group. Chemotherapy 1989; 35(Suppl 2):27-32.
33. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159(21):2576-80.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

47 Infecções Oculares

Cristina Mucioli
Rubens Belfort

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas oculares podem acometer a superfície ocular (ceratites e conjuntivites), os anexos oculares (blefarites, celulites, hordéolos, dacrioadenites, dacriocistite etc.) e os segmentos anterior e posterior oculares. Podem ou não estar associadas a doenças sistêmicas, e o acometimento pode ser exógeno, endógeno ou por contigüidade.

As infecções intra-oculares são chamadas genericamente de uveítes (divididas em anteriores, posteriores, difusas e intermediárias), possuem várias etiologias e compreendem também as retinites, as neurites e as esclerites.

UVEÍTE

Uveíte é o termo usado para definir a inflamação da íris, da coróide e do corpo ciliar, acompanhada ou não do envolvimento do nervo óptico, da esclera, da córnea e da retina. Portanto, a uveíte é uma importante causa de cegueira em muitos países.

Quase todas as formas de uveítes que acometem adultos podem também comprometer crianças. Os clínicos e pediatras devem ter em mente as principais síndromes clínicas que estão associadas a algum tipo de uveíte, pois o correto diagnóstico e o tratamento específico e precoce serão de grande importância para evitar as complicações graves relacionadas a elas.

O diagnóstico das uveítes é feito com base na história clínica e nos achados oculares. Várias doenças infecciosas sistêmicas são capazes de causar manifestações oculares, como também o são muitas doenças sistêmicas não-infecciosas (como as reumáticas), e muitas vezes o olho é acometido sem haver sinal de doença infecciosa extra-ocular. Portanto, a avaliação sistêmica e laboratorial é importante para a confirmação diagnóstica.

TUBERCULOSE

No passado considerada a causa mais comum de uveíte, a tuberculose ocular é raramente encontrada entre as populações americana e brasileira atualmente, apesar do aumento da incidência de doença pulmonar e extrapulmonar.

Varia de acordo com a região, e aumenta em certas populações de risco, como profissionais da área da saúde, imigrantes recém-chegados de áreas endêmicas e pacientes imunodeprimidos.

A infecção primária pulmonar ou intestinal e a reação de hipersensibilidade estão implicadas na patogênese da uveíte.

O achado ocular pode ser o único sinal clínico da tuberculose, e qualquer tecido ocular pode estar comprometido. As formas oculares mais comuns são a ceratoconjuntivite flictenular e a ceratite intersticial – ambas apenas de hipersensibilidade. Uveíte e esclerite são freqüentes, com necrose caseosa apresentando no olho as conseqüências da infecção extra-ocular.

A ceratoconjuntivite flictenular decorre da reação de hipersensibilidade do epitélio da conjuntiva ou córnea à tuberculoproteína. É um exemplo de imunidade celular pura. A flictênula caracteriza-se por uma elevação rósea, geralmente localizada no limbo corneano, circundada por área hiperêmica, que sofre ulceração e desaparece em dez a 14 dias, podendo deixar cicatriz.

A ceratite intersticial também é uma reação alérgica à tuberculoproteína, freqüentemente unilateral e com vascularização localizada.

A uveíte e a esclerite podem ser conseqüência do processo inflamatório granulomatoso intra-ocular ou apenas de reação de hipersensibilidade.

A inflamação da esclera pode ser superficial (episclerite) ou profunda (esclerite) (Fig. 47.1).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A uveíte é a forma ocular mais importante e caracteriza-se por ser crônica e granulomatosa, podendo ser anterior, posterior ou difusa.

A tuberculose retiniana geralmente é secundária a acometimento de coróide (Fig. 47.2). Periflebites são manifestações comuns, e pode haver também retinite exsudativa com dilatação venosa, hemorragias e exsudatos brancos ou amarelados superficiais.

A neurite óptica pode ocorrer e ser secundária à toxicidade do Etambutol.

O diagnóstico de doença ocular deve ser considerado em pacientes com inflamação ocular crônica. O exame de PPD positivo (forte reator) ou a soroconversão documentada podem ser úteis para o diagnóstico, mas a grande maioria dos pacientes com PPD positivo tem doença ocular clinicamente inativa; daqueles com doença pulmonar ativa, a maioria não tem doença ocular. Muitos pacientes diagnosticados como tuberculose ocular não têm doença pulmonar ativa e têm Rx de tórax normal. O diagnóstico é baseado no PPD positivo e no quadro clínico.

Uma vez diagnosticada a doença ocular ativa, deve ser instituído tratamento específico com múltiplas drogas (isoniazida, rifampicina e etambutol) para diminuir o risco de resistência, bem como os efeitos colaterais. Corticoesteróides são geralmente associados.

Nos pacientes com HIV/AIDS, as manifestações oculares causadas pelo *Micobacterium tuberculosis* podem se apresentar de maneira pleomórfica, sendo a forma mais comum a coroidite multifocal bilateral com ou sem retinite necrosante e vitreíte. Periflebite retiniana, embora pouco freqüente, também pode ocorrer. O diagnóstico é presuntivo, e o diagnóstico definitivo é feito com o isolamento do microrganismo a partir de fluidos oculares, que pode ser feito pelo exame anatomopatológico ou pela técnica do PCR.

Sífilis

Apesar de a incidência da sífilis estar aumentando em função do aumento do número de casos de doenças sexualmente transmissíveis e da AIDS, não se observa aumento do número de casos de infecções oculares associadas à sífilis.

A sífilis congênita e a adquirida podem afetar indivíduos em qualquer grupo socioeconômico, e o retardo no diagnóstico pode levar a perda visual permanente. Qualquer parte do olho pode ser acometida.

A sífilis primária raramente acomete a pálpebra, mas o acometimento ocular é geralmente na forma secundária ou terciária, inclusive com neurossífilis.

A ceratouveíte ou ceratite aguda intersticial ocorre na sífilis congênita entre os cinco e 25 anos. É bilateral na doença congênita, e acredita-se que seja resposta alérgica ao *Treponema pallidum* na córnea. Os sintomas mais comuns são dor intensa e fotofobia. Os sinais incluem opacificação difusa da córnea com redução da visão. Os vasos sangüíneos invadem a córnea e migram em direção ao centro, e após vários meses de evolução a inflamação regride e a córnea mantém-se parcialmente opacificada. Nos estágios tardios, os vasos tornam-se profundos, não-perfundidos (vasos fantasmas) e opacificados. A íris torna-se difícil de observar devido à opacidade corneana, e o glaucoma também pode se desenvolver.

Na sífilis congênita, as lesões retinianas típicas com aspecto de "sal e pimenta" são bilaterais, não são progressivas e podem estar associadas à visão normal. A degeneração secundária bilateral do epitélio pigmentário com estreitamento dos vasos da coróide e retina e palidez do disco óptico pode imitar a retinose pigmentária.

O envolvimento ocular na sífilis secundária pode apresentar dor, olho vermelho, fotofobia ou borramento visual e moscas volantes. Coroidite focal ou multifocal pode ser vista durante estas fases. Pode haver exsudatos ao redor da papila e ao longo das arteríolas na sífilis secundária, bem como arterite e periarterite. Nos estágios tardios da sífilis secundária estão presentes extensa gliose, atrofia e proliferação pigmentar, neurorretinite, papilite e vasculite (Fig. 47.3).

A queixa ocular é de borramento visual. As lesões do pólo posterior podem desenvolver-se nos estágios secundários da doença, mas a presença de coriorretinite geralmente indica envolvimento do líquor ou neurossífilis. As lesões são geralmente bilaterais, e os sinais envolvem a coróide e incluem opacidade vítrea, hemorragias retinianas em "chama de vela" e coroidite atrófica. Também podem ocorrer neurorretinite difusa com papilite e vasculite.

Uma vez diagnosticada a coriorretinite sifilítica, a terapia sistêmica deve ser iniciada. Pacientes com uveíte por sífilis devem ser sempre pesquisados para neurossífilis, e todos os pacientes com sífilis ocular devem realizar o líquor.

Nos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS, a uveíte posterior causada pelo *Treponema pallidum* é inespecífica, geralmente com lesões placóides branco-amareladas, tipo coriorretinite, mais freqüentemente localizadas próximo às arcadas vasculares, podendo causar danos ao epitélio pigmentário retiniano e atrofia óptica. Está freqüentemente associada à papilite e à periflebite, e é mais comum na sífilis secundária. O diagnóstico baseia-se no aspecto clínico da lesão e na presença de sorologia positiva (FTA-ABS, MHA-TP e VDRL). Em pacientes HIV-positivos, a resposta sorológica pode estar alterada, dando títulos não-reativos. O FTA-ABS deve ser sempre realizado em casos suspeitos, e líquor deve ser realizado para excluir a neurossífilis.

O tratamento é orientado pelo VDRL e é feito com penicilina benzatina, 7.200.000 UI divididas em três doses, uma a cada semana. Em caso de alergia à penicilina, utiliza-se doxacilina 100 mg a cada 12 horas por dez dias.

Para quadros de neurossífilis associados a doença ocular, o tratamento é feito com penicilina G aquosa via endovenosa por no mínimo dez dias e seguida por penicilina benzatina semanalmente, por três semanas. Nesses casos, a sorologia deve ser repetida a cada três semanas após tratamento, devido à possibilidade de recidiva.

Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma doença causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida aos humanos através

da picada, e cujo vetor mais conhecido é o carrapato. Reservatórios animais da *Borrelia burgdorferi* incluem roedores, aves, gatos e cachorros.

As manifestações clínicas da doença de Lyme são divididas em três estágios:

Primeiro estágio: ocorre durante o primeiro mês após a infecção e é caracterizado pelos sintomas cutâneos, oculares e constitucionais. Eritema crônico migrans, lesões eritematosas anulares sobrelevadas com centro livre no local da picada. Conjuntivite folicular, cefaléia, rigidez de nuca, mialgia, artralgia e febre.

Segundo estágio: ocorre de um a quatro meses após a infecção e pode manifestar-se por alterações neurológicas e doenças musculoesqueléticas (artrites, tendinites, problemas articulares), bem como envolvimento cardíaco (8% dos casos) e ocular (20% dos casos) (ceratite e neurite óptica). A doença neurológica pode afetar até 40% dos pacientes (paralisia de Bell, encefalite ou meningite).

Terceiro estágio: ocorre após cinco meses de infecção e é caracterizado por alterações cutâneas, uveítes, ceratites, meningite crônica, artrite crônica e doença respiratória do adulto.

O envolvimento ocular na doença de Lyme ocorre durante todos os estágios. A conjuntivite folicular ocorre precocemente e é semelhante à encontrada em outras conjuntivites foliculares. As manifestações oculares mais importantes são ceratites e uveítes.

O diagnóstico laboratorial é positivo em apenas 40 a 60% dos casos. A titulação de anticorpos imunofluorescentes, ELISA (IgM e IgG), deve ser solicitada; entretanto, pode estar negativa no primeiro estágio da doença.

Devido aos casos de doença recalcitrante do SNC nos casos de Lyme, tem-se introduzido antibioticoterapia nos casos suspeitos (tetraciclina, eritromicina ou penicilina). A duração do tratamento depende da resposta clínica. Os quadros oculares são tratados com antibióticos sistêmicos e corticóides sistêmicos e locais

Leptospirose

A leptospirose é transmitida por uma espiroqueta encontrada em águas de esgotos e na urina de ratos. A incidência da doença aumenta após inundações. Manifestações oculares incluem uveíte anterior e posterior. É uma rara causa de uveíte, sendo tratada com corticóide além do tratamento específico.

Oncocercose e Mansonelose

A oncocercose é uma importante causa de cegueira no mundo, sendo endêmica na África, América Central e América do Sul. No Brasil, a oncocercose é vista só na fronteira com a Venezuela, entre os índios Yanomâmi, onde causa ceratoconjuntivite, uveíte anterior e baixa visual em cerca de 2% dos afetados.

Causado pelo hospedeiro do *Onchocerca volvulus*, cujo vetor é uma mosca (*Simulium genus*). A larva desenvolve-se em forma de nódulos subcutâneos que liberam milhões de microfilárias com afinidade pela pele e olhos. Quando morta, inicia-se a resposta inflamatória local.

Os sinais oculares da oncocercose são comuns no segmento anterior, podendo ser encontradas microfilárias nadando no humor aquoso na câmara anterior. Na córnea, quando mortas, causam opacidades inflamatórias puntatas estromais que diminuem com o tempo. A uveíte leve é comum, mas uveítes anteriores severas podem levar à formação de sinéquias, glaucoma secundário e catarata. Alterações coriorretinianas são comuns e variam em severidade. Rotura precoce do epitélio pigmentário retiniano é típica, com dispersão pigmentária e áreas de atrofia focais. Tardiamente pode ser encontrada atrofia coriorretiniana severa, predominantemente no pólo posterior.

O diagnóstico clínico é feito com base no aspecto das lesões e na história de exposição em áreas endêmicas. O diagnóstico é confirmado pelo achado das microfilárias na biópsia da pele ou do olho. O Ivermectin é utilizado como tratamento de escolha. Nódulos de pele podem ser retirados cirurgicamente.

A mansonelose, doença causada pela M. ozardi, pode ser causa de opacidades numulares de córnea, com ceratites, conforme descrito no alto rio Purus, próximo da fronteira do Amazonas com o Acre.

Meningococcia

A infecção ocular por *Neisseria meningitidis* pode ocorrer durante meningite, antes de meningite ou sem ela. A infecção dissemina-se através da inalação, freqüentemente após exposição a portadores assintomáticos. A apresentação mais comum é de início rápido, com febre, letargia e *rash* cutâneo. As formas mais freqüentes de apresentação ocular são a conjuntivite e a ceratite. Endoftalmite unilateral ou bilateral e rapidamente fulminante pode estar presente, com precipitados ceráticos, hipópio e reação vítrea densa.

O diagnóstico depende do isolamento do organismo no sangue ou no líquor. Penicilina endovenosa é a droga de escolha, e cloranfenicol é a outra opção eficaz para o tratamento da endoftalmite por meningococo.

Toxoplasmose

A toxoplasmose ocular é conhecida como a causa mais comum de uveítes posteriores em todo o mundo. No Brasil é, sem dúvida, a causa mais freqüente e importante de uveíte. Devido à severidade das lesões oculares e à alta morbidade, a doença deve ser reconhecida e tratada o mais rápido possível. Em geral, o segmento anterior não é afetado no início da doença, e o paciente pode apresentar olho calmo. Outras vezes, uma inflamação granulomatosa com aumento da pressão intra-ocular é a forma de apresentação, especialmente na doença recorrente.

Ao exame de fundo de olho observa-se uma lesão branco-amarelada, freqüentemente no pólo posterior ou próxima à cicatriz coriorretiniana antiga. Quando próximas ao nervo óptico podem ser confundidas com papilite. Os vasos retinianos podem apresentar perivasculite, e geralmente estão presentes opacidades vítreas.

A lesão característica de toxoplasmose ocular é a retinite necrosante, granulomatosa, focal e exsudativa. As camadas anteriores da retina são o sítio preferencial de proliferação do organismo causal, o *Toxoplasma gondii*.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é feito pela clínica (lesão típica no exame de fundo de olho – retinocoroidite focal necrosante) (Fig. 47.4; Fig. 47.5), pela sorologia positiva para *T. gondi* e pela exclusão de outras causas de lesões necrosantes (principalmente sífilis, citomegalovírus e fungos). A sorologia desses pacientes pode ser extremamente baixa, e qualquer título é significativo se o paciente tem lesão compatível com toxoplasmose.

Como regra, a mãe infectada no passado tem anticorpo protetor e está protegida do risco da transmissão ao feto, mas há exceções, e a literatura mostra transmissão fetal grave com toxoplasmose congênita ocular e do SNC 20 anos após o diagnóstico da toxoplasmose na futura gestante.

A toxoplasmose ocular na forma adquirida acomete de 10 a 20% da população e pode ser mais fulminante que os casos congênitos; mas geralmente é frustra nas crises iniciais, e o diagnóstico não é feito até surgirem as crises de recidivas, às vezes muitos anos após. O teste sorológico negativo para toxoplasmose deve nos alertar quanto a outro diagnóstico.

A toxoplasmose ocular também é freqüente em transplantados (mais freqüente no Brasil que nos Etados Unidos e na Europa), e o diagnóstico diferencial deve ser considerado ao lado da CMV e outras infecções nestes pacientes.

Pequenas lesões na retina periférica, não associadas com baixa visual importante ou vitreíte, não requerem tratamento; essas lesões tendem à cicatrização espontânea em três semanas a seis meses. Para os outros casos, o tratamento recomendado consiste em sulfadiazina 1 g, quatro vezes ao dia, e pirimetamina (ataque de 150 mg por dia durante quatro dias, seguido de 25 mg/d) durante seis semanas. Também, estudo prospectivo realizado em Erechim (Rio Grande do Sul) mostrou que o Bactrim F em dose de 1 cp 3×/semana diminui significativamente as recidivas de toxoplasmose ocular. Em alguns casos, utiliza-se a associação de sulfametoxazol e trimetoprim (Bactrim F) devido ao menor preço e facilidade em sua administração. Ácido folínico 5 mg previne a leucopenia e a trombocitopenia que podem ocorrer com o uso da pirimetamina. A contagem de plaquetas e de leucócitos deve ser feita semanalmente. Clindamicina 300 mg quatro vezes ao dia pode ser útil no tratamento de lesões agudas isoladamente ou em associação com pirimetamina, em casos de alergia a sulfa.

Corticóides usados com cautela e concomitantemente a medicação específica estão indicados para casos de lesões da mácula, do nervo óptico, das grandes arcadas e na vitreíte severa. Injeções perioculares de corticóides devem ser evitadas, pois podem causar proliferação incontrolável do parasita.

A toxoplasmose ocular pode ocorrer em estados de imunossupressão, como doença de Hodgkin, doença linfoproliferativa, uso prolongado de terapia imunossupressora e em pacientes HIV-positivos. O envolvimento ocular desta doença pode ser a manifestação inicial da AIDS e é altamente indicativo de infecção coadjuvante do SNC, embora o contrário pareça ser falso, ou seja, a maioria dos pacientes com complicações neurológicas pela toxoplasmose não apresenta lesões oculares.

As alterações oculares da toxoplasmose nos pacientes HIV-positivos são mais severas e raramente associadas com cicatrizes retinocoroidianas preexistentes. Clinicamente apresentam-se de forma diferente da observada em imunocompetentes, com lesões retinocoroidianas extensas, múltiplas e bilaterais em cerca de 30 a 50% dos casos, com áreas difusas de necrose retiniana envolvendo o pólo posterior e regiões peripapilares; contudo, podem também ficar restritas à periferia, ao modo da necrose aguda de retina. A extensão das lesões deve-se à provável inabilidade do hospedeiro em conter a proliferação dos microrganismos devido à sua depressão imunológica. A hemorragia retiniana, quando presente, é mínima, e as reações das câmaras anterior e vítrea são comuns e geralmente brandas ou moderadas, podendo inclusive apresentar-se como uveíte anterior hipertensiva sem acometimento do pólo posterior. O descolamento de retina regmatogênico é uma complicação tardia que pode ocorrer após a resolução da inflamação aguda.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras retinites necrosantes em pacientes com AIDS, sendo as principais a tuberculose (TB) ocular, a retinite por citomegalovírus (CMV), a necrose aguda de retina (ARN), a necrose progressiva da retina externa (PORN) e a sífilis ocular.

Síndrome da Histoplasmose Ocular Presumida

A síndrome da histoplasmose ocular presumida é freqüentemente diagnosticada em áreas endêmicas, como os vales de Ohio-Mississippi, nos Estados Unidos, e muito rara no Brasil. O diagnóstico da doença ocular baseia-se no quadro clínico, caracterizado pela presença dos "*histo-spots*" disseminados, alterações atróficas típicas peripapilares e maculopatia caracterizada por um anel de pigmento com descolamento da retina sensorial adjacente, freqüentemente com hemorragia.

Os "*histo-spots*" aparentemente surgem primeiro na adolescência, mas a maculopatia não ocorre antes da segunda década. Tipicamente, inicia-se no local de uma cicatriz prévia, na área discomacular.

Classicamente, nos estágios precoces da doença, corticóides podem ser úteis. Uma vez suspeitada ou desenvolvida a maculopatia, a membrana neovascular macular costuma estar presente, e impõe-se propedêutica especializada macular com angiofluoresceinografia e eventualmente indocianinografia e OCT (tomografia de coerência óptica) para diagnóstico da membrana e tratamento com fotocoagulação. A remoção cirúrgica da membrana pode melhorar a visão de alguns pacientes.

Sem tratamento, 59% dos pacientes com maculopatia ficam com acuidade visual final muito deteriorada (< 20/200). Se há "*histo-spots*" na área macular, o paciente tem 25% de chance de desenvolver maculopatia dentro de três anos.

Nos pacientes com HIV/AIDS, a doença ocular pode incluir retinite, neurite óptica e uveíte. As lesões retinianas são múltiplas, branco-amareladas, intra-retinianas e com infiltrados sub-retinianos de bordas distintas. A coroidite caracteriza-se por lesões circulares, despigmentadas, atróficas e com tamanho que varia de 0,2 a 0,7 diâmetros papilares, sem comprometimento vítreo. O envolvimento macular hemorrágico e modificações pigmentares peripa-

pilares são freqüentes. A doença ocular é muito rara no Brasil, mesmo em pacientes com AIDS.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Toxocaríase e DUSN

Apesar de rara, a toxocaríase ocular é causa de doença ocular unilateral em crianças e adultos jovens. O *Toxocara canis*, parasita intestinal canino comum, é encontrado em mais de 50% dos cães saudáveis e pode contaminar o homem através da ingestão de seus ovos, que produzem larvas no intestino humano, invadem a parede intestinal, penetram nos vasos sangüíneos e linfáticos e atingem o fígado, os pulmões e pode disseminar-se para vários órgãos, incluindo o olho, onde em geral a doença é unilateral.

A toxocaríase causa três síndromes oculares reconhecidas que são:

1. *Endoftalmite:* olho vermelho e inflamado, uveíte crônica unilateral, vítreo turvo, membrana ciclítica; afeta pricipalmente crianças de dois a nove anos ou adolescentes;
2. *Granuloma localizado:* presente na mácula e na região peripapilar; lesão solitária, branca e elevada de um a dois diâmetros de disco; mínima reação inflamatória; idade de seis a 14 anos;
3. *Granuloma periférico:* massa periférica com trave vítrea densa que pode estar ligada ao disco óptico; raramente bilateral; idade de seis a 40 anos.

Outras lesões podem incluir iridociclite, abscesso vítreo localizado e hipópio. O olho pode ser assintomático ou apresentar fotobia e hiperemia leve. Estrabismo devido à baixa de visão no olho afetado pode ser a queixa inicial.

O teste de ELISA para toxocara é útil para identificar pacientes com essa doença. A presença de qualquer título de anticorpo pode ser significativa. Os títulos de anticorpos nos fluidos intra-oculares de pacientes com toxocaríase é maior que os encontrados no soro.

Os casos de endoftalmite crônica podem resultar em perda da visão e conseqüente enucleação. A localização do granuloma é determinante do déficit visual. Granulomas periféricos usualmente causam heterotropia da mácula e alguma perda de visão central, mas o globo se mantém intacto. Corticóides tanto sistêmicos quanto perioculares podem ser usados na fase inflamatória ativa da doença. O tiabendazol, útil para a doença sistêmica, não é eficaz no tratamento da doença ocular e raramente é usado. A vitrectomia pode reduzir a tração vítrea e clarear os meios.

A neurorretinite unilateral subaguda difusa (DUSN) é doença ocular caracterizada pela presença de um nematódeo móvel no espaço sub-retiniano associada a lesões retinianas profundas difusas e recorrentes, com vitreíte moderada e perda progressiva significativa da visão central. Durante a evolução ocorrem palidez de papila, estreitamento vascular e mobilização do epitélio pigmentado. O eletrorretinograma e principalmente o eletrooculograma mostram-se significativamente alterados. A terapia com anti-helmínticos não é eficaz. O tratamento preconizado é a fotocoagulação com laser seguida de terapia com corticóide.

A infecção é importante no Brasil pela freqüência e gravidade, um vez que não há terapia eficaz.

Raramente a larva é identificada na retina e pode ser destruída pela fotocoagulação. Geralmente exames repetidos não conseguem identificar o agente causador, e se observa através de meses a anos a visão ir piorando, geralmente com componentes inflamatórios mínimos. Acredita-se na possibilidade de toxinas da larva causarem as alterações retinianas e a perda visual.

Cisticercose

É causa de inflamação ocular em países sem condições sanitárias adequadas e já foi muito comum no Brasil. *Cysticercus cellulosae*, a larva da *Taenia solium*, é a forma mais freqüente de acometimento ocular. Os ovos da *Taenia solium* amadurecem e as larvas penetram a mucosa intestinal, atingindo o olho por via hematogênica.

O diagnóstico é feito pela observação do cisticerco dentro do olho. O teste de ELISA pode ser útil.

A larva sub-retiniana em tamanho de até dois a três diâmetros papilares pode ser destruída por fotocoagulação, mas sua morte pode produzir reação inflamatória intensa, requerendo corticóide. A remoção cirúrgica da larva no vítreo é realizada através de vitrectomia.

Candidíase (*Candida albicans*)

Apesar de rara, a doença inflamatória ocular por *Candida albicans* tem aumentado consideravelmente devido ao uso de terapia imunossupressora, de alimentação parenteral e de drogas endovenosas. Estes pacientes, bem como os diabéticos, têm risco maior e, após quadros infecciosos relativamente benignos, como infecção urinária, podem desenvolver cegueira bilateral por endoftalmite séptica.

Sintomas de candidíase ocular incluem baixa de visão ou moscas volantes, dependendo da localização das lesões. Simulando retinite por toxoplasmose, as lesões de pólo posterior têm coloração branco-amarelada com bordas elevadas, variando em tamanho desde pequenos exsudatos algodonosos até lesões de vários diâmetros de disco. As lesões originam-se na retina e resultam em exsudação para o vítreo.

O diagnóstico de candidíase ocular pode ser feito através de culturas positivas no sangue ou de material intra-ocular. Também pacientes em uso de nutrição parenteral, cateteres intravenosos, antibioticoterapia prolongada e com monilíase que se apresentam com retinocoroidite exsudativa devem ser investigados.

O tratamento da candidíase ocular inclui a administração de antifúngicos como anfotericina B e cetoconazol via endovenosa, periocular e intra-ocular. Flucitosina, fluconazol e rifampicina, em adição à anfotericina EV, podem ser administrados por via oral. Antifúngicos intravítreos e vitrectomia devem ser considerados, e o paciente imediatamente avaliado para possível cirurgia precoce.

Nos pacientes com HIV/AIDS, a *Candida sp*. pode causar coroidite, porém sua forma de apresentação mais comum é a de endoftalmite, que se caracteriza pela presença de focos esbranquiçados de necrose exsudativa retiniana localizados no feixe papilo-macular, com vitreíte intensa

que às vezes impede a observação das estruturas do segmento posterior ocular.

Geralmente ocorre via disseminação hematogênica em imunodeprimidos, em pacientes que fazem uso de cateteres por período prolongado e em usuários de drogas endovenosas.

O diagnóstico é feito com base em dados clínicos e no aspecto da lesão, e a confirmação diagnóstica é feita através da análise do vítreo, que geralmente é coletado durante a vitrectomia.

O tratamento é cirúrgico, e deve ser realizada vitrectomia posterior com injeções intravítreas de anfotericina B associada ao uso endovenoso de anfotericina B e fluconazol.

Herpes

Inflamação uveal anterior pode acompanhar a ceratite pelo herpes simples ou herpes-zoster. Uveíte posterior (necrose de retina) também pode ocorrer, mas é muito mais rara.

A ceratouveíte herpética pode ser causada tanto pelo vírus herpes simples quanto pelo vírus varicela-zoster, que é o mais freqüente. Os pacientes com AIDS não apresentam risco aumentado para desenvolvimento da ceratouveíte herpética, porém, quando presente, ela pode ser mais grave, de difícil tratamento, e evoluir para retinite herpética necrosante, mesmo em vigência do tratamento antiviral específico.

A sintomatologia depende da gravidade da lesão, mas geralmente os pacientes referem hiperemia, dor, sensação de corpo estranho, fotofobia e visão borrada.

Pode haver hiperemia leve a intensa, alteração epitelial corneana, precipitados ceráticos, granulomatosos ou não, geralmente localizados na região posterior à lesão corneana, reação inflamatória de câmara anterior, que pode ser leve ou intensa, e atrofia setorial iriana, tipo sacabocados ou roído de traça, que é sinal freqüente e bastante característico das ceratouveítes herpéticas (Fig. 47.6). A pressão intra-ocular geralmente está aumentada nas fases iniciais e o fundo de olho é normal.

O diagnóstico é feito com base no aspecto clínico da lesão e após a exclusão de outros diagnósticos diferenciais.

O tratamento é realizado com antiviral específico (aciclovir) sistêmico, associado a tratamento tópico com colírios midriáticos e antiinflamatórios (corticosteróides).

O paciente não-aidético costuma responder bem ao antiviral tópico e por via oral, associado ao corticóide, mas 20% apresentam recidivas.

No paciente com AIDS, o tratamento é difícil e geralmente feito com aciclovir via oral, em altas doses, ou aciclovir EV (10 mg/kg, a cada oito horas) seguido por manutenção com aciclovir oral (800 mg, 2 ×/d). Às vezes, a administração endovenosa é necessária. O fanciclovir (500 mg, 3 ×/d), que apresenta a mesma capacidade antiviral do aciclovir, pode ser usado como segunda opção.

Para pacientes que não respondem ao tratamento com aciclovir ou fanciclovir, pode ser usado Foscarnet EV.

O prognóstico nesses pacientes está diretamente relacionado ao *status* imunológico, em particular à imunidade celular mediada. O prognóstico a longo prazo depende do dano causado durante a fase aguda.

A necrose aguda de retina (ARN) é infecção retiniana rara que pode afetar pacientes de qualquer idade e sadios ou debilitados. A inflamação do segmento anterior pode variar de mínima a severa, e vitreíte com células vítreas em grande quantidade é achado comum. A necrose de retina apresenta-se como áreas brancas de retina, com hemorragias difusas com acometimento circunferencial da periferia retiniana; o pólo posterior tende a ser poupado nas fases iniciais, e o descolamento de retina sem tratamento ocorre em aproximadamente 70% dos casos (Fig. 47.7). O quadro é inicialmente unilateral, mas pode haver acometimento no outro olho em algumas semanas até 20 anos após.

O diagnóstico é feito pelas características clínicas das lesões.

As retinites herpéticas representam a terceira causa mais comum de manifestação ocular em pacientes infectados pelo HIV no Brasil (respectivamente CMV, toxo e herpes), afetando cerca de 5% desses pacientes, e a segunda nos Estados Unidos.

No segmento ocular posterior, tanto o vírus herpes simples quanto o varicela-zoster podem causar dois quadros clínicos distintos, conhecidos como necrose aguda de retina (ARN) e necrose progressiva da retina externa (PORN).

Pacientes com AIDS e ARN geralmente referem sintomatologia que varia de branda a moderada e incluem visão borrada, moscas volantes, e raramente diminuição da visão periférica, dor periorbital e ocular, fotofobia, sensação de corpo estranho e hiperemia conjuntival. Os achados biomicroscópicos mais comuns incluem presença de precipitados ceráticos granulomatosos, células e *flare* na câmara anterior, bem como aumento da pressão intra-ocular e de células vítreas.

As lesões iniciais de retinite são redondas ou ovais, branco-amareladas e localizadas no epitélio pigmentário retiniano ou na retina profunda na porção pós-equatorial. A retinite pode ficar limitada a menos de um quadrante de envolvimento ou comprometer vários quadrantes e tornar-se confluente na periferia. A vitreíte aumenta com a progressão da doença, chegando a limitar a observação do fundo de olho (Fig. 47.8). Descolamento exsudativo de retina pode estar presente na periferia inferior da retina.

Aciclovir endovenoso (10 mg/kg a cada oito horas) por um período de dez a 14 dias é o tratamento de escolha recomendado para pacientes com HIV e ARN. A terapêutica parenteral inicial deve ser realizada prontamente após o diagnóstico e é geralmente seguida por terapêutica de manutenção oral (800 mg, cinco vezes por dia) por um período de aproximadamente três meses.

O tratamento do descolamento de retina continua difícil nesses casos. Embora os avanços técnicos tenham melhorado muito a taxa de sucesso da adesão da retina, os resultados visuais ainda são pobres e alguns especialistas realizam a vitrectomia via *pars* plana e endofotocoagulação a laser precocemente, para prevenir o descolamento. Assim, é imperativo o acompanhamento pelo oftalmologista.

A síndrome da necrose progressiva da retina externa (PORN) é uma forma distinta de retinite herpética necrosante e observada praticamente só em pacientes com AIDS.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os pacientes em geral queixam-se de desconforto visual sem dor ocular ou constrição periférica do campo visual.

Reação inflamatória variando de branda a moderada pode estar presente tanto no segmento anterior quanto no vítreo, porém é pouco freqüente, ocorrendo geralmente em estágios mais tardios da doença. Vasculite retiniana é observada em fases mais tardias e está geralmente localizada em áreas adjacentes às áreas de necrose retiniana.

A principal característica clínica desses pacientes é a presença de várias áreas de opacificação retiniana discreta nas camadas profundas da retina e que inicialmente podem se localizar na mácula (Fig. 47.9).

O curso da doença retiniana é caracterizado pela progressão rápida e pela confluência das lesões, resultando em grandes áreas branco-amareladas de necrose retiniana, que com a resolução da atividade da doença se transformam em cicatrizes brancas, atróficas, com numerosos buracos retinianos periféricos.

O prognóstico visual é pobre, com cerca de 75% dos pacientes evoluindo para cegueira bilateral no período de um mês após o início do quadro ocular.

O tratamento é feito com aciclovir EV em altas doses.

Sorivudine, uma nova medicação antiviral com atividade contra o vírus varicela- zoster, pode representar uma forma alternativa e eficaz de tratamento.

A associação de injeções intravítreas de antivirais (foscarnet ou ganciclovir) ao tratamento sistêmico pode ser usado para tentar prevenir complicações bem como progressão da retinite.

Combinação de tratamento sistêmico, injeções intravítreas e vitrectomia posterior via pars plana pode estar indicado para o tratamento dos casos mais graves.

Nos pacientes que desenvolvem descolamento de retina utilizamos a mesma técnica cirúrgica que para os pacientes com ARN.

Retinite por Citomegalovírus

Praticamente inexistente, exceto na AIDS e nos transplantados, a retinite por citomegalovírus, considerada manifestação tardia da AIDS, por se desenvolver em pacientes com imunodeficiência severa, é um indicador de doença de acordo com os critérios do CDC para o diagnóstico de AIDS.

Antes de 1982, era muito rara e geralmente ocorria após tratamento quimioterápico, como conseqüência da depressão imunológica. Com o advento da pandemia da AIDS, tornou-se uma das mais importantes causas de retinite infecciosa em todo o mundo.

A retinite pelo CMV é considerada a infecção ocular mais comum em pacientes com AIDS e a principal causa de cegueira, responsável por cerca de 30% a 50% dela, em diferentes países, inclusive no Brasil, no período pré HAART.

O único fator de risco claramente associado ao desenvolvimento da retinite por CMV em pacientes infectados pelo HIV é o baixo número de linfócitos T CD4. A retinite costuma aparecer quase sempre em níveis abaixo de 100 células/mm^3, e o risco é maior quando o valor é inferior a 50 células/mm^3.

O diagnóstico da retinite pelo CMV é baseado na aparência clínica da lesão, que é necrosante, com áreas branco-amareladas e graus variáveis de hemorragia e vasculite. Pode ser unilateral ou bilateral, porém, a doença unilateral freqüentemente progride e compromete o olho contralateral. O curso da retinite em geral é lento.

Há três padrões diferentes de doença clínica: clássico, granular e de "vasos congelados").

O primeiro, clássico ou hemorrágico, é caracterizado por áreas retinianas esbranquiçadas e associadas a hemorragias, geralmente com lesões próximas às arcadas vasculares ou ao nervo óptico e exsudação sub-retiniana. Os vasos retinianos nas áreas de necrose podem estar embainhados pela vasculite e, como conseqüência, apresentarem oclusões vasculares retinianas, especialmente venosas. A cicatrização central das lesões ocorre após a necrose, levando à atrofia da retina e da coróide (Fig. 47.10).

O segundo, granular ou atípico, caracteriza-se por infiltrados focais granulares que aumentam linear e lentamente. Hemorragias retinianas e células vítreas geralmente estão ausentes (Fig. 47.11).

O terceiro padrão, mais raramente observado, caracteriza-se por vasculite severa, com artérias e veias mostrando intenso embainhamento, lembrando o aspecto de "vasos congelados" (*frosted branch angiitis*) (Fig. 47.12).

A partir de 1989, com o ganciclovir endovenoso e o foscarnet, a história natural desta doença foi alterada. Em junho de 1996 foi aprovado o cidofovir, e em 1998 o fomivirsen foi liberado para uso intravítreo.

As complicações da retinite por CMV incluem o descolamento de retina, que ocorre em até 30% dos pacientes sem tratamento da retinite pelo CMV.

Após a introdução do HAART, a incidência de retinite por CMV diminuiu dramaticamente, bem como todas suas complicações. Também o tratamento da retinite por CMV sofreu importantes modificações.

Em alguns casos, a terapia específica antiCMV pode ser descontinuada após ocorrer a reconstituição imunológica. A retinite por CMV deve ser tratada agressivamente com tratamento específico antiCMV, e o mais comumente usado nesta situação é o ganciclovir endovenoso, enquanto se espera que ocorra a reconstituição do sistema imunológico em pacientes com retinite por CMV sem HAART. Os fatores que influenciam para a retirada do tratamento específico de manutenção antiCMV são: a contagem dos linfócitos T CD4, os níveis sangüíneos de HIV e a duração do HAART.

Alguns pacientes em vigência do HAART e que apresentam novas lesões de retinite por CMV podem desenvolver lesões iniciais do tipo fulminante, localizadas no pólo posterior, envolvendo nervo óptico e muito freqüentemente de difícil tratamento.

Retinite por Rubéola

A retinite por rubéola ocorre em 25 a 50% dos recém-nascidos com rubéola congênita. Sinais inflamatórios do segmento anterior, como atrofia de íris e sinéquias anteriores raramente estão presentes, mas o envolvimento inflamatório maior ocorre no pólo posterior. Alterações pig-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mentares retinianas, unilaterais ou bilaterais, geralmente puntiformes e intensas, costumam estar presentes, e o nervo óptico pode estar levemente pálido. Geralmente não há alterações nos testes eletrofisiológicos ou na acuidade visual. Em raros casos, neovascularização macular sub-retiniana na primeira e segunda décadas com perda visual significativa complica o curso benigno da doença.

O mais típico na rubéola congênita ocular é a catarata unilateral ou bilateral, parcial ou total, causada pela invasão do cristalino pelo vírus.

Embora usualmente presente ao nascimento, a doença pode desenvolver-se no período pós-natal.

Nocardia asteroides

O envolvimento ocular por *Nocardia asteroides* é raro, porém a doença ocular pode ser a primeira manifestação dessa doença sistêmica letal, mas tratável, caracterizada por pneumonia e abscessos generalizados.

Os organismos são freqüentemente encontrados no solo, e a infecção inicial se dá por ingestão ou inalação. O acometimento ocular ocorre por disseminação hematogênica.

Os sintomas oculares podem variar desde dor leve com hiperemia e iridociclite a dor severa, baixa de visão e panoftalmite. Os achados são variáveis, desde massa coriorretiniana única com vitreíte mínima e iridociclite a múltiplos abscessos coroidais com descolamento de retina.

O diagnóstico é feito pela cultura de aspirado vítreo ou ocasionalmente pela identificação do microrganismo em olhos enucleados. O tratamento sistêmico é feito com sulfonamidas durante seis semanas em imunocompetentes e por um ano em imunodeprimidos.

Retinite Bacteriana

Hanseníase

As manifestações oculares da hanseníase incluem paralisia do nervo facial e deformidades palpebrais, ptose, conjuntivite, ceratite de exposição e diminuição da sensibilidade corneana por parestesia do nervo trigêmio, uveíte anterior granulomatosa, pérolas de íris e lesões coroidais.

A hanseníase é causa importante de cegueira também no Brasil, principalmente pelas deformidades palpebrais com exposição corneana e infecções, mas a inflamação intra-ocular também é grave, podendo levar a glaucoma e outras complicações.

A terapêutica preconizada é com dapsona ou rifampicina, mas já foram identificadas cepas resistentes a dapsona.

BIBLIOGRAFIA

1. Abreu MT, Boni D, Belfort Jr R, Passos A, Garcia AR, Muccioli C, Soriano E, Nussenblatt R, Silveira C. Toxoplasmose Ocular em Venda Nova do Imigrante, ES. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, Brasil 1998; v. 61, n. 5.
2. Belfort Jr, R, Muccioli C, Farah ME. Vasculites em oftalmologia. In: Cossermelli, W. (Org.). Vasculites em oftalmologia, São Paulo 1999.
3. De Smet M. Differential diagnosis of retinitis and choroiditis in patients with acquired immune defficiency syndrome. Am J Med 1992; 92:17S-21S.
4. Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, LIndley JI, Belfort Jr R, Holland SP, Johnston WH, Wolitz RA, Kreiger AE. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrozing herpetic retinopathy in patients with AIDS. Ophthalmology, EUA 1994; v. 101, p. 1488-1502.
5. Farah ME, Muccioli C, Rinkevicius M, Barata LL, Belfort Jr R. Cystoid macular edema in patients with acquired immune deficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. Eur J Ophthalmol 2000; v. 10, p. 233-238.
6. Haidar A Muccioli C, Farah ME, Belfort Jr R. Retinite herpética em pacientes com Aids. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo 1998; v. 61, p. 206-209.
7. Haidar A, Muccioli C, Farah ME, Belfort Jr R. Sífilis Ocular em pacientes com Aids. Arq Bras Oftalmol 1998; 61:352-354.
8. Holland GN, Muccioli C, Silveira C, Weisz JM, Belfort R Jr, O'Connor GR. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 1999; Oct;128(4): 413-20.
9. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY. Acquired immune deficiency syndrome: ocular manifestations. Ophthalmology 1983; 90:859-873.
10. Kaplan NM, Palmer BF, Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). Am J Med Sci 1999; 317:318-335.
11. Lima LJB, Muccioli C, Belfort Jr R, Muralha Neto A, Farah ME. Cytomegalovirus Retinitis in human Immunedeficiency virus negative patients. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo 1998; v. 61, p. 91-93.
12. Martins SA, Muccioli C, Belfort R, Castelo A. Resolution of microsporidial keratoconjunctivitis in an AIDS patient treated with highly antiretroviral therapy. American Journal of Ophthalmology, EUA 2001; v. 131, n. 3, p. 378-379.
13. Matos K, Muccioli C, Belfort Jr R. Coroidites em AIDS. In: Muccioli C, Belfort Jr R, editores. Manifestações Oculares da Aids – Atlas e Texto. Rio de Janeiro: Cultura Médica 1999; p. 80-89.
14. Matos KT, Santos M , Muccioli C. Ocular manifestations in HIV infected patients attending the department of ophthalmology of Universidade Federal de São Paulo. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo 1999; v. 45, p. 323-326.
15. Moshfeghi DM, Darius M, Muccioli C, Belfort Jr R. Laboratory Evaluation of the Uveitis Patient. Focal Points, EUA 2001; v. XIX, n. 12, p. 1-9.
16. Moshfeghi DM, Muccioli C, Lowder C Y. Systemic association and the laboratory diagnosis of anterior uveitis. American Journal of Ophthalmology, EUA 2000; v. 1, p. 157-163.
17. Muccioli C, Belfort Jr R, Abreu M T. Uveites. Conselho Brasileiro de Oftalmologia 2001.
18. Muccioli C, Belfort Jr R, Lottenberg C, Lima J, Santos P, Kim M, Abreu M, Neves R. Achados oftalmológicos em AIDS: Avaliação de 445 casos, atendidos em um ano. Rev Assoc Med Bras 1994; 40:15-8.
19. Muccioli C, Belfort Jr R, Lottenberg C, Lima J, Santos P, Kim M, Abreu M T, Neves R. Achados Oftalmológicos em Aids: Avaliação de 445 casos atendidos em um ano. Revista da Associação Médica Brasileira 1994; v. 40, p. 155-158.
20. Muccioli C, Belfort Jr R, Podgor M, Sampaio P, Smet M, Nussenblatt R. The diagnosis of intraocular inflammation and cytomegalovirus retinitis in HIV – Infected patients by Laser Flare Photometry. Ocular Immunology and Inflammation, EUA 1996; v. 4, p. 77-81.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

21. Muccioli C, Belfort Jr R. Acquired Immunodeficiency Syndrome: Ophthalmologic and Dermatologic Manifestation. In: Mannis MJ, Macsai MS, Huntley AC. (Org.). Eye and Skin Disease. 56. ed. Philadelphia 1996.

22. Muccioli C, Belfort Jr R. Hypopyon in a patient with presumptive diffuse unilateral subacute neuroretinitis. Ocular Immunology and Inflammation, Estados Unidos 2000; v. 8, p. 119-121.

23. Muccioli C, Belfort Jr R. Manifestações oftalmológicas em pacientes com Aids. Diagnóstico & Tratamento, São Paulo 2001; v. 6, n. 2, p. 27-30.

24. Muccioli C, Belfort Jr R. Retinal Detachment Secondary to Cytomegalovirus Retinitis. In: Boyd B F, Boyd S. (Org.). Retinal and Vitreoretinal Surgery. El Dorado 2002; v. 1, p. 1-566.

25. Muccioli C, Belfort Jr R. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000; v. 33, p. 779-789.

26. Muccioli C, Belfort R Jr. Presumed ocular and central nervous system tuberculosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1996; 121:217-9.

27. Muccioli C, Dualibi P, Belfort Jr R. Ophthalmologic findings in patients with AIDS and cryptococol meningitis. Arq Bras Ophthalmol 1996; 59:248-50.

28. Muccioli C, Muralha A, Farah M E, Belfort Jr R. Vitrectomia em Necrose Progressiva da Retina (PORN Syndrome) em Aids. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo 1995; v. 58, p. 277-278.

29. Muccioli C, Zajdenweber M, Belfort Jr R. Manifestações Oculares da AIDS – Cap. 14. In: Abreu M T (Org.). Inflamações Oculares, Uveítes e AIDS. Rio de Janeiro 2002; p. 1-361.

30. Pannuti C, Kállas E G, Muccioli C, Rolland R, Ferreira E C, Bueno S M, Canto C L M, Villas L S, Belfort Jr R. Cytomegalovirus Antigenemia in Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids) Patients with Untreated Cytomegalovirus Retinitis. American Journal of Ophthalmology, USA 1996; v. 122, p. 847-852.

31. Reed JB, Scales DK, Wong MT, Lattuada CP JR, Dolan MJ, Schwab IR. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease. Diagnosis, management, and sequelae. Ophthalmology 1998 Mar; 105(3):459-66.

32. Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Abreu M T, Martins M C, Victora C, Nussenblatt R B, Holland G N. A follow-up study of Toxoplasma gondii infection in southern Brazil. American Journal of Ophthalmology, EUA 2001; v. 131, n. 3, p. 351-354.

33. Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, Yu F, Nussenblatt RB. The effect of long-tem intermitent Trimethoprim/Sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. Am J Ophthalmol 2002; Julho,134(1):41-46.

34. Silveira C, Muccioli C, Belfort Jr R, Martins M C, Abreu M T. Incidence of ocular toxoplasmosis and seroconvertion in a prospective study in southern Brazil. American Journal of Ophthalmology, EUA 2001.

35. Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, Puklin JE, Reyes MP. Posterior Uveitis in Patients with Positive Serology for Syphilis. Clin Infect Dis 2000; Mar 30(3):479-485.

36. Whitcup S, Fortin E, Nussenblatt R, Polis M, Muccioli C, Belfort Jr R. Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on cytomegalovirus retinitis. Jama-Journal of The American Medical Association, EUA 1997; v. 277, p. 1519-1520.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

48 Infecções Abdominais

Guilherme Berenhauser Leite
João Paulo Salomão

INTRODUÇÃO

A expressão "o abdome é uma caixa de surpresas" foi há muito tempo criada porque as patologias abdominais agudas apresentam-se em geral com características muito semelhantes no que diz respeito aos sintomas. Isto se deve ao grande órgão abdominal chamado peritônio, que exerce funções extraordinárias de proteção às vísceras por ele envolvidas, e à ausência na época de meios de diagnósticos capazes de identificar a origem dos problemas. Com o desenvolvimento tecnológico, temos hoje melhores condições de nos aproximar bastante das causas dos sintomas, o que nos ajuda sobremaneira na conduta a ser tomada.

PERITONITE

A peritonite é uma inflamação localizada ou generalizada da cavidade peritonial causada por microrganismos ou por agentes químicos (bile, urina, sucos gástrico ou intestinal, corpo estranho).

Etiopatogenia

A etiopatogenia da peritonite é complexa. Alguns mecanismos de como ela se instala podem ser resumidos como segue:

- ruptura de vísceras devida a vários mecanismos, tais como acidentes, agressões por armas de fogo ou brancas, lesões ulcerativas do tubo digestivo (gástricas, duodenais, colites, enterites, tumores), necroses advindas de tromboses, volvos, intussucepções, hérnias encarceradas;
- complicações pós-operatórias como deiscência de suturas, hemorragias, corpo estranho;
- doença inflamatória pélvica que pode provocar peritonite localizada até mesmo no andar superior do abdome;
- ruptura de abcessos hepáticos, esplênicos ou transudação de uma vesícula distendida podem causar peritonite;
- diálise peritonial devida a contaminação do cateter;
- predisposição: cirrose hepática, nefropatias, imunodeficiência e colagenoses são condições que predispõem a peritonite.

Flora

Na grande maioria das vezes, a peritoniite bacteriana é causada pelos microrganismos do tubo digestivo, guardando uma relação com a freqüência em que estes são encontrados. Portanto, *E.coli, B. fragilis, Streptococcus spp., Klebsiella spp.* e *Clostridium* formam o grupo de maior incidência.

Diagnóstico

A história clínica do paciente é muito importante para o diagnóstico e a definição do estágio da peritonite, bem como para nos orientar quanto à origem dos sintomas.

O relato de queixas semelhantes e que se repetem pode nos revelar um portador de úlcera péptica, colecistite crônica, colite ou qualquer patologia. Da mesma maneira, cirurgias recentes, traumas, viagens a zonas de endemias contribuem para o diagnóstico.

Os sintomas mais relatados são dores abdominais, náuseas, vômitos, podendo ser acompanhados de febre, parada de eliminação de gazes e fezes, distensão e conseqüente desconforto abdominal e até mesmo limitação dos movimentos respiratórios.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Na infecção peritonial, o início da dor, sua característica, irradiação e disseminação são dados valiosos na localização do órgão comprometido.

Outra característica importante na peritonite são as queixas decorrentes do estado toxêmico do paciente, que estão diretamente relacionadas ao acúmulo de toxinas bacterianas com ou sem bacteremia, a perdas internas de fluidos (seqüestro para a luz intestinal ou para o próprio peritônio) ou a perdas externas (vômitos, taquipnéia, febre). Obviamente, deduz-se que a permanência destes fatores poderá evoluir para um estado de choque e falência de órgãos, daí a importância do diagnóstico precoce.

Convém ressaltar que indivíduos imunodeprimidos, idosos e debilitados podem estar na vigência de uma peritonite e terem o que se costuma dizer "uma pobreza de sintomas e sinais".

O exame físico do abdome nos leva a crer na existência de peritonite quando à palpação há sinais de reação peritonial, ou seja, rigidez dos músculos da parede abdominal, que pode ser localizada ou generalizada, de maior ou menor intensidade. O chamado abdome em tábua quase sempre revela peritonite generalizada. A descompressão brusca dolorosa também é um dado importante, porém isoladamente deve ser vista com critério, pois ela está presente em portadores de enterites e com relativa freqüência em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os toques retal e vaginal também são importantes, pois podem evidenciar doença inflamatória pélvica e/ou abcessos de fundo-de-saco peritonial. Outros achados de exame físico geral são importantes para se estabelecer o estágio da peritonite e portanto determinar condutas.

Alguns testes laboratoriais são importantes no diagnóstico:

Hemograma completo: embora não seja específico, mostra em geral uma leucocitose.

Amilase sérica: confirma ou não uma pancreatite aguda.

Urina tipo 1: descarta ou não uma infecção urinária.

Exames de bioquímica, provas de funções hepática e renal e gasometria são valiosos na determinação do estado geral do paciente.

No diagnóstico da peritonite, como no de outras importantes afecções abdominais, deve-se dar importância especial aos exames de imagens. Estes não só podem identificar rapidamente a peritonite como também sua causa, e com freqüência são os meios para se instituir um tratamento.

- *Rx simples do abdome em três posições:* utilizado há mais de meio século, ainda pode nos fornecer informações definitivas, como o diagnóstico de uma víscera perfurada através da imagem de um pneumoperitônio;
- *ultra-sonografia abdominal total (US):* método rápido que nos informa sobre a presença de líquidos ou abcessos em cavidades e sobre a morfologia de órgãos e que, se necessário, pode orientar o caminho a ser percorrido por uma agulha ao se fazer uma aspiração para diagnóstico ou drenagem terapêutica. A ressalva que se faz a este método é a presença de grandes distensões por gases intestinais, que limitam a formação das imagens;
- *tomografia computadorizada abdominal total (CT):* método que fornece imagens topográficas precisas mesmo com a presença de distensão;
- *videolaparoscopia:* há muito utilizada tanto para diagnóstico como para terapêutica, e que vem se difundindo consideravelmente.

O diagnóstico da peritonite em pacientes que fazem uso da diálise peritonial é feito levando-se em conta as queixas de dores abdominais, a alteração do exame do abdome e do aspecto do líquido drenado, que após análise deve conter mais de cem leucócitos por milímetro cúbico. Os microrganismos predominantes no líquido de drenagem são respectivamente *S. epidermidis, S. aureus, Streptococcus spp.*, Gram-negativos entéricos e mais raramente anaeróbicos.

Na peritonite bacteriana espontânea, algumas considerações devem ser feitas para entender-se seu aparecimento e deste modo facilitar seu diagnóstico. Geralmente são acometidos pacientes com cirrose hepática, nefropatias, colagenoses, imunodeficiências, ou crianças na primeira década de vida. O conceito da contaminação parece o mais difundido. A contaminação se daria através de diferentes mecanismos, tais como a passagem de bactérias pela parede intestinal, mesmo esta estando íntegra, usando os vasos linfáticos como caminho, disseminação de bactérias após exames do tubo digestivo (endoscopias, enemas) e através de poros peritoniais na altura do diafragma.

O diagnóstico definitivo é feito pela análise do líquido peritonial (granulocitose acima de 250 células por milímetro cúbico) e posterior cultura do mesmo. Tomando como base o meio de contaminação, podemos encontrar predominantemente os seguintes microrganismos: *E. coli, Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella, Clostridium spp.* e pneumococos.

Diagnóstico Diferencial

Inúmeras são as patologias que simulam a peritonite bacteriana, e algumas têm solução cirúrgica, como por exemplo os aneurismas de aorta abdominal e a gravidez tubária rota. Outras são de origem infecciosa, como pielonefrite aguda, enterites, algumas pneumonias, adenites mesentéricas (estas podendo ser tuberculose ganglionar), herpes-zoster, malária; ou doenças metabólicas, como uremia, cetoacidose diabética, porfiria; ou colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico, periarterite nodosa e por fim congestões hepáticas agudas por insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar.

Tratamento

O tratamento da peritonite deve ser conduzido tendo-se em mente três objetivos básicos.

- Cuidados gerais: visam estabelecer as melhores condições clínicas possíveis aos pacientes, e para isso muitas vezes são necessárias medidas como sonda gástrica e vesical, monitorização da pressão venosa central e da saturação de oxigênio, corrigir distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e de oxigenação. A analgesia deve ser feita desde que se tenha métodos de diagnósticos seguros (tomografia e ultra-sonografia).
- Antibióticos: devem ser ministrados inicialmente de modo a proteger o organismo contra a agressão de Gram-negativos, anaeróbicos e enterococos po-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

dendo ser alterados após a identificação do agente infeccioso.

- Cirurgia: quando necessária, tem o objetivo de remover a causa da peritonite. Deve ser precoce, porém tempestiva, pois muitas vezes a agressão cirúrgica é fatal em pacientes em más condições clínicas. O procedimento deve obedecer táticas que resultem na maior eficácia com menor risco cirúrgico, podendo-se inclusive programar uma nova intervenção.

ABCESSOS INTRA-ABDOMINAIS

Devido ao caráter insidioso do seu aparecimento, o abcesso abdominal constitui-se em patologia difícil de ser diagnosticada na maioria das vezes. Geralmente ele é fruto de um equilíbrio entre o agente agressor e os mecanismos de defesa peritoniais, ou seja, a infecção é contida dentro de paredes formadas por fibrina e colágeno, o que se por um lado impede a disseminação por outro não permite a ação dos antibióticos. Tal fato contribui também para diminuir os sintomas relatados pelos pacientes.

Etiopatogenia

A etiopatogenia dos abcessos está intimamente relacionada com infecções ou perfurações de órgãos abdominais e também com pós-operatórios e traumas. Apendicites, pancreatites, diverticulites, lesões do trato urinário e das vias biliares são as causas mais comuns encontradas. Múltiplas espécies de germes são isoladas, tanto aeróbicas como anaeróbicas, sendo as mais comuns *E.coli, Staphylococcus, Bacteroides spp.*, estreptococos anaeróbicos, *Klebsiella, Enterobacter.*

Diagnóstico

Os sintomas mais encontrados são febre, calafrios, certo grau de fadiga e, não muito freqüente, dor abdominal localizada. Esta, quando presente, e também o relato de cirurgias recentes, traumas, ou estados infecciosos anteriores podem auxiliar.

O exame físico é bastante relativo, quer pela pobreza de resultados, quer pela difícil interpretação em um paciente recém-operado. Em apenas um terço dos pacientes a hipersensibilidade localizada está presente, e em somente 10% palpa-se massa representativa do acúmulo de pus.

Os testes laboratoriais não são específicos, como também não são muito úteis as radiografias simples.

A tomografia computadorizada e a ultra-sonografia têm papel fundamental no diagnóstico, tendo-se em mente sempre os benefícios e limitações de cada método.

Tratamento

O objetivo principal no tratamento dos abcessos abdominais é a drenagem do material purulento contido, e isto pode ser feito através de incisões cirúrgicas ou de punções transparietais guiadas pela tomografia ou pela ultrasonografia, sendo estas últimas as preferidas atualmente. A escolha do método vai depender de circunstâncias topográficas, de profissionais habilitados e da disponibilidade de equipamentos. A presença de fístulas e abcessos múltiplos ou septados pode indicar a cirurgia. O material drenado deve ser adequadamente manipulado no encaminhamento para culturas aeróbicas e anaeróbicas, pois muitas vezes, quando isto não acontece, podemos ter como resultado o não crescimento de germes.

O tratamento antibiótico é um coadjuvante importante para prevenir bacteremias e tratar celulites circundantes que não são drenadas e deve ser iniciado junto com o procedimento de drenagem, obedecendo os mesmos critérios da peritonite.

APENDICITE

Sem dúvida, continua sendo a urgência cirúrgica abdominal mais freqüente e que aparece nas primeiras três décadas da vida de um indivíduo.

Trata-se de uma inflamação aguda do apêndice cecal, quase sempre irreversível, culminando com a necrose do mesmo.

Etiopatogenia

Várias são as teorias para explicar o aparecimento de uma apendicite. Dentre elas as mais aceitas são a obstrução da luz apendicular por fecalitos, a hipertrofia dos folículos linfáticos, corpos estranhos e ulcerações da mucosa. Todos estes fatores levariam a uma predisposição para que a parede apendicular seja invadida por bactérias intraluminares.

As culturas realizadas em casos de apendicite são positivas para múltiplas espécies de bactérias, tais como *Bacteroides*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas spp.* enterococos e estreptococos anaeróbicos. Esta flora é semelhante à do intestino grosso.

Diagnóstico

O diagnóstico da apendicite aguda é predominantemente clínico e baseia-se na história de dor abdominal que se inicia na região epigástrica ou periumbilical localizando-se finalmente na fossa ilíaca direita. Náuseas, vômitos, febre e inapetência podem estar presentes.

O exame físico revela dor e resistência à palpação localizada na fossa ilíaca direita, com descompressão brusca dolorosa neste local.

Os glóbulos brancos geralmente aparecem aumentados na contagem e com desvio à esquerda.

Este é o quadro típico de um portador de apendicite aguda, porém esta pode se apresentar com características diversas, o que não é raro, principalmente em indivíduos de maior faixa etária, em imunodeprimidos e até mesmo em estágios avançados da doença.

Nestas circunstâncias, podemos nos valer dos exames de imagens, como tomografia computadorizada e ultrasonografia. Nesta última, as informações dependem muito do profissional que a realiza. A videolaparoscopia não só faz o diagnóstico como ao mesmo tempo pode solucionar o problema através da apendicectomia.

Diagnóstico Diferencial

Doença inflamatória pélvica, linfadenite mesentérica, enterites, diverticulite de Meckel, colecistites e infecções do trato urinário formam o grupo de enfermidades que podem simular uma apendicite.

Tratamento

A retirada precoce do apêndice é o tratamento preconizado na apendicite aguda, havendo discussão somente quanto ao método a ser utilizado, ou seja, a cirurgia clássica ou a videolaparoscopia. Nesta fase, a terapia com antibióticos pode ser usada de forma preventiva, como se faz em cirurgias eletivas. Porém, quando a doença evolui para perfuração, peritonite ou abcesso, o procedimento cirúrgico é complementado seguindo-se as regras já descritas de antibioticoterapia.

COLECISTITE AGUDA

A inflamação aguda da vesícula biliar é na maioria das vezes uma complicação da colecistite calculosa, podendo ser a primeira manifestação desta patologia até então desconhecida pelo paciente. Ela pode também se manifestar em vesículas sem cálculos, o que dificulta o diagnóstico, como veremos mais adiante.

Etiopatogenia

A teoria da obstrução do cístico por um cálculo dando origem ao processo inflamatório agudo parece ser a mais aceita. Deste evento, várias alterações de mucosa, circulatórias e bioquímicas manteriam a continuidade da inflamação, propiciando então a infecção. Todos estes fatores somados ou isoladamente levariam a isquemia, necrose, ulceração, gangrena e perfuração do órgão.

A flora entérica aeróbica predomina nas culturas (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. fecallis*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*), porém anaeróbicos como *Bacteroides fragilis* e *C. perfringens* podem estar presentes.

A colecistite acalculosa, de pequena incidência, parece estar relacionada com pacientes debilitados, imunodeprimidos, portadores de ateropatias cardiovasculares ou em jejum prolongado.

Diagnóstico

Os sintomas predominantes são a dor em hipocôndrio direito, náuseas e vômitos. Febre, dor irradiada para o ombro e relatos de cólicas biliares anteriores podem estar presentes.

O exame físico do abdome revela resistência à palpação localizada em hipocôndrio direito, com interrupção da inspiração profunda (sinal de Murphy). Algumas vezes palpa-se nesta região "massa" que pode significar bloqueios de estruturas intra-abdominais ou a presença de empiema.

A icterícia pode estar presente e sugere cálculos ou compressão extrínseca da via biliar principal (síndrome de Mirizzi) e colangite associada.

Os testes laboratoriais não são específicos, porém têm sua importância no diagnóstico diferencial e na detecção de alterações em outros órgãos. Provas de função hepática costumam estar alteradas e a contagem dos glóbulos brancos nem sempre está alta.

A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada costumam definir o diagnóstico mostrando a parede espessada da vesícula com cálculos no seu interior, porém em algumas situações são inconclusivas. Outros testes de imagem podem ser úteis e definitivos, como a cintilografia das vias biliares com derivados do ácido iminodiacético ou colangiografia por ressonância nuclear magnética.

Diagnóstico Diferencial

Úlcera péptica perfurada, pancreatite, apendicite aguda e pielonefrite podem ser confundidas com colecistite aguda.

Tratamento

O tratamento da colecistite aguda vem evoluindo nos últimos 30 anos de maneira sensível, pois se antes ele era inicialmente clínico hoje se aproxima muito daquele da apendicite aguda. A colecistectomia com exploração das vias biliares realizada após definir o diagnóstico é atualmente a conduta mais aceita, inclusive pelo método videolaparoscópico.

DIVERTICULITE AGUDA

A diverticulite aguda é considerada uma complicação comum nos portadores da chamada doença diverticular do cólon, que se localiza preferencialmente no sigmóide. Trata-se de processo infeccioso de um ou mais divertículos preexistentes.

Etiopatogenia

Devido à dificuldade de esvaziamento de seu conteúdo por razões anatômicas (a ausência de musculatura) ou mecânicas (colo estreito, fecalitos), há o aparecimento de um meio propício à proliferação de germes, resultando daí o processo inflamatório que em geral leva a uma microperfuração do fundo do divertículo seguida de "peridiverticulite reacional".

Não raro há uma cura espontânea, resultando daí fibroses e granulomas juntos ao divertículo.

Outras vezes a inflamação evolui para hemorragia (enterorragia) ou perfurações maiores, levando à formação de abcessos ou peritonite.

A flora existente nos processos de resolução espontânea é desconhecida, porém deve estar relacionada com os microrganismos encontrados no cólon; aeróbicos e anaeróbicos são comuns em líqüidos drenados da cavidade abdominal.

Diagnóstico

A diverticulite aguda já foi chamada de "apendicite da fossa ilíaca esquerda" devido à semelhança dos sintomas e sinais. O conhecimento da existência prévia de doença diver-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ticular e/ou relato de sintomatologia semelhante no passado favorecem o diagnóstico, porém às vezes são fatores de agravamento devido à demora em procurar um serviço médico.

A forma hemorrágica, menos freqüente, apresenta-se como enterorragia, que, apesar de atemorizar os pacientes, raramente diminui os glóbulos vermelhos em número que leve à reposição por transfusão.

O exame físico revela dor e resistência à palpação da fossa ilíaca esquerda, descompressão dolorosa e "massa" palpável neste nível, que pode significar formação de abcessos.

A velocidade de hemossedimentação e a contagem de glóbulos brancos estão elevadas com aumento de bastões.

A tomografia computadorizada é indispensável para o diagnóstico de diverticulite aguda, pois nos revela as alterações dos tecidos peridiverticulares, a formação de micro ou macroabcessos ou perfurações na cavidade peritonial.

A ultra-sonografia pode também nos dar bons subsídios, porém a costumeira localização dos divertículos pode dificultar o exame em decorrência da presença de gases intestinais.

Vale a pena alertar que exames como colonoscopia e retossigmoidoscopia devem ser evitados nesta fase.

Diagnóstico Diferencial

Infecções do trato urinário, doença inflamatória pélvica, isquemias mesentéricas, endometrioses, tumores, retocolite ulcerativa e doença de Crohn são patologias que podem ter sintomas semelhantes.

Cabe ressaltar que em pacientes imunodeprimidos as infecções do tubo digestivo causadas pelo bacilo da tuberculose e pelo citomegalovírus representam causas importantes de perfurações, e estas se expressam com quadro clínico semelhante ao da diverticulite aguda.

Tratamento

Como vimos anteriormente, a cura espontânea da diverticulite existe, e portanto um tratamento efetivo deve levar em conta o estado evolutivo da doença.

Inicialmente uma dieta líquida sem resíduos e antiespasmódicos e antibióticos de largo espectro podem ser as medidas suficientes.

Os casos mais severos devem ser encarados como idênticos às peritonites e portanto tratados como tal.

A cirurgia está indicada no tratamento de perfurações em peritônio livre, fístulas, abcessos e hemorragias incontroláveis clinicamente.

Diverticulites repetidas podem afetar a parede do cólon de tal forma que esta perde suas funções e características normais, levando a uma diverticulite pseudotumoral cuja solução é a ressecção programada do segmento comprometido.

ABCESSO HEPÁTICO

Único ou múltiplos, os abcessos piogênicos do fígado são reconhecidos desde meados do século XIX e na maioria das vezes estão relacionados a processos infecciosos intra-abdominais. Quando únicos, alojam-se predominantemente no lobo hepático direito; quando múltiplos, normalmente são pequenos e disseminados. De qualquer forma, são uma patologia grave que deve ser vista com bastante cuidado.

Etiopatogenia

Aceita-se que em mais da metade dos casos os microrganismos alcançariam o parênquima hepático através dos ductos biliares ou pelo sistema porta. A via arterial também é reconhecida e estaria relacionada com infecções sistêmicas ou bacteremias. Traumas, tumores, cistos preexistentes e organismos debilitados podem favorecer o aparecimento de abcessos em uma proporção bem menor.

Apesar das técnicas atuais de investigação, cerca de 30% dos casos não têm causas comprovadas.

A flora predominante é a entérica, sendo liderada pela *E. coli* em 30% das amostras. Estreptococos Gram-positivos e *S. aureus* têm importância significativa entre os germes isolados. As culturas negativas vêm sendo cada vez menores devido aos cuidados e técnicas de manipulação, e resultados positivos para anaeróbicos são freqüentes, principalmente *Fusobacterium* e *Bacteroides spp.*

Diagnóstico

As queixas mais freqüentes relatadas pelos portadores de abcessos hepáticos são inespecíficas, variadas, e podem estar relacionadas à causa que originou os mesmos. Entre elas destacamos indisposição, febre, calafrios, anorexia, perda de peso, dor localizada em hipocôndrio direito, náuseas e vômitos. Às vezes a febre persistente é o único sintoma encontrado.

Não menos específico, o exame físico pode somente nos mostrar palidez, hepatomegalia dolorosa, queda do estado geral e icterícia.

Dentre os testes laboratoriais alterados destacamos leucocitose, bilirrubinemia, aumento da fosfatase alcalina, queda dos glóbulos vermelhos e da albumina.

As hemoculturas podem ser positivas e auxiliar na antibioticoterapia.

Tomografia computadorizada e ultra-sonografia têm mais uma vez papel importante no diagnóstico, inclusive como meios de orientação para uma aspiração transparietal. Cabe lembrar que radiografias simples de tórax e abdome podem nos orientar no diagnóstico e que as cintilografias hepáticas também localizam a patologia.

Diagnóstico Diferencial

Colangites, abcessos subfrênicos e amebianos são patologias que entram no diagnóstico diferencial.

Tratamento

Drenagem e antibioticoterapia constituem-se na conduta ideal para tratar abcessos hepáticos. Uma associação de antibióticos visando atacar Gram-positivos e Gram-negativos, bem como anaeróbicos, é recomendada até a iden-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tificação definitiva dos agentes responsáveis, durando o tratamento um período de tempo prolongado com o objetivo de erradicar a infecção que circunda a lesão e possíveis focos não detectáveis.

Quando há múltiplos abcessos, como já foi dito, eles costumam ser de pequeno porte e disseminados, o que praticamente inviabiliza a drenagem, cabendo aos antibióticos a responsabilidade do tratamento.

Diferentes técnicas são utilizadas na drenagem dos abcessos, e em todas deve-se ter o cuidado de evitar a contaminação da cavidade peritonial. Ultimamente tem-se dado preferência às transparietais guiadas por US ou CT, deixando as cirúrgicas para casos com peritonite disseminada, infecções abdominais residuais ou impossibilidades técnicas.

ABCESSO PANCREÁTICO

O abcesso pancreático pode ser considerado uma complicação que surge nas primeiras três semanas de evolução de uma pancreatite aguda, não importando o que originou esta última. Algumas considerações sobre a pancreatite devem ser ressaltadas:

- é um processo inflamatório estéril conseqüente a uma autodigestão do pâncreas;
- trata-se de patologia potencialmente grave relacionada com doenças biliares, alcoolismo e trauma;
- o tratamento deve ser cauteloso, mesmo após a exclusão das causas, e pode durar um longo tempo.

Etiopatogenia

O exato mecanismo do aparecimento deste processo inflamatório piogênico não é conhecido, portanto várias vias de contaminação foram aventadas como a hematogênica, a biliar, a linfática e até mesmo através das paredes do cólon.

A flora bacteriana é constituída de *E. coli*, *Enterobacter*, *S. aureus*, *Proteus spp.*, enterococos, *P. aeruginosa*, *Streptococus spp*., podendo ser encontradas várias espécies no mesmo abcesso.

Diagnóstico

Na realidade, o abcesso deve ser surpreendido no curso de uma pancreatite aguda, principalmente quando dor, íleo paralítico, comprometimento do estado geral e aumento dos leucócitos persistem, aparentando o reaparecimento dos sintomas iniciais.

Controles periódicos feitos por tomografia computadorizada mostram o aparecimento de coleções peripancreáticas. Um exame de grande valor é a ultrasonografia endoscópica (ecoendoscopia), que, além de confirmar a presença de coleções, propicia meios de punções e drenagens.

Tratamento

O tratamento é a drenagem cirúrgica combinada com antibióticos que combatam a flora descrita.

ABCESSO ESPLÊNICO

O abcesso esplênico é patologia bastante rara, principalmente após a era dos antibióticos, que se desenvolve após o implante "metastático" de microrganismos no baço de um paciente com bacteremia, vítima de traumas ou imunodeprimido.

Seu quadro clínico e o diagnóstico assemelham-se muito aos do abcesso hepático.

A esplenectomia é o tratamento preconizado.

ABCESSOS RETROPERITONIAIS

Os abcessos retroperitoniais são abcessos relacionados à evolução de pielonefrites, teomielites da coluna, miosites da parede posterior do abdome, linfadenites e até mesmo de apendicites e diverticulites. Abcessos primários são raros.

Sua sintomatologia é pequena, e podem estar presentes dores abdominais e nos flancos, além de febre. Palpação dolorosa e massa abdominal são sinais que podem estar presentes.

O tratamento é a drenagem e antibióticos determinados após a cultura do material drenado.

BIBLIOGRAFIA

1. Agresta F, De Simone P, Bedin N.; Laparoscopic appendectomy State of the art; Chir Ital Mar-Apr 2000; 54(2): 161-4.
2. Ammaturo C, Capuano N, Miele F, Alderisio M, Ciamillo A, Pastore S, Rossi R, D'Eliso E, Bassi M, Ingrosso M, Iavazzo E, Iervolino E; Splenic abscesses: 6 cases in 15 years; Chir Ital Jul-Aug 2002; 54(4): 517-25.
3. Ballow CH, Wels PB, Welage LS, Walczak P, Williams Js, Schentag JJ. A double-blind, randomized comparison of aztreonam plus clindamycin with tobramycin plus clindamycin in abdominal infections. Am J Ther 1995; Jun 2(6): 373-377.
4. Boulos PB. Complicated diverticulosis; Best Pract Res Clin Gatroenterol Aug 2002; 16(4): 649-62.
5. Brugge WR. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesion the pancreas; Pancreatology 2001; 1(6): 637-40.
6. Cinat Me, Wilson SE, Din AM. Determinants for successful percutaneous image-guided drainage of intra-abdominal abscess. Arch Surg Jul 2002; 137(7): 845-9.
7. Colizza S, Rossi S. Antibiotic prophylaxis and treatment of surgical abdominal sepsis. J Chemother 2001; Nov 13 Spec No 1(1): 193-201.
8. Cueto Garcia J, Ribe Bello J, Giorgiana LA, Cervantes Llaca C. Morbidity and mortality of appendicitis. Rev Gastroenterol Mex 1977; Sep-Dec 42(3): 126-38.
9. Diaz-Buxo JA, Crawford TL. Peritonitis in continuous cycling peritoneal dialysis. Adv Perit Dial 2002; 18: 161-4.
10. Dull JS, Topa L, Balgha V, Pap A. Non-surgical treatment of biliary liver abscesses: efficacy of endoscopic drainage and local antibiotic lavage with nasobilia catheter. Gastrointest Endose 2000; Jan 51(1): 55-9.
11. Georgi M, Rabe J, Jungius KP. Abdominal infect. – What does radiologic diagnosis contribute?Required and superfluous tests. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1977; 114: 947-52.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

12. Giessling U, Petersen S, Freitag M, Kleine-Kraneburg H, Ludwing K. Surgical management of severe peritonitis. Zentralbl Chir 2002; Jul 127(7): 594-7.
13. Goldstein EJ. Intra-abdominal anaerobic infections: bacteriology and therapeutic potential of newer antimicrobial carbapenem, fluoroquinolone, and desfluoroquinolone therapeutic agents. Clin Infect Dis 2002; Sep 1, 35(Suppl 1): S106-11.
14. Jimenez E, Tiberio G, Sanchez J, Jimenez FJ, Jimenez G. Pyogenic hepatic abscesses: 16 years experience in its diagnostic and treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin Aug 1998; Sep 16(7): 307-11.
15. Kaminsky P, Deibener J, Lesesve JF, Humbert JC. Changes in hemogram parameters in infections. Rev Med Interne 2002; Feb 23(2): 132-6.
16. Koch A, Marusch F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Appendicitis in the last decade of the 20th century – Analysis of two prospective multicenter clinical observational studies. Zentralbl Chir 2002; Apr 127(4): 290-6.
17. Melissas J, Romanos J, de Bree E, Schoretsanitis G, Askoxylakis J, Tsiftsis DD. Primary psoas abcess. Report of three cases. Acta Chir Belg 2002; Apr 102(2): 114-7.
18. Parolini I, Blanc P, Larrey D. Bacterial perihepatitis. Rev Prat 2001; Dec 1,51(19): 2081-5.
19. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE. Intra-abdominal sepsis in elderly persons. Clin Infect Dis 2002; Jul 1, 35(1): 62-8.
20. Puylaert JB. Ultrasound of acute GI tract conditions. Eur Radiol 2001; 11(10): 1867-77.
21. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence?. Langenbecks Arch Surg Apr 2002; 387(1):1-7.
22. Sinha R, Sharma N. Acute cholecystitis and laparoscopic cholecystectomy. JSLS 2002; Jan-Mar 6(1): 65-8.
23. Teichmann W, Mansfeld T. Surgical therapy of abdominal infection – reliable strategies. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 2001; 118: 732-7.
24. Vilaichone RK, Mahachai V, Kullavanijaya P, Nunthapisud P. Spontaneous bacterial peritonitis caused by Streptococcus bovis: case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 2002; Jun 97(6): 1476-9.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

49 Infecções em Transplantados

Clarisse Martins Machado

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços alcançados nos últimos anos nas diversas etapas dos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea (TMO), a intensa imunossupressão necessária nos primeiros meses pós-transplante expõe os pacientes ao risco de complicações infecciosas que podem representar sério obstáculo ao sucesso desses procedimentos.

Desde 1970, quando Simmons *et al*. interrogaram o papel dos episódios febris como desencadeantes dos episódios de rejeição do enxerto em receptores de transplante renal, a ocorrência de infecção e rejeição têm caminhado lado a lado.

Assim, o grande desafio que se impõe no período pós-transplante é o uso otimizado das drogas imunossupressoras, visando à manutenção do enxerto pelo controle da rejeição e a minimização da ocorrência dos episódios infecciosos.

Para otimização do uso das drogas imunossupressoras é de grande importância o conhecimento de seus mecanismos de ação para que se tenha em mente os compartimentos do sistema imune do hospedeiro que estarão mais ou menos suprimidos durante seu uso. A Tabela 49.1 resume as drogas imunossupressoras usadas em transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea e seus principais mecanismos de ação.

Para o controle dos episódios infecciosos, a melhor estratégia é a prevenção. Entretanto, muitos agentes responsáveis por grande morbidade pós-transplante causam infecções latentes ou crônicas e já estão presentes no hospedeiro ou no enxerto, como ocorre com os herpesvírus e os vírus das hepatites B e C. Quando a prevenção se torna impossível, o diagnóstico, muitas vezes invasivo, e o tratamento precoce são essenciais.

Dentro das estratégias de prevenção, é fundamental a avaliação pré-transplante do status sorológico do hospedeiro para os seguintes agentes infecciosos: citomegalovírus (CMV), vírus da varicela-zoster (VZV), vírus de Epstein-Barr (EBV), vírus do herpes simplex (HSV), *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, vírus das hepatites B e C e em nosso meio também o *Trypanosoma cruzi*. A soropositividade para qualquer destes agentes indica risco de reativação no período pós-transplante e permite que determinadas medidas preventivas possam ser implementadas.

Da mesma forma, a vacinação pode ser uma arma poderosa na prevenção de infecções no receptor de transplante. Infelizmente, para algumas vacinas poucos estudos têm sido realizados, e a falta de dados sobre segurança, melhor época para vacinação, número de doses, efetividade ou mesmo sobre a duração da imunidade pós-vacinação limita o uso dessa estratégia de prevenção. Assim, o uso das vacinas de vírus vivos tem sido limitado a períodos tardios pós-transplante, quando seu benefício é mínimo, como ocorre com a vacina contra a varicela. Como o herpes-zoster costuma ocorrer no primeiro ano pós-transplante e a chance de um segundo episódio é muito pequena, a necessidade de vacinação após o segundo ano torna-se questionável. Com relação à vacina contra o sarampo, embora recomendada apenas após o segundo ano do transplante, observamos que seu uso é seguro em receptores de TMO após o primeiro ano do transplante. Durante o surto de sarampo que ocorreu em São Paulo em 1997, oito pacientes do Programa de TMO da Universidade de São Paulo adquiriram sarampo, e a vacinação foi a estratégia usada para interromper a ocorrência de novos casos na população de receptores susceptíveis. Este estudo permitiu evidenciar a segurança da vacinação precoce, validando seu uso em situações de epidemia, como a vivenciada naquele ano.

A necessidade de mais estudos neste campo é evidente, e a ausência de algumas informações sobre determinadas vacinas não permitiu, até o momento, a elaboração oficial e final de protocolos de vacinação para os diferentes

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 49.1
Drogas Imunossupressores Usadas em Transplante de Órgãos Sólidos e de Medula Óssea

Droga	*Mecanismo de Ação*	*Observações*
Prednisona	Supressão da função de linfócitos e macrófagos; impede outros aspectos da resposta inflamatória	Responsável pela perda óssea pós transplante
Azatioprina	Inibe a proliferação celular, interferindo na síntese de DNA	Associado com leucopenia
Ciclosporina	Bloqueia a ativação das células T agindo na calcineurina; inibe producão de citocinas (IL-2, IFN-γ, etc.)	Nefro e neurotoxicidade; níveis séricos aumentados quando usada em associação com derivados imidazólicos (cetoconazol, flucoconazol ou itraconazol)
Tacrolimus	Idem a ciclosporina	Usado em geral como substituto de outro imunossupressor
Ciclofosfamida	Diminui proliferação de linfócitos desencadeada por antígenos	Efeito desconhecido sobre infecções oportunistas
Mofetil micofenolato	Inibe IMP-desidrogenase; supressão seletiva da proliferação de linfócitos T e B	
Metotrexato	Bloqueia proliferação celular	Idem a ciclofosfamida
Anticorpo monoclonal OKT3	Depleção de células T; suprime função de células T pela supressão de receptores CD3	Efeitos adversos incluem febre, calafrios e outros efeitos relacionados à produção de TNF-α
Globulina antilinfócito	Depleção de linfócitos	
Globulina antitimócito	Depleção de células T, inibe ativação de células T	
Irradiação linfóide total	Inibe desenvolvimento de resposta primária antígeno-específica	

De Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 10: 86-124,1997.

tipos de transplante. Ainda assim, a estratégia de vacinação como forma de prevenção de algumas doenças infecciosas está recomendada pré-transplante para os receptores de transplante de órgãos sólidos não previamente imunizados ou sabidamente susceptíveis, e a partir do quarto mês para todos os receptores de transplante de medula óssea. A vacina inativada contra a influenza deve ser feita anualmente para todos os receptores de transplante, quer de órgãos sólidos, quer de medula óssea. A Tabela 49.2 mostra as vacinas a serem administradas de acordo com o tipo de transplante.

TEMPO DE OCORRÊNCIA DAS INFECÇÕES PÓS-TRANSPLANTE

À medida que a incidência e a morbidade das infecções pós-transplante foram sendo estabelecidas, observou-se que diferentes patógenos afetavam o receptor de transplante em

Tabela 49.2
Vacinação em Transplante de Medula Óssea e em Transplante de Orgãos Sólidos

Vacinas	*TMO***	*Transplante de Órgãos Sólidos**	*Tipo de Vacina*
Tétano e difteria	Após 4º mês 3 doses	Pré-transplante	Toxóide
Haemophilus influenzae	Após 4º mês 2 doses	Pré-transplante (em crianças)	Polissacarídeo conjugado
Polio vaccine	Após 4º mês 3 doses	Pré-transplante	Vírus inativado
Antipneumocócica	Após 12 meses	Pré-transplante Reforço 5/5 anos	Polissacarídeo
Hepatitis B	Após 4º mês 3 doses	Pré-transplante	Recombinante
Influenza	Anualmente	Anualmente	Vírus inativado
Sarampo	Após 2º ano	Pré-transplante, se risco de exposição	Vírus vivo atenuado
Varicela-zoster	Após 2º ano	Pré-transplante	Vírus vivo atenuado

(*) Recomendada para os receptores susceptíveis ou não previamente imunizados; (**) recomendada para todos *os receptores de TMO.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

diferentes tempos do período pós-transplante. Esse padrão de comportamento pode ser visto, ainda que com pequenas diferenças, tanto em transplantes de órgãos sólidos como em transplante de medula óssea e reflete a competência do sistema imune do receptor nas diversas fases do período pós-transplante. A Fig. 49.1 ilustra o tempo de ocorrência dos principais patógenos no período pós-transplante.

Para melhor se entender os mecanismos que levam a este padrão, é conveniente dividir o período pós-transplante em três fases, a saber:

Infecções no Primeiro Mês Pós-transplante

Caracteriza-se pela intensa imunossupressão pós-transplante. Parte das infecções observadas neste período são infecções latentes no receptor e que são reativadas pela deficiente imunidade celular neste período. O principal exemplo deste grupo de infecções são as reativações das infecções pelo vírus do herpes simples (HSV), que se observa com grande morbidade tanto em receptores de transplante de medula óssea como em receptores de transplante de órgãos sólidos. Em receptores de TMO, a morbidade da infecção pelo HSV está exacerbada pela presença de mucosite nos primeiros dias pós-transplante. Nestes pacientes, as infecções nos primeiros 30 dias em geral são decorrentes da depleção dos elementos imuno-hematopoiéticos pelo regime de condicionamento com conseqüente neutropenia. Este período de neutropenia se prolonga até que ocorra a "pega" da nova medula enxertada. Além do HSV, as infecções bacterianas e as infecções por *Candida sp.* são freqüentes neste período.

Em receptores de transplante de órgãos sólidos, as infecções mais freqüentemente observadas estão relacionadas à ferida cirúrgica, ao cateter venoso central, às infecções transmitidas ao receptor via enxerto ou às infecções relacionadas a procedimentos de risco, tais como quadros pneumônicos decorrentes da intubação endotraqueal durante o ato cirúrgico, ou infecções de trato urinário pós-cateterizacão vesical peritransplante.

Infecções entre o Primeiro e o Sexto Mês Pós-transplante.

Neste período destacam-se as infecções causadas pelos herpesvírus, especialmente pelo citomegalovírus, e as infecções causadas por outros patógenos oportunistas, tais como *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* e alguns fungos.

Infecções Tardias

Cerca de 75% dos receptores de Tx manterão boa função do enxerto e conseqüentemente estarão sob doses mínimas de imunossupressão. Estes pacientes em geral estarão expostos ao risco de aquisição de infecções comunitárias, tais como infecções por vírus respiratórios, infecção urinária ou mesmo pneumonia pneumocócica. Já os pacientes com função do enxerto rebaixada em função de rejeição aguda ou crônica e que, portanto, se mantiveram sob doses intensas e prolongadas de imunossupressão estarão mais expostos às recidivas das infecções que ocorrem entre o o primeiro e o sexto mês pós-transplante (CMV, *P.*

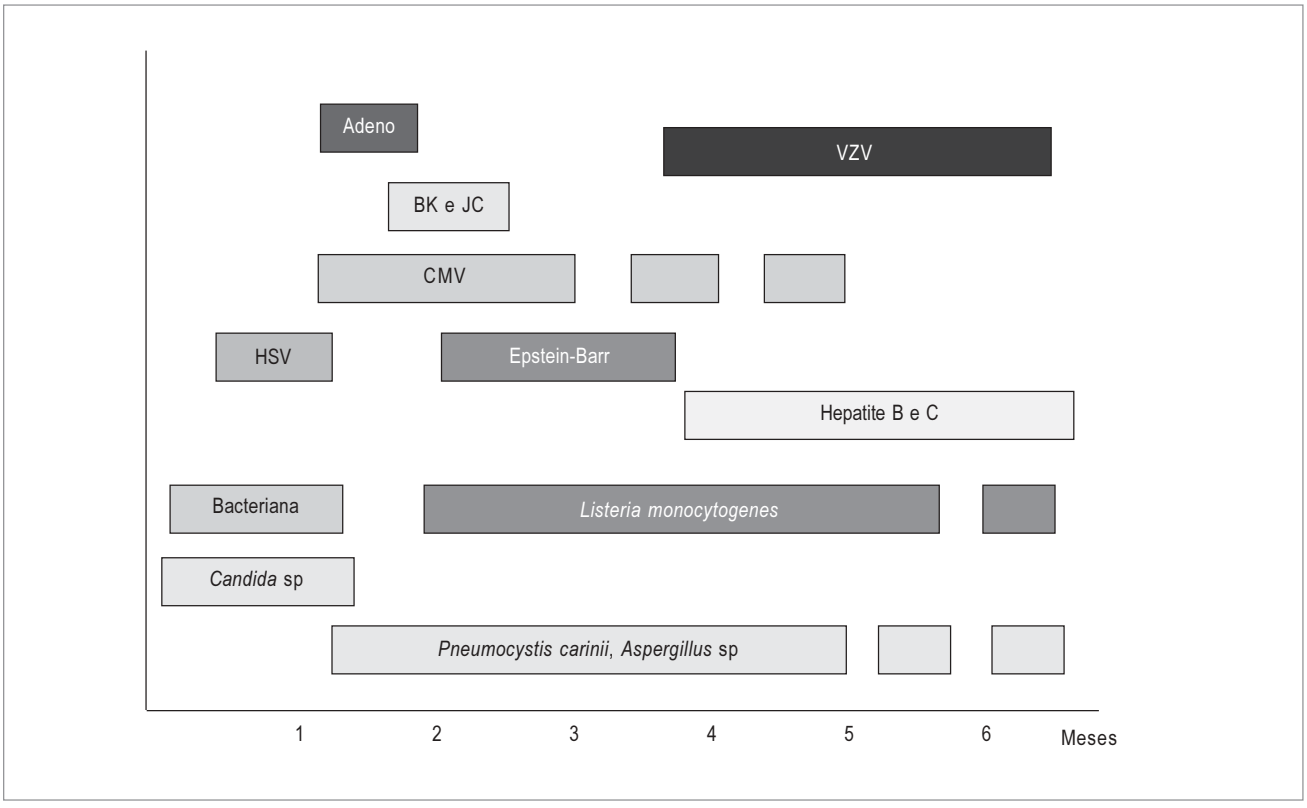


Fig. 49.1 – *Principais agentes infecciosos de acordo com o tempo de ocorrência pós-transplante.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

carinii, L. monocytogenes, T. gondii) ou mais raramente a outras infecções oportunistas (*Cryptococcus neoformans, Nocardia asteroides* etc.). Receptores de TMO que desenvolvem doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica também estarão expostos à reativação de patógenos tais como o CMV e o *P. carinii*, em função da intensidade e duração da imunossupressão a que estão submetidos.

A relativa previsibilidade de algumas destas infecções faz com que estratégias de prevenção e controle possam ser estabelecidas, diminuindo assim o impacto destas ocorrências no sucesso do procedimento. Assim, em função da alta prevalência, morbidade e mortalidade das infecções pelo CMV em receptores de TMO, foi proposta a vigilância viral nos primeiros três meses do transplante, prática esta que se estendeu posteriormente também aos receptores de transplante de órgãos sólidos. Atualmente, a vigilância viral é realizada semanalmente na maioria dos centros de transplante e em geral inclui a detecção de viremia pelo CMV (por antigenemia ou PCR) e a pesquisa do vírus do herpes simples em *swab* oral.

INFECÇÕES VIRAIS PÓS-TRANSPLANTE

Com relação às infecções virais, as mais prevalentes são as infecções pelo citomegalovírus (CMV), pelo vírus do herpes simples (HSV), pelo herpesvirus 6 humano (HHV-6) e pelo da varicela-zoster (VZV).

Citomegalovírus

Os receptores de transplante estão sob risco de adoecimento pelo citomegalovírus (CMV) nos primeiros meses pós-transplante, fato este que contribui para aumento significante da morbidade e da mortalidade neste período. Incidências de infecção e doença pelo CMV variando de 23 a 85% e de 15 a 60%, respectivamente, têm sido descritas em receptores de transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea.

A infecção pelo CMV ocorre com maior freqüência entre 30 e 120 dias pós-transplante, manifestando-se clinicamente por quadros febris, acompanhados de leucopenia, plaquetopenia e alteração de enzimas hepáticas, quadros estes muito freqüentes em receptores de transplante de órgãos sólidos e mais conhecidos como "síndrome do CMV". Pneumonia intersticial, doença em trato gastrintestinal, hepatite e mais raramente, retinite e doença em sistema nervoso central, são outras formas de adoecimento pelo CMV pós-transplante.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de infecção pelo CMV em receptores de órgãos sólidos é o status sorológico do doador (D) e do receptor (R) pré-transplante, sendo o grupo D+/R– considerado como de risco alto de infecção e adoecimento, os grupos D+/R+ e D–/R+ de risco intermediário e o grupo D–/R– de risco baixo. Em nosso meio, o número de receptores CMV-soronegativos pré-transplante é escasso, o que caracteriza nossa população de receptores de transplante de órgãos sólidos como de risco intermediário para infecção e doença pelo CMV.

Os receptores de transplante de medula óssea constituem o grupo onde, historicamente, foram descritas as maiores taxas de mortalidade (85% a 100%) decorrente da pneumonite intersticial pelo CMV. Tanto os soropositivos como os soronegativos estão igualmente expostos ao risco de infecção e adoecimento pelo CMV, e a vigilância da viremia pelo CMV é uma estratégia fundamental na introdução precoce de ganciclovir nestes pacientes.

Nas últimas décadas, a disponibilidade de técnicas mais sensíveis e rápidas de detecção de viremia pelo CMV e de antivirais com ação sobre este agente propiciaram a implementação de estratégias de controle mais efetivas na redução da morbimortalidade destas infecções.

Atualmente, duas estratégias são freqüentemente empregadas em receptores de transplante: profilaxia generalizada com ganciclovir oral ou endovenoso ou terapia pré-sintomática guiada por técnicas sensíveis de diagnóstico de viremia, tais como a detecção de pp65 (antigenemia) ou PCR.

Se por um lado estudos randomizados demonstraram a efetividade destas duas estratégias, os mesmos estudos evidenciaram que os receptores de transplante de órgãos sólidos soropositivos para o CMV apresentavam risco baixo de adoecimento (< 20%), questionando-se então a necessidade de profilaxia nestes pacientes e sugerindo que abordagens menos agressivas e mais dirigidas, tais como a terapia pré-sintomática, trariam a eles maior benefício.

Em nosso meio, o uso profilático de ganciclovir em baixas doses (7,5 mg EV, duas vezes por semana) não mostrou redução significante da morbidade pelo CMV em receptores de TMO alogênico. Um ano após o TMO, a probabilidade de adoecimento pelo CMV no grupo que recebeu profilaxia foi de 35,5% e de 55,5% no grupo controle (p = 0,08). A probabilidade de pneumonite foi de 19,7% nos pacientes que usaram profilaxia e de 39,7% no grupo controle (p = 0,06; Fig. 49.2).

Vários estudos têm demonstrado que o uso da profilaxia com GCV em receptores de TMO ou de transplante de órgãos sólidos, embora efetivo na redução da infecção e adoecimento durante seu uso, pode retardar a ocorrência do CMV após o dia +100. Tal fato poderia representar um risco maior de adoecimento, uma vez que os pacientes estariam fora do período de vigilância viral e, portanto, sem possibilidade de intervenção precoce com antiviral.

Atualmente, a maioria dos centros de TMO com infraestrutura para realização de vigilância viral opta pela estratégia de terapia pré-sintomática guiada por marcadores sensíveis de viremia, tais como a antigenemia. A Tabela 49.3 propõe as abordagens de controle das infecções pelo CMV de acordo com o tipo de transplante e o uso de terapia antilinfocítica para controle da rejeição, que aumenta a incidência de reativações pelo CMV logo após sua introdução.

Vírus do Herpes Simples

Cerca de 80% dos receptores de transplante de medula óssea, 53% dos receptores de transplante renal e 20% dos receptores de transplante de pulmão-coração desenvolvem infecção sintomática pelo vírus do herpes simples pós-transplante, se nenhuma profilaxia for empregada. As manifestações clínicas mais freqüentemente observadas são ulcerações de mucosa e/ou mucocutâneas orais e em menor freqüência as ulcerações genitais, a esofagite, a hepatite e a pneumonia.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 49.3
Abordagens de Controle da Infecção pelo Citomegalovírus em Receptores de Transplante de Acordo com Uso de Terapia Antilinfocítica

Tipo de Transplante	*Receptor Soropositivo*		*D+ / R–*	
	Com AAL	*Sem AAL*	*Com AAL*	*Sem AAL*
Renal	GCV-PE	DOENÇA	GCV-PE ou GCV-P	GCV-PE ou GCV-P
Coração	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P	GCV-P
Fígado	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P	GCV-P
Pâncreas	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P ou GCV-PE	GCV-P	GCV-P
Pulmão	GCV-P	GCV-P	GCV-P + CMV-Ig	GCV-P + CMV-Ig
Intestino	GCV-P	GCV-P	GCV-P + CMV-Ig	GCV-P + CMV-Ig
TMO	GCV-PE ou GCV-P	GCV-PE ou GCV-P	GCV-PE ou GCV-P	GCV-PE ou GCV-P

(D = doador; R = receptor; AAL = anticorpo antilinfócitos; PE = terapia pré-sintomática; P = profilaxia; CMV – Ig = Imunoglobulina CMV-específica)

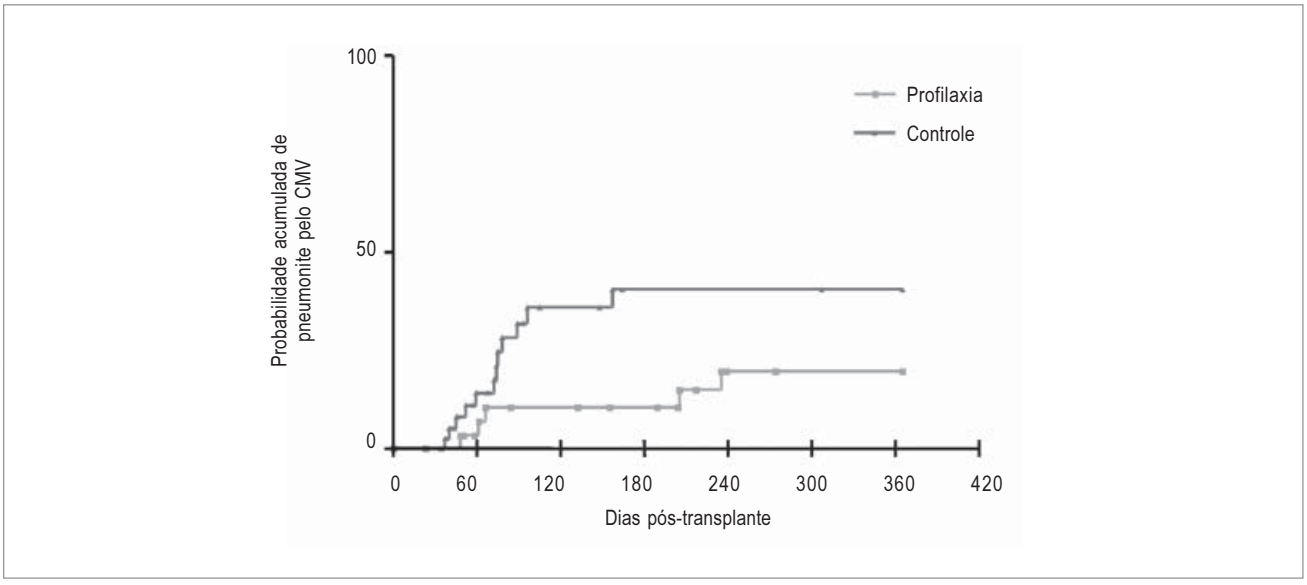


Fig. 49.2 – *Doses baixas de ganciclovir profilático e probabilidade acumulada de pneumonite pelo CMV em receptores de TMO alogênico.*

As manifestações orais da infecção pelo VHS em receptores de transplante de órgão e de medula ocorrem predominantemente no primeiro mês pós-transplante. Esta previsibilidade por tempo tão curto permite que esquemas de profilaxia orais com antiviral possam ser empregados com sucesso neste período. Na ausência de profilaxia, infecções bacterianas com septicemia têm sido descritas durante os episódios de reativação de infecção pelo VHS em leucêmicos e receptores de transplante. Portanto, é recomendado que nos primeiros 30 dias pós-transplante os pacientes recebam profilaxia com aciclovir endovenoso (250 mg/m^2 ou 5 mg/kg a cada 12 horas) ou mesmo oral, se bem tolerado (800 a 1600 mg/dia, dividido em duas a quatro doses).

A esofagite e as manifestações viscerais (hepatite, pneumonia) ocorrem mais tardiamente, em torno do 60º dia pós-transplante, provavelmente em conseqüência da interrupção da profilaxia e refletindo a ausência da recuperação da imunidade celular específica para o VHS em alguns pacientes, nos primeiros meses pós-transplante. A pneumonia pelo VHS pode manifestar-se com quadros focais ou de pneumonia intersticial.

O diagnóstico da excreção do VHS em orofaringe é feito pelo isolamento viral em saliva ou *swab* oral, em cultura de células de linhagem epitelial. O diagnóstico de doença pelo VHS é feito pela detecção do vírus em biópsia de tecidos, por isolamento viral ou imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais.

A droga de escolha no tratamento das infecções pelo HSV é o aciclovir endovenoso (250 mg/m^2 a cada oito horas) ou oral (5 mg/kg a cada seis horas ou 200 mg cinco vezes ao dia). Uma alternativa ao aciclovir é o valaciclovir, um éster do aciclovir de apresentação oral, cuja biodisponibilidade é de três a cinco vezes maior do que a do aciclovir, o que permite uma posologia mais confortável, com maior intervalo entre as doses. O tratamento de cepas

de HSV resistentes ao aciclovir é feito com o foscarnet endovenoso (40 mg/kg a cada oito horas por 14 a 21 dias).

Vírus da Varicela-zoster

A incidência da infecção sintomática pelo VVZ pós-transplante varia entre as populações dos diferentes tipos de transplante. Atualmente, taxas de incidência de varicela ou de herpes-zoster, que variam de 20 a 30%, são descritas em receptores de transplante de medula óssea. Em receptores de transplante renal, embora a incidência seja semelhante à observada em hospedeiros normais (5% a 23%), a morbidade e o risco de complicações são maiores nos transplantados.

Varicela

As principais complicações da varicela nos receptores de transplante são as infecções bacterianas secundárias e a disseminação visceral. A neutropenia, especialmente freqüente nos receptores de transplante de medula óssea, favorece a ocorrência de infecções bacterianas secundárias, geralmente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Pode ser observada desde celulite ao redor de poucas lesões até fasciíte necrotizante ou superinfecção bacteriana, que pode ocorrer em até 17% dos casos, necessitando intervenção rápida com antibióticos sistêmicos. A disseminação visceral pode apresentar-se como pneumonia, hepatite, encefalite e coagulopatia intravascular disseminada.

Em receptores de transplante renal com varicela, a hepatite e a coagulopatia intravascular disseminada são complicações mais freqüentes que a pneumonia intersticial. Taxas de 63% de hepatite e de 21% de plaquetopenia têm sido relatadas nesta população. A pneumonia intersticial pelo VVZ geralmente se manifesta cerca de três dias após o início das lesões cutâneas, e a maioria dos óbitos estão relacionados a esta complicação.

Herpes-zoster

No caso de herpes-zoster, as complicações mais freqüentes são a neurite pós-herpética e a disseminação cutânea ou visceral. A neurite pós-herpética é mais freqüente após o herpes-zoster localizado, em comparação com as formas cutâneas disseminadas ou viscerais. Em receptores de transplante de medula óssea, ocorre em até 35% dos casos de herpes-zoster. Em nosso meio, outros autores têm encontrado incidências menores de neurite pós-herpética. A disseminação cutânea, definida pelo aparecimento de lesões cutâneas fora do dermátomo primariamente acometido, é decorrente de episódios secundários de viremia e pode ocorrer entre 10 a 40% dos pacientes.

Ao mesmo modo do observado nos casos de varicela, a disseminação visceral do herpes-zoster pode causar pneumonia, hepatite, encefalite e coagulopatia intravascular disseminada. Em receptores de transplante de medula óssea, taxas de 21% de visceralização do herpes-zoster foram descritas inicialmente, sendo a pneumonia e a hepatite as complicações mais freqüentes. Um decréscimo nas taxas de visceralização para menos de 10% tem sido observado nas séries mais recentes. Em nosso meio, Ianhez *et al*. relataram taxas de 11,7% de visceralização em receptores de transplante renal.

A droga de escolha no tratamento do VZV é o aciclovir endovenoso na dose de 500 mg/m^2, três vezes ao dia, por sete a dez dias. Em casos diagnosticados precocemente, com pronta introdução de antiviral, e na ausência de complicações, boa resposta ao tratamento com aciclovir oral tem sido relatada em receptores de transplante de medula óssea. Nos casos de resistência ao aciclovir, a droga de escolha é o foscarnet endovenoso na dose de 40 mg/kg a cada oito horas ou 60 mg/kg a cada 12 horas, por dez dias ou até a cicatrização das lesões.

Herpesvírus humano-6

O herpesvírus humano 6 (HVH-6), identificado em 1988 como o agente causador do *exantema subitum* por Yamanishi *et al*., apresenta tropismo por linfócitos T CD4+ e pode infectar várias linhagens de células B e T.

Desde a descoberta do HVH-6, possíveis associações entre sua reativação e adoecimento têm sido descritas em receptores de transplante de órgãos sólidos e medula. Em estudo retrospectivo avaliando 105 biópsias renais de 76 receptores de transplante, proteínas estruturais do HVH-6 foram detectadas por imuno-histoquímica, em células do epitélio tubular distal em 61% das amostras analisadas. Estes antígenos estavam presentes em mais de 70% dos pacientes que apresentaram rejeição aguda ou acelerada ou nefropatia por ciclosporina. Diferença estatisticamente significante foi observada em pacientes com rejeição crônica onde antígenos do HVH-6 foram detectados em apenas 46% dos casos.

Maior número de estudos foram realizados em receptores de transplante de medula. A reativação da infecção parece ocorrer precocemente pós-TMO, entre o dia +14 e o dia +22, e taxas de reativação que variam de 48 a 60% têm sido descritas. A viremia intermitente é a regra, mesmo em hospedeiros normais, assintomáticos, portanto não existe base científica para realização de vigilância viral visando à introdução de antiviral com ação contra o HVH-6. O aparecimento de exantema que pode ser confundido com manifestação cutânea da DECH aguda, em alguns relatos, pode ser associado ao HVH-6 pela detecção do genoma viral por PCR em biópsia de pele, na ausência de outros herpesvirus ou de parvovírus B19. Outras manifestações clínicas inicialmente propostas, como a pneumonite intersticial ou a mielodepressão, não foram suficientemente comprovadas nesta população. Até o presente momento, apenas os quadros neurológicos podem ser relacionados ao HVH-6 quando o mesmo é detectado em amostras de líquor de pacientes sintomáticos.

Vírus de Epstein-Barr

O vírus de Epstein-Barr (VEB) é um herpesvírus que se replica em células epiteliais de orofaringe e infecta e "imortaliza" linfócitos B, estabelecendo uma linhagem celular linfoblastóide permanente e resultando numa ativação policlonal de linfócitos B *in vitro* e *in vivo*.

Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é o nome usado para designar uma proliferação linfóide anor-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mal associada ao VEB e observada em receptores de transplante de órgãos sólidos e de medula óssea.

O risco para desenvolvimento de DLPT tem sido estimado em torno de 0,6% em receptores de transplante de medula óssea, entre 1 e 2% em receptores de transplante de fígado, entre 1 e 3% em transplante renal, entre 2 a 4% em transplante cardíaco e entre 4 a 8% em receptores de transplante de pulmão.

O espectro desta condição clínica varia desde hiperplasia policlonal benigna de células B, que lembra o quadro de mononucleose infecciosa, até formas malignas de linfomas monoclonais. As lesões linfoproliferativas freqüentemente acometem o trato digestivo, o fígado, o sistema nervoso central, o órgão transplantado e em geral são multifocais. Histologicamente, as lesões são classificadas como linfomas imunoblásticos de alto grau e originários de células B. Podem ser policlonais ou monoclonais, e é possível encontrar focos tumorais de diferentes clonalidades num mesmo paciente.

Estudos recentes sugerem que alguns marcadores podem indicar os pacientes sob risco de desenvolver DLPT. Em receptores de transplante hepático, 23% dos pacientes que apresentaram pico de imunoglobulinas monoclonais de forma persistente desenvolveram DLPT com evolução letal. Outros estudos demonstraram em amostras seqüenciais de leucócitos de pacientes que desenvolvem DLPT níveis de DNA do VEB por reação em cadeia por polimerase (PCR) maiores que dos pacientes que não evoluíram com DLPT. Níveis baixos ou decrescentes de anti-EBNA1, anti-EBNA2 e anti-EBNA-LP parecem estar associados ao aumento da carga viral do VEB pós-transplante e conseqüentemente a maior risco de desenvolvimento de DLPT.

As DLPTs associadas ao VEB não respondem a antiviral, quimioterapia ou radioterapia. A diminuição ou suspensão das drogas imunossupressoras, permitindo a recuperação da resposta de células T, pode levar à regressão do processo. Baseada nesta observação, a transferência adotiva de células T através de transfusão de leucócitos do doador mostrou resultados promissores em receptores de TMO alogênico com DLPT. Também em receptor de transplante de pulmão, a transfusão de leucócitos HLA-idênticos mostrou remissão clinica, radiológica e anatomopatológica de linfoma de sistema nervoso central associado ao VEB.

O benefício do aciclovir no tratamento das DLPT seria apenas para evitar que novos linfócitos B fossem infectados, evitando-se o recrutamento de novos clones no processo de linfoproliferação, porém sem impacto na inibição do processo proliferativo *per se*.

Vírus Respiratórios

Vários vírus podem causar infecção respiratória nos receptores de transplante, destacando-se o vírus sincicial respiratório (RSV), os vírus da influenza A e B (Flu), os vírus da parainfluenza (Paraflu), os adenovírus e os rinovírus. O RSV é responsável pela maior morbimortalidade nestes pacientes, e em receptores de TMO o principal fator de risco para progressão para pneumonia é o tempo pós-transplante, estando sob maior risco os pacientes infectados antes da pega da medula.

A freqüência com que cada um destes agentes é detectado durante os sintomas da doença pode variar em função dos surtos comunitários. Em receptores de transplante de medula óssea, o vírus sincicial respiratório e o vírus da influenza têm sido detectados com maior freqüência (49% e 18% dos casos, respectivamente) nos quadros de infecção respiratória diagnosticados durante o inverno. Parainfluenza, picornavírus e os adenovírus representam 9%, 18% e 6% dos casos, respectivamente.

Em nosso meio, durante o ano de 2001, entre os receptores de TMO sintomáticos e cujo lavado de nasofaringe mostrou resultado positivo, o RSV foi detectado em 26,4%, Flu B em 25%, Flu A em 16,2% e Paraflu em 10,3%. Cerca de 20% dos pacientes apresentaram co-infecção, sendo Flu A + Flu B e RSV + Flu B as associações mais freqüentemente observadas naquele ano. Dentre os pacientes com infecção respiratória pelo RSV e naqueles com influenza, 55,5% e 7,3% desenvolveram pneumonia, respectivamente. Taxa de mortalidade de 6,6% foi observada nos pacientes com pneumonia por RSV. A distribuição sazonal das infecções por vírus respiratórios pode ser vista na Fig. 49.3.

Na prática médica, o diagnóstico das infecções pelos vírus respiratórios é feito com técnicas de detecção direta com anticorpos monoclonais, em células de lavado nasal ou broncoalveolar. Em comparação com o isolamento viral, considerado como padrão ouro, as técnicas rápidas com monoclonais se mostram bastante específicas. Porém, a sensibilidade destas é maior em amostras de lavado broncoalveolar e em amostras de lavado nasal obtido de crianças, nas quais uma maior quantidade de vírus é encontrada nas secreções de trato respiratório alto. Vale aqui ressaltar que a coleta adequada das amostras é fundamental para que as técnicas diagnósticas rápidas possam ser aplicadas.

O tratamento das infecções pelo RSV está recomendado nos receptores de TMO e é feito com a ribavirina inalatória, por 18 horas durante a noite ou por duas horas a cada oito horas. Em receptores de transplante de órgãos sólidos, a terapia com ribavirina é bem tolerada, porém sua eficácia ainda não está bem estabelecida. Perspectivas em investigação, que podem representar um avanço no controle das infecções pelo VSR também em receptores de transplante, compreendem o uso profilático da imunoglobulina anti-VSR em populações e em períodos de maior risco e a vacina contra o VSR.

Com relação ao vírus da influenza, a vacinação dos receptores de transplante com a vacina contra a influenza A e B tem sido preconizada anualmente, a partir do outono. A resposta parece ser variável entre os diferentes tipos de receptores de transplante, variando de 18 a 93%.

Novos antivirais, como o oseltamivir e o zanamivir, têm ação contra os vírus da influenza A e B e melhor tolerabilidade, em comparação com a amantadina e a rimantadina, que têm ação apenas contra o Flu A. Observamos que a introdução precoce de oseltamivir em receptores de TMO com infecção de trato respiratório superior parece ter tido um papel importante na prevenção das complicações, uma vez que observamos taxas menores de pneumonia em comparação com os dados de literatura.

Dados recentes sugerem uma diminuição nas taxas de óbito por vírus respiratórios na última década, refletindo

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

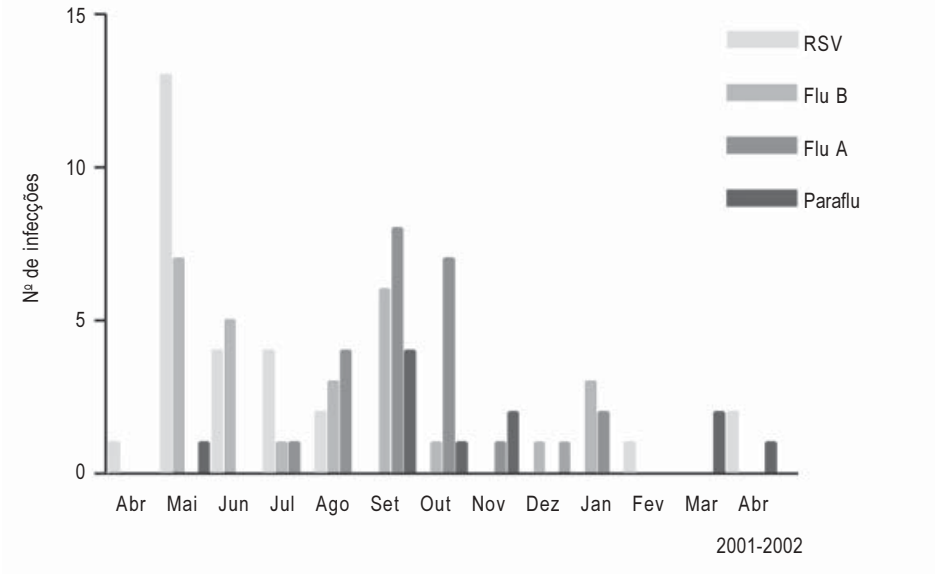


Fig. 49.3 – *Distribuição das infecções por vírus respiratórios em receptores de transplante de medula óssea de acordo com o mês de diagnóstico (Divisão de TMO – FMUSP).*

provavelmente maior experiência dos grupos de transplante no manuseio destas infecções.

INFECÇÕES BACTERIANAS

Infecções bacterianas ocorrem em 33 a 68% dos receptores de transplante de fígado, 35% dos receptores de transplante de pâncreas, 47% dos receptores de transplante renal, 54% dos receptores de transplante de pulmão, com graus variados de gravidade entre os diferentes tipos de transplante. Em receptores de TMO, as infecções bacterianas são uma constante tanto no período pós-transplante precoce quanto no tardio.

Infecções Bacterianas em Transplante de Órgãos Sólidos

Em receptores de transplante de órgãos sólidos, o local da infecção em geral está relacionado ao tipo de transplante, em decorrência de patologias prévias e/ou pela manipulação cirúrgica da área. Assim, receptores de transplante hepático estão mais expostos a infecções bacterianas do fígado, do trato biliar, da cavidade abdominal e da ferida cirúrgica, sendo a flora predominante destas infecções o enterococo, os anaeróbios, os bacilos Gram-negativos e os estafilococos. Os principais fatores de risco para as infecções bacterianas nestes pacientes incluem infecção pelo CMV, rejeição aguda, hospitalização prolongada, grande número de transfusões, duração prolongada da cirurgia e presença de coledocojejunostomia em Y de Roux, que facilita o refluxo de organismos entéricos dentro do sistema biliar, afetando posteriormente o enxerto.

Receptores de transplante pulmonar estão mais expostos a infecção pulmonar por várias razões. A técnica cirúrgica atual promove uma denervação dos pulmões e vias aéreas que abole o reflexo da tosse distalmente à traquéia ou à anastomose brônquica. Alem disso, a atividade mucociliar está comprometida, e no caso de ocorrência de rejeição, a inflamação das vias aéreas facilita a colonização e infecção do enxerto. Os germes mais freqüentemente identificados são: *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus* e *Enterobacter cloacae*. Graças à melhoria da técnica cirúrgica, a incidência de mediastinite tem diminuído nos receptores de transplante de pulmão. Estão mais expostos às infecções bacterianas os receptores com hipertensão pulmonar primária ou secundária ou aqueles com estenose de vias aéreas ou deiscência da anastomose. A infecção pelo CMV também se apresenta como um fator de risco para infecções bacterianas tardias. O uso de terapia pré-sintomática com antibióticos guiada pelos resultados das culturas e colorações diretas das vias aéreas do doador e do receptor tomadas no momento do transplante reduz significativamente a incidência de pneumonia bacteriana neste grupo de pacientes.

Nos receptores de transplante cardíaco, as infecções pulmonares também são as mais comuns. Entretanto, as infecções de ferida cirúrgica, as infecções relacionadas ao cateter venoso central e as infecções de vias urinárias também são freqüentes.

A incidência de infecção de trato urinário (ITU) pós-transplante renal pode chegar a mais de 90%. Os principais fatores de risco para esta alta ocorrência incluem insuficiência renal, má nutrição, período prolongado de hemodiálise antes do transplante, longa cateterizacão vesical pré-transplante e presença de doenças de base, tais como *diabetes mellitus* e rim policístico. Os agentes mais comuns são o enterococo, o estafilococo, *Pseudomonsa aeruginosa* e outros Gram-negativos. A infecção pelo *Coryne-bacterium urealyticum* pode favorecer o aparecimento de cálculos re-

nais. Como a ITU pode ser assintomática e sem piúria em receptores de transplante renal, a vigilância com urocultura torna-se importante no seguimento destes pacientes. A profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprim reduz a incidência de ITU e de bacteremia pós-transplante renal. Entretanto existem controvérsias com relação à dose e o tempo de profilaxia pós-transplante. Aparentemente, doses diárias de 160 mg de trimetoprim e de 800 mg de sulfametoxazol são suficientes para reduzir significativamente as ITU pós-transplante.

Em nosso meio, alguns autores observaram que 48,6% das causas de óbito em transplante renal foram decorrentes de infecção, e destas, 82,4% foram causadas por bactérias. Os germes Gram-negativos foram os mais freqüentes, e o pulmão, o órgão mais afetado.

Infecções Bacterianas Pós-transplante de Medula Óssea

A neutropenia febril é o evento mais freqüente nas primeiras semanas pós-TMO. A febre e um marcador sensível de infecção nestes pacientes, embora a identificação do agente infeccioso em hemocultura seja conseguida em menos de 40% dos episódios febris. A alta mortalidade decorrente das infecções pelos germes Gram-negativos, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*, levou à padronização do uso da antibioticoterapia empírica frente aos episódios de neutropenia febril, conforme já estabelecido para outros hospedeiros imunocomprometidos, como os pacientes com neoplasias hematológicas. Os esquemas propostos de antibioticoterapia empírica são variados e a escolha deve sempre levar em conta a microbiota hospitalar, uma vez que grande parte destas infecções é causada por germes que colonizam o paciente logo após a internação. Em geral, não se recomenda o uso profilático de antibióticos em pacientes neutropênicos assintomáticos e afebris. Da mesma forma, a descontaminação do trato digestivo não está recomendada. O tema das infecções em pacientes neutropênicos será tratado com maior detalhamento em outro capitulo deste livro.

A mucosite induzida pela quimioterapia é uma fonte potencial de bacteremia pelo *Streptococcus viridans*, e, em centros onde a incidência e mortalidade decorrente das infecções por este agente são altas, a profilaxia pode ser considerada, levando-se em conta as taxas de infecção hospitalar e susceptibilidade do agente.

Após os primeiros 30 dias do TMO, as infecções bacterianas mais freqüentes no receptor de TMO são as infecções pulmonares, as infecções relacionadas ao cateter de longa permanência, as infecções de trato urinário e as sinusites. Muitas vezes, mesmo com um agente identificado, é necessária a associação de antibióticos. Na ausência de um foco identificável, o tempo pós-transplante, o grau de imunossupressão do paciente, a presença de cateter de longa permanência (tipo Hickman, Broviac ou *Port-o-cath*) e a presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda ou crônica devem ser levados em conta na escolha dos antibióticos e na duração do tratamento. Antibióticos de amplo espectro com ação contra germes Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*, são recomendados em hospitais onde a prevalência destes agentes for alta, nos pacientes com pneumonia e DECH aguda e intensa imunossupressão, mesmo se não estiverem neutropênicos. Os germes encapsulados (pneumococo, *Haemophillus influenzae*) podem causar quadros graves e fatais em pacientes com DECH crônica, mesmo em fases tardias do transplante. Profilaxia com penicilina oral está recomendada para os pacientes com DECH crônica enquanto estiverem recebendo imunossupressão. Já os quadros de sinusite de repetição em receptores de TMO com DECH crônica em geral são causados por germes Gram-negativos, sendo muitas vezes necessária a drenagem cirúrgica dos seios maxilares e frontais em associação com a antibioticoterapia.

Infecções de Corrente Sangüínea Relacionadas ao Cateter

Infecções de corrente sangüínea relacionadas a cateter intravascular (ICRC) são comuns em receptores de transplante. As incidências variam de acordo com o tipo de cateter usado e o tipo de transplante, sendo em geral maiores nos cateteres tunelizados de longa permanência. Nos cateteres periféricos de curta permanência, os agentes mais freqüentemente identificados nas ICRCs são os estafilococos coagulase-negativos (39%), *Staphylococcus aureus* (26%), bacilos Gram-negativos (14%) e *Candida sp.* (11%). Em contraste, nos cateteres de longa permanência, os agentes mais freqüentemente identificados são os bacilos Gram-negativos (45%), os estafilococos coagulase-negativos (45%), *Staphylococcus aureus* (28%), e as espécies de *Candida* se observam em apenas 2% das infecções de corrente sangüínea. Em nosso meio, os agentes mais freqüentemente identificados nas infecções de corrente sangüínea em receptores de TMO com cateter semi-implantável de Hickman foram os bacilos Gram-negativos (43%) e os estafilococos coagulase-negativos (31%). Os fungos (*Candida spp. e Fusarium spp.*) foram identificados em 5,6% das ICRCs (Dados não publicados do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas, FMUSP, ano 1999).

O uso profilático de antibióticos sistêmicos no momento da inserção do cateter não reduz a incidência de ICR relacionadas ao cateter e, portanto, está contra-indicado. Uma forma local de profilaxia que tem mostrado resultados mais promissores é o *lock* de antibióticos, com redução nas taxas de infecção por Gram-negativos e Gram-positivos. Os antibióticos que têm sido mais usados no *lock* são a vancomicina e a ciprofloxacina. Embora seja pouco provável que a flora do paciente desenvolva resistência à vancomicina, pela quantidade ínfima da droga no lúmen do cateter (< 15 mg), os estudos até o momento não avaliaram cuidadosamente esta possibilidade, portanto seu uso não pode ser recomendado rotineiramente. Assim, sua indicação deve ser analisada caso a caso. O "lock" de antibióticos poderia, por exemplo, beneficiar pacientes que necessitem de uso prolongado de cateter e que, apesar de todos os cuidados na manutenção do cateter, têm apresentado ICRC de repetição.

Outras formas de infecção relacionadas aos cateteres semi-implantáveis são as infecções no sítio de inserção do cateter e as infecções do túnel do cateter. Vários estudos prospectivos e randomizados comparando a anti-sepsia da

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

pele com a clorexidina ou com a povidina demonstraram menor taxa de colonização e de ICR relacionada a cateter nos grupos que usaram a clorexidina. Portanto, a clorexidina deve ser considerada o anti-séptico de primeira escolha nos pacientes em uso de cateteres semi-implantáveis. A manipulação do cateter deve ser feita por equipe treinada, responsável pela troca do curativo da inserção do cateter, que deve ser feito com gaze estéril, pelo menos uma vez por semana. Não se recomenda o uso de antibióticos tópicos na prevenção das infecções de sítio de inserção do cateter.

A equipe de enfermagem da Divisão de TMO da Disciplina de Hematologia da USP, com muita experiência na manipulação e na vigilância das infecções relacionadas a cateter, desenvolve junto aos pacientes ou seus responsáveis programa educativo de cuidados com o cateter, incluindo treinamento de troca de curativo do sítio de inserção. Assim, à medida que as visitas ambulatoriais se espaçam no pós-transplante, os próprios pacientes são capazes de efetuar segura e adequadamente a troca do curativo, reduzindo as visitas ao ambulatório.

Mesmo com todo o rigor de uma equipe bem treinada, os relatos na literatura sugerem que a colonização das mãos das pessoas que manipulam o cateter pode ser uma importante fonte de infecção de corrente sangüínea relacionada a cateter. Em nosso meio, a investigação epidemiológica molecular de um surto de *Candida parapsilosis* demonstrou a transmissão cruzada a partir das mãos de um funcionário colonizadas com o fungo.

Receptores de transplante com cateteres de longa permanência e infecção relacionada ao cateter, quer de corrente sangüínea, sítio de inserção ou túnel, devem receber antibioticoterapia sistêmica. O cateter deve ser removido nas seguintes situações: em todas as infecções de túnel; nas infecções de sítio de inserção refratárias ao tratamento sistêmico (especialmente nos casos de *P. aeruginosa*), nas infecções por *S. aureus*, *Bacillus spp.*, *Diphtheroides*, espécies de *Mycobacterium* ou fungos filamentosos, evidência de trombose séptica da veia onde o cateter esta inserido e evidência de endocardite. Existem controvérsias com relação à retirada do cateter nas infecções por *Candida spp.* e *S. aureus*. Nas infecções por *Candida*, embora alguns estudos relatem sucesso no tratamento sem a remoção do cateter, estudos randomizados têm demonstrado candidemia prolongada e maior mortalidade nos casos onde o cateter foi preservado. Da mesma forma, casos de infecção pelo *S. aureus*, endocardite ou foco metastático da infecção têm sido descritos com o tratamento sistêmico sem a retirada do cateter.

INFECÇÕES FÚNGICAS

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas em receptores de TMO são a neutropenia prolongada e o uso de corticosteróides. Em receptores de transplante de órgãos sólidos, o uso de corticosteróides e a ocorrência de múltiplos episódios de rejeição são os principais fatores predisponentes.

A incidência de infecções fúngicas é bastante variável entre os centros de transplante, podendo chegar até 40% em receptores de transplante de fígado, segundo alguns autores. A maioria das infecções fúngicas ocorre em geral nos primeiros dois meses pós-transplante, mas pode também ser tardia, como acontece em alguns casos de infecção por *Aspergillus spp.* em receptores de TMO, com um segundo pico de ocorrência após o dia +100. Embora as culturas de vigilância (nasal, oral e/ou anal) sejam feitas em alguns centros de transplante, não existe evidência de seu custo-benefício em pacientes assintomáticos.

A infecção fúngica mais prevalente é a infecção por *Candida albicans*. O quadro clínico pode ser localizado em orofaringe ou esôfago; ou invasivo, com mortalidade que pode chegar aos 40% nestes pacientes.

Na última década observou-se um aumento das infecções por *Candida não-albicans* e por outros fungos, em decorrência do uso de antifúngicos orais tais como o fluconazol. Em receptores de TMO, este aumento não se refletiu no aumento da mortalidade por *Candida não-albicans*, e o seguimento em longo prazo dos pacientes que receberam profilaxia mostrou redução significativa nas taxas de DECH intestinal, de candidíase invasiva e de morte relacionada a este agente. Assim, recomenda-se a profilaxia com fluconazol na dose de 400 mg/d desde o dia do transplante até a pega da medula. Estudos com doses menores mostraram resultados controversos, portanto, estas não estão recomendadas.

Infecções por *Aspergillus spp.* são responsáveis por grande morbidade e mortalidade em receptores de transplante. A aspergilose invasiva ocorre em cerca de 2% dos receptores de transplante renal, 1,5% dos receptores de fígado, 4,5% dos receptores de coração e 15% dos receptores de coração-pulmão. Em receptores de TMO, Schwartz *et al*. observaram incidências que variam de 0 a 25%, dependendo da exposição ao *Aspergillus*, do período de neutropenia e de outros fatores de risco. Alguns autores encontraram incidência de aspergilose invasiva em 24% dos pacientes.

As manifestações clínicas da aspergilose invasiva usualmente são febre e sintomas relacionados ao aparelho respiratório. As alterações que ocorrem no interior do tecido pulmonar devem-se à presença de hifas que invadem os vasos sangüíneos, provocando áreas de infarto e hemorragias localizadas que evoluem para necrose e cavitação. Clinicamente, a doença simula uma pneumonia bacteriana grave. Por vezes o fungo pode, a partir do pulmão, disseminar-se através da corrente sangüínea para o cérebro e outros órgãos, incluindo olhos, coração, rins e pele.

Na maioria dos centros de transplante, o diagnóstico precoce da aspergilose invasiva está baseado nas alterações tomográficas pulmonares. As lesões iniciais podem apresentar-se como imagens em forma de cunha com base pleural que representam áreas de infarto pulmonar. Algumas lesões permanecem estáveis, enquanto outras evoluem para áreas de maior consolidação pulmonar, podendo ocorrer cavitação. O sinal do halo é uma imagem de baixa atenuação, que corresponde a edema ou hemorragia e necrose de coagulação, circundando uma lesão nodular que corresponde ao nódulo fúngico central. A Fig. 49.4 ilustra o sinal do halo.

Outra imagem considerada bastante sugestiva de infecção por fungo filamentoso em receptores de transplante é a formação de crescente de ar. Esta imagem aparece mais tardiamente, geralmente duas ou três semanas após o sinal do halo. O sinal da crescente de ar corresponde a uma cavitação no local onde houve um infarto pulmonar.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Em pacientes hematológicos, o diagnóstico tomográfico favoreceu a introdução precoce de antifúngico, observando-se diminuição da mortalidade por aspergilose invasiva. Entretanto, tal impacto não pôde ser observado nos receptores de transplante. Um dado comum a todos os tipos de transplante é a alta taxa de mortalidade das infecções invasivas por *Aspergillus spp.*, em geral acima de 95%.

Assim, na tentativa de melhorar o prognóstico da aspergilose invasiva em receptores de transplante, novas técnicas diagnósticas têm sido implementadas, merecendo especial destaque a reação em cadeia por polimerase (PCR) e a detecção de galactomanana no soro. O papel da reação de PCR ainda não está totalmente estabelecido nestes pacientes. Na padronização da técnica, resultados falsos-positivos e a detecção apenas de gênero e não de espécie de *Aspergillus* foram as primeiras limitações identificadas para a PCR. Já a detecção de galactomanana por ELISA, comercialmente conhecida como Platelia® *Aspergillus*, é considerada uma técnica bastante sensível e específica.

Atualmente, o ELISA é considerado o método mais sensível, e diversos estudos na Europa têm demonstrado que este teste contribui para o diagnóstico da aspergilose invasiva. A sensibilidade do Platelia® *Aspergillus* tem variado entre 50% e 90%, com uma especificidade de 81 a 93%. Em nosso meio, Machado CM *et al*., avaliando o teste de ELISA Platelia® *Aspergillus* para a detecção de galactomanana em receptores de TMO, encontraram sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de 81,8 e 90%, 90 e 81,8%, respectivamente.

Recentemente, o consenso internacional que define infecções fúngicas oportunistas em pacientes imunocomprometidos considerou a detecção de galactomanana em lavado broncoalveolar, líquor, ou sangue (duas amostras positivas consecutivas) como diagnóstico comprovado de infecção invasiva por *Aspergillus spp.*

Outras infecções fúngicas que podem acometer o receptor de transplante, porém com menor incidência, incluem a criptosporidiose, a zygomicose e outras infecções restritas a áreas endêmicas, como a histoplasmose e a paracoccidioidomicose.

A anfotericina B endovenosa tem sido a base da terapia antifúngica em receptores de transplante há várias décadas. A eficácia do tratamento depende basicamente do agente, mas também do local da infecção. Alguns fungos, como a *Pseudallescheria boydii*, são resistentes à anfotericina B. Em outros casos, a extirpação ou o debridamento cirúrgico das lesões é fundamental. Assim, observamos cura das lesões causadas por *Phialemonium curvatum* em receptor de TMO que apresentou quadro de micetoma em membro inferior, com associação de antifúngico e debridamento cirúrgico das lesões seguido de enxertia de pele. Nas lesões rinomaxilares causadas por *Aspergillus spp.* e zigomycetos, a abordagem cirúrgica das lesões também é fundamental para o sucesso do tratamento.

Dois novos antifúngicos têm-se mostrado superiores à anfotericina B no tratamento da aspergilose invasiva. O voriconazol é uma agente triazólico com amplo espectro de ação que é ativo contra espécies de *Aspergillus*. Recentemente, estudo multicêntrico comparando o voriconazol com a anfotericina B como terapia primária da aspergilose invasiva mostrou melhor resposta ao tratamento, maior sobrevida e menores efeitos colaterais no grupo que recebeu o voriconazol.

A caspofungina é uma equinocandina que também apresenta ação sobre o *Aspergillus spp*. Os resultados de estudos preliminares mostraram superioridade em comparação à anfotericina B. Entretanto, seu uso em receptores de transplante pode ser limitado em função de aparentes interações com a ciclosporina e o tacrolimus.

OUTRAS INFECÇÕES

Algumas infecções, por suas características especiais, merecem ser tratadas a parte.

Pneumocystis carinii

Embora atualmente classificado como fungo, o *P. carinii* difere da maioria dos fungos por não apresentar o ergosterol, presente nos demais. Já foi considerado um protozoário, e recentemente tem-se questionado se não seria uma planta. Por estas dificuldades taxonômicas, será tratado nesta seção.

Desde os estudos pioneiros de Hughes WT *et al*., que observaram que 21% dos pacientes que recebiam drogas imunossupressoras desenvolviam pneumonia por *P. carinii* (PCP), a profilaxia com sulfametoxazol e trimetropim (SMX/TMP) tem sido recomendada em todos os receptores de TMO e também de órgãos sólidos nos primeiros seis meses pós-transplante. Em receptores de transplante que não fazem uso de profilaxia, o *P. carinii* causa pneumonia em cerca de 10% dos pacientes, sendo este risco ainda maior nos receptores de transplante cardíaco e de pulmão.

Uma característica da PCP é a intensa hipoxemia, geralmente desproporcional aos achados radiográficos e clínicos. O pneumotórax é uma complicação freqüente. O tratamento de escolha é feito com SMX/TMP, e nos casos de intolerância às sulfas pode ser utilizada a pentamidina intravenosa na dose de 4 mg/kg/d por 21 dias.

Para profilaxia primária, a dose recomendada é de um comprimido de SMX/TMP uma ou duas vezes por dia, três vezes por semana. A forma inalatória da pentamidina (300 mg a cada quatro semanas) também é eficaz na prevenção das infecções por *P. carinii* e pode ser recomendada nos pacientes intolerantes à sulfa.

Em receptores de transplante, a intolerância à administração de sulfas pode ser um fator limitante a este tipo de profilaxia. Assim, em receptores de TMO usando SMX/TMP observamos interrupção da profilaxia por intolerância ou toxicidade medular em 31% dos pacientes. Nenhum paciente que recebeu pentamidina inalatória interrompeu a profilaxia por efeitos adversos. Entretanto, vale ressaltar que alguns autores observaram formas extrapulmonares de infecção por *P. carinii* em pacientes que recebiam profilaxia ou tratamento com pentamidina inalatória.

Toxoplasma gondii

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário causador de infecção latente em seres humanos e animais. A reativação de infecção pelo *T. gondii* em humanos tem sido descrita em hospedeiros imunocomprometidos, tais como os re-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ceptores de transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, portadores de neoplasias, especialmente as hematológicas, e em pacientes com AIDS.

As manifestações clínicas mais freqüentes são em sistema nervoso central com sintomas refletindo a área acometida. A tomografia computadorizada de crânio ou a ressonância magnética contribuem definitivamente para o diagnóstico, uma vez que a biópsia cerebral para demonstração do agente nem sempre é factível nestes pacientes. Atualmente, considera-se confirmado o diagnóstico provável de imagem nos casos de melhora clínica e diminuição das lesões cerebrais após introdução do tratamento específico.

Outras manifestações clínicas incluem pneumonite, coriorretinite, miocardite e até formas disseminadas e letais. Aparentemente, as infecções primárias, a ocorrência precoce pós-transplante e o regime de condicionamento estariam relacionados a uma maior mortalidade em decorrência de formas mais graves e disseminadas da doença. Taxas de mortalidade em torno de 60% têm sido descritas em receptores de TMO.

Na Divisão de TMO do HC-FMUSP, observamos um aumento significtivo na incidência de toxoplasmose quando a profilaxia de *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol e trimetoprim foi substituída pela pentamidina inalatória. Estes dados sugerem que a profilaxia tradicional para *P. carinii* com sulfa oferece proteção também contra a toxoplasmose nos receptores soropositivos. Outros autores observaram resultados semelhantes em receptores de transplante de órgãos sólidos.

Em receptores de transplante cardíaco, a toxoplasmose foi a causa de óbito em 6,5% dos pacientes.

O tratamento da toxoplasmose em receptores de transplante é feito com sulfadiazina e pirimetamina nas doses usadas para hospedeiros normais e com a mesma duração. Não há dados na literatura com relação à necessidade de profilaxia secundária da toxoplasmose em receptores de transplante de órgãos sólidos. Em receptores de TMO, o CDC recomenda a profilaxia secundária com sulfa e pirimetamina enquanto o paciente estiver recebendo imunossupressão. Entretanto, esta recomendação está baseada na opinião de comitês de especialistas e não em estudos controlados. Em nosso meio, nenhum dos dez receptores de TMO com toxoplasmose tratados por seis semanas e que não receberam profilaxia secundária apresentou recidiva da infecção durante o seguimento, portanto acreditamos que tal profilaxia não seja necessária.

Trypanosoma cruzi

Doença de Chagas é a terceira causa de indicação de transplante cardíaco em nosso meio. O diagnóstico de reativação é feito pela detecção do parasita no sangue ou em tecidos em pacientes com sintomas ou sinais de infecção pelo *T. cruzi*. Apesar da alta prevalência de chagásicos entre os receptores de transplante cardíaco, a profilaxia com benznidazole não é feita rotineiramente nos pacientes, uma vez que os episódios de reativação são tratados com sucesso com o benznidazole ou o nifurtimox.

Em nosso meio, Bocchi *et al*. observaram que a sobrevida, após 12 anos, dos pacientes submetidos a transplante cardíaco por doença de Chagas foi de 46%, superior à observada nos pacientes transplantados por doença isquêmica (26%) ou por cardiomiopatia idiopática (32%). Neste estudo, os autores observaram que a reativação de infecção pelo *T. cruzi* foi uma rara causa de óbito nesta população.

Em receptores de TMO, Dictar M. *et al*. encontraram uma prevalência de 2% de portadores de doença de Chagas crônica, dos quais 20% apresentaram reativação pós-transplante com parasitemia no período de neutropenia. Estes autores propõem uma estratégia de vigilância semanal pelo método de Strout para detecção precoce de parasitemia e introdução de benznidazole.

Legionella pneumophila

Tipicamente, a infecção por *Legionella pneumophila* causa pneumonia em receptores de transplante de órgãos sólidos, que pode evoluir para abscessos e cavitação. Outras apresentações clínicas que têm sido relatadas incluem hepatite, peritonite ou derrame pericárdico, mas são incomuns. A fonte de infecção pode ser comunitária ou nosocomial.

A mortalidade da pneumonia por *Legionella spp.* é alta, talvez menos pela virulência do agente que pelo diagnóstico tardio. O diagnóstico requer testes sorológicos específicos (imunofluorescência direta), cultivo do escarro ou de lavado broncoalveolar ou pesquisa de antígeno na urina, exames estes que devem ser solicitados prontamente sempre que houver suspeita de *Legionella spp*.

Nos casos de infecção nosocomial, as fontes de água e o sistema de ventilação devem ser testados para a presença do agente. Na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da USP, um surto de legionelose foi relacionado à contaminação da fonte de água quente dos chuveiros. A hipercloração periódica dos reservatórios mostrou-se parcialmente eficaz, uma vez que após curto intervalo de tempo as amostras de água apresentavam-se novamente positivas para o agente. O controle foi conseguido com o fechamento da fonte central de água quente e substituição por chuveiros elétricos. O tratamento clássico da legionelose é feito com eritromicina, que pode ser associada a rifampicina.

Listeria monocytogenes

Meningite e/ou encefalite são as manifestações clínicas mais freqüentes nas infecções por *L. monocytogenes*, ocorrendo em cerca de 70% dos casos. Outras apresentações clínicas relatadas na literatura incluem a bacteremia primária e mais raramente pneumonia, endoftalmite, abscessos retais e miocardite. A porta de entrada é o trato digestivo, podendo ser transmitida por comida contaminada. Alguns pacientes abrem o quadro clínico de listeriose com diarréia e cólicas.

O exame liquorológico mostra em geral predomínio de neutrófilos com baixa concentração de glicose. O tratamento recomendado é a ampicilina em associação com a gentamicina. Trimetoprim e sulfametoxazol também são eficazes e, quando usados na profilaxia de *P. carinii*, podem prevenir a listeriose.

Salmonella spp.

A incidência de salmonelose não tífica em receptores de transplante renal é 20 vezes maior que na população adulta em geral, e acredita-se que esta proporção seja ainda maior nas regiões tropicais. A apresentação clínica mais comum é a doença febril com bacteremia. Entretanto, o caráter bastante polimórfico do quadro clínico pode representar um grande desafio ao diagnóstico. Outras formas clínicas descritas incluem pielonefrite, orquite, abscesso perinefrético, infecção de vias biliares, gastrenterite, abscessos de partes moles, abscessos em região sacral e anal, abscessos dentários, artrite séptica, pneumonia, derrame pleural, meningite, sinusite, peritonite etc. Merece especial referência o acometimento vascular levando a fístulas, aneurismas e flebite séptica, cujo tratamento torna-se bastante complexo pela necessidade de cirurgias extensas.

BIBLIOGRAFIA

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361-381.
2. Ascher NL, Simmons RL, Marker S, Klugman J, Najarian JS. Listeria infection in transplant patients. Five cases and a review of the literature. Arch Surg 1978; 113: 90-94.
3. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
4. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J, Cassens B, Erice A, Friedman-Kien A, Klein T, Polsky B, Safrin S. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: 254-260.
5. Balfour HH Jr. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. Am J Med 1988; 85: 68-73.
6. Bando K, Paradis IL, Komatsu K et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection and death after pulmonary transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 49-57.
7. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S, Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2269-2274.
8. Bocchi EA, Fiorelli A and The First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 637-645.
9. Bocchi EA, Fiorelli A and the First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1833-1838.
10. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. Blood 1996; 88: 4063-4071.
11. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: The Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997; 102: 27-30.
12. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 521-567.
13. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. Clin Oncol 2001;19: 253-259.
14. Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? Lancet Infect Dis 2002; 2: 539-549.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 2000; 49 (RR-10): 1-124.
16. CM Machado, GMB del Negro, CN Pereira, R Pallotta Filho, FL Dulley, CS Lacaz. The predictive value of galactomananan detection for the development of invasive aspergillosis in allogeneic BMT recipients. "The Tenth International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host". 19-22 June 1998, Davos, Switzerland.
17. Cone RW, Huang ML, Corey L, Zeh J, Ashley R, Bowden R. Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. J Infect Dis 1999; 179: 311-318.
18. Derouin F, Devergie A, Auber P, Gluckman E, Beauvais B, Garin YJ, Lariviere M. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15:267-270.
19. Dictar M, Sinagra A, Veron MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, Bayo R, Ceraso D, Segura E, Koziner B, Riarte A. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 391-393.
20. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001 (1): 113-139.
21. Dugdale DC & Ramsey PG. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. Am J Med 1990; 89: 137-141.
22. Dulley FL, Machado CM, Nokui Y, Zambon E, Macedo MCMA, Silva AC, Boehringer B, Ostronoff M, Massumoto C, Chamone DF. Toxoplasmosis after BMT related to the change of *P.carinii* prophylaxis. "36th Annual Meeting of the American Society of Hematology". December 2-6 1994 – Opryland Convention Center, Nashville, TN, USA.
23. Dupont B, Richardson M, Verweij PE, Meis JF. Invasive aspergillosis. Med Mycol 2000; 38 (Suppl 1): 215-224.
24. Emanuel DJ, Lucas KG, Mallory GB Jr, Edwards-Brown MK, Pollok KE, Conrad PD, Robertson KA, Smith FO. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease in the central nervous system of a lung transplant recipient using allogeneic leukocytes. Transplantation 1997; 63: 1691-1694.
25. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. J Clin Microbiol 1996; 34: 1649-1653.
26. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC et al. Randomized trial of efficay and safety oforal ganciclovir in the prevention of citomegalovírus disease in liver-transplant. Lancet 1997; 350: 1729-1733.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

27. Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 277-283.

28. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Sakamoto K, Purtilo DT, Balfour HH Jr, Simmons RL, Najarian JS. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplan-tation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. N Engl J Med 1982; 306: 913-918.

29. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Simmons RL. Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lympho-proliferation. Transplantation 1985; 39: 461-472.

30. Hanto DW, Sakamoto K, Purtilo DT, Simmons RL, Najarian JS. The Epstein-Barr virus in the pathogenesis of post-transplant lymphoproliferative disorders. Clinical, pathologic, and virologic correlation. Surgery 1981; 90: 204-213.

31. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165: 987-993.

32. Heins-Vaccari EM, Machado CM, Saboya RS, Silva RL, Dulley FL, Lacaz CS, Freitas Leite RS, Hernandez Arriagada GL. *Phialemonium curvatum* infection after bone marrow transplantation. Rev Inst Med Trop São Paulo 2001; 43: 163-166.

33. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: a rando-mized, multicenter, double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1269-1278.

34. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.

35. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, Feldman S, Verzosa M, Aur RJ, Pratt C, George SL. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med 1977; 297: 1419-1426.

36. Ianhez LE, Chocair PR, de Azevedo LS, Sabbaga E. Infection by varicella-zoster virus in patients with renal allotransplants. Rev Inst Med Trop São Paulo 1979; 21: 149-154.

37. Ianhez LE, de Paula FJ. Infecção pós-transplante renal. In: Oportunismo microbiano e de neoplasias na medicina contemporânea. 1ª. ed, Lacaz CS & Machado CM eds., São Paulo: 111-122 2000.

38. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia. Ann Intern Med 1990; 112: 750-757.

39. Kaneshiro ES. Is Pneumocystis a plant? J Eukaryot Microbiol 2002; 49: 367-373.

40. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 22: 537-549.

41. Kenagy DN, Schlesinger Y, Weck K, Ritter JH, Gaudreault-Keener MM, Storch GA. Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood leukocytes of patients with posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation 1995; 60: 547-554.

42. Krinzman S, Basgoz N, Kradin R, Shepard JA, Flieder DB, Wright CD, Wain JC, Ginns LC. Respiratory syncytial virus-associated infections in adult recipients of solid organ transplants. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 202-210.

43. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. Radiology 1985; 157: 611-614.

44. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini ML. *Candida parapsilosis* fungemeia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 243-249.

45. Levin AS, Gobara S, Scarpitta CM et al. Electric showers as a control measure for Legionella spp. in arenal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis Study Team. J Hosp Infect 1995; 30: 133-137.

46. Ljungman P, Ellis MN, Hackman RC, Shepp DH, Meyers JD. Acyclovir-resistant herpes simplex virus causing pneumonia after marrow transplantation. J Infect Dis 1990; 162: 244-248.

47. Ljungman P, Lonnqvist B, Ringden O, Skinhoj P, Gahrton G. A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. Nordic Bone Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant 1989; 4: 613-615.

48. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lonnqvist B, Ringden O, Wahren B. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. Bone Marrow Transplant 1986; 1: 185-192.

49. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. J Infect Dis 1985; 152: 1172-1181.

50. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in pediatric renal transplant recipients. Pediatrics 1992; 90: 216-220.

51. Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, Pallota R, Saboya RS, Pannuti CS. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 413-417.

52. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. Blood 2002; 99: 83-87.

53. Machado CM, Macedo MCA, Medeiros RSS, Massumoto C, Silva ACM, Castelli JB, Silva RL, Ostronoff M, Dulley FL. Primary *Pneumocystis carinii* prophylaxis with aerosolized pentamidine after bone marrow transplantation. Acta Haematol 1998, 99: 54-56.

54. Machado CM, Menezes RX, Macedo MC, Mendes AV, Boas LS, Castelli JB, Dulley FL, Pannuti CS. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 1053-1059.

55. Machado CM, Sumita LM, Rocha IF, Pannuti CS, Souza VAUF. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. Int J Infect Dis 2002; 6: 2S38.

56. Machado CM, Vilas Boas LS, Canto CLM, Andrade Jr HF, Castelli JB, Bohringer P, Ostronoff M, Dulley FL, Pannuti CS. Disseminated toxoplasmosis after BMT – report of a case. Bone Marrow Transplant 1992, 10: 475 – 478.

57. Machado CM, Vilas Boas LS, Mendes AVA, Santos MFM, da Rocha IF, Sturaro D, Dulley FL, Pannuti CS. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31: no prelo.

58. Machado CM. Baixas doses de ganciclovir na profilaxia da doença pelo citomegalovírus pós-transplante de medula óssea. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1996.

59. Machado CM. Infecções virais em receptores de transplante de órgãos sólidos e de medula óssea. In: Oportunismo micro-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

biano e de neoplasias na medicina contemporânea. 1ª. ed., Lacaz CS & Machado CM eds., São Paulo: 173-200 2000.

60. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000; 96: 2055-2061.
61. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. Bone Marrow Transplant 2002; 29:691-698.
62. Michel D, Muller S, Worz S, Michel M, Hampl W, Metzger C, Friedrich W, Mertens T. Human herpesvirus 6 DNA in exanthematous skin in BMT patient. Lancet 1994; 344: 686.
63. Ormrod D, Scott LJ & Perry CM. Valaciclovir. A review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. Drugs 2000; 59: 839-863.
64. Orr KE, Gould FK, Short G, Dark JH, Hilton CJ, Corris PA, Freeman R. Outcome of Toxoplasma gondii mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. J Infect 1994; 29: 249-253.
65. Pageaux GP, Bonnardet A, Picot MC, Perrigault PF, Coste V, Navarro F, Fabre JM, Domergue J, Descomps B, Blanc P, Michel H, Larrey D. Prevalence of monoclonal immunoglobulins after liver transplantation: relationship with posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 1998; 65: 397-400.
66. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH, Castro-Malaspina H, Childs BH, Gillio AP, Small TN, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330: 1185-1191.
67. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 86-124.
68. Paya CV, Wilson JÁ, Espy MJ et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent citomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2002; 185: 854-860.
69. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 1-26.
70. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. Ann Intern Med 1982; 97: 813-820.
71. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A et al. Alograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. J Infect Dis 2001; 184: 1461-1464.
72. Ribaud P, Chastang C, Latgé JP, Baffroy-Lafite L, Parquet N, Devergie A, Esperou H, Sélimi F, Rocha V, Derouin F, Socié G, Gluckman E. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. Clin. Inf. Dis 1999; 28: 322- 330.
73. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. Blood 1994; 84: 972-984.
74. Rubin R. Infection in the organ transplant recipient. In: Clinical approach to infection in the compromised host. 3rd ed., Rubin RH & Young LS eds., New York: 629-686 1994.
75. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. Transpl Infect Dis 2002; 4: 25-30.
76. Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. J Clin Virol 2002; 25: S45-S51.
77. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive *Aspergillus* infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood 1999; 93: 3654- 3661.
78. Silva RL, Sperandio FA, Machado CM, Massumoto C, Imamura R, Macedo MCA, Lotério HA, Dzik C, Pallotta Filho RS, Saboya R, Chamone DAF, Dulley FL. Sinusite no paciente pós-transplante de medula óssea. XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 4-8 Novembro 1997, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
79. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, Hackman RC. Toxoplasma gondii infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. Bone Marrow Transplant 1994;13:549-557.
80. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171: 1545-1552.
81. Slifkin M, Tempesti P, Poutsiaka DD & Snydman DR. Late and atypical cytomegalovírus disease in solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: e62-68.
82. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. N Engl J Med 1991; 325: 24-29.
83. Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS & Rubin RH. A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. Rev Infect Dis 1982; 4: 614-618.
84. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, Bowden RA, McDonald GB. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 246-254.
85. van der Bij W & Rudolf Speich. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2001; 33: S33-37.
86. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiters W, Goessens W, Rozenberg-Arska M, Debets-Ossenkopp YJ, Guiot HF, Meis JF. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility. The Dutch Interuniversity Working Party for Invasive Mycoses. J Clin Microbiol 1998; 36: 1612-1616.
87. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997; 175: 1459-1466.
88. Wilborn F, Brinkmann V, Schmidt CA, Neipel F, Gelderblom H, Siegert W. Herpesvirus type 6 in patients undergoing bone marrow transplantation: serologic features and detection by polymerase chain reaction. Blood 1994; 83: 3052-3058.
89. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Sobue R, Hirano M, Fukuda M, Kojima S, Matsuyama T. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. Blood 1991; 78: 1381-1384.
90. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM, Fisher L, Thomas ED, Durnam DM. Epstein-Barr virus lympho-proliferation after bone marrow transplantation. Blood 1988; 72: 520-529.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

50 Infecções no Idoso

Alberto Frisoli Junior
Clineu de Mello Almada

INTRODUÇÃO

Atualmente, as infecções são responsáveis por 30% da taxa de mortalidade mundial, sendo as pessoas com idade acima de 65 anos e abaixo de um ano de vida as mais acometidas. Para os idosos, as infecções são a principal causa de mortalidade, de piora do estado funcional e de morbidade associada a doenças crônicas. A pneumonia causada por bactérias e pelo *Influenza* é a quarta maior causa de morte em idosos, enquanto as infecções do trato urinário são as que mais causam bacteremia, sendo também a nona maior causa de morte nesta faixa etária.

Os idosos apresentam maior susceptibilidade aos diversos tipos de infecção por problemas imunológicos que decorrem da idade, principalmente a imunidade celular. Outros fatores são a deficiência de hormônios que contribuem para a manutenção da imunidade, como fator insulínico de crescimento tipo I (IGF-1), testosterona e DHEA, a alta taxa de comorbidades (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca, doenças neurológicas degenerativas) e polimedicação. A incapacidade física e cognitiva, que acomete mais essa população, está diretamente associada com o risco de infecções, principalmente na faixa acima de 80 anos.

As taxas de contaminação são maiores entre idosos que habitam casas asilares. Isso se deve a problemas de espaço, que acaba comprometendo a circulação adequada do ar, além de tornar precária a formação de áreas restritas para indivíduos infectados e o fluxo do material infectado. Esta contaminação inicial pode ocorrer através de agentes comunitários ou agentes hospitalares provenientes de funcionários que trabalham em hospitais ou de indivíduos que são internados com freqüência. Atualmente, vem-se observando que os agentes mais freqüentemente encontrados em infecções respiratórias em casas asilares diferem dos observados em pacientes da comunidade e dos hospitais, sugerindo que os esquemas de antimicrobianos não devam ser os mesmos utilizados para infecções comunitárias.

As infecções mais freqüentes entre os idosos são as do trato respiratório baixo, trato urinário, pele, endocardites, herpes-zoster, tuberculose, meningites, diverticulites, colecistites e apendicites. Neste capítulo, discutiremos as pneumonias bacterianas e as infecções urinárias, por apresentarem maiores diferenças na apresentação clínica e no tratamento.

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas nesta faixa etária tendem a ser mais frustras e imprecisas com relação ao órgão específico. Por exemplo, são comuns quadros de infecção urinária, endocardite e meningite iniciarem com confusão mental, fadiga, inapetência, enquanto febre não aparece em mais de 30% dos pacientes. Por isso, é interessante que todo médico fique alerta quando comportamentos de base se alterarem abruptamente, para que então passe a procurar queixas específicas e mudanças do exame físico em relação ao rotineiro. Em seguida o médico deve solicitar os exames radiológicos, laboratoriais e culturas de todos os sítios que achar pertinente, lembrando que infecções anteriores tendem a se repetir. Para pacientes com deficiência cognitiva, deve-se levar em consideração a possibilidade de cuidados inadequados de higiene, podendo sugerir micoses cutâneas e dermatites com infecções secundárias, além de vaginites crônicas. O conceito de febre em idosos vem sendo discutido largamente, uma vez que a temperatura destes indivíduos se comporta diversamente dos adultos jovens, seja por diminuição na produção de IL-2 e respectivos receptores alterados, seja por diminuição da resposta inflamatória a IL-1, IL-6 e TNF. Por isso, alguns autores sugerem que a elevação de dois ou mais graus acima

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

da temperatura basal, ou ainda temperatura oral acima de 37,2°C ou retal acima de 37,5°C, possa ser considerada febre. Essas medidas têm mostrado maior associação com quadros infecciosos. Desidratação também é uma manifestação freqüentemente encontrada em idosos com ou sem infecções, porque o centro da sede perde gradativamente sua capacidade de reconhecimento da falta de água no corpo. Entretanto, a desidratação pode prejudicar a avaliação clínica pela possibilidade de aumentar a freqüência cardíaca, diminuir a pressão arterial média e ressecar as mucosas, sem que isso esteja associado com quadro infeccioso. Além disso, ela prejudica a produção de muco alveolar, diminuindo a sensibilidade da ausculta pulmonar no diagnóstico de pneumonia.

Ao iniciar um tratamento com antimicrobianos em idosos, todo profissional deve lembrar de corrigir a posologia para as funções renal (veja fórmula a seguir) e hepática do paciente, bem como os possíveis efeitos adversos, como prejuízo da função renal, alteração de flora intestinal e vaginal, e finalmente a interação medicamentosa e com outras doenças.

Fórmula do *clearance* de creatinina estimado:

$$\frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso em kg}}{72 \times \text{creatinina plasmática}}$$

(para mulheres, multiplicar por 0,85)

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

A pneumonia é a sexta maior causa de morte. A idade (e comorbidades associadas) parece o fator de maior associação com mortalidade. Idosos com pneumonia, porém, apresentam três a quatro vezes mais chance de serem hospitalizados e de morrer que um paciente jovem. A pneumonia é ainda a principal causa de bacteremia em idoso. Quando presente, pode aumentar a mortalidade para 40%.

Etiologia

Existem vários tipos de pneumonia em idosos: pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia adquirida no hospital, pneumonia aspirativa, pneumonia adquirida na casa de repouso, pneumonia viral e tuberculose. Os agentes mais freqüentes estão na Tabela 50.1, mas destacamos a importância do *Streptococcus pneumoniae* e secundariamente da *Legionella pneumophila.*

A colonização da orofaringe por anaeróbios em pacientes com periodontites e fatores de risco para aspiração fazem com que a possibilidade da participação de anaeróbios como *Bacteriodes spp.*, *Fusobacterium spp.* e *Peptoestreptococus spp.* de forma secundária no processo infeccioso possa variar de 21 a 33%.

Os pacientes em casas asilares apresentam taxas de bacteremia e mortalidade maiores, devido à maior comorbidade, ao uso de sondas nasoenterais, à maior probabilidade de refluxo gastroesofágico, a dentes em mau estado de conservação com colonização bacteriana secundária.

Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Os sinais e sintomas descritos classicamente para pneumonia em adulto não aparecem com a mesma freqüência e intensidade nos idosos. Apresentações atípicas são mais freqüentes e aumentam com o passar das décadas. Mais do que sintomas respiratórios, elas normalmente iniciam o quadro com alteração do nível de consciência, como *delirium*, agravo de quadro demenciais, agitação. Alguns têm apresentações mais incomuns, como diminuição do apetite, cair mais freqüentemente e piora de doenças de base, como insuficiência cardíaca, DPOC, diabetes e outros. Sinais e sintomas mais específicos, como tosse, dispnéia e febre, podem surgir mais tardiamente, conforme a morbidade do paciente. Em um estudo retrospectivo, somente 48% dos idosos com pneumonia estreptocócica apresentavam sintomas respiratórios compatíveis. Em outro estudo realizado com 70 idosos com pneumonia, mais da metade apresentava sintomas exclusivamente não-respiratórios, e mais de 30% não evidenciaram sinais sistêmicos de infeção, como febre, taquicardia ou neutrofilia.

A radiografia de tórax é importante tanto para a confirmação diagnóstica como para ajudar no diagnóstico diferencial dos pacientes com poucas manifestações clínicas. Em alguns casos, devido a deformidades da caixa torácica ou à impossibilidade de inspiração profunda, ela pode ter contribuição restrita. Em pacientes muito desidratados, a estertoração crepitante pode não ocorrer e infiltrações ou condensações podem não ser evidenciadas na radiografia de tórax, porém após a hidratação surgem a estertoração e a imagem. O seguimento com radiografia deve ser feito conforme a evolução do quadro clínico, não sendo necessária outra radiografia antes de quatro a seis semanas para pacientes com boa evolução.

Recomenda-se que pacientes com derrame pleural maior que 10 mm em radiografia de tórax em decúbito lateral devam ser submetidos a toracocetese para análise citológica, Gram, proteínas, desidrogenase lática(DHL), pH, glicose e cultura para aeróbios, anaeróbios, fungos e micobactérias. Entretanto deve-se lembrar da presença de comorbidades e de como elas podem participar da etiologia do derrame pleural, com ICC, hipoalbuminemia e insuficiência renal.

Tabela 50.1
Principais Agentes Responsáveis por Pneumonias em Idosos

• *Streptococcus pneumoniae*
• *Legionella pneumophila* (instituições norte-americanas)
• *Haemophilus influenzae*
• *Moraxella catarrhalis*
• *Staphylococcus aureus*
• Bacilos aeróbios Gram-negativos
Klebsiella pneumoniae
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa
• Anaeróbios
• *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*
• *Influenza*
• *Mycobacterium tuberculosis*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Os exames de rotina para esses pacientes devem ser creatinina, uréia, sódio, potássio, hemograma completo e gasometria arterial, que serve tanto para auxiliar na repercussão metabólica que o distúrbio está causando, como as alterações nas trocas gasosas, que auxiliam no estadiamento do paciente. Alterações laboratoriais como leucocitoses e/ou desvio à esquerda só ocorrem em 50 a 70% dos idosos com diagnóstico de pneumonia.

A coleta de escarro para coloração de Gram e cultura, apesar de ainda controversa, é recomendada sempre que possível para auxiliar na identificação do agente etiológico e na orientação do esquema antibiótico, principalmente com relação à susceptibilidade do microrganismo aos antibióticos. A coleta deve ser feita conforme as seguintes normas, determinadas pelo *Guidelines from the Infectious Diseases Society of América – 1998:*

1. O material deve ser obtido a partir da eliminação de catarro purulento por tosse profunda na presença de médico ou enfermeira; a coleta deve ser feita antes de se iniciar a antibioticoterapia.
2. O material deve ser transportado imediatamente ao laboratório para processamento, visto que um atraso de duas a cinco horas em temperatura ambiente diminui muito a chance de isolamento de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram-negativos e aumenta o número de bactérias de flora normal.
3. A porção purulenta do escarro deve ser separada para Gram e cultura. O teste de Quellung deve ser feito sempre que possível.
4. A análise citológica deve ser feita inicialmente através da microscopia com baixa resolução (100 ×) para determinar a composição celular. Para a realização da cultura é necessário que existam menos de 10 células epiteliais escamosas e mais de 25 neutrófilos polimorfonucleares por campo de baixa resolução. Entretanto, alguns autores, baseados nos resultados dos aspirados transtraqueais, acham que até 25 células epiteliais escamosas por campo pode ser suficiente. A análise citológica não auxilia na determinação da *Legionella* ou de micobatérias.
5. As culturas devem ser feitas utilizando-se as técnicas padrões com descrições semiquantitativas. A maioria dos agentes patogênicos pode ser encontrada em 3 a 4+ de crescimento, indicando mais do que cinco colônias na segunda linha da cultura.

Em pacientes oriundos de casas asilares, a investigação diagnóstica é ainda mais difícil, devido à dificuldade de expressão e compreensão que muitos apresentam, pela alta prevalência de doença neurológicas degenerativas e a sobreposição de manifestações clínicas causadas por comorbidades como insuficiência cardíaca, DPOC, síndrome nefrótica e outras. A rotina de exames radiológicos e séricos deve ser a mesma, mas a cultura de escarro pode ser feita ou por aspiração orotraqueal (após fisioterapia respiratória) ou por broncoscopia e lavado brônquico. Nestes pacientes é mais freqüente a utilização de antibioticoterapia empírica baseada nos patógenos descritos anteriormente.

Tratamento

O tratamento da pneumonia no idoso deve ser estruturado para o paciente como um todo e não exclusivamente na antibioticoterapia. Isso se deve ao fato de alta prevalência de desnutrição, dificuldade para deglutição, dificuldade na compreensão, refluxo gastroesofágico, comorbidades descompensadas, diminuição de expansão da caixa torácica e do reflexo da tosse. Inicialmente, deve-se atentar para o reconhecimento e o tratamento destes problemas para enfim delinear o esquema de antimicrobianos. Além disso, algumas doenças acabam contribuindo para a presença de alguns tipos de bactérias, como *P. aeruginosa* na fibrose cística e bronquiectasias. Com o crescente aumento da resistência de cepas de *S. pneumoniae* aos β-lactâmicos, especialmente as penicilinas, em diversas regiões do mundo, torna-se interessante saber qual o espectro de resistência no local antes da escolha do antibiótico.

Nas pneumonias adquiridas na comunidade, recomenda-se que indivíduos imunocompetentes recebam cefalosporinas de segunda ou terceira gerações acrescidas, quando possível, de um macrolídeo, como eritromicina, azitromicina e claritromicina. Pode-se ainda substituir os dois antibióticos por uma fluoroquinolona com boa ação sobre pneumococo, como levofloxacina, grepafloxacina, trovafloxacina ou sparfloxacina. Para aqueles com manifestações clínicas de influenza, mesmo os vacinados, recomenda-se o tratamento com amantadina ou rimantadina.

Para os pacientes residentes em casas asilares, o tratamento deve ser o mesmo descrito para pneumonias adquiridas na comunidade; para os que apresentarem quadros graves, com insuficiência respiratória, deve-se ampliar a cobertura de antibióticos para pseudomonas.

Os pacientes com imunodeficiências causadas por neoplasias, uso de drogas imunossupressoras ou infeção pelo HIV devem seguir esquemas de antimicrobianos adequados a sua condição imunológica (número de granulócitos) e ao espectro de microrganismos que normalmente podem afetá-lo, como *P. carinii* em infectados pelo HIV e *P. aeruginosa* em granulocitopênicos febris.

O critério de internação para tratamento de pneumonia em idosos não deve se basear exclusivamente na idade, mas também em manifestações clínico-laboratoriais que possam traduzir comprometimento sistêmico ou de orgãos importantes capazes de aumentar significativamente a taxa de mortalidade. Em 1997, Fine *et al*., através do estudo PORT (*Pneumonia Patients Outcomes Research Team*), desenvolveram um esquema de estratificação de risco em cinco classes, com base em 19 características do paciente com pneumonia adquirida na comunidade (Fig. 50.1). Inicialmente, o paciente é submetido a um algoritmo: conforme as alterações apresentadas, ele passa para a tabela de pontuação (Tabela 50.2). Após o somatório dos pontos ele é classificado entre II e V (Tabela 50.3), visto que a classe I é para os pacientes jovens e sem as alterações descritas. Essa classificação serve para nos auxiliar sobre a decisão de internação e sobre o prognóstico do paciente, uma vez que os indivíduos classificados entre III e V devem ser internados para tratamento por apresentarem taxa de mortalidade de 40,2%.

O risco calculado a partir das características do paciente é feito através do somatório da idade do paciente; para as mulheres, a idade deve ser subtraída de 10, com os pontos de cada característica.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

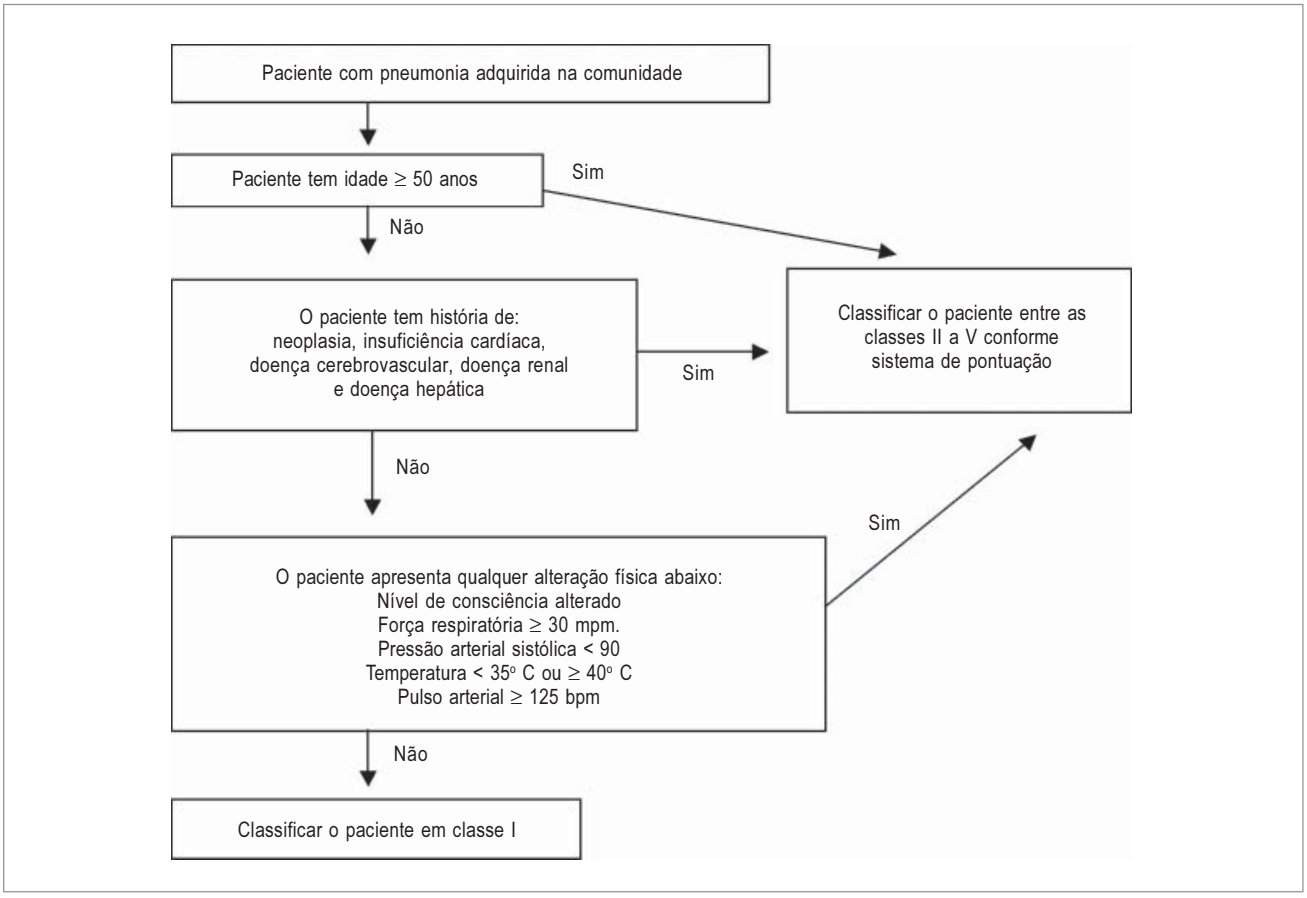


Fig. 50.1 – *Algoritmo para paciente com pneumonia adquirida na comunidade.*

Tabela 50.2
Sistema de Pontuação

Características do Paciente	*Pontos*
Fatores demográficos	
Sexo – homens	idade (em anos)
– mulheres	idade (em anos) –10
Residente em casa de repouso	+10
Comorbidades	
Neoplasia	+30
Doença hepática	+20
Insuficiência cardíaca congestiva	+10
Doença cerebrovascular	+10
Doença renal	+10
Achados no exame físico	
Nível de consciência alterado	+20
Força respiratória ≥ 30 mpm	+20
Pressão arterial sistólica < 90	+20
Temperatura < 35º C ou ≥ 40°C	+15
Pulso arterial ≥ 125 bpm	+10
Achados laboratoriais	
pH < 7,35	+30
uréia > 10,7 mmol/L	+20
Sódio < 130 mEq/L	+20
Glicose > 13,9 mmol/L	+10
PO_2 < 60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

O trato urinário é o sítio de infecção mais comumente acometido na população idosa e a fonte mais freqüente de bacteremia entre eles. Com o avançar da idade, sua prevalência aumenta tanto em mulheres quanto em homens, na proporção de 2:1, respectivamente. O estado de fragilidade funcional do indivíduo e o ambiente em que este se encontra (instituições e hospitais) também podem influenciar na incidência.

A redução da concentração urinária de ácidos orgânicos e a conseqüente elevação do pH urinário, associadas à redução da concentração de uréia e dos extremos de osmolaridade, são exemplos de alterações funcionais decorrentes da senescência que facilitam o desenvolvimento de infecções no trato urinário. No homem, há diminuição das secreções prostáticas bactericidas, e na mulher geralmente se observa uma elevação do pH das secreções vaginais e um relaxamento da musculatura que constitui o assoalho pélvico, o que favorece a estase urinária. Nos indivíduos idosos, também se encontra reduzida a capacidade de esvaziamento vesical completo, e, devido à redução das concentrações da proteína de Tamm-Horsfall, há facilitação para a aderência bacteriana e para a colonização vesical.

Alguns diagnósticos preexistentes são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de infecção do trato urinário em idosos, como o acidente vascular cerebral, o diabetes mellitus e a uropatia obstrutiva, assim como al-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 50.3
Estratificação do Risco Obtido

Risco	*Classe*	*Pontuação*
Baixo	I	Algoritmo
	II	≥ 70 pontos
	III	71-90 pontos
Moderado	IV	91-30 pontos
Alto	V	> 130 pontos

Tabela 50.4
Condições Associadas com ITU Recorrentes

Recaídas	*Reinfecção*
Anormalidade genitourinária	Intercurso sexual
Cálculo	Esvaziamento vesical incompleto
Pielonefrite	Má higiene
Abscesso renal	Diabetes mellitus
Abscesso perinefrético	
Prostatite crônica	

guns procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, como a cateterização vesical e a utilização prévia de antibióticos.

Para o diagnóstico de infecção do trato urinário é necessária a presença de bacteriúria, que por definição é o encontro de pelo menos 100.000 unidades formadoras de colônia de um patógeno por mL de urina, sendo, portanto, a urocultura um exame essencial para esta avaliação.

Quanto à sintomatologia, as infecções do trato urinário em idosos podem ser assintomáticas ou sintomáticas. Estudos em comunidades relatam elevação na prevalência de bacteriúria assintomática com o passar dos anos; 5 a 10% das mulheres com idade de 60 anos são bacteriúricas; entretanto, essa prevalência aumenta para 20 a 30% em mulheres com 80 anos ou mais. Para homens, a prevalência está em torno de 5 a 10% naqueles com mais de 70 anos. Em idosos institucionalizados e portadores de incapacidades, a prevalência de bacterúria assintomática excede 50% em ambos os sexos.

Em geral, não se recomenda o tratamento com antimicrobianos das formas assintomáticas de apresentação, pois o risco dos efeitos adversos relacionados a esse tratamento bem como o aumento de indução à resistência bacteriana provocada pelo mesmo superam seus possíveis benefícios. Exceção deve ser feita quando a bacteriúria assintomática for diagnosticada previamente à realização de procedimentos invasivos no trato genitourinário para fins diagnósticos ou terapêuticos, antes de procedimentos cirúrgicos ou em idosos portadores de diabetes mellitus descompensado.

As formas sintomáticas de apresentação podem ser não-complicadas ou complicadas. Considera-se complicada quando incide em hospedeiro imunocomprometido ou que tenha uma anormalidade anatômica ou funcional do trato urinário. Esta definição explica por que a maioria das infecções complicadas ocorre em pacientes geriátricos, particularmente naqueles que apresentam uropatia obstrutiva ou bexiga neurogênica. Ainda, essas infecções podem ser recorrentes, ou seja, quando o paciente apresenta três ou mais episódios de bacteriúria sintomática em um ano, por recaídas ou reinfecções (Tabela 50.4).

As infecções do trato urinário que se apresentam de forma sintomática devem ser tratadas com antimicrobianos. Embora os sintomas típicos de infecção urinária como disúria, polaciúria e urgência miccional devam ser esperados, manifestações atípicas são comumente encontradas nos idosos frágeis, como confusão mental, adinamia, prostração, anorexia, febrícula ou apenas desconforto abdominal (geralmente na região dos flancos e fossas ilíacas). O diagnóstico muitas vezes só é confirmado através da urocultura.

A família das enterobactérias é a principal responsável por essas infecções; entretanto, a indicação antimicrobiana deve se basear no antibiograma, especialmente naqueles idosos que se encontram em instituições e hospitais, onde o desenvolvimento de cepas resistentes é cada vez maior. A *Escherichia coli* ainda é o agente etiológico mais comum de cistite bacteriana aguda, pielonefrite aguda e bacteriúria assintomática, tanto nas infecções adquiridas na comunidade quanto nas nosocomiais, porém o encontro de outras enterobactérias, de enterococos e de estafilococos tem sido mais freqüente.

É importante ressaltar, que idosos frágeis têm maior risco de desenvolver complicações e que o início precoce do tratamento é fator preponderante para a boa evolução clínica. Assim, deve-se indicar o tratamento antimicrobiano empírico até que os resultados dos exames possam contribuir para a adequação do mesmo. Para tal, é prático considerar a localização do processo e se este compromete o trato urinário baixo ou alto. Nas infecções que comprometem o trato urinário baixo (cistites e uretrites) a prescrição de antimicrobianos por via oral, como a norfloxacina 400 mg a cada 12 horas ou a cefuroxima axetil 250 mg a cada 12 horas, é bastante útil. Sugere-se que a duração do tratamento para esses idosos seja em torno de sete a dez dias. Ainda com relação às infecções do trato urinário baixo, merecem atenção duas condições: em mulheres idosas, as cistites e as uretrites de repetição, situações em que há benefício com a administração tópica de estrógenos (região perivaginal); nos homens, as prostatites crônicas, que necessitam de um tratamento antimicrobiano mais prolongado, em torno de quatro a seis semanas.

As infecções que comprometem o trato urinário alto e a prostatite bacteriana aguda têm elevadas taxas de morbidade e de mortalidade nesses pacientes e requerem a utilização de antimicrobianos que atinjam concentrações plasmáticas adequadas, uma vez que a presença de bacteremia é freqüente nessas situações. Assim, prefere-se a utilização endovenosa de quinolonas, como a ciprofloxacina (200 mg a cada 12 horas) ou de uma cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona (1,0 g a cada 12 horas), nas fases iniciais do tratamento. Também se recomenda nesses pacientes a internação hospitalar para que, além da realização de exames subsidiários laboratoriais e de imagem, possam ser tratadas outras condições que geralmente acompanham es-

ses doentes, como os distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos. A duração total recomendada do tratamento das infecções do trato urinário alto no idoso é de 14 a 21 dias.

Uma outra condição bastante comum entre os pacientes idosos é a utilização de cateteres vesicais, que geralmente predispõem à infecção do trato urinário. O uso profilático de antimicrobianos em pacientes assintomáticos nessa situação é bastante discutível, embora possa reduzir a incidência de bacteriúria nos primeiros dias de cateterização vesical. Portanto, em pacientes idosos, portadores de condições crônico-debilitantes que confiram reduzida capacidade funcional, submetidos a cateterização vesical por um período curto de tempo (menos de 30 dias), esse procedimento deve ser considerado. Situação diferente é observada naqueles pacientes em que a cateterização vesical é prolongada (mais de 30 dias) e a flora contaminante é habitualmente de natureza polimicrobiana, não se evidenciando redução de complicações com o uso de antimicrobianos profiláticos.

Nos pacientes cateterizados e sintomáticos para infecção do trato urinário, o tratamento antimicrobiano deve ser instituído tal como nas formas agudas e os cateteres devem ser removidos ou trocados.

BIBLIOGRAFIA

1. Almada Filho CM. Infecção hospitalar no paciente idoso. São Paulo, 1994. (Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
2. Bartlet JG, Dowell SF, Mandell LA. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31:347-382.
3. Bonomo, RA. Resistant pathogens in respiratory tract infections in older people. J Am Geriatr Soc 2002; 50:S236-241.
4. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. Am J Med 1986; 80: 208-14.
5. Fabbri RMA, Pires SL. Infecção urinária. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado, FAX, Gorzon, ML, Rocha, SM eds. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 2002; p. 449-456.
6. Gleckman RA. Urinary tract infection. In: Yoshikawa TT ed. Clinics in Geriatric Medicine: infectious disease. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1992; p. 793-803.
7. Guidelines from the infectious diseases society of America, 1998.
8. Hirschman JV. Antibiotics for common respiratory infections in adults. Arch Intern Med 2002; 162:256-264.
9. Lindsay EN. Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. J Infect Dis 2001; 183 (suppl. 1):S5-8.
10. Marrie TJ. Risks and outcomes in community acquired pneumonia. Can Respir J 1999; 6:6A-9A.
11. Naughton BJ, Mylotte JM. Treatment guideline for nursing home-acquired pneumonia based on community practice. J Am Geriatr Soc 2000; 48:95-96.
12. Nicolle LE. Topics in long-term care: urinary tract infections in long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14: 220-24.
13. Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exarcebation. Clin Chest Med 2000; 21; 705-721.
14. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Inf Dis Clin N Am 1997; 11: 609-622.
15. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 1235-41.
16. Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy for the elderly patient. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1353-60.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

51 Infecções do Trato Urinário

Hélio Vasconcellos Lopes
Walter Tavares

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário constitui a segunda infecção mais freqüente do ser humano, superada apenas pelas infecções do trato respiratório. Estas duas infecções, juntas, abrangem habitualmente mais da metade dos atendimentos médicos realizados ambulatorialmente. Estima-se que 25 a 35% das mulheres entre as idades de 20 a 40 anos terão pelo menos uma infecção urinária, geralmente do trato urinário baixo – cistite – durante sua vida, não sendo rara a ocorrência de infecções repetidas. Nos Estados Unidos, admite-se que ocorram anualmente cerca de sete milhões de episódios de cistite aguda e aproximadamente 250.000 episódios de pielone-frite aguda. Nos adultos, a infecção do trato urinário baixo tem um predomínio absoluto no sexo feminino. Nas crianças, particularmente no primeiro ano de vida, a infecção urinária também é muito comum, predominando igualmente no sexo feminino; nesta população de pacientes pediátricos, predomina a pielonefrite, devido à presença de refluxo vésico-ureteral, que pode ser encontrado em 30 a 50% das crianças com bacteriúria sintomática ou assintomática. Bacteriúria assintomática também é encontrada em cerca de 8% de gestantes, admitindo-se que 25% evoluam para pielonefrite.

DEFINIÇÃO

A infecção urinária é caracterizada pelo crescimento bacteriano de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colônias por mL de urina (100.000 ufc/mL) colhida em jato médio e de maneira asséptica. Em determinadas circunstâncias (paciente idoso, infecção crônica, uso de antimicrobianos), pode ser valorizado crescimento bacteriano igual ou acima de 10^4 colônias (10.000 ufc/mL). A infecção urinária pode comprometer somente o trato urinário baixo, que especifica o diagnóstico de cistite, ou afetar simultaneamente o trato urinário inferior e o superior; neste caso, utiliza-se a terminologia *infecção urinária alta*, também denominada *pielonefrite*. A infecção urinária baixa ou *cistite* pode ser sintomática ou não; no primeiro caso, é caracterizada por disúria, urgência miccional e polaciúria, sintomas que podem, entretanto, estar presentes em outras situações clínicas, como vaginites, herpes genital e prostatites. A bacteriúria assintomática é definida como a presença de, no mínimo, 10^5 colônias/mL da mesma bactéria em pelo menos duas amostras de urina em paciente, habitualmente mulher, que não apresenta os sintomas de infecção urinária habituais: urgência miccional, polaciúria e disúria. A infecção urinária alta – ou pielonefrite – freqüentemente manifesta-se por sintomas de cistite, aqui associados com febre, calafrios, dor lombar e progressivo comprometimento do estado geral.

As infecções do trato urinário podem ser complicadas ou não-complicadas, as primeiras tendo maior risco de falha terapêutica e sendo associadas com fatores que favorecem a ocorrência da infecção. A infecção urinária é complicada quando ocorre em um aparelho urinário com alterações estruturais ou funcionais, por vezes resultantes de alterações inflamatórias causadas por infecções bacterianas de repetição, ou que apresenta corpos estranhos, ou que foi agredido por procedimentos invasivos. A infecção não-complicada é a que ocorre em aparelho urinário isento dessas alterações. Habitualmente, as cistites são infecções não-complicadas, mas podem complicar-se caso sejam resultantes de cateterismo vesical ou estejam associadas com cálculo renal. As pielonefrites, ao contrário, são mais freqüentemente complicadas, pois em geral resultam da ascensão de microrganismos do trato urinário inferior, estão freqüentemente associadas com a presença de cálculos renais, não raro evoluem para sepse e, por fim, podem deixar, ao longo do aparelho urinário, cicatrizes que prejudicam definitivamente a função renal.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tanto a infecção urinária baixa como a alta podem ser agudas ou crônicas, e sua origem pode ser comunitária ou hospitalar. Seu diagnóstico repousa fundamentalmente no exame bioquímico e de sedimento da urina e na bacterioscopia e cultura quantitativa da urina colhida em condições assépticas. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), mais conhecido por antibiograma, será particularmente útil nos casos de falência da terapia empírica.

PATOGENIA

Geralmente a ocorrência de uma infecção do trato urinário se dá por via ascendente, a partir da região perineal. Predomina significativamente no sexo feminino e nos casos em que há associação com instrumentação do trato urinário. Secundariamente, a via hematogênica pode ser responsabilizada, situação em que ocorre predomínio etiológico do *Staphylococcus aureus*, do *Mycobacterium tuberculosis* além de infecções do trato urinário presentes em neonatos.

A simples presença do microrganismo no trato urinário não configura obrigatoriamente infecção; a infecção irá ocorrer na dependência de certos fatores, quais sejam a virulência do microrganismo, o tamanho do inóculo, a integridade dos mecanismos de defesa (locais e imunológicos), a integridade anatômica e funcional do sistema, a presença de cateteres (ou de outros corpos estranhos) e a constatação de infecção uretral prévia ou concomitante.

Quando, por indicação médica, o paciente está com cateter urinário, o microrganismo pode atingir a bexiga em três situações:

- na inserção do cateter e, com menor freqüência, na sua retirada;
- através da luz do cateter, principalmente quando está sendo utilizado sistema coletor de urina aberto;
- através da interface cateter-mucosa, que ocorre predominantemente quando o sistema coletor de urina for do tipo fechado.

EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de ITU em crianças está relacionada à presença de anormalidades anatômicas, aqui se destacando o refluxo vésico-ureteral. Nos primeiros meses predomina no sexo masculino para, a seguir, progressivamente, predominar no sexo feminino. A maior suscetibilidade à infecção no sexo feminino é devida às condições anatômicas: uretra mais curta e sua maior proximidade com vagina e com o ânus. Outros fatores que aumentam o risco de ITU nas mulheres incluem: o ato sexual, o uso de certas geléias espermicidas, a gestação e o número de gestações, o diabetes (apenas no sexo feminino) e a higiene deficiente, mais freqüente em pacientes com piores condições socioeconômicas e obesas.

No adulto do sexo masculino favorecem a ITU a instrumentação das vias urinárias e a hiperplasia prostática. Nos homossexuais masculinos, as taxas de ITU são bem maiores (5% em um trabalho), estando relacionadas com a prática mais freqüente de sexo anal. Nos indivíduos com o vírus HIV, a infecção, por si só, é um fator de risco para ITU.

Nos idosos e em indivíduos hospitalizados, as taxas de ITU são elevadas por inúmeros fatores, muitas vezes associados no mesmo paciente; estes fatores, habitualmente presentes em ambos os sexos, justificam a ocorrência semelhante de ITU em homens e em mulheres nessa faixa etária e na condição de internados. Os fatores de risco presentes nestes dois grupos de pacientes incluem: faixa etária, instrumentação do trato urinário (com destaque para o cateterismo vesical – veja a seguir), pacientes prostáticos, alterações geniturinárias relacionadas a múltiplas gestações, presença de cálculos renais e distúrbios neurológicos, entre outros.

Nos hospitalizados submetidos a cateterização, a presença de sistema de drenagem de urina aberto resulta em bacteriúria em 100% dos casos, após quatro dias. Já naqueles com sistema de drenagem de urina fechado, a bacteriúria irá ocorrer em 5 a 10% dos casos, por dia de manutenção do cateter. Note-se que a ITU adquirida em hospital é considerada a principal causa de bacteremia por bacilos Gram-negativos. As ITU adquiridas em hospital são as nosocomiais mais freqüentes em todo o mundo, representando cerca de 50% do total das infecções adquiridas em hospitais gerais e, em custo, 14% do valor total despendido com as infecções nosocomiais.

ETIOLOGIA

Os agentes etiológicos mais freqüentemente envolvidos com ITU adquirida na comunidade são, em ordem de freqüência, a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, espécies de *Proteus* e de *Klebsiella* e o *Enterococcus faecalis*. A *E. coli*, sozinha, responsabiliza-se por 70 a 85% das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade e por 50 a 60% de pacientes idosos admitidos em instituições.

Contudo, quando a ITU é adquirida no hospital, em paciente internado, os agentes etiológicos estão diversificados, de acordo com a gravidade do paciente, com o uso e a classe de antibiótico(s) usado(s) e das alterações estruturais e/ou funcionais do trato urinário, do uso de cateteres e da manipulação cirúrgica, entre outros. Neste caso, predominam as enterobactérias, havendo uma redução na freqüência de *E. coli* (embora ainda permaneça habitualmente como a primeira causa), e um crescimento de *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida sp.*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A infecção do trato urinário baixo (cistite), quando sintomática, exterioriza-se clinicamente pela presença habitual de disúria, urgência miccional, polaciúria, nictúria e dor suprapúbica. Febre, neste caso, não é comum. Na anamnese, a ocorrência prévia de quadros semelhantes, diagnosticados como cistite, deve ser valorizada.

O aspecto da urina pode também trazer informações valiosas: urina turva (pela presença de piúria) e/ou avermelhada (pela presença de sangue, causada por cálculo e/ou pelo próprio processo inflamatório).

A infecção do trato urinário alto (pielonefrite), que comumente se inicia como um quadro de cistite, é habitualmente acompanhada de febre – geralmente superior a 38 graus centígrados –, de calafrios e de dor lombar, unilateral ou bilateral. Esta tríade febre + calafrios + dor lombar está

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

presente na maioria dos quadros de pielonefrite. A dor lombar pode se irradiar para o abdômen ou para o(s) flanco(s) e, mais raramente, para a virilha, situação que sugere mais fortemente a presença de cálculo, com ou sem infecção, na dependência da presença dos outros sintomas relacionados. Os sintomas gerais de um processo infeccioso agudo podem também estar presentes, e sua intensidade é diretamente proporcional à gravidade da pielonefrite. A maioria dos pacientes com pielonefrite refere história prévia de cistite, geralmente detectada nos últimos seis meses.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1. *Exame de urina I com sedimento urinário:* de fácil e rápida realização, este exame irá fornecer – quando associado à anamnese e ao quadro clínico – dados praticamente patognomônicos para confirmar o diagnóstico de ITU: presença de piúria (leucocitúria), de hematúria e de bacteriúria. Os valores encontrados são, habitualmente, proporcionais à intensidade da infecção.
2. *Urocultura:* a cultura de urina quantitativa, avaliada em amostra de urina colhida assepticamente, jato médio, poderá fornecer, na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e trazer subsídio para a conduta terapêutica. Sua importância cresce quando, diante de falha da terapia empírica, possibilitar a realização do teste de sensibilidade *in vitro* (antibiograma), que orientará uma nova conduta terapêutica. Fator limitante à importância da cultura de urina é a demora habitualmente exigida para a obtenção do seu resultado. Na grande maioria das vezes, a paciente, tratada empiricamente, já está clinicamente ou mesmo microbiologicamente curada quando o resultado da cultura é fornecido; nestas situações, este exame torna-se inútil, além de dispendioso.
3. *Teste de sensibilidade* in vitro *a antimicrobianos (TSA):* o antibiograma, como é habitualmente reconhecido este exame, atua complementarmente à cultura de urina. Na rotina das cistites não-complicadas, sua utilidade é pequena, haja vista a predominância maciça e resolutiva da terapia empírica. No entanto, naqueles casos em que ocorre falha desse tipo de terapia, nas pielonefrites e nas infecções urinárias hospitalares, a presença do antibiograma é extremamente bem-vinda. Igualmente sua importância cresce nas cistites complicadas, quando o risco de insucesso da terapia empírica aumenta. O antibiograma fornecerá o(s) antimicrobiano(s) potencialmente útil(eis) a ser(em) prescrito(s).
4. *Hemocultura:* este exame não tem nenhum valor em pacientes com cistite. No entanto, diante de um quadro de pielonefrite, torna-se potencialmente valioso; sua positividade, nesta infecção, situa-se entre 25 e 60% e, além da informação do agente etiológico (nem sempre identificável na urocultura), aponta para o risco de uma sepse, sugerindo potencial gravidade.
5. *Exames de imagem:* a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm indicação restrita àqueles casos de cistite/pielonefrite não resolvidos com terapia empírica; assumem maior importância para o diagnóstico de complicações e, também, para evidenciar alterações estruturais e/ou funcionais do sistema urinário. Entre eles, a ultra-sonografia deve ser inicialmente a preferida, considerando-se a relação custo/benefício.

TRATAMENTO DA CISTITE

Cistite Comunitária Não-complicada em Adultos

O microrganismo mais freqüentemente causador de infecção urinária comunitária não-complicada, seja alta ou baixa, é a *Escherichia coli*, responsável pela infecção em 80 a 90% casos. Com incidência menor, situam-se as bactérias *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* e *Enterococcus sp.*, globalmente responsáveis por apenas 1% a 15% das infecções urinárias adquiridas na comunidade. Desta forma, a terapêutica específica inicial das cistites comunitárias não-complicadas deve ser dirigida para o combate à *Escherichia coli*, realizando-se modificações no esquema terapêutico quando necessário e, preferente-mente, de acordo com o resultado da urocultura, quando o resultado deste exame é exigido. Vários são os antimicrobianos ativos contra a *E. coli*, prevendo-se que as amostras comunitárias mostrem menor resistência a drogas tradicionais. Mesmo em presença de amostras resistentes, é possível obter êxito terapêutico freqüente com o emprego de antimicrobianos que alcancem elevada concentração urinária, capazes de ultrapassar o nível de resistência do microrganismo. Ainda devido à elevada concentração urinária alcançada com a utilização de vários antimicrobianos, habitualmente não há diferença no resultado terapêutico de drogas bactericidas comparativamente com o obtido com drogas bacteriostáticas. Contudo, na infecção urinária recorrente, torna-se recomendável o emprego de antimicrobianos bactericidas.

Uma questão ainda aberta à discussão refere-se ao tempo de uso de antimicrobianos para o tratamento da cistite não-complicada em paciente imunocompetente. Diversas publicações com o emprego de diferentes drogas antimicrobianas demonstram que o tratamento de curta duração é tão eficaz quanto o de maior duração na mulher imunocompetente. A questão ainda não definitivamente esclarecida é quão curta duração é a ideal, em termos de eficácia das drogas, adesão pelo paciente, menor risco de efeitos adversos, dose e custo. O tratamento rápido, em dose única, com diferentes antimicrobianos, vem se mostrando seguro e eficaz em mulheres jovens com episódio ocasional de infecção urinária baixa não-complicada. Este regime de tratamento não está, porém, indicado em homens, crianças, mulheres idosas e em pacientes com diabetes, por mostrar menor eficácia.

Estudos com co-trimoxazol (associação do sulfametoxazol com trimetoprima), ácido pipemídico, norfloxacino, lomefloxacino, pefloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino, nitrofurantoína e fosfomicina trometamol indicam que tratamento com a duração de três dias tem eficácia superior a 90% nas cistites não-complicadas. Este resultado é comparável ao emprego destas drogas por tempo mais prolongado, seja de cinco, de sete ou de dez dias. Os antibióticos betalactâmicos, em especial a amoxicilina e a cefalexina, embora ativos, têm menor eficácia nos esquemas de três dias e são acompanhados de

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

maior número de recorrências, quando comparados com os antimicrobianos referidos anteriormente. Os antimicrobianos disponíveis no Brasil que apresentam elevada eficácia quando usados em dose única por via oral, com índice de cura acima de 90%, são pefloxacino, gatifloxacino e fosfomicina trometamol. Registre-se que os antimicrobianos referidos como de elevada eficácia em esquema terapêutico com duração de três dias também mostram-se curativos em regime de dose única, com percentual acima de 80%; porém, a eficácia é menor e as recorrências, mais freqüentes.

As vantagens dos tratamentos de curta duração, preferentemente os de dose única, são evidentes: é maior a adesão ao tratamento, é menor a ocorrência de efeitos adversos, há significativa redução nos custos do tratamento e a pressão seletiva para a emergência de microrganismos resistentes é menor.

Na terapêutica da infecção urinária baixa não-complicada de origem comunitária devem ser destacadas algumas situações que exigem esquemas terapêuticos específicos; neste item, devem ser incluídas: a infecção recorrente, a infecção no homem, na gestante, no diabético, na paciente idosa e na criança.

Tratamento Empírico

Feito o diagnóstico clínico, a terapia da cistite não-complicada pode ser instituída sem a exigência da realização de cultura de urina e de teste de sensibilidade a antimicrobianos; apenas o encontro de leucocitúria e, freqüentemente, de hematúria no exame dos elementos anormais e sedimento da urina (urina tipo 1) sustenta a conduta terapêutica (empírica) a ser indicada. A paciente a ser tratada deve estar com uma infecção primária, ocasional, deve ser jovem e não deve portar fatores agravantes da cistite.

Diversos esquemas terapêuticos podem ser prescritos, todos utilizando a via oral e com eficácia superior a 90%. A seleção de um dos medicamentos a seguir referidos deve ser feita com base em critérios individuais, tais como tolerância gastrintestinal, presença de hipersensibilidade, poder aquisitivo e disponibilidade para múltiplas administrações, que, em outros termos, significa adesão ao tratamento.

Esquemas Terapêuticos da Infecção Urinária Baixa Não-complicada com Duração de Três Dias[1]

- Co-trimoxazol: 2 comprimidos (400/80 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Ácido pipemídico: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Norfloxacino: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Ofloxacino: 1 comprimido (200 a 400 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Ciprofloxacino: 1 comprimido (500 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Pefloxacino: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante três dias.
- Lomefloxacino: 1 comprimido (400 mg) em dose única diária, durante três dias.
- Levofloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante três dias.
- Gatifloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante três dias.

Esquemas Terapêuticos da Infecção Urinária Baixa Não-complicada em Dose Única[1]

- Pefloxacino: 2 comprimidos com 400 mg, em uma única tomada.
- Gatifloxacino: 1 comprimido com 500 mg, em uma única tomada.
- Fosfomicina trometamol: 3 g de pó, diluídos em meio copo d'água, em uma única tomada.

Esquemas Terapêuticos Alternativos da Infecção Urinária Baixa Não-complicada[2]

- Amoxicilina: 1 comprimido de 500 mg, cada oito horas, durante três dias.
- Cefalosporinas de primeira geração:
  - cefalexina: 1 comprimido de 500 mg, cada seis ou oito horas, durante três dias.
  - cefadroxil: 1 comprimido de 500 mg, cada oito ou 12 horas, durante três dias.
- Nitrofurantoína: 1 comprimido (100 mg) a cada seis horas, durante sete dias.

Cistite na Grávida

Tratamento Empírico

Em pacientes grávidas com cistite devem ser realizados, além do exame de urina I (valorizando-se leucocitúria e, secundariamente, hematúria), a cultura de urina e o teste de sensibilidade a antimicrobianos (antibiograma). Isto

[1]As doses apresentadas referem-se a adultos. Ver tratamento da cistite em crianças, adiante.

[1]O tratamento em dose única tem indicação definida para uma ampla gama de autores; todavia, é importante ressaltar que este regime não deve ser utilizado em pacientes diabéticos, imunossuprimidos e em pacientes com infecções complicadas, devido ao maior risco de complicações caso a infecção não seja debelada.

[2]Em algumas situações, os antimicrobianos antes referidos podem sofrer restrições que os contra-indiquem. Assim é que as quinolonas têm contra-indicação em grávidas, em crianças e em pacientes a elas hipersensíveis. Co-trimoxazol é contra-indicado na gravidez e em pacientes com hipersensibilidade e/ou com intolerância. Dos citados (além dos alternativos amoxicilina, cefalosporinas de primeira geração e nitrofurantoína), apenas a fosfomicina trometamol não é contra-indicada na gravidez, como também não tem contra-indicação em crianças; apenas hipersensibilidade e/ou intolerância podem restringi-la. Evidentemente, para todos os antimicrobianos referidos, a falha terapêutica torna-os inviáveis. Alternativamente às drogas de escolha, anteriormente referidas, a amoxicilina, as cefalosporinas orais de primeira geração e a nitrofurantoína tornam-se opções adequadas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

porque a morbidade e o possível agravamento da infecção exigem um controle mais rigoroso do tratamento, da evolução e da cura. No entanto, esta conduta não impede que a paciente seja medicada com terapia empírica, embora instituída apenas após a colheita de urina para os exames citados.

Pacientes grávidas têm algumas contra-indicações relativas a determinados antimicrobianos. Assim, todos os agentes pertencentes à classe das quinolonas devem ser evitados (exceto em situações excepcionais, quando não existir nenhum outro antimicrobiano potencialmente útil); a associação sulfametoxazol + trimetoprim (co-trimoxazol) tem limitações em certos períodos da gestação, não sendo recomendada no primeiro trimestre (potencialidade teratogênica do trimetoprim) e no último mês da gestação (risco de *kernicterus* no recém-nascido).

Portanto, o tratamento da cistite, na grávida, sofre uma redução significativa com relação às drogas potencialmente utilizáveis. As possibilidades terapêuticas disponíveis são a seguir apresentadas.

Esquemas Terapêuticos da Cistite em Grávidas

Fosfomicina trometamol. É a terapêutica de escolha para grávidas, por não ter contra-indicação nestas pacientes e por ser empregada em dose única. A administração de 3 g da apresentação em pó, diluída em ½ copo d'água administrada em jejum mostra-se eficaz em percentagem superior a 90%.

- Cefalosporinas de primeira geração:
  - cefalexina: 1 comprimido (500 mg) em intervalos de seis ou oito horas, durante três dias.
  - cefadroxil: 1 comprimido (500 mg) em intervalos de oito ou 12 horas, durante três dias.
- Amoxicilina: 1 comprimido (500 mg) em intervalos de oito horas, durante três dias.
- Nitrofurantoína: 1 comprimido (100 mg) em intervalos de seis horas, durante sete dias.

Nos casos com cura clínica, nova cultura de urina deve ser realizada uma a duas semanas após o término do tratamento. Se a urina for estéril, novas culturas devem ser realizadas mensalmente, até o parto.

Cistite no Homem

Tratamento Empírico

A infecção urinária no homem não é habitual, tornando-se mais freqüente nos pacientes com idade superior a 60 anos, em função do aumento da glândula prostática. Pode, também, ocorrer em crianças do sexo masculino, devido à presença de fimose. A ocorrência de infecção urinária no homem, particularmente nos idosos, justifica a realização de exame prostático e deve ser acompanhada da avaliação de leucócitos e hemácias em exame de urina tipo 1 e de cultura de urina. O tratamento empírico deve ser instituído apenas após a colheita de urina para os referidos exames, havendo disponibilidade dos seguintes esquemas relacionados.

Esquemas Terapêuticos da Infecção Urinária Baixa no Homem

- Norfloxacino: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Ácido pipemídico: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Lomefloxacino: 1 comprimido (400 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Levofloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Gatifloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Co-trimoxazol: 2 comprimidos (400/80 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Nitrofurantoína: 1 comprimido (100 mg) a cada seis horas, durante sete dias.

As cefalosporinas de primeira geração (cefalexina e cefadroxil) e a amoxicilina são alternativas terapêuticas dotadas de menor eficácia.

Cistite na Idosa e no Paciente Diabético

Tratamento Empírico

Na paciente idosa e no paciente diabético com sintomatologia clínica, deve-se realizar a colheita de urina para a realização dos exames de urina tipo I, cultura de urina e teste de sensibilidade a antimicrobianos. Esta conduta não impede que se institua o tratamento empírico imediatamente após a colheita de material.

Esquemas Terapêuticos da Cistite na Idosa e no Paciente Diabético

- Norfloxacino: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Ácido pipemídico: 1 comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Lomefloxacino: 1 comprimido (400 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Levofloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Gatifloxacino: 1 comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias.
- Co-trimoxazol: 2 comprimidos (400/80 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias.
- Nitrofurantoína: 1 comprimido (100 mg) a cada seis horas, durante sete dias.

As cefalosporinas de primeira geração (cefalexina e cefadroxil) e a amoxicilina são alternativas terapêuticas dotadas de menor eficácia.

Cistite na Criança

Tratamento Empírico

Realizado o diagnóstico clínico, deve-se proceder à colheita de urina para a realização dos exames: elementos

anormais e sedimento da urina (urina tipo I), cultura de urina e teste de sensibilidade a antimicrobianos. No menino, a infecção urinária é habitualmente decorrente da presença de fimose, enquanto na menina devem ser investigados os hábitos de higiene e excluída a presença de infecção concomitante por oxiúros. O tratamento empírico deve ser instituído após a colheita de urina para a realização dos exames citados.

Esquemas Terapêuticos da Cistite na Criança

- Co-trimoxazol durante sete a dez dias (8 mg/kg peso/dia de trimetoprima, fracionada de 12/12 horas).
- Cefadroxil durante sete a dez dias (30 mg/kg peso/dia, fracionada de 12/12 horas).
- Amoxicilina durante sete a dez dias (30 a 40 mg/kg/dia, fracionada de 8/8 horas).
- Nitrofurantoína durante sete a dez dias (5 a 7 mg/kg peso/dia, fracionada de 6/6 ou de 8/8 horas).

Bacteriúria Assintomática

Na mulher sexualmente ativa, não grávida, não tratar. Na gestante, devido às alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem nesse período, a bacteriúria assintomática tem uma probabilidade muito maior de evoluir para pielonefrite; em função deste maior risco, a terapêutica é compulsória: o esquema terapêutico a ser prescrito é o mesmo indicado para a infecção sintomática na grávida. Igualmente, na criança, deve-se utilizar o esquema terapêutico referido para a infecção urinária sintomática na criança. Na paciente idosa, julgar individualmente a necessidade ou não do tratamento. Se indicado, utilizar o esquema terapêutico referido para a infecção urinária na paciente idosa. A continuação do tratamento pode não ser necessária na idosa assintomática se a urocultura permanecer positiva.

Uso Profilático de Antimicrobianos na Infecção Urinária

Recomendado para a mulher que apresenta três ou mais episódios de infecção urinária sintomática no período de um ano. Usualmente utiliza-se nitrofurantoína (100 mg/dia), norfloxacino (400 mg/dia) ou co-trimoxazol (800 a 160 mg/dia), nesta ordem de preferência, mantida a profilaxia por seis meses. Se ocorrer reinfecção, a profilaxia é estendida para 12 a 24 meses, eventualmente por cinco anos. Uma conduta alternativa na mulher que identifica o coito como o fator responsável pela recorrência da infecção consiste na tomada do antimicrobiano após o relacionamento sexual. Outra alternativa de custo/benefício é a ingestão de dose única de co-trimoxazol (800 + 160 mg) ao início dos sintomas. Na paciente idosa com cistites recorrentes, recomenda-se, após tratamento da recorrência, avaliar os possíveis fatores de risco: cistocele, incontinência urinária, aumento (> 50 mL) do volume urinário vesical residual; a introdução de esquema profilático não é consenso; o uso de estrógeno sob a forma de creme vaginal reduz a freqüência das recorrências.

Tratamento da Infecção Urinária Alta (pielonefrite) Não-complicada de Origem Comunitária

As etiologias mais prováveis da pielonefrite aguda não-complicada de origem comunitária são *Escherichia coli* (70 a 95%), *Staphylococcus saprophyticus* (5-20%) e, ocasionalmente, *Proteus mirabilis, Klebsiella sp.* e *Enterococcus* (principalmente *E. faecalis*). O diagnóstico fundamenta-se no quadro clínico, exame de elementos anormais e sedimento de urina e urocultura quantitativa. Nos pacientes hospitalizados também está indicada hemocultura. Os pacientes com maior gravidade (febre alta, calafrios, hipotensão arterial) devem ser hospitalizados e receber terapia antimicrobiana por via parenteral.

Esquemas de Tratamento da Pielonefrite Aguda Não-complicada de Origem Comunitária

Tratamento Ambulatorial

Tratamento por via oral, durante dez a 14 dias.

Droga de escolha: uma fluorquinolona de segunda ou de terceira geração. Diversas são as opções: ofloxacino (400 mg 12/12 h), pefloxacino (400 mg 12/12 h), ciprofloxacino (500 mg 12/12 h), levofloxacino (500 mg dose única diária), gatifloxacino (400 mg/dia). A vantagem da terceira geração é a administração em dose única diária.

Drogas alternativas: sulfametoxazol/trimetoprim (800 mg/160 mg 12/12 h), amoxicilina/ácido clavulânico (500 mg 8/8 h), cefuroxima axetil (500 mg 12/12 h), cefpodoxima proxetil (200 mg 12/12 h), cefixima (400 mg/dia). Menor eficácia.

Tratamento Hospitalar

Tratamento durante 14 dias, inicialmente por via I.V.

Droga de escolha: uma fluorquinolona. Diversas são as opções: pefloxacino (400 mg 12/12 h), ciprofloxacino (500 mg 12/12 h), levofloxacino (500 mg dose única diária), gatifloxacino (400 mg dose única diária). Passar para via oral após melhora clínica (dois a três dias). A vantagem da terceira geração é a administração em dose única diária.

Drogas alternativas: ceftriaxona (1 a 2 g em dose única diária) ou gentamicina (3 mg/kg/dia).

Evolução Após Tratamento Ambulatorial ou Hospitalar

Paciente assintomático: cura. Nova urocultura após duas a quatro semanas. Alta.

Persistência ou piora clínica: urocultura quantitativa com TSA, ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TC). Terapêutica de acordo com os resultados dos exames e o *status* clínico.

Tratamento da Infecção Urinária Complicada de Origem Comunitária (cistite e pielonefrite agudas)

1. Diagnóstico:

   Clínico + exame de urina tipo I + urocultura (+ hemocultura em pacientes hospitalizados).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

2. Determinantes:

   Anormalidades estruturais[1], metabólico/hormonais[2], imunológicas[3], patógenos incomuns[4].

3. Etiologias mais prováveis:

   Enterobactérias (principalmente *E. coli*), *P. aeruginosa* e *Enterococcus sp.* (principalmente *E. faecalis)*.

4. Tratamento por via intravenosa inicial[5], durante 14 a 21 dias:

   De escolha: fluorquinolona[6] ou ceftriaxona (1 a 2 g em dose única diária).

   Alternativas: ampicilina[7] + gentamicina[7] ou piperacilina/tazobactam[7].

5. Evolução:

   Paciente assintomático: cura/alta

   Persistência ou piora clínica: urocultura + TSA + imagem (US ou CT).

   Terapêutica de acordo com os resultados dos exames e o *status* clínico.

Tratamento da Infecção Urinária de Origem Hospitalar

Considerando a variedade de microrganismos infectantes no ambiente hospitalar e a variação em sua sensibilidade, o tratamento da infecção urinária baixa ou alta em paciente hospitalizado deve fundamentar-se no isolamento da bactéria na urocultura e na sensibilidade demonstrada ao antibiograma. Os germes mais freqüentes são os Gram-negativos, incluindo as enterobactérias e os não-fermentadores (*P. aeruginosa, Acinetobacter, S. maltophilia*), os enterococos e os estafilococos. Nos casos de maior gravidade, é necessária a informação sobre a sensibilidade dos microrganismos mais freqüentemente isolados na instituição, obtida das comissões de controle de infecção hospitalar, para que seja instituída uma terapêutica empírica até que se obtenha o resultado das culturas. Muitas vezes é indicado o emprego de associações de aminoglicosídeos com cefalosporinas da quarta geração ou penicilinas associadas com inibidores de betalactamases. Pode, ainda, ser necessária a administração de ciprofloxacino, carbapenemas e, mesmo, polimixinas, na dependência da resistência do microrganismo. O tratamento é realizado por via intravenosa.

Em adultos, o tratamento empírico inicial pode ser instituído com:

- Piperacilina/tazobactam (4,5 g a cada seis horas) + gentamicina[1] ou ciprofloxacino[2];
- Cefepima (500 mg a 1 g a cada seis ou oito horas) + gentamicina[1] ou ciprofloxacino[2];
- Ticarcilina/ácido clavulânico (3,1 g a cada quatro ou seis horas) + gentamicina[1] ou ciprofloxacino[2];
- Imipenem (500 mg a 1 g a cada seis horas) ou meropenem (500 mg a 1 g a cada oito horas).

[1]Obstrução, infecção prostática, cálculo, cateteres, refluxo vésico-ureteral, bexiga neurogênica, fístulas.
[2]Diabetes mellitus, gravidez[8].
[3]Transplantados, neutropênicos, imunodeficiência adquirida ou congênita.
[4]Etiologias incomuns: fungos, *Mycoplasma sp., P. aeruginosa*.
[5]Trocar para via oral após melhora clínica evidente. Preferir uma fluorquinolona.
[6]Ofloxacino (400 mg 12/12 h); pefloxacino (400 mg 12/12 h) e ciprofloxacino (500 mg 12/12h); levofloxacino (500 mg) e gatifloxacino (400 mg), ambas em dose única diária.
[7]Ampicilina: 1g 6/6 h; gentamicina: 3-5 mg/kg em dose única diária; piperacilina/tazobactam: 3-4,5 g 6/6 h.
[8]Na gravidez, preferir antibióticos cefalosporínicos ou penicilínicos. Fluorquinolonas são contra-indicadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JG. Pocket Book of Infectious Diseases Therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
2. Baumelou A. Prós e contras do tratamento breve das infecções urinárias baixas não complicadas. Presse Med (Ed. Brasileira) 1983; 2 (3): 111-12, (jul/ago/set).
3. Brumfitt W, Naber KG, Marget W (ed). Detection and management of lower UTI – Symposium. Infection 1990; 18(suppl 2): S33-S112.
4. Carvalhaes JTA. Infecção urinária. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. Infectologia Pediátrica. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu 1998; p. 81-84.
5. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 1999.
6. Greenberg RN, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ, Ellington LL, Bollinger MR. Randomized study of single-dose, three-day, and seven-day treatment of cystitis in women. J Infect Dis 1986; 153(2): 277-82.
7. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 551-81.
8. Jardin A, Williams JD. (ed). The single-dose therapy of urinary tract infections. (Symposium). Eur Urol 1987; 13(suppl 1): 1-135.
9. Kano H, Coppio Júnior C, Scheinkman J, Cunha JG. Ácido pipemídico em dose única no tratamento de infecções urinárias não complicadas. J Bras Ginec 1984; 94(4): 153-54.
10. Lenz L et al. Tratamento da infecção urinária com ácido pipemídico. J Bras Ginecol 1983; 93: 195.
11. Lerner AS. Optimal duration of treatment of urinary tract infections. Eur Urol 1987; 13(suppl 1): 26-31.
12. Marangoni DV, Soares CR, Moreira BM. Infecções do trato urinário. In: Schechter M, Marangoni DV. Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1998; p. 425-55.
13. Martins FSV, Vieira W. Infecções urinárias – antibioticoterapia. Ars Cvrandi 1984; 17(10): 87-98.
14. Neu HC, Williams JD. New trends in urinary tract infections (International Symposium). Basel, Karger 1988; 357 p..
15. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 647-59.
16. Nicolle LE. The optimal management of lower urinary tract infections. Infection 1990; 18(suppl 2): S50-52.

[1]Gentamicina na dose de 5 mg/kg, em dose única diária. A gentamicina pode ser substituída por amicacina ou tobramicina ou netilmicina.

[2]Ciprofloxacino na dose de 200 a 400 mg a cada 12 horas, por via intravenosa. Nestas infecções, preferir ciprofloxacino às demais fluorquinolonas devido à sua potência de ação contra *P. aeruginosa*.

17. Patterson T, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 593-605.
18. Petersen EE, Wingen F, Fairchild KL, Halfhide A, Hendrischk A, Links M, Schad M, Scholz HR, Schurmann N, Siegmann S, Yassin AJ. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazol in cystitis. J Antimicr Chemother 1990; 26(suppl B): 147-52.
19. Ronald AR, Harding GKM. Complicated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 583-592.
20. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 ed. Philadelphia:Churchill Livingstone 2000; Vol. 1, p. 773-805.
21. Tomioka E, Podgaec S, Barros MS, Fucs M. Lomefloxacino em esquema de dose única de 400 mg/dia por três dias no tratamento das cistites em ginecologia. Rev Bras Med – Ginecol Obstet 1993; 4(4); 233-36.
22. Van Balen FAM, Touw-Otten FWMM, Melker RA. Single dose pefloxacin versus five days treatment with norfloxacin in uncomplicated cystitis in women. J Antimicr Chemoth 2(suppl B): 153-60.
23. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 29(4): 745-58, 1999.
24. Yoshikawa TT, Norman DC. Infectious Diseases in the Aging. Totowa, New Jersey: Human Press, 2001.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

52 Infecções em Pacientes Neutropênicos

Hélio Vasconcellos Lopes
José Jorge Namura

INTRODUÇÃO

O controle de pacientes com quadro infeccioso tem, como princípio fundamental, a instituição de antibioticoterapia adequada com base na identificação do seu agente etiológico ou, também, em uma previsão epidemiológica, a partir do sítio infeccioso, da faixa etária e dos fatores de risco associados.

Tanto a apresentação como o controle das infecções em pacientes neutropênicos diferem daqueles presentes em pacientes com outros tipos de infecção. Apenas cerca de 30% dos pacientes neutropênicos febris apresentam alguma evidência da origem do foco infeccioso; sua típica apresentação é de apenas febre, sem a presença de outros sintomas ou sinais. Os testes microbiológicos são freqüentemente de pouca utilidade, visto que o encontro de culturas positivas mostra valores inferiores a 50% dos casos. Assim, uma vez estabelecida a suspeita de infecção em paciente granulocitopênico, a antibioticoterapia empírica deve ser imediatamente introduzida, devido ao risco de o processo infeccioso ter uma evolução extremamente rápida e fulminante.

DEFINIÇÃO

De acordo com a EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, a neutropenia febril é caracterizada pela presença da elevação da temperatura corporal acima de 38°C em pacientes com contagem inferior a 1.000 neutrófilos/mm³ no sangue periférico. Boa parcela de autores, entretanto, considera que os pacientes com número de neutrófilos inferior a 500 cel/mm³ merecem maior atenção pelo maior risco de desenvolverem infecções. De fato, a incidência de infecções nestes pacientes está diretamente relacionada com a queda do número de neutrófilos e com a persistência da neutropenia (Tabela 52.1). Além destes fatores, anormalidades da função fagocitária ou outros defeitos na resposta imunológica podem contribuir para o aumento de incidência de infecções no hospedeiro granulocitopênico.

CAUSAS DE NEUTROPENIA

Os defeitos da medula óssea são responsáveis pela grande maioria dos quadros de neutropenia observados na prática clínica (Tabela 52.2).

As complicações infecciosas são a causa mais freqüente de mortalidade entre os pacientes com doença neoplásica. Associado a isto, mais de 80% dos pacientes com doença maligna que realizaram quimioterapia desenvolveram algum episódio de infecção durante o tratamento.

ABORDAGEM DO PACIENTE NEUTROPÊNICO FEBRIL

Os sintomas e sinais de uma infecção podem ser mínimos ou estarem ausentes nos neutropênicos, especialmente nos pacientes com anemia. A avaliação inicial deve incluir história e exame físico meticulosos à procura de qualquer dado que possa indicar a presença de processo inflamatório. A dor, em alguma região do corpo – além da

Tabela 52.1
Relação entre Número de Neutrófilos e Incidência de Infecção

Número de Neutrófilos	*Incidência de Infecção (%) (em uma semana)*
< 1.000 células/mm³	10 a 20%
< 500 células/mm³	50%
< 100 células/mm³	90%

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 52.2
Causas de Neutropenia

1. Defeitos da medula óssea
   - 1.1. Defeitos da maturação
     - Deficiência de ácido fólico
     - Deficiência de vitamina B12
     - Síndrome mielodisplásica
     - Hemoglobinúria paroxística noturna
   - 1.2. Lesões da medula óssea
     - Ação de fármacos: sulfamídicos, cloranfenicol, vancomicina, alopurinol, fenitoína, hidroxiuréia e imunossupressores
     - Irradiação
     - Agentes químicos: benzeno, DDT, óxido nitroso
     - Doenças infiltrativas: neoplasias malignas (pulmão, trato gastrintestinal, próstata, mama, linfomas), leucemia mielóide crônica
     - Infecções: hepatites, AIDS, tuberculose, micobacteriose
     - Doenças auto-imunes
     - Transplantados submetidos a imunossupressão
2. Defeitos no sangue periférico
   - Pseudoneutropenia: desnutrição protéico-calórica e hereditária
   - Seqüestro intravascular: hiperesplenismo

febre, pode ser o único sintoma de um processo infeccioso em evolução, devendo sempre ser valorizada na investigação clínica.

Os sítios mais freqüentemente acometidos são: cavidade oral, faringe, esôfago, pulmão, região perianal, olhos, pele e cateter venoso, quando instalado. Os microrganismos mais comumente isolados nos granulocitopênicos estão relacionados na Tabela 52.3.

Observa-se que a incidência dos agentes envolvidos vem sofrendo alterações importantes nas últimas décadas. Até os anos 1980 predominavam os bacilos Gram-negativos; a partir dos anos 1990 e até hoje, os Gram-positivos são isolados com maior freqüência, correspondendo a 60% dos germes, enquanto os Gram-negativos são identificados em cerca de 30%. As infecções fúngicas vêm apresentando aumento progressivo nos últimos anos, acompanhadas das virais (citomegalovírus, herpes-zoster e herpes simples) e das causadas por protozoários (*Pneumocystis carinii*). Novas técnicas de diagnóstico – como a reação da cadeia de polimerase para fungos e vírus – têm possibilitado melhor identificação destes microrganismos.

A população microbiana pode ser isolada e identificada a partir da realização de culturas: deve-se obter no mínimo duas amostras de hemocultura, e caso o paciente tenha um cateter venoso central, é recomendada a coleta de uma das culturas através do lúmen deste dispositivo. Nos cateteres com mais de um lúmen, recomenda-se a coleta de hemoculturas de cada um dos lumens, já que a infecção pode estar restrita a apenas um deles.

Caso o sítio de inserção do cateter venoso esteja inflamado ou com secreção, deve ser colhido da ponta de cateter material para exame bacteriológico e cultura.

Nestes casos, seja a infecção relacionada ao ponto de inserção ou ao lúmen, recomenda-se a retirada imediata do dispositivo.

Tabela 52.3
Microrganismos Mais Freqüentemente Isolados nos Pacientes Neutropênicos Febris

Bactérias Gram-positivas	
Estafilococos coagulase-positivos	*Staphylococcus aureus*
Estafilococos coagulase-negativos	*Staphylococcus epidermidis*
Espécies de estreptococos	Grupos B e D
Corynebacterium sp.	
Enterococcus faecalis e *E. faecium*	
Bactérias Gram-negativas	
Pseudomonas aeruginosa	
Escherichia coli	
Klebsiella pneumoniae	
Serratia marcescens	
Acinetobacter baumanii	
Fungos	
*Candida albican*s	
Candida não-*albicans*	
Aspergillus sp.	
Mucormycosis	
Vírus	
Herpes simples	
Herpes zoster	
Citomegalovirus	
Protozoários	
Pneumocystis carinii	

Embora as infecções bacterianas por Gram-positivos, principalmente os estafilococos, sejam as mais freqüentes causadoras de infecção relacionada a cateter venoso, outros microrganismos têm sido encontrados, como *Corynebacterium sp.* e fungos, como *Candida albicans.*

Caso o paciente apresente quadro diarréico, deve-se investigar infecção por *Clostridium difficile,* através de provas para detectar toxinas fecais, e também a presença de enterobactérias, como *Salmonella, Shigella, Campylobacter* e *Yersinia*. A pronta identificação destes agentes por coprocultura pode impedir o desenvolvimento de uma infecção sistêmica.

A urocultura é exame de rotina e está sempre indicada, mesmo que não haja sintomas ou sinais de infecção do trato urinário, sendo bastante comum a ausência de piúria nos neutropênicos.

A coleta de líquor não é recomendada como exame de rotina, mas pode ser considerada se houver suspeita clínica de infecção do sistema nervoso central e se não houver trombocitopenia ou esta for facilmente controlada.

A radiografia de tórax deve ser realizada de rotina, mesmo na ausência de anormalidades do trato respiratório. Vários autores recomendam, mesmo sem evidência clínica e radiológica de infecção pulmonar, a realização de tomografia computadorizada de alta resolução, uma vez que este exame tem revelado focos pneumônicos em mais da metade dos pacientes neutropênicos febris com RX de tórax normal. Contudo, levando-se em conta o custo deste procedimento, sua realização deve ser reservada aos casos mais graves ou refratários ao tratamento.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A região perianal e a cavidade oral devem sempre receber uma atenção especial pelo risco de freqüentemente ocultarem infecções.

Outras abordagens laboratoriais e radiológicas mais complexas poderão estar indicadas de acordo com as exigências específicas de cada caso (sorologias, ultra-sonografias, tomografias, análise de líquido pleural, biópsia de pele, etc.).

Até há alguns anos, todos os pacientes com granulocitopenia febril eram internados para receber antibioticoterapia empírica e de largo espectro por via intravenosa; contudo, essa orientação vem sendo gradualmente modificada; atualmente é possível identificar subgrupos de neutropênicos febris com diferentes graus de gravidade, de acordo com a presença e/ou com a intensidade de fatores de comorbidade e com as condições clínicas da doença de base. As características que determinam se o paciente tem baixo risco de adquirir infecções mais graves estão relacionadas na Tabela 52.4.

Portanto, é fundamental pesquisar e avaliar cada caso, pois aqueles que apresentam baixo risco de complicações infecciosas podem receber antibioticoterapia empírica ambulatorialmente ou em hospital-dia ou, ainda, em regime de internação domiciliar, com as vantagens de reduzir custos, de melhorar a qualidade de vida do paciente e dos familiares e de reduzir os riscos de superinfecção. A principal desvantagem desta conduta envolve o risco da ocorrência de complicações graves no domicílio do paciente, sendo importante uma rigorosa prévia avaliação socioeconômica e cultural destes pacientes antes de serem integrados neste programa. Em recente estudo multicêntrico, mais de 1.000 pacientes com neutropenia e com doença maligna de base foram acompanhados, tendo-se estabelecido um sistema de escore para identificar e classificar, na presença de febre, quais pacientes, por terem baixo risco de complicações infecciosas, teriam condições de serem tratados em regime ambulatorial (Tabela 52.5).

Tabela 52.4
Fatores que Favorecem o Baixo Risco de Infecções Graves

- Número absoluto de neutrófilos maior que 100 células/mm³
- Número absoluto de monócitos maior que 100 células/mm³
- Radiografia de tórax normal
- Funções hepática e renal normais
- Duração da neutropenia inferior a sete dias
- Resolução da neutropenia em menos de dez dias
- Ausência de cateter venoso
- Evidência de recuperação rápida da medula óssea
- Remissão da malignidade
- Pico de temperatura inferior a 39°C
- Ausência de alterações neurológicas ou do nível de consciência
- Ausência de co-morbidades (choque, hipóxia, vômitos, diarréia)
- Ausência de indisposição ou adinamia

Tabela 52.5
Escore para Classificação Quanto ao Risco de Infecções Graves em Pacientes Neutropênicos (Realizada na Presença de Febre)

Características	*Escore*
Extensão da doença	
• sem sintomas	5
• com sintomas leves	5
• com sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção prévia por fungos	4
Ausência de desidratação	3
Febre com menos de 72 h anteriores à internação	3
Idade inferior a 60 anos	2

A contagem total deste escore é 26 pontos; pontuação igual ou maior a 21 indica um menor risco para ocorrência de infecções graves. Este índice tem valor preditivo positivo superior a 90%. Esta tabela não é aplicada a pacientes menores de 16 anos.

CONDUTA TERAPÊUTICA NO PACIENTE NEUTROPÊNICO FEBRIL

Uso de Antibióticos

A administração empírica de antibióticos de amplo espectro é necessária em pacientes neutropênicos febris, devido tanto à dificuldade de se obter o diagnóstico clínico quanto à baixa sensibilidade dos exames microbiológicos para identificação do agente etiológico. Caso estes pacientes não sejam tratados precocemente de maneira empírica, a presença e a evolução natural de uma infecção poderão revelar-se fatais ao paciente envolvido.

O doente neutropênico, mesmo estando afebril, mas apresentando sintomas ou sinais compatíveis com algum processo infeccioso em evolução, deverá ser tratado da mesma forma que os pacientes febris.

Na terapia inicial deve-se primeiramente avaliar, de forma criteriosa e meticulosa, se o paciente a ser tratado é de baixo ou de alto risco para desenvolver infecções potencialmente graves, com base no escore apresentado na Tabela 52.5.

Sendo o paciente de baixo risco, pode-se iniciar terapêutica intravenosa ou por via oral, após a coleta de materiais para a realização de culturas. Atualmente, o esquema mais recomendado para tratamento oral é o da associação de uma fluorquinolona (ofloxacina ou ciprofloxacina) com amoxicilina-clavulanato. As quinolonas são geralmente menos eficazes do que as cefalosporinas de terceira e de quarta geração ou dos carbapenens nos tratamentos para infecções causadas por germes Gram-positivos, podendo inclusive predisporem à ocorrência de sepse por *Streptococcus viridans*. Contudo, este esquema de tratamento por via oral tem significativa evidência a favor de sua utilização, com base em experimentos clínicos.

Os pacientes classificados como de alto risco devem ser avaliados quanto à necessidade do uso de monoterapia ou da combinação de duas drogas ou, ainda, da adição de vancomicina.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

A monoterapia pode ser utilizada nos casos considerados não complicados, com estabilidade hemodinâmica e sem disfunção de órgãos. Os antibióticos de escolha são as cefalosporinas de terceira e de quarta geração, como ceftazidima ou cefepima, ou um carbapeném, seja imipeném ou meropeném. Um dos fatores limitantes à utilização da ceftazidima está relacionado com a possibilidade de induzir a produção de betalactamases. Além disso, a ceftazidima possui baixa atividade contra *Streptococcus viridans e Streptococcus pneumoniae*.

Os pacientes inicialmente tratados com monoterapia devem ser severamente monitorados quanto ao risco de falha terapêutica, de desenvolvimento de resistência e da ocorrência de efeitos colaterais, além da necessidade de se avaliar, no curso da doença, o momento exato de se adicionar outros antibióticos. Este esquema inicial não possui atividade contra estafilococo coagulase-negativo ou meticilino-resistente e para algumas espécies de estreptococos penicilino-resistentes.

A combinação de duas drogas, sem a utilização da vancomicina, tem sua indicação nos casos considerados mais graves e consiste na associação de um aminoglicosídeo, amicacina ou gentamicina, a um dos esquemas anteriores. Suas principais vantagens são o potencial efeito sinérgico contra bacilos Gram-negativos e a redução na indução de cepas resistentes durante o tratamento. As principais desvantagens, contudo, são ainda a baixa atividade contra bactérias Gram-positivas e os efeitos adversos associados ao uso dos aminoglicosídeos, como nefrotoxicidade, ototoxicidade e hipercalemia.

Em geral, as infecções por Gram-negativos tendem a ser mais virulentas, e os esquemas iniciais de tratamento devem fornecer proteção principalmente contra esses microrganismos e, ao mesmo tempo, manter um largo espectro de atividade contra outros patógenos potenciais.

O acréscimo de vancomicina aos esquemas iniciais referidos tem indicação nas seguintes condições:

- suspeita de infecção em cateter venoso;
- surto hospitalar de infecção por Gram-positivos;
- instabilidade hemodinâmica;
- deterioração do quadro clínico, apesar do tratamento empírico inicial;
- uso prévio de quinolonas (risco de superinfecção).

A Fig. 52.1 apresenta um algoritmo para o terapia inicial de paciente neutropênico febril.

As infecções causadas por bactérias Gram-positivas são geralmente indolentes, mas, caso não recebam tratamento em tempo hábil, podem evoluir a óbito. Freqüentemente estes microrganismos, predominantemente os nosocomiais, podem ser sensíveis somente à vancomicina, à associação quinupristina + dalfopristina ou à linezolida.

A duração do tratamento é questão de extrema importância. Após a introdução da terapia, observa-se a evolução

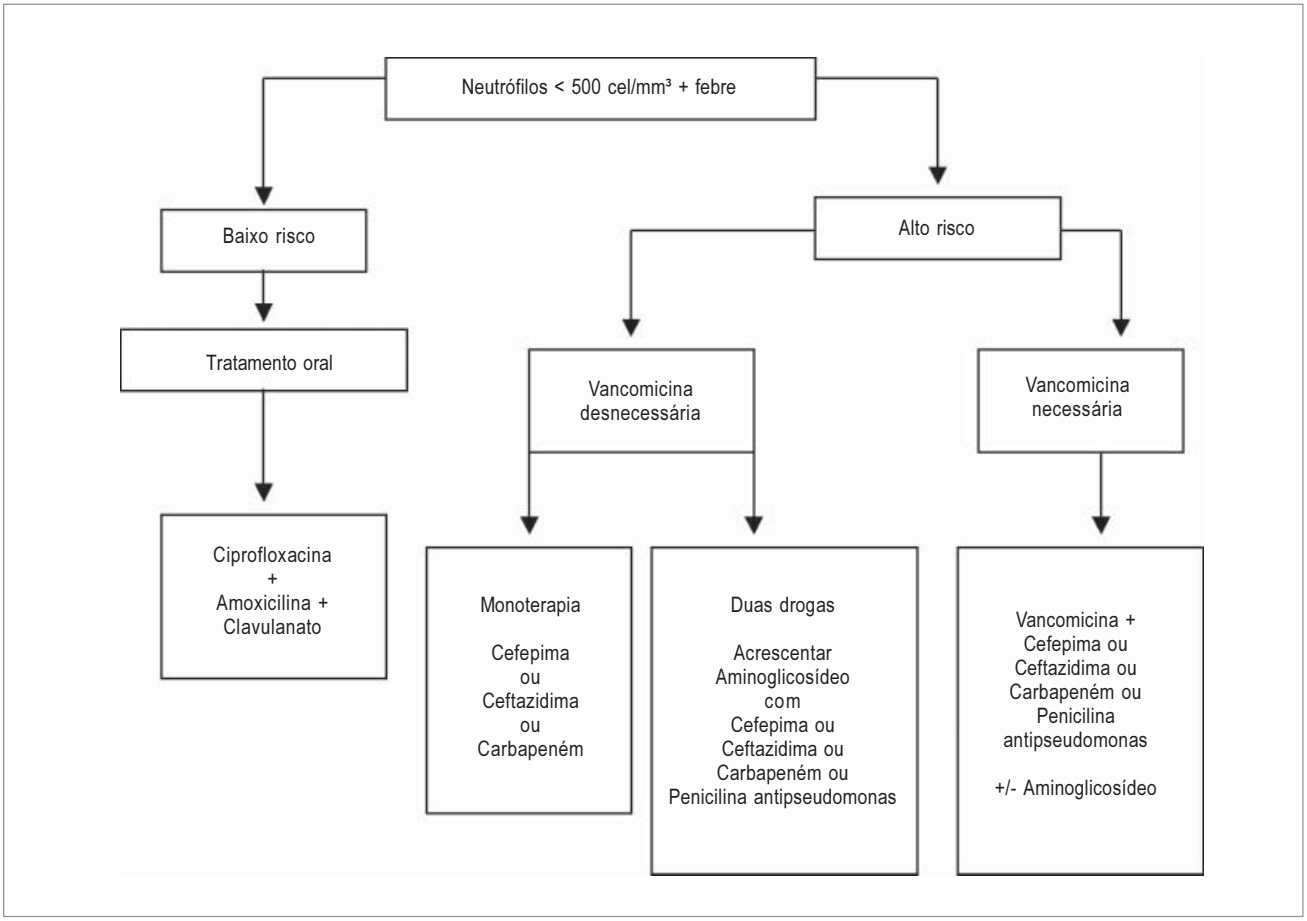


Fig. 52.1 – *Algoritmo para terapia inicial de paciente neutropênico febril.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

do paciente por três a cinco dias, para uma nova avaliação do esquema antibiótico prescrito.

Caso o paciente apresente deterioração do quadro antes desse período, a reavaliação será feita antes do prazo citado (três a cinco dias) para se efetuar a mudança do regime terapêutico.

Nos casos em que o paciente se torne afebril com três a cinco dias de tratamento e o agente etiológico ou o foco infeccioso tiver sido identificado, recomenda-se a mudança do tratamento, se necessário para otimizar a terapêutica, baseando-se no teste de sensibilidade *in vitro* (antibiograma) e/ou no agente mais freqüente daquele foco. Contudo, rotineiramente, recomenda-se manter o esquema empírico inicial de ampla cobertura com a finalidade de se evitar recidiva de bacteremia. O esquema terapêutico deve ser mantido por sete dias ou até as culturas se tornarem negativas, ou até que o foco infeccioso esteja resolvido e o paciente não apresente sinais ou sintomas significativos. Neste contexto, é desejável que a contagem de neutrófilos esteja acima de 500 cel/mm³, mas, se os objetivos citados forem alcançados, mesmo com o número de neutrófilos permanecendo abaixo de 500 cel/mm³, poder-se-á considerar a descon-tinuação do tratamento. Este paciente, entretanto, deverá permanecer sob vigilância contínua, recomendando-se a não utilização de cateteres e de outros procedimentos invasivos (enquanto possível) e evitando-se a (re)introdução de quimioterapia até o restabelecimento do número de granulócitos.

Para os pacientes de alto risco que se tornam afebris, mas o agente etiológico ou o foco ainda não foram definidos, recomenda-se manter a antibioticoterapia até se alcançar 500 cel/mm³.

Tabela 52.6
Persistência da Febre Após Três a Cinco Dias do Tratamento Inicial

1. Manter esquema terapêutico caso o paciente, apesar da febre, permaneça estável.
2. Modificar antibioticoterapia caso a doença progrida, com piora do quadro clínico.
   - 2.1. Avaliar se o paciente preenche algum dos critérios para introdução de vancomicina.
   - 2.2. Avaliar possibilidade de resistência bacteriana pela produção de betalactamase: introduzir penicilina antipseudomonas (piperacilina + tazobactam).
   - 2.3. Avaliar necessidade de cobertura para bactérias atípicas (micoplasma, clamídia ou legionela) com macrolídeos.
3. Caso a febre persista por mais de cinco dias, apesar da mudança terapêutica, e resolução da neutropenia esteja longe de ser alcançada, recomenda-se a associação de antifúngico (anfotericina B).

Quanto aos pacientes afebris com baixo risco, sem foco ou agente identificado e clinicamente estáveis, recomenda-se suspender o tratamento após cinco a sete dias; entretanto, se a febre persistir após três a cinco dias de tratamento, algumas condutas podem ser seguidas, como mostra a Tabela 52.6.

A duração desse novo esquema antimicrobiano dependerá basicamente da condição clínica e do número de granulócitos (Fig. 52.2) do paciente avaliado.

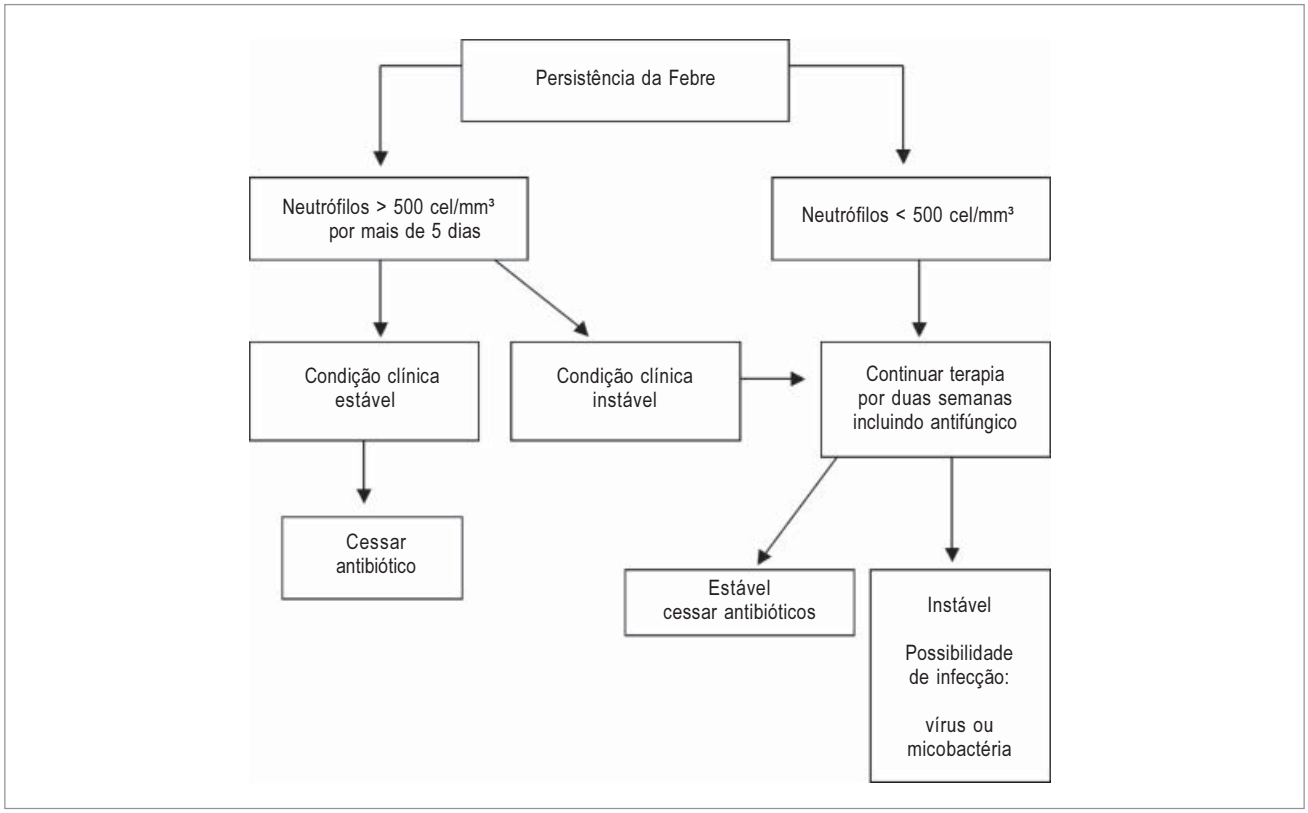


Fig. 52.2 – *Algoritmo estimando duração da terapêutica em diferentes situações com a persistência da febre.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Uso de Antifúngicos

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento progressivo da incidência de infecções fúngicas nos pacientes neutropênicos. Vários fatores têm contribuído para este incremento nas taxas de infecções por fungos, predominantemente causadas por *Candida sp.* e por *Aspergillus sp.* (Tabela 52.7).

Os critérios que nos levam a instituir a terapia antifúngica são, como observado na Tabela 52.6, a persistência da febre e o prolongamento do estado neutropênico. O tratamento das infecções fúngicas tem apresentado poucas variações nos últimos anos, e a anfotericina B continua sendo a droga de eleição, com dose situada entre 0,5 a 1,25 mg/kg/dia. Tendo em vista as dificuldades para se identificar o agente etiológico, o uso da anfotericina B está plenamente indicado quando a febre persistir por cinco a sete dias, apesar do tratamento com antibióticos de amplo espectro. Os efeitos colaterais desta droga merecem atenção, principalmente com relação à nefrotoxicidade e à cardiotoxicidade. A apresentação lipossomal da anfotericina B reduz parcialmente a incidência destes efeitos, melhora a distribuição tecidual e diminui o tempo de tratamento, embora seu elevado custo seja, freqüentemente, um fator impeditivo à sua indicação.

Uso de Antivirais

O uso de medicamentos com atividade antiviral específica deve ser considerado apenas frente à presença de evidência clara daquela infecção viral (Tabela 52.2).

Herpes simples: lesões das membranas cutânea ou mucosa podem estar presentes em pacientes submetidos a quimioterapia, principalmente as localizadas nas cavidades oral, genital ou em ambas. Nos casos de transplante de medula óssea, a incidência pode chegar a 80%, e a associação com mucosite severa é bastante freqüente. O tratamento consiste na administração de aciclovir ou, alternativamente, valaciclovir e fanciclovir.

Citomegalovírus: a infecção sintomática por este vírus é pouco comum em neutropênicos, exceto nos casos de transplantes. A infecção por citomegalovírus é tratada geralmente com ganciclovir ou foscarnet; novas drogas, como cidofovir, valganciclovir e fomivirsen, embora tenham se mostrado eficazes no tratamento de infecção ocular em pacientes com AIDS, não revelaram, nos neutropênicos, a mesma eficácia.

Tabela 52.7
Fatores de Risco para a Ocorrência de Infecções por Fungos

Esquemas de quimioterapia mais intensos com prolongamento da neutropenia
Lesões extensas de mucosas
Radioterapia
Uso de antibioticoterapia de amplo espectro por períodos prolongados
Cateteres centrais
Nutrição parenteral
Corticoterapia

Herpes-zoster: o tratamento com aciclovir deve ser iniciado com dose de 10 mg/kg a cada oito horas, por sete a 14 dias. A mortalidade atribuída a esta infecção em crianças com doença neoplásica pode chegar a 10%.

Uso de Fator de Estimulação de Colônias de Granulócitos

O uso deste fator de crescimento como terapia coadjuvante nos casos de infecção em neutropênicos tem sido alvo de vários estudos. Estes estudos têm mostrado eficiência na redução do período de neutropenia, mas não mostraram eficácia na redução da morbidade febril, aqui se incluindo a duração da febre e o uso de antibióticos, além de se levar em conta o elevado custo do tratamento. Nenhum desses estudos demonstrou queda nas taxas de mortalidade relacionada à infecção com sua utilização. Nos casos em que a recuperação da medula pode ser prolongada ou naqueles em que há neutropenia severa, com quadros infecciosos de difícil controle com a antibioticoterapia, seu uso tem sido recomendado.

Uso de Transfusão de Granulócitos

Sua utilização tem-se mostrado útil apenas nos pacientes com grave neutropenia associada a infecção severa, situação em que a antibioticoterapia e a administração de fator de estimulação de colônias de granulócitos não conseguem controlar o quadro.

A transfusão deve ser rigorosamente controlada pelos riscos de reações adversas, como febre, quadro anafilático e disfunção plaquetária.

Uso de Terapias Adicionais

Infecção por *Strongyloides stercoralis* tem sido descrita em pacientes com leucemias, linfomas e nos infectados pelo HIV recebendo quimioterapia; o uso de anti-helmínticos como tiabendazol ou albendazol tem sido recomendado.

Antibioticoprofilaxia em Neutropênico

Não existe consenso para a utilização rotineira de co-trimoxazol para todos os pacientes neutropênicos afebris no sentido de prevenir infecção por *Pneumocystis carinii*. Isso se baseia principalmente no aumento da incidência de resistência antimicrobiana e no potencial efeito mielotóxico dos sulfamídicos (sulfametoxazol). Nos casos de profunda e prolongada neutropenia (transplantados, por exemplo), sulfametoxazol e trimetoprim podem ser considerados para períodos críticos.

A infecção por *Pneumocystis carinii* tornou-se menos freqüente após a introdução de co-trimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) como profilaxia; entretanto, devido à sua mielotoxicidade, muitos centros não adotam esta conduta profilática.

Nos pacientes neutropênicos que apresentarem infiltrado intersticial pulmonar, esta possibilidade etiológica deve ser lembrada e tratada com a referida associação.

A utilização de fluconazol ou itraconazol de rotina para todos os casos de neutropenia não é recomendada.

Nos casos em que há maior incidência de infecção por fungos (ver Tabela 52.7), pode ser administrado antifúngico profilático.

O uso profilático de antibióticos, como as quinolonas, tem demonstrado redução no número de episódios infecciosos durante o período de neutropenia; contudo, o problema do aumento da resistência de bactérias devido ao uso excessivo de antibióticos e o fato de que tal profilaxia não tem demonstrado redução na taxa de mortalidade leva a manter a recomendação de que a profilaxia de rotina com estas drogas deve ser evitada em pacientes neutropênicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagby GC, Segal GM. Growth factors and the control of hematopoiesis. Hematology 1994; 36: 561-89.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1996; 64:328-40.
3. Bodey GP, Fainstein V. Systemic candidiasis. In: Bodey GP, Fainstein V, eds. Candidiasis. New York: Raven Press 1985; 135-68.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. MMWR 1995; 44:1-13.
5. Freifeld A, Marchiagiani D, Walsh T et al. A double-blind comparison of empiral oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. New Eng J Med 1999; 341:305-11.
6. Holger A et al. Prospective screening by panfungal polymerase chain reaction assay in pacients at risk for fungal infections implications for the management of febrile neutropenia. Haematology 2000; 111:635-640.
7. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone morrow and blood stem cell transplant recipients: use of resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999; 17: 796-805.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997; 25:551-73.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Pizzo PA et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Inf Dis 2002; 34:730-51.
10. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis 1990; 162:981-3.
11. Kern WV et al. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenic. Inf Dis 2001; 14:415-22.
12. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18: 3038-51.
13. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplasic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996; 77:791-8.
14. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. Am J Med 1995; 98: 224-31.
15. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ et al. Guidelines for management of intravascular catheter-related infection. Cl Infect Dis 2001; 32:1249-72.
16. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1998; 1 (suppl D):7-11.
17. Oppenheim B. Management of febrile neutropenia in low-risk cancer patients. Thorax 1999; 55:63-69.
18. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.
19. Pizzo PA. Management of fever in pacients with cancer and treatment induced neutropenia. New Engl J Med 1993; 18: 1323-31.
20. Rolson KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenic. Clin Inf Dis 1999; 29:515-21.
21. Schimpff SC, Joshi JH. Infections in the compromised host. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases 1984; p. 1664.
22. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975; 135:715-9.
23. Talbot GH, Provencher M, Cassileth PA. Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. Arch Inter Med 1988; 148: 129-35.
24. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10:316-22.
25. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. Haematology 1998; 102: 879-88.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diarréias Infecciosas de Causa Não-parasitária

53

Antonio Meliço Silvestre

INTRODUÇÃO

A patologia gastrointestinal de etiologia infecciosa não-parasitária apresenta um amplo espectro de sintomas, dependentes quer do próprio agente envolvido, quer do estado imunitário do doente e das más condições de higiene, além de outros fatores, como o próprio clima. As infecções de trato gastrintestinal, especificamente a diarréia infecciosa, estão entre as mais debilitantes doenças infecciosas, afetando em todo o mundo pessoas de todas as idades. O termo gastroenterite aplica-se à síndrome de diarréia ou vômitos que tende a envolver infecção não-inflamatória da parte alta do intestino delgado ou infecção inflamatória do cólon.

No fenômeno de emergência dos agentes patogênicos, a seleção natural é importante, e a pressão terapêutica cria, quer nos homens quer nos animais, uma pressão do tipo seletivo que favorece a sobrevida das estirpes com resistência aos fármacos. Embora em muitos casos não se consiga encontrar o agente etiológico, a natureza da infecção de muitas das diarréias infecciosas é sugerida pelo seu comportamento epidemiológico, mostrando *clusters* de disseminação em famílias e outros grupos, incluindo a ocorrência da diarréia do viajante.

Segundo alguns autores, a diarréia infecciosa aguda é a segunda causa de morte em escala global, superada pela causa cardiovascular, e é responsável pelo maior número de anos de vida potencial perdida do que todas as outras causas associadas (Tabelas 53.1 e 53.2). Mesmo em países desenvolvidos a diarréia é um importante fator de morbilidade, e em zonas muito populosas de países em via de desenvolvimento a diarréia é a maior causa de morte infantil.

Mais de 12.000 crianças morrem em cada ano por diarréia na Ásia, na África e na América Latina, falecendo antes dos cinco anos mais de 13% das crianças nascidas em certas áreas da América Latina.

A terapia por reidratação oral (TRO) é por vezes eficaz, mas à diarréia associam-se inúmeros problemas relacionados com desnutrição e má absorção, em especial nas zonas tropicais e em países em via de desenvolvimento (em certas áreas, mais de 60% dos casos), causa de agravamento da situação clínica. É como se acontecesse uma infecção aguda em que as necessidades em calorias estão aumentadas e em que geralmente os esteróides catabólicos, o glucagon e as aminas adrenérgicas causam um aumento do *breakdown* das estruturas protéicas. Investigações mais recentes sugerem que há também uma interação complexa entre o estado nutricional e a doença diarréica persistente, usualmente definida como diarréia superior a 14 dias, sendo a desnutrição um fator de diminuição da resistência às infecções e de aumento da mortalidade. Se a diarréia e a existência de infecções por agentes diarréicos como o *Cryptosporidium parvum*, a *Giardia lamblia* e a *E. coli* enteroagregativa ocorrem durante os primeiros dois anos de vida, podem associar-se a significativas alterações de índices de crescimento.

As diarréias também sempre foram um problema significativo durante campanhas militares, como no exemplo do Vietnã, constituindo a maior causa de hospitalização não-traumática, sendo também fatores de preocupação nos países desenvolvidos, especificamente em consultas de Medicina do Viajante (Tabela 53.3).

EPIDEMIOLOGIA E FATORES AMBIENTAIS

A freqüência, o tipo e a gravidade da infecção estão diretamente relacionados com três fatores importantes: “onde se está”, “quem se é” e “quando se está”.

O risco de se contrair diarréia depende fortemente da idade, das condições habitacionais, dos hábitos pessoais e

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 53.1
Hospitais da Universidade de Coimbra
Diarréias Infecciosas Não-parasitárias 1990/1999

Designação	*Nº Doentes Total*	*Média Idade Total*	*Demora Média Total*	*Falecidos Total*
Infecção intestinal devida a *Clostridium difficile*	28	52,21	45,43	8
Febre tifóide	16	30,88	13,19	
Septicemia por *Salmonella*	8	35,88	33,63	2
Gastroenterites por *Salmonella*	7	23,00	6,71	
Botulismo	7	27,29	12,43	
Colite, enterite e gastroenterite infecciosas	2	11,50	6,00	
Diarréia de origem infecciosa (presumível)	2	28,50	10,00	
Colite, enterite e gastroenterite de origem Infecciosa (presumível)	2	30,50	47,00	1
Infecção intestinal devida a bactéria específica NCOP	2	47,00	64,00	
Intoxicação alimentar não específica	1	20,00	15,00	
Infecções localizadas devidas a *Salmonella* NCOP	1	26,00	50,00	
Artrite devida a *Salmonella*	1	26,00	50,00	
Infecções por *Salmonella* SOE	1	27,00	14,00	
Infecções intestinais por microrganismos NCOP	1	37,00	39,00	1
Infecção intestinal devida a *Campylobacter*	1	48,00	1,00	
Shigeloses SOE	1	43,00	3,00	
Febre paratifóide B	1	56,00	25,00	
Outras enterites virais	1	63,00	32,00	1
Meningite devido a *Salmonella*	1	65,00	4,00	1
TOTAL	81	38,93	27,99	14

NCOP = Não classificado em outra parte.
SOE = Sem outra especificidade.

culturais, e ainda da exposição a determinados grupos. As condições ambientais refletem geralmente as condições socioeconômicas, o tipo de causa, a densidade populacional, a sanidade e as fontes de água, sendo a higiene individual a condição determinante da quantidade de agentes ingeridos, embora a diarréia possa surgir mesmo com baixa taxa do agente infeccioso patogênico, como no caso da patologia por *Shigella*.

A criança que está sendo amamentada pela mãe está relativamente protegida dos alimentos e águas contaminadas por algum grau de anticorpos de colostro e de lactoferrina, enquanto os adultos podem tornar-se, em especial se viverem alguns anos no mesmo ambiente, em reservatórios assintomáticos de microrganismos e causa de diarréias nas crianças imunologicamente indiferenciadas ou no visitante. Registre-se que a colite por *C. difficile* aumenta com a idade.

A diarréia também depende de onde se está, do padrão da doença e da etiologia dos agentes, que marcadamente variam com o clima. Por exemplo, a *E. coli*, que produz enterotoxinas, quer as lábeis (LT), quer as estáveis com o calor (ST), é causa de doença, em especial nos trópicos, onde ocorre a maior concentração de parasitas.

Causas víricas de doença entérica comum foram detectadas entre as crianças jovens, em climas temperados e tropicais, mas no entanto muitas causas da diarréia mantêm-se inexplicadas.

As diarréias também dependem do local onde naquele momento se está. Em climas temperados, a maioria das doenças entéricas ocorre durante os dias de inverno, e o oposto é verdade nos países tropicais. O papel das chuvas é incerto, mas a água pode ser, pela sua própria ingestão, uma das grandes causas, como é o caso da cólera e da febre tifóide, ou ainda pela ingestão "acidental" de água contaminada, como na giardíase e dermatites por pseudomonas, ou por transmissão pessoa a pessoa, como na shigelose e na hepatite A, por salubridade deficiente em virtude da inadequada disponibilidade de água, por falta de quantidade para a higiene das mãos e dos utensílios. Há também doenças causadas por agentes patogênicos implicando a água, meio onde completam uma fase do ciclo de vida, como a esquistossomose a draculandíase, ou mesmo doença transmitida por insetos que se alimentam nas águas contaminadas ou perto delas, como a malária, o dengue e a tripanossomíase africana.

Acrescem-se fatores do próprio individuo, como o genótipo e a idade, a higiene pessoal, a acidez gástrica e

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 53.2
Hospitais da Universidade de Coimbra
Diarréias Infecciosas Não-parasitárias 2000/2002

Designação	*Nº doentes Total*	*Média Idades*	*Demora Média*	*Óbitos Total*
Febre tifóide	2	29,5		
Septicemia por *Salmonella*	4	28,5		
Infecção por *Salmonella* NCOP	1	38,0		
Botulismo	1	48,0		
Intoxicação alimentar não especificada	2	69,0		
Infecção intestinal - *Clostridium difficile*	20	47,8		
Total	30	45,1	33,2	1

outros de localização entérica, como barreiras físicas, mobilidade intestinal, microflora entérica, imunidade específica (fagocítica, imunidade humoral ou celular) dos próprios receptores intestinais, além dos fatores protetores não-específicos.

CONCEITOS DE ESTRATÉGIA E DE DIAGNÓSTICO

A aproximação diagnóstica é determinada por fatores como a idade do doente, a gravidade e a duração da doença, tornando-se fundamentais a história clínica e o exame físico, assim como a análise de fezes para estudo dos leucócitos fecais.

Se na história pregressa for referida a utilização de antibioticoterapia recente, perda de peso e outras doenças subjacentes ou familiares e viagens para zonas de risco específico, torna-se necessária uma investigação mais pormenorizada.

A febre, os sinais de toxicidade ou a desidratação severa das crianças, que podem vir a condicionar letargia, hipotensão postural e taquicardia, afundamento das fontanelas, pele, olhos e mucosas secas implicam imediata terapêutica de suporte.

Se a história ou os sinais físicos indicam uma doença não-febril isolada, o exame das fezes recentes, preferivelmente coletadas num recipiente, é de particular valor, registrando-se o seu aspecto líquido, mucóide ou sanguinolento, importantes pistas diagnósticas e de estratégia terapêutica. O exame microscópico dos leucócitos fecais pode revelar pesadas infestações parasitárias, gordura mal digerida ou fibras musculares, sugerindo insuficiência pancreática, ou *droplets* de lipídios sugerindo má absorção com esteatorréia. A observação precoce de leucócitos fecais pressupõe uma sensibilidade elevada para processos invasivos como as shigeloses ou o *Clostridium jejuni* e aponta para a realização de culturas, se bem que um marcador sensível para os leucócitos fecais assenta num teste simples para a lactoferrina fecal.

Se as fezes se apresentarem muito sanguinolentas, deve-se equacionar a infecção por *E. coli*, sugerindo-se a cultura em sorbitol ágar McConkey ou uma nova técnica SLT para outros *E. coli* produtores de STL. Nos Estados Unidos, a diarréia por *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC) é a causa mais freqüente, suspeita que se reforça se não se observa febre.

Todo doente com história de antibioterapia recente ou de drogas antineoplásicas deve fazer um teste fecal para as toxinas do *C. difficile*, podendo adicionalmente detectar-se o pH das fezes.

Sugere-se o diagnóstico de síndrome de má absorção se, por exemplo, a coloração pelo Sudan revelar grandes glóbulos de gordura (10 a 75 mm) corados a laranja, ao contrário da presença de cristais *needle-like* de ácidos gordos, que podem ser absolutamente normais.

Por outro lado, o pH ácido das fezes, muito em particular em crianças com diarréia, pode apontar para a intolerância à glicose, tendo-se contudo atenção em que, na criança alimentada ao peito, se observa um pH fecal entre 4,7 a 5,1, excedendo freqüentemente 7,0 se a criança estiver sob uma dieta láctica regular. Contudo, numa dieta regular, o pH fecal menor do que 5,0 sugere a presença de ácido láctico devido à ação da flora bacteriana do cólon, nos casos de não absorção da lactose.

Testes positivos para o sangue podem sugerir um processo invasivo por amebas ou *Shigella*, usualmente evidente para uma quantidade significativa de fezes, enquanto os testes para o sangue oculto são muito mais sensíveis mas menos específicos. Os testes para a peroxidase de hemoglobina utilizando reagentes como ortotolidine, renzidine ou guaiac são assim classificados por ordem de-

Tabela 53.3
Consulta de Medicina do Viajante
do Departamento de Doenças Infecciosas – HUC (1993-1999)

Resultados Obtidos

1. 543 viajantes forneceram informação sobre a sua deslocação (enviesamento dos dados)
   - 403 (74%) sem problemas

2. Doenças mais freqüentes referidas
   - Diarréia – 51 (13%)
   - Malária – 27 (5%)
     * Só três com parasitemias positivas
   - Infecção respiratória – 8 (2%)
   - Febre tifóide – 3 (0,6%)

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

crescente de sensibilidade. Contudo, é necessária uma atenção redobrada quanto à sua interpretação, porque podem até ser sensíveis à própria ingestão da mioglobulina da carne.

A determinação da gordura fecal em 24 horas (normal < 7,2 g/dia de gordura fecal ou < 150 a 200 g/dia do peso total das fezes) também pode se revelar de interesse.

A cultura de agentes patogênicos entéricos com a decisão de inoculação em placas de cultura deve ser a mais rápida possível, de acordo com as suspeitas iniciais, e deve-se utilizar meios seletivos. Como técnicas de rotina deve-se incluir os testes seletivos para o *Clostridium jejuni*, sem dúvida uma das mais freqüentes causas de diarréia no mundo. Necessita para se tornar mais sensível uma atmosfera altamente seletiva de oxigênio diminuído (4 a 6%) e de dióxido de carbono aumentado (6 a 10%) e temperatura de incubação aumentada (42°C), sendo já hoje conhecidos e disponíveis meios mais sensíveis.

Por exemplo, quando se cultivam as fezes de um homem homossexual com diarréia, deve ter-se em consideração que nem o *Helicobacter cinaedi*, nem o *Campylobacter feneliae* se desenvolvem a 42ºC.

As culturas de rotina incluem também um meio, como o MacConkey's ou o *eosine methylene blue (EBM) agar*, que inibem os organismos Gram-positivos e selecionam predominantemente para cocos aeróbicos Gram-negativos. Além disso, devem ser usados meios mais seletivos (por exempo, *Xylose-lysine-dexycholate*, *Salmonella-Shigella agar*) e meios de cultura enriquecidos (por exempo, senito, tetrartionato), que inibem muitos organismos, exceto a *Salmonella* e a *Shigella*. Contudo, dado que os meios mais altamente seletivos são também mais inibitórios, o menos sensível MacConkey´s e o EMB ágar devem também ser examinados. É que mesmo com as melhores técnicas se pode falhar na detecção de organismos frágeis como a *Shigella*. As culturas frescas falham na detecção da *Shigella* em 40% de voluntárias com doença inflamatória, com infecção experimental de *Shigella*. Quando a cultura imediata é impossível, os espécimes podem ser transportados para o laboratório num meio como *soft agar Cany-Blair*, que previne o não-desenvolvimento e/ou o crescimento excessivo da flora normal.

A cultura de vibriões (*V. cholera*, *V. parahaemolyticus* e outros) de que se deve suspeitar em viagens a zonas costeiras e ingestão de mariscos, requer um meio de cultura altamente seletivo: *thiosulfate citrate bile salt sucrose agar*.

A cultura seletiva para o *Clostridium difficile* e o exame para a citotoxina fecal deve ser indicada para doentes com diarréia ou colite refratária associada a antibioterapia.

A cultura da *Y. enterocolitica* pode necessitar de processo seletivo de *cold* enriquecimento em meio de cultura de sangue de ovelha ou fosfato tampão salino por duas ou três semanas e deve ser considerada para doentes recebendo desferrioxamina ou com história de consumo de ostras ao natural.

A *Escherichia coli*, que cresce facilmente como *dry-lactose-fermenting* colônias no EBM ou no ágar MacConkey's, são os aeróbios *major* da flora normal fecal, mas devem ser considerados como agentes patogênicos potenciais, sendo alguns serotipos associados com diarréia inflamatória, diarréia sanguinolenta, ou surtos de diarréia em recém-nascidos em creches. Contudo, a determinação da enterotoxigenicidade depende não dos serotipos, mas da detecção da própria toxina. Além do mais, a serotipagem por rotina da *E. coli* em casos esporádicos é de valor limitado e pode ser considerada um passo especial para a investigação de diarréias epidêmicas em pré-escolas ou por disenterias inexplicadas.

Para o diagnóstico de diarréia cólera-*like*, desencadeada pela enterotoxina ativada pela adenil ciclase lábil ao calor, pode ser necessário o uso de técnicas especiais que utilizem ou parede intestinal de coelho, ou células de ovário de *hamster* chinês, células adrenais Y1, ou técnicas de imunoensaio ou mesmo técnicas diretas para o gene da enterotoxina. A *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), pode ser identificada pela inoculação no saco conjuntival das cobaias (*Sereny test*).

Mas, quando a diarréia continua não identificada, após todos estes testes negativos, especialmente quando é sanguinolenta e se acompanha de perda de peso, deve pensar-se em protozoários e *Strongyloides stercoralis*, usando para isso técnicas específicas.

Uma coloração *acid-fast* detecta o *Cryptosporidium* e o *Cyclospora.* Atualmente existem no mercado duas novas técnicas para o *Cryptosporidium*, uma técnica de imunoensaio e uma com uso de microscopia de fluorescência. Existe também uma coloração tricromática para a microsporidíase e que deve ser utilizada preferencialmente nos casos de AIDS.

Quando se suspeita de *Giardia* ou *E. histolítica*, utilizam-se técnicas de imunoensaio como alternativa ao exame microscópico direto. O exame coprológico também pode ser muito útil no diagnóstico diferencial, muito em especial quando a colite inflamatória está presente.

Ao exame gastrointestinal, na shigelose aguda, podem ser observadas úlceras necróticas, mais discretas e mais relacionadas com a amebíase ou a doença de Crohn.

O aparecimento de um aumento de pseudomembranas é o aspecto de colite devido à toxigenicidade do *Clostridium difficile*, e a observação de grande quantidade de muco pode estar presente na colite mucosa ou no adenoma viloso.

Registre-se que a melanose do cólon pode sugerir abuso de laxantes.

O estudo da mucosa retal, especialmente quando se observam úlceras, pode revestir-se de grande utilidade na identificação de parasitas como a *E. histolítica*, ou na amiloidose (coloração do vermelho do Congo), ou na doença de Whipple. A biópsia do intestino delgado pode também ser útil no diagnóstico de doença de Whipple, giardíase, amiloidose, betalipoproteinemia, linfoma, cripitosporodiose, giardíase, microsporidíase.

Na doença celíaca, no espru tropical, na gastroenterite eosinofílica, na dermatite herpetiforme e na disgamaglobulinemia, podem ser observadas algumas alterações características, mas certas situações graves, incluindo a doença de Chron, a insuficiência pancreática ou de sais biliares, podem associar-se com histologia normal do intestino delgado ou com modificações não específicas.

Estudos radiológicos do trato intestinal podem revelar um megacólon tóxico, calcificações pancreáticas ou

calcificações adrenais nodulares, sugestivas de tuberculose ou de histoplasmose.

Infecções por *E. coli* 0157 podem provocar um edema cólico mucoso com uma aparência em impressão digital ao contraste radiológico. Embora os estudos com bário possam revelar modificações macroespecíficas no intestino delgado (giardíase), são contudo menos úteis em diarréias microbianas. Na verdade o contraste pelo bário torna um exame microscópico das fezes praticamente inútil.

TRÊS TIPOS DE INFECÇÃO ENTÉRICA

O tipo I, com mecanismo não-inflamatório, por enterotoxina ou aderência/invasão superficial, tem localização no intestino delgado proximal, provoca um diarréia líquida; no exame das fezes não se observam leucócitos fecais e em relação à lactoferrina pode-se observar um ligeiro aumento ou mesmo nada se observar. Como causas citam-se o vibrião colérico, a *Escherichia coli* (ETEC, LT, ST), o *Clostridium perfringens*, o *Bacillus cereus* e o *Staphylococcus aureus* e, se bem que não por ação tipicamente enterotóxica, a *Giardia lamblia*, o rotavírus, os vírus Norwalk-*like*, o *Cryptosporidium parvum*, a *Escherichia coli* não-enteropatogênica (EPEC) de localização aderente (ligando-se focalmente – pili – destruição do epitélio) ou a *E. coli* enteroagregativa, com aderência às células HEP 2, com seleção da citotoxicidade, podem, no contexto global, alterar a entrada superficial nas células, com indução citoquímica ou mesmo por toxinas que inibem certas funções, desencadeando deste modo uma diarréia não-inflamatória, do tipo I.

O tipo II corresponde a uma diarréia do tipo inflamatória com invasão e indução citoquímica, que se localiza no cólon e provoca disenteria, com leucócitos fecais polimorfonucleares e lactoferrina aumentada, tendo como causa *Shigella*, *E. coli* (EIEC, EHEC), *Salmonella enteritidis*, vibrião paraemolítico, *Clostridium difficile* citotóxico e *Entamoeba histolytica*. A *Shigella*, a *Salmonella* e o *C. jejuni* requerem técnicas de cultura e, posteriormente, também se deve ter em consideração a citotoxina por *Clostridium difficile*, após terapêutica empírica antimicrobiana.

O tipo III é uma forma penetrante que se localiza no intestino delgado distal, provoca febres entéricas, sendo desencadeado por *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica* e *Campylobacter fectus* (Tabela 53.4).

Infecções Bacterianas Entéricas

As bactérias podem ser causa de diarréia, quer por produção de toxinas, quer por invasão da mucosa intestinal, ou ainda por outros mecanismos que envolvem fatores de aderência, que são a base da ligação estreita da bactéria às células da mucosa.

As toxinas vão das clássicas enterotoxinas, como causa da secreção do intestino por estímulo da atividade da adenilato ou da guanilato ciclases, a outro tipo de enterotoxinas mais gerais. A detecção das enterotoxinas pode pode ser feita quer pela utilização da parede intestinal do coelho, quer pelas técnicas em que se utilizam células ováricas de *hamster* chinês ou células Y-1 da cápsula supra-renal.

As enterotoxinas causadas pelo vibrião colérico, alguns serotipos de *E. coli*, e o *Clostridium perfringens* tipo A, além da *Shigella* causadora do tipo de disenteria tipo 1, e do *Clostridium difficille*, entre outros agentes, produzem essencialmente uma lesão bioquímica pura, sem virtuais efeitos histopatológicos na mucosa intestinal. Como agen-

Tabela 53.4
Tipos de Infecção Entérica

Características	*Tipo I*	*Tipo II*	*Tipo III*
Mecanismo	Não-inflamatório (enterotoxina ou invasão superficial/aderente)	Inflamatória (invasão, citotoxina)	Penetração
Local	Intestino delgado proximal	Cólon	Intestino delgado distal
Doença	Diarréia liquida	Disenteria	Febre entérica
Análise de fezes	Sem leucócitos nas fezes Níveis de lactoferrina normais ou pouco elevados	Com leucócitos polimorfonucleares nas fezes Elevação dos níveis de lactoferrina	Com leucócitos mononucleares fecais
Exemplos	*Vibrio cholerae* *Escherichia coli* (ETEC, LT, ST) *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* Também: *Giardia lamblia* Rotavírus Vírus Norwalk-símile *Cryptosporidium parvum* *E. coli* (EPEC, EAggEC) *Microsporidia* *Cyclospora cayetanensis*	*Shigella* *E. coli* (EIEC, EHEC) *Salmonella enteritidis* *Vibrio parahaemolyticus* *Clostridium difficile* *Campylobacter jejuni* *Entamoeba histolytica*	*Salmonella typhi* *Yersinia enterocolitica* *Campylobacter fetus*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

tes invasivos destacam-se a *Shigella*, a *Salmonella*, espécies de *Campylobacter* e certas estirpes de *E. coli*.

Os mecanismos invasivos atravessam o epitélio intestinal, atingem a lâmina própria ou desencadeiam mesmo uma invasão mais profunda, iniciando-se uma intensa reação aguda inflamatória que leva à acumulação de leucócitos polimorfonucleares, com aparecimento de sangue, muco e células inflamatórias nas fezes.

Neste contexto, diferenciam-se dois tipos principais de diarréias, as provocadas por enterotoxinas e as provocadas por organismos invasivos (Tabela 53.5).

Cólera

A cólera, com casos registrados desde tempos muito antigos na Índia e na Ásia e mais tarde na Europa e em outras áreas do mundo, nos inícios do século XIX, sob a forma pandêmica, por mecanismos ainda não totalmente reconhecidos, é o paradigma de uma diarréia causada por um microrganismo produtor de enterotoxina. É mais freqüente na Ásia, mas focos endêmicos foram detectados em outras regiões do globo, desde a África à costa americana do Golfo do México, ou à costa oeste Africana, em surtos epidêmicos registrados quer em Portugal por inícios de 1970, quer em São Tomé e Príncipe em 1989. O homem é o único hóspede natural para o *V. cholerae*, e a doença dissemina-se através da transmissão fecal-oral ou da contaminação alimentar ou das águas, como já o descreveu John Snow em Londres nos idos de 1840-1850.

O vibrião colérico assemelha-se a um coco Gram-negativo em forma de vírgula, nitidamente ligado a outros membros das Enterobacteriaceae; movimenta-se rapidamente devido a um simples flagelo polar, aglutina com o anti-soro Ogawa ou Inaba, mas a diarréia pode ser devida a organismos não-aglutinantes (*non-01*). Liga-se às células mucosas do epitélio com destruição do bordo das células epiteliais pelas bactérias, células que, contudo, mostram sinais de degeneração, ligação que se faz pela toxina da cólera, que apresenta subunidades distintas, através das quais se serve para a ligação. A subunidade de ligação liga-se a um receptor específico das células da mucosa intestinal, estimulando a toxina a atividade do AMP cíclico na mucosa do intestino delgado, resultando numa secreção ativa de clorido, com perda secundária de sódio e água e grande diarréia aquosa, com subseqüente e rápida depleção de água e eletrólitos, com fezes aquosas volumosas sem quase coloração e com rolos de muco, em aspecto de água de arroz.

Se a substituição da água e eletrólitos por repleção e hiperperaltismo não é adequada, surge hipovolemia com choque, perturbações de consciência, falência renal com hipocalemia e acidose, dado que um doente com diarréia severa pode perder mais de 20 litros de fezes por dia, num total de 100 litros durante os quatro a sete dias de evolução da doença. Uma rápida substituição da água e dos eletrólitos impõe-se, quer por via oral, quer por via endovenosa, nos casos graves e com vômitos. Às soluções salinas de substituição deve adicionar-se glucose ou sacarose, quando das administrações orais, dado que uma fase da depleção sódica é glucose-dependente.

O tratamento deve ser instituído precocemente, devendo ser iniciado mesmo antes da confirmação laboratorial, quando há suspeita clínica evidente, sendo eficaz a administração oral de um antibiótico como a tetraciclina, com diminuição significativa da duração da diarréia e redução da perda total de fluidos e de eletrólitos.

Tabela 53.5
Principais Diarréias Provocadas por Enterotoxinas e por Organismos Invasivos

Por Enterotoxinas	*Por Organismos Invasivos*
Diarréia aquosa severa (não-disenteria)	Disenteria (sangue, muco e polimorfonucleares – PMN)
Sem febre	Com febre
Sem toxicidade sistêmica	Com toxicidade sistêmica
Ligeira dor abdominal e cólicas pequenas	Dor abdominal intensa e cólicas violentas e tenesmo
Multiplicação bacteriana no intestino delgado	Multiplicação bacteriana no cólon
Sem PMN nas fezes	Com PMN nas fezes
Resposta a agentes antimicrobianos não-absorvíveis	Resposta a antibióticos absorvíveis e a antibióticos parenterais

Diarréia Devida a Outros Vibriões

Sabe-se hoje que os vibriões coléricos *non-01*, às vezes chamados de vibriões não-aglutináveis (NAG), que se distribuem universalmente em fontes de água, são capazes de causar diarréias. A sintomatologia clínica não é tão exuberante, e poucos doentes desenvolvem diarréia severa aquosa, apresentando um quadro clínico sintomatológico menos grave, assemelhando-se à diarréia do viajante, causada pelas estirpes enterotoxígenas da *E. coli*, isoladas em TCBB ágar.

É diarréia ligeira, que raramente precisa de terapêutica, mas apenas de reposição líquida e/ou eletrolítica, por via oral ou mesmo via endovenosa, não sendo ainda evidente se a terapêutica antimicrobiana diminui a causa da doença em casos severos. Dos verdadeiros vibriões, o mais importante é o vibrião *parahaemoliticus*, freqüente causa de diarréia no Japão e com surtos detectados nas costas dos Estados Unidos e do Caribe e nas zonas costeiras por todo o mundo, provavelmente devidos a inadequada cozedura do marisco contaminado. O vibrião *parahaemolyticus* também produz uma enterotoxina e também invade o intestino delgado, estimulando uma reação inflamatória nos tecidos, tendo um período de incubação curto, geralmente menos de 24 horas, com começo abrupto com diarréia aquosa explosiva e fortes cólicas intestinais, acompanhadas freqüentemente de febre, tremores e cefaléias. No que concerne ao diagnóstico laboratorial, ressalte-se que os vibriões *halophilia* crescem pouco em meios de cultura *standard*, e o isolamento é melhor seguido por inoculação no meio TCBS ágar.

Considerando os dados da epidemiologia, esta doença previne-se cozinhando bem o marisco, evitando a recontaminação do marisco por água do mar que contenha o agen-

te patogênico e refrigerando prontamente todo o marisco cozinhado que não for utilizado no momento.

O vibrião *vulnificus* e o vibrião *alginolyticus* associam-se a infecções e sépsis e raramente a diarréias.

Escherichia coli

A *Escherichia coli*, que faz parte integrante da flora intestinal, é, no entanto, por todo o mundo, uma causa importante de diarréia, afetando particularmente os viajantes e com elevada mortalidade nas crianças, em especial as não-imunes. Contudo são referidos diferentes mecanismos patogênicos, sendo os diversos tipos diferenciados pela serotipagem do antigênio O, que é um lipopolissacarídeo (Tabela 53.6).

O *E. coli* enterotoxígeno (ETEC) adere às microvilosidades da mucosa do intestino delgado por intermédio das *pili* ou fatores antigênicos de colonização e produzem duas enterotoxinas distintas, toxinas secretoras capazes de provocarem diarréia, sem contudo conduzirem a dano histológico. A toxina lábil ao calor (LT) é uma proteína grande, de aproximadamente 90.000 Da e semelhante à toxina da cólera, enquanto a toxina estável ao calor (ST) é uma pequena proteína, de aproximadamente 2.000 Da, que estimula a guanilato ciclase da mucosa celular, de que resulta um aumento do guanosino monofosfato cíclico (cGMO). Estas estirpes ETEC são abundantes nos países em via de desenvolvimento e são responsáveis por pelo menos 50% dos casos de diarréia do viajante, sendo raramente isolados em doentes com diarréia nos países industrializados.

A transmissão é primordialmente por via fecal, por contaminação dos alimentos ou da água, sendo o período de incubação variável de 12 horas a três dias. As estirpes ETEC são responsáveis por doença geralmente ligeira ou só moderadamente severa, com evolução aproximada de cinco dias, com sintomatologia de náuseas, cólicas abdominais e diarréia aquosa, com febre e leucocitose geralmente ausentes.

A *E. coli* enteropatogênica (EPEC) adere intimamente à mucosa intestinal, mas aparentemente não produz aderência aos *pili* ou LT ou ST, mas se observa perda de microvilosidades e agregação da actina adjacente nos sítios de adesão, portanto com colonização do intestino delgado e origem de lesões características. A EPEC aparece em todo o mundo e já foi causa de muitas epidemias, muitas envolvendo crianças. A diarréia, que normalmente é aguda e cujo mecanismo ainda não é totalmente conhecido, dura em princípio dez dias, podendo por vezes prolongar-se por mais de um mês de duração, com grande depleção hídrica e eletrolítica nas crianças.

Tabela 53.6
Tipos patogênicos de *Escherichia coli*

- Enterotoxígeno (ETEC)
- Enteroinvasivo (EIEC)
- Não-enterotoxígeno
- Não-enteroinvasivo
  - Enteropatológico (EPEC) (aderência localizada)
  - Êntero-hemorrágico (EHEC)
  - Enteroagregativo (EAEC)
  - Aderência difusa

A *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC), originariamente detectada em 1982 nos Estados Unidos associada a refeições com hambúrgueres inadequadamente cozinhados em restaurantes *fast food*, adere fortemente à mucosa do íleo distal e cólon proximal, mas não os invade, produzindo contudo grandes quantidades de verotoxinas, as toxinas *shiga-like*, enterotoxinas semelhantes às toxinas *Shiga* encontradas originalmente nos *Shiga bacillus*, estirpes de *Shigella dysenteriae* tipo 1. São toxinas que podem ser responsáveis pela característica diarréia altamente sanguinolenta, com colite hemorrágica destes doentes e associação com a síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombolítica (PTT). Freqüentemente detecta-se a toxina shiga nas fezes diarréicas dos doentes. Os surtos posteriormente descritos, causas de intoxicação alimentar, associam-se à ingestão de alimentos ou leite contaminados com o serotipo 0157:H7, responsável por estas situações, mas também à transmissão pessoa a pessoa. Ao exame histológico, a presença de placas inflamatórias com necrose, associadas a trombose capilar, é muito sugestiva de colite por *Escherichia coli* êntero-hemorrágica 0157:H7, com síndromes clínicas distintas, que vão das diarréias não-sanguinolentas a colites hemorrágicas profusas, com períodos de incubação de oito dias, que se complica em mais de 10% dos casos de síndrome hemolítico-urêmica. A clínica manifesta-se por dor abdominal severa, marcada distensão abdominal e dor à palpação, especialmente no quadrante inferior direito. Aos raios X detecta-se distensão gasosa do intestino delgado, ceco e cólon ascendente, e no exame com produto de contraste pode apresentar-se o *thumbprinting* do ceco e dos cólons ascendente e transverso, devido a edema e hemorragia da submucosa. Ao exame sigmoidoscópico ou à colonoscopia a mucosa pode parecer edematosa, friável e eritematosa, com hemorragias e ulcerações semelhantes a uma colite isquêmica. Os doentes com síndrome hemolítico-urêmica têm alterações marcadas da função renal, anemia hemolítica microangiopática e trombos de fibrina nos capilares glomerulares.

A *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) é uma causa rara de diarréia por invasão ou destruição do epitélio da mucosa do íleo distal e também do cólon, de modo semelhante à *Shigella spp.*, com clínica de febre, toxicidade sistêmica, cólicas abdominais e disenteria, o que ainda mais a assemelha com a shigelose. Ocasionalmente é responsável por surtos relacionados com os alimentos, especialmente em países tropicais.

O diagnóstico específico microbiológico da diarréia devido a *E. coli* é difícil e raro, já que poucos laboratórios de saúde pública são capazes de isolar os serotipos *E. coli* e identificar as estirpes de EPEC, apesar de terem sido desenvolvidas técnicas biotecnológicas para a identificação da LT, ST e toxinas *shiga-like* e desenvolvidos fatores de aderência.

Normalmente os surtos de diarréia devida a *E. coli* são ligeiros, e uma adequada ingestão oral de líquidos e eletrólitos é a única terapêutica necessária; no entanto, é por vezes necessária a via endovenosa. O subsalicilato de bismuto e outros agentes antimotilidade (loperamida ou difenoxilato) são eficazes na redução da diarréia em doentes sem febre ou disenteria.

A presença de disenteria indica infecção invasiva, e estes doentes, assim como os das diarréias dos viajantes, devem

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

receber terapêutica antibiótica, com tetraciclina, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, furazolidona e quinolonas, sendo as quinolonas e a furazolidona a melhor escolha em áreas de resistência a outros antibióticos.

Salmoneloses

As salmoneloses agrupam-se atualmente em três espécies, apesar da sua diversidade serológica. A *S. typhii* é a causa da febre tifóide, uma febre entérica; a *S. choleraesuis* causa geralmente bacteremia séptica, com infecções metastáticas focais, e a *S. enteritidis*, com mais de 1.700 serotipos, desencadeia geralmente a enterocolite auto-limitada. Contudo, certos serotipos podem também desencadear uma febre entérica, além de outras síndromes.

A febre tifóide tem como causa etiológica uma septicemia linfática provocada por bacilos Gram-negativos, pertencentes à família das Enterobacteriaceae, do gênero *Salmonella*. A *Salmonella typhi* é exclusivamente um agente patogênico para o homem a que está fortemente adaptado, sendo a causa da febre tifóide uma síndrome entérica em que a diarréia raramente é uma manifestação proeminente, patologia que é possível controlar, eliminando a contaminação pelas fezes da água e dos alimentos, dado que o homem é a única fonte de *S. typhi*. Nos países industrializados, áreas onde existe maior rigor nas medidas higieno-ambientais, muitos casos aparecem nas zonas habitadas por emigrantes de áreas endêmicas ou com patologia do viajante de regiões onde a febre tifóide é comum.

O aumento progressivo e significativo das resistências, por exemplo a certas estirpes de *Salmonella*, de 17% nos anos 1970 a índices de 33% em 1996, com evidente repercussão clínica e acrescida hospitalização, é uma das grandes preocupações da clínica. Também nas décadas de 1990 se registram surtos de *Salmonella* DT104, nos U.K., sendo mais de 90% resistentes à ampicilina, ao cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclinas (R-type ACCut) e 30% resistentes ao trimetoprim e à ciprofloxacina, com elevados índices de hospitalização e mortalidade de 3%.

A *Salmonella typhimurium* "R-type ACCut" está surgindo nos Estados Unidos e relaciona-se com o contato com animais de quinta[1] e com o consumo de alimentos como carne, salsichas de porco e aves de capoeira[2]. Na interface entre medicina humana e clínica veterinária parece estarem muito destas novas preocupações, como com o início de prescrição de fluoroquinolonas na produção animal e subseqüente emergência de *C. jejuni* resistente no homem, obrigando as autoridades dos Estados Unidos a rigorosas regras de controle e de vigilância, em especial nos casos de resistência das salmonelas às fluoroquinolonas.

Salmonella typhi

Após absorção das *Salmonellas typhi*, os organismos invadem o epitélio intestinal, envolvendo de forma predominante as placas de Peyer, com uma reação inflamatória transmural, um exsudato fibrinoso da superfície da serosa, áreas focais de necrose, podendo-se observar numerosas úlceras do intestino delgado sobrepondo-se aos folículos linfóides. O doente desenvolve em geral doença aguda, após um período de incubação de dez a 14 horas, com mal-estar, cefaléias, mialgias, anorexia, com dissociação esfigmotérmica e febre renitente, raramente até aos ± 40°C, com aumento progressivo do ritmo cardíaco, cursando por vezes a febre tifóide com tosse, garganta congestionada, típica língua saburrosa, dor abdominal, tremores, náuseas e vômitos, diarréias e obstipação, epistaxis, confusão, letargia e delírio. À observação da pele e mais freqüentemente na do abdômen, registram-se as rosáceas típicas, que são lesões maculopapulares eritematosas de 2-4 mm de diâmetro, geralmente em número menor que 12 e que à pressão desaparecem. A hepatomegalia e a esplenomegalia são detectadas em 50% dos casos.

A perfuração, as hemorragias e o megacólon tóxico são complicação muito graves, mas raras, nos doentes sob terapêutica correta, que geralmente controla a febre em três a cinco dias.

As recaídas podem surgir em 10% dos doentes tratados ou não, com aumento significativo em doentes com prescrição de cloranfenicol. A excreção de *Salmonella typhi* nas fezes, por várias semanas depois da recuperação, é bastante comum, mas o estado de portador, definido como excreção crônica de salmonelas por um período superior a um ano, observa-se em mais de 3% dos doentes com febre tifóide e associa-se à idade mais avançada, ao sexo feminino e à doença do trato biliar e muito em especial à colelitíase. Também os cálculos no trato urinário e a infecção da bexiga com *Schistosoma haematobium* se associam com o portador urinário crónico da *S. typhi*.

O diagnóstico laboratorial baseia-se nos métodos bacteriológicos, como a hemocultura, que é geralmente positiva em mais de 80% dos doentes, a mielocultura e a hemocultura, nos métodos serológicos, como a reação de Widal-Felix, com um interesse relativo na clínica por poder apresentar falso-positivos e/ou falso-negativos e ser positivo apenas após a primeira semana, o que diminui assim o seu interesse prático, além de exigir a presença de aglutininas, sendo só significativo se superior a 160.

A escolha de antibioterapia depende de fatores como idade e gravidade da doença iatrogênica e previsível resistências às drogas eficazes consideradas de primeira linha. Fármacos como o cloranfenicol, a amoxiciclina, o trimetoprim-sulfametoxazol e a ciprofloxacina são eficazes se prescritos em doses terapêuticas, por períodos não inferior a duas semanas. Utiliza-se a amoxiciclina, quer isolada quer em associação com o ácido clavulânico, na dose de 4 a 6 g/dia, dividida em quatro doses no adulto ou 50 mg/kg/dia nas crianças, terapêutica indicada nas grávidas, lactentes, nos casos de hepatopatia prévia ou na insuficiência hepática. Outra droga eficaz é o cotrimoxazol (SMZ + TMP), na dose de 1.200 + 320 mg cada 12 em 12 horas, no doente adulto e na dose de 30 mg/kg/dia, cada 12 horas, na criança, estando, no entanto, contra-indicado no caso de alergia às sulfamidas, nas doenças hematoló-gicas, nas perturbações hepato-renais, sendo a gravidez uma contra-indicação relativa. A ciprofloxacina, na dose de 500 mg, cada 12 horas, ou a ofloxacina, 200 mg, cada 12 horas, durante dez dias, é particularmente indicada nos adultos com infecção por microorganismos resistentes.

[1]Animais criados em ambiente rural, quer para exploração agrícola, quer para consumo humano (N. do E.).

[2]Ave doméstica para alimentação humana (N. do E.).

A ceftriaxona na dose de 2 g/dia por via EV ou de 50 a 80 mg/kg/dia na criança, durante cinco a sete dias, são prescritas nas situações graves, que podem vir até a apresentar estágios de coma ou alterações do estado de consciência associadas à corticoterapia. A ceftriaxona e as fluoroquinolonas são os antibióticos de primeira escolha, nas zonas de conhecida resistência a antibióticos de primeira linha, com prévias estadias no Sudoeste Asiático, México e Chile. A terapêutica de eleição nos casos de portadores crônicos, em doentes com vesícula biliar funcional, mas sem colelitíase, é a ampicilina, 4 a 6 g por dia, combinada com probenecide (2 g/dia) em quatro doses orais, durante seis semanas.

A colecistectomia está indicada se há evidente patologia vesicular e se não há contra-indicação cirúrgica. Mas, mesmo sem colecistectomia, em aproximadamente 25% dos portadores crônicos de *S. typhi*, com doença de trato biliar, a prescrição da ampicilina dá resultados positivos, assim como a terapêutica isolada com o trimetoprim-sulfametoxazol e/ou a ciprofloxacina, também eficazes na terapêutica das formas crônicas de *S. typhi*. Registre-se, contudo, uma ampla discrepância em estudos com outros fármacos, entre eficácia *in vitro versus in vivo*.

Salmonella não-typhi

Outras espécies de *Salmonella*, que pertencem à família das enterobacteriáceas, agentes patogênicos geralmente móveis e com capacidade para produzir gás e ácido a partir da glicose, manitol e sorbitol, são em geral agentes patogênicos de outros animais, que acidentalmente são transmitidas ao homem. De presença freqüente na água dos rios, mares e esgotos, são a primeira causa da intoxicação alimentar, com especial incidência nos meses quentes, com contaminação de alimentos crus e ovos (produtos de ovos e aves – 50% das causas), registrando-se a importância da transmissão fecal-oral, pelas mãos, fezes e objetos, sendo muitos os casos esporádicos ou oriundos da mesma fonte.

Os principais quadros clínicos são as gastroenterites, as bacteremias, infecções localizadas e mesmo os portadores assintomáticos, com grande impacto socioeconômico em nível mundial. Se a preparação culinária é feita a temperatura favorável ao crescimento das salmonelas, uma pequena quantidade de inóculo pode crescer e ser capaz de produzir infecção, e tendo em consideração a grande quantidade de animais reservatório de salmonelas, além da *S. typhi*, refere-se durante as passadas décadas um crescimento sustentado de incidência de salmoneloses humanas. Como a infecção assintomática é muito freqüente, a exposição ocupacional de trabalhadores de alimentos portadores de *Salmonella* pode ser responsável pela transmissão a outras pessoas.

Diversas síndromes clínicas são causadas por infecção por espécies de salmonelas além da *S. typhi*, como as enterocolites, com sintomatologia de febre, náuseas e vômitos, cefaléias, mialgias seguidas de diarréia, geralmente uma doença autolimitada em dois a três dias. Estas febres entéricas têm clínica semelhante à febre tifóide, com febre, dores musculares, cefaléias e diarréia, mas em geral os sintomas são mais leves e têm menos tempo de duração. Registre-se que várias infecções intestinais podem produzir modificações histopatológicas semelhantes às observadas na febre tifóide.

Na infecção por *S. choleraesuis* observam-se formas localizadas por infecções metastáticas de estruturas vasculares ósseas e de outros tecidos. Em doentes com SIDA, registre-se a freqüente recorrência de bacteremia a seguir à terapêutica antibiótica.

O diagnóstico definitivo baseia-se na positividade das coproculturas e hemoculturas, com isolamento da *Salmonella* no sangue, positivo em cerca de 80% dos casos, se a pesquisa for feita durante as primeiras semanas da doença. A cultura da *Salmonella* nas fezes é geralmente positiva da segunda à quarta semana da doença.

Em infecções devidas a outras estirpes de *Salmonella*, o organismo pode isolar-se das fezes em doentes com enterocolites ou do sangue em doentes com febre entérica ou outros tipos de bacteremia. Os organismos são lactose-negativa e as colônias podem diferenciar-se das *E. coli* e de outros organismos que fermentam a lactose, no meio de MacConkey ágar e outros meios seletivos (colônias vermelho pálido).

Nos abcessos metastáticos ou em outros tipos de infecções localizadas os organismos podem ser facilmente isolados da lesão.

A excreção fecal do microrganismo por algumas semanas a seguir à infecção é muito comum, mas a excreção fecal persistente por mais de um ano, depois da infecção sintomática ou assintomática, é rara (menos de 1%), com agentes patogênicos que não a *S. typhi*.

A terapêutica antimicrobiana não está indicada no caso freqüente das enterocolites por *Salmonella* que dura sem terapêutica entre dois e três dias. A febre entérica, as infecções localizadas e a bacteremia devem ser tratadas com agentes antimicrobianos eficazes como o cloranfenicol, a ampicilina, a amoxicilina, o trimetoprim-sulfametoxazol e ciprofloxacina. A administração de agentes bacteriostáticos, como o cloranfenicol, podem prolongar a duração da excreção fecal do organismo ou mesmo exacerbar a diarréia.

Na terapêutica das gastroenterites por *Salmonella* não-*typhi* está contra-indicada a prescrição de antimicrobianos, porque aumenta a incidência e a duração do estádio de portador, mas justifica-se nos casos de subjacentes doenças linfoproliferativas e neoplásicas, na imunossupressão secundária a transplante ou na infecção por VIH, nas anomalias vasculares, nas anemias hemolíticas, nas crianças e idosos e na evidência clínica de sepse.

Nas situações de diarréias agudas o suporte hídrico e nutricional é essencial e se se justifica prescreve-se uma cobertura antibiótica, com a ampicilina na dose de 50 a 100 mg/kg/dia, por via oral ou EV., dividida em quatro doses durante dez dias, com o cotrimoxazol 960 mg, por via oral, 2 vezes por dia, durante dez dias, e com a ciprofloxacina, na dose de 500 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante sete dias. A resistência aos antibióticos, incluindo resistências múltiplas, é comum nas salmoneloses e a susceptibilidade varia no exame *in vitro*.

Shigellosis (disenterias)

A *Shigella*, descrita pela primeira vez por Hipócrates e referida já desde as guerras do Peloponeso, é um organismo muito adaptado ao homem, o seu natural hospedeiro e é necessário a presença, para haver infecção, de cerca de

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

200 microrganismos. O homem é assim o hospedeiro natural deste microrganismo, sendo possível, entre indivíduos, a transmissão pela via fecal-oral. No entanto, nas multidões a transmissão faz-se de pessoa a pessoa, assim como nos acampamentos militares, prisões, asilos, lares de doentes mentais e centros de dia. E se bem que muita da contaminação pessoa a pessoa se propaga pelas mãos ou fezes infectadas, surtos devidos à contaminação dos alimentos e águas ocorrem em cruzeiros, discutindo-se até se o organismo possa ser ou não transmitido por moscas. É mais freqüente em países tropicais e em más condições de higiene, com a mal nutrição a aumentar a incidência, que registra o seu pico no verão. Aparece mais freqüentemente nas crianças e jovens, mas a disseminação secundária, para outras crianças e adultos, dentro de casa é freqüente.

A distribuição geográfica de cada espécie de *Shigella* compreende quatro serogrupos, de A a D, que diferem significativamente da *S. dysenteriae*, à *S. flexneri*, *S. sonnei* e *S. boydii*. É uma Enterobacteriaceae que difere da *Escherichia coli* por não possuir mobilidade, ser incapaz de produzir gás na presença da glicose e de fermentar a lactose.

A *Shigella dysenteriae* produz a toxina *shiga* com efeito citotóxico, enterotóxico e neurotóxico. Nas crianças e jovens pode observar-se hiperpirexia e convulsões, podendo as convulsões e outras anomalias neurológicas ser devidas à toxina *shiga* ou *shiga-like*. A *S. dysenteriae* só é comum em países pobres dos trópicos. Nos países mais industrializados o agente causal da maioria das infecções é a *S. sonney*, enquanto que nos menos desenvolvidos predomina a infecção por *S. flexneri*.

Fisiopatologicamente, após a ingestão, a Shigella multiplica-se no intestino delgado distal e provoca sintomas de diarréia aquosa ou disenteria, acompanhada de cólica abdominal, febre, cefaléias e outros sinais de toxicidade sistêmica. Quando os microrganismos atingem o cólon e invadem o epitélio, multiplicam-se principalmente na lâmina própria, destruindo a mucosa subjacente, podendo evidenciar-se a histologia da shigelose severa, com o epitélio destruído, coberto de pseudomembranas e com infiltração intestinal. Refira-se que as *Shigellas* raramente penetram para além da mucosa, sendo a bacteremia extremamente rara. À sigmoidoscopia pode observar-se hiperemia e exsudato esbranquiçado, que é devido a fibrina e leucócitos polimorfonucleares e que, em casos severos, se apresenta como uma extensa colite pseudomembranosa. Ao exame histopatológico podem observar-se microabcessos que, por vezes, fazem coalescência e causam uma crosta que acaba por resultar em ulceração da mucosa. Neste estádio os sinais e sintomas refletem a invasão da parede do cólon, os doentes têm cólicas, especialmente no quadrante inferior esquerdo, tenesmo e disenteria com sangue, muco e pus nas fezes.

Se uma pequena quantidade de muco se mistura com uma gota de soro salino e coloração de azul de metileno e é examinado com "cover slip", vêem-se grandes quantidades de polimorfonucleares. Muitos doentes com shigelose exibem, no leucograma, grandes quantidades de formas em banda, acima de 50% do total dos leucócitos.

Normalmente, uma a quatro semanas após recuperação, observam-se agentes patogênicos nas fezes, sendo no entanto raros os casos de "carrier" intestinais por longo termo. O diagnóstico microbiológico de shigelose depende do isolamento dos agentes Gram-negativos, lactose-positivos, de fezes de esfregaço retal, podendo logo que se isole ser inoculado em meio de cultura. Os agentes patogênicos são abundantes, sendo facilmente isolados numa fase precoce no decurso da doença. O método ideal é o esfregaço retal (diretamente à cabeceira do doente).

Clinicamente, muitos doentes recuperam-se num espaço de dias ou de uma semana. Como terapêutica de manutenção a hidratação e a reposição da volemia são imprescindíveis, assim como a nutrição adequada e o tratamento das convulsões hipoglicêmicas, com soluções endovenosas que contém glicose.

A terapêutica antibiótica, além de diminuir a clínica da doença, reduz o risco de transmissão e a duração da excreção fecal das *Shigellas*, com subseqüente contaminação do meio ambiente. Os antibióticos mais eficazes são os que são bem absorvidos após administração oral, tendo em conta que os microrganismos se localizam dentro dos tecidos da mucosa intestinal, destacando-se a ampicilina, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol, furazolidona, ácido nalidíxico e fluoroquinolonas, fármacos eficazes contra as estirpes de *Shigella* susceptíveis. O cotrimoxazol na dose de 960 mg, por via oral, duas vezes por dia durante três dias, a ciprofloxacina 500 mg, por via oral, duas vezes por dia durante três dias e a azitromicina, 500 mg por via oral, uma vez por dia e durante os mesmos três dias, são antibióticos efetivos na terapêutica da shigelose. Em muitos países tropicais já são altamente significativas as resistências aos fármacos como a ampicilina, as tetraciclinas e o trimetoprim-sulfametoxazol.

A administração de agentes antimotilidade está contraindicada na shigelose, já que pode interferir com a eliminação dos organismos pelos movimentos peristálticos, e podem condicionar o risco de megacólon tóxico.

Infecção por *Campylobacter*

Os *Campylobacter* são bastonetes Gram-negativos anteriormente integrados no gênero vibrião, sendo as suas seis espécies agentes comensais ou patogênicos de uma variedade grande de mamíferos e pássaros, sendo a via de transmissão mais freqüente e provável o contato com animais como os cães, cabras, ovelhas e também produtos alimentares infectados, como nos produtos mal cozidos, em especial o frango, estando mesmo descritos casos de transmissão de pessoa a pessoa. A clínica oscila do portador assintomático à diarréia aquosa e disenteria.

É uma zoonose disseminada, habitando em muitos tratos intestinais de muitos animais domésticos, sendo assim portadores durante toda a vida, fonte de enorme reservatório e causa de muitas das infecções no homem. A contaminação do homem faz-se assim por via da ingestão de alimentos contaminados especialmente pouco cozidos, por água ou leite não pasteurizado. Contrariamente ao que se passa com a infecção por *Salmonella*, a transmissão devida a trabalhadores que manufaturam alimentos é pouco comum, sendo mais baixa a prevalência da doença assintomática. É provavelmente mais comum nos países industrializados do que as salmoneloses ou shigeloses, com referências e atenção especial à diarréia do viajante de germens endêmicos. Geralmente, nos países em vias de

desenvolvimento, a infecção das crianças com menos de dois anos atinge valores que, para alguns autores, é superior aos 40%.

A concentração necessária à infecção é semelhante à da *Salmonella*, e significativamente maior do que a necessária para a *Shigella* (Tabela 53.7).

O *Campylobacter jejuni* é a espécie mais importante na infecção humana, com período de incubação de 24 a 72 horas. O *Campylobacter fetus* causa diarréias, em especial nos doentes imunodeprimidos, e tanto a *E. coli* como o *C. laridis* raramente são causa de doença no homem. Alguns quadros de gastroenterite em homossexuais masculinos podem ser devidos ao *Campylobacter fennelige* e ao *C. cinaedi*.

Na clínica pode manifestar-se uma síndrome prodrômica com febre, mal-estar, cefaléias e mialgias por um ou mais dias, antes do início de cólicas abdominais e diarréia, que oscila de ligeira a grave. O diagnóstico diferencial, sem estudo microbiológico, deve colocar-se com a colite ulcerosa ou a doença de Crohn, ou com uma síndrome pseudo-apendicite e com a adenite mesentérica, que necessita de diagnóstico diferencial com a patologia provocada pela *Yersinia spp*. A excreção do agente patogênico nas fezes pode, em doentes não tratados, processar-se por um período de duas a três semanas, já que a antibioticoterapia provoca rápida eliminação do agente, contrariamente ao observado com as salmoneloses. A bacteremia é muito rara, inferior a 1%, apesar da invasão da mucosa pelos microrganismos patogênicos, tanto nos animais como no homem. O *Campylobacter jejuni*, patogênico do homem, produz tanto citotoxinas como enterotoxinas, mas o seu significado fisiopatológico ainda é desconhecido.

Nos casos de infecção pelo *C. fetus*, também causa de patologia no homem, a diarréia é menos comum, mas registra-se a infecção sistêmica com bacteremia e uma alargada zona de infecção localizada, especialmente no doente imunocomprometido, assim como casos de endocardites, aneurismas micóticos e tromboflebites.

O diagnóstico de infecção por *Campylobacter* é muito provável quando se detectam organelas em forma de vírgula ou espiral, nas preparações de fezes coradas pelo gram ou pela fucsina carbólica. O diagnóstico bacteriológico faz-se, dependente do caso clínico, por isolamento do agente nas fezes ou no sangue, com os organismos microaerofílicos a crescer preferencialmente numa atmosfera de 5 a 10% de oxigênio, com incubação a 42ºC. A adição de cefalotinas ao meio de cultura pode facilitar o isolamento de *Campylobacter* de outras espécies fecais, um importante aspecto do diagnóstico diferencial.

Tabela 53.7
Concentração *versus* Agentes Patogênicos

Agentes Patogênicos	*Dose Concentração Infecciosa*
Shigella	10 a 10^2
Campylobacter jejuni	10^2 a 10^6
Salmonella	10^5
Escherichia coli	10^8
Vibrião colérico	10^8

A maior parte das diarréias por *Campylobacte*r podem ser tratadas por substituição de fluidos e eletrólitos, sem necessidade de terapêutica antibiótica, o que marca alguma distância com a sua utilidade nos casos de diarréia ligeira por salmoneloses. Assim, a terapêutica antimicrobiana deve restringir-se aos casos mais graves, com febre, diarréia sanguinolenta e mais de oito dejecções por dia, ou nos doentes quer com evolução clínica negativa ou com sintomatologia arrastada há mais de uma semana.

A terapêutica aconselhada para o *Campylobacter spp*. é, além da lógica reidratação e reposição da volemia, a ciprofloxacina 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante três dias, a azitromicina 500 mg, por via oral, uma vez ao dia durante três dias e a eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, durante três dias.

Yersinia

A *Yersinia enterocolitica*, agente patogênico de animais como os gatos, vacas, galinhas, cavalos e mesmo peixes, responsável no homem, principalmente nos países mais frios, por um largo espectro de quadros clínicos, variando da gastroenterite à colite invasiva e ileíte no homem e causa de doença entérica em alguns países do nordeste europeu, Canadá e Austrália, rivaliza em prevalência com a *Salmonella* e o *Campylobacter* e é mais comum do que a *Shigella*.

O microrganismo transmite-se através de alimentos e animais, relacionando-se alguns surtos epidêmicos com a ingestão de leite e gelados contaminados e, apesar da transmissão de pessoa a pessoa ser rara, registram-se surtos nosocomiais na Europa, com picos no fim do outono e no início do inverno, sendo os serotipos mais comuns entre nós o 0:3 e 0:9, serotipos que, com o 0:8, são os mais patogênicos e causa do maior número de bacteremias, cuja virulência se associa aos plasmídeos. O período de incubação varia de um a dez dias, mantendo-se a doença por uma a duas semanas, sendo possível detectar o agente várias semanas após a cura.

Nas crianças com idade superior a cinco anos, o mais freqüente quadro clínico é a enterocolite com diarréia, febre pouco elevada e dor abdominal, enquanto nas crianças mais velhas é a ileíte terminal e a adenite mesentérica. As fezes que podem apresentar-se sanguinolentas apresentam tanto células da linha branca como da vermelha. Clinicamente é freqüente a febre, a leucocitose e a dor e sensibilidade abdominal no quadrante inferior direito, mas são menos freqüentes as náuseas, os vômitos e a diarréia.

O diagnóstico diferencial com a apendicite aguda é por vezes difícil de fazer, com a palpação abdominal a revelar uma massa em forma de salsicha, sendo a ecografia um importante método de diagnóstico para diferenciar a síndrome ileíte terminal/adenite mesentérica, da apendicite aguda, que pode levar até a apendicectomia.

Durante a invasão o intestino infetado apresenta-se hiperemiado, ulcerado e com infiltrado neutrofílico. O apêndice contudo está normal ou ligeiramente inflamado, contrariamente à parede do íleo terminal que está muito espessada, com ulcerações das mucosas e envolvimento das placas de Peyer, com edema e inflamação. É possível obter culturas de *Yersinia enterocolitica* do íleo terminal e dos gânglios envolventes. É que a *Yersinia enterocolitica* in-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

vade o epitélio intestinal, cobrindo as placas de Peyer, atingindo o tecido linfóide onde se multiplica nos folículos, e com posterior propagação à lâmina própria adjacente. A hiperplasia linfóide origina adenite mesentérica que pode simular uma apendicite.

Nos adultos mais velhos observa-se preferencialmente bacteremia, cujo aumento da incidência se associa à cirrose e à hemocromatose, assim como poliartrite reativa, eritema nodoso e infecções extra-intestinais, com lesões focais que vão da faringite à celulite e abcessos localizados em vários órgãos.

O diagnóstico é feito pelo isolamento da *Yersinia enterocolitica*, um agente patogênico lactose-negativo em meio de agar McConkey, e também porque, como a *Yersinia enterocolítica* se multiplica a temperaturas baixas, o isolamento nas fezes pode ser facilitado se forem usadas técnicas de arrefecimento. Os anticorpos aglutinantes aparecem durante a primeira semana, atingindo um pico durante a 2ª semana, mas reações cruzadas entre antigênios de *Yersinia enterocolitica* e os de *Brucella abortus*, rickétsias, salmonelas e até o tecido da tiróide podem causar dificuldades diagnósticas.

A terapêutica com antibióticos não é necessária em casos de enterocolite ou de síndrome da ileíte terminal/adenite mesentérica, mas deve usar-se nos casos de bacteremia e abcessos focais. Assim, além da necessária hidratação, utiliza-se a ciprofloxacina 500 mg, duas vezes por dia durante três dias, o cotrimoxazol 960 mg, por via oral, duas vezes por dia durante três dias e a ceftriaxona na dose de 2 g por dia, por via endovenosa.

A *Yersinia pseudotuberculosa* é principalmente um agente patogênico para uma larga variedade de mamíferos domésticos e pássaros, mas a infecção no homem não é comum e ocorre preferencialmente com doentes que têm contato com animais domésticos infectados. No homem, onde estão descritos muito poucos casos de bacteriemia e sépsis, a doença é clinicamente semelhante à causada por *Yersinia enterocolitica*, está descrita a síndrome apendicite-*like*, com febre e dor no quadrante abdominal inferior direito, devido à ileíte terminal e adenite mesentérica. A *Yersinia pseudotuberculosa* é mais sensível aos antibióticos do que a *Yersinia enterocolitica*, mas o tratamento recomendado é semelhante para as duas patologias.

Colite Pseudomembranosa

O *Clostridium difficile* é o agente responsável por esta patologia, que tanto atinge os países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, quando as circunstâncias levam a uma alteração no equilíbrio da flora intestinal, devido a terapêuticas antimicrobianas, quimioterapia, cirurgia abdominal ou alterações da motilidade intestinal. O *Clostridium difficile* produz duas toxinas, a A e a B, capazes de provocarem a doença, sendo a toxina A, produzida no lúmen intestinal, associada à colite, e a B à toxina celular, útil para o diagnóstico laboratorial. Quase todos os antibióticos estão associados a colite pseudomembranosa da responsabilidade do *Clostridium difficile*, em especial a clindamicina, a ampicilina, a amoxicilina e as cefalosporinas, mas também as tetraciclinas, a eritromicina, TMP-SMZ e mesmo o próprio metronidazol, usado na terapêutica desta doença. O *Clostridium difficile*, que se encontra no trato intestinal em 3% dos adultos normais, registra uma prevalência superior nos doentes mais idosos ou debilitados, quando em meio hospitalar. Os estudos de incidência sugerem a difusão pessoa a pessoa, sendo os esporos resistentes a fatores ambientais, podendo assim manter-se durante longos períodos de tempo nas mãos da equipe hospitalar.

Cerca de 90% dos doentes adultos com diarréia associada a uso de antibióticos, onde se detecta o *Clostridium difficile* ou as suas toxinas nas fezes, apresentam sintomas de colite, quer macroscópica quer microscópica, enquanto que, pelo contrário, 50% dos recém-nascidos podem ser colonizados, pelo menos transitoriamente, com o *Clostridium difficile*, sem qualquer manifestação clínica, mesmo com alta concentração de toxinas no intestino. Alguns autores admitem que pode haver alteração ou supressão da flora intestinal normal pela antibioterapia, de que resulta a proliferação do *Clostridium difficile* que, à coloração Gram, se apresenta como células Gram-positivas formadoras de esporos em bastonete ou capazes de estimular a produção de toxinas. Registre-se, contudo, que estão descritos alguns casos já antes da era antibiótica.

É uma doença que se inicia quatro a dez dias depois do início da antibioticoterapia, ou num terço dos doentes após a suspensão dos antibióticos, ou mesmo em certos casos ocasionais após seis semanas de suspensão da terapêutica antibiótica, com aparecimento de diarréia profusa, aquosa ou mucóide, esverdeada e com mau cheiro intenso. Associam-se as cólicas abdominais, a sensibilidade à palpação, a febre de 41ºC e em cerca de metade dos casos detecta-se a presença de leucócitos nas fezes. Raramente desenvolvem formas de abdômen agudo cirúrgico, de megacólon tóxico, ou de perfuração do cólon e peritonite, com mortalidades de 10 a 20% nos casos não tratados.

Ao exame endoscópico apresenta, em qualquer região do cólon, mas preferencialmente na região retossigmóide e raramente exclusivamente no cólon, as características placas amareladas esbranquiçadas de colite pseudomembranosa, de 1 a 5 mm de diâmetro, com o bordo eritematoso, com exame sugestivo ao Rx de contraste, evidenciando o contorno da mucosa. As placas pseudomembranosas, observação capital para o diagnóstico, são constituídas por fibrina, muco, células necróticas e epiteliais e leucócitos.

No entanto, por vezes, só se observa colite microscópica, sem formação de placas, conseguindo-se o isolamento do *C. difficile* por cultura de fezes, anaerobicamente, a 35 a 37ºC, em meios de cultura seletivos se alertado o laboratório para a hipótese diagnóstica. Com técnicas utilizando fibroblastos ou outras linhas celulares consegue-se a detecção da toxina. Identifica-se a toxina por neutralização dos efeitos citotóxicos por soro apropriado.

Numa revisão realizada no Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC, de 1999 a 2002, registrou-se a caracterização clínica e epidemiológica da colite pseudomembranosa em 18 casos; 83,3% associada a antibioticoterapia, sendo a diagnóstico clínico em 28% dos doentes, por presença de toxinas nas fezes em 61%, coprocultura também em 61% e colonoscopia em 6%. Em todos os casos se manifestou a diarréia, em fezes 83% febre, leucocitose em 67%

e cólicas abdominais em 56%, com necessidade de suspensão prévia da antibioticoterapia em 22%, prescrição de vancomicina em 17% e de metronidazol em 89% dos doentes.

A terapêutica difere, desde os casos de diarréia ligeira em que a descontinuação do antibiótico e a reidratação e substituição eletrolítica são suficientes, até os casos graves ou com associação de doença sistêmica ou se não melhorar dentro de 48 horas de terapia de suporte terapêutico antimicrobiano, em que deve ser prescrito o metronidazol, na dose de 500 mg, por via oral, três vezes por dia durante dez dias, ou a vancomicina, na dose de 125 mg por via oral, quatro vezes por dia, durante dez dias. Há muitos autores que apontam para a eficácia da bacitracina, mas estão referidos até hoje poucos estudos. Em 10 a 20% dos doentes observa-se uma recaída que deve ser tratada com vancomicina, indiferentemente da droga usada como 1ª linha.

Realce-se que o uso de opiáceos e outros agentes contra a motilidade deve ser evitado.

Diarréias por Vírus

Os adenovirus são, com os rotavirus, uma das mais importantes causas de diarréias. São vírus que possuem envelope, mas têm uma dupla cadeia DNA, com forma icosaédrica e tamanho variando de 70 a 75 nm.

Os serotipos 40 e 41, de entre os 41 serotipos que infectam o homem, intitulam-se adenovírus "fastidious", devido ao fato de não ser possível isolá-los em culturas de células de rotina e terem padrões de DNA diferentes dos outros serotipos. Mas enquanto os adenovírus fastidiosos são a causa principal de doença em crianças com idade inferior a dois anos e importantes desencadeadores de gastroenterites virais, os adenovírus respiratórios "non-fastidious", são, contudo, causa de diarréias no homem. Se são causa de patologia respiratória ainda é no entanto desconhecido. Na clínica a síndrome diarréica predomina, variando entre sintomatologia muito fruste, mesmo não febril, a situações muito graves, com febre, náuseas e vômitos, intensa desidratação e mesmo morte. E toda esta sintomatologia é mais intensa se a sua causa for por rotavírus.

A introdução na prática clínica de novas técnicas biotecnológicas que já permitem a síntese de anticorpos monoclonais para os adenovírus "fastidious" do tipo 40 e 41, certamente se virão a revelar de grande interesse em futuro próximo.

Os vírus Norwalk e os agentes *Norwalk-like*, são vírus redondos, de pequeno tamanho, entre 25 e 30 nm de diâmetro, impossíveis de cultivar *in vitro*, mas causa de gastroenterite não bacteriana, com transmissão por alimentos, por água contaminada ou de pessoa a pessoa. A exposição a estes vírus nas crianças mais jovens é pouco freqüente, infectando preferencialmente as crianças mais crescidas e os adultos, com índices com valores de 5% nos jovens com idade superior a 12 anos na América do Norte, com aumentos progressivos à medida que a idade avança, enquanto que, nos países em vias de desenvolvimento, há tendência para mais elevadas percentagens já em idades inferiores. Na clínica o começo é brusco, com náuseas e vômitos geralmente intensos, mas com febre e diarréia ligeira, acompanhada de dores e cólicas abdominais, mal-estar e cefaléias.

Não necessitam em geral de internamento, sendo predominantes os vômitos nas crianças, enquanto nos adultos são mais freqüentes as diarréias. Raramente se observa ao ME, porque são poucos os vírus que se detectam nas fezes, necessitando-se para a sua visualização de técnicas mais sofisticadas como a IEM, enquanto as técnicas por radioimunoensaio e ELISA se utilizam em estudos epidemiológicos.

Na análise fisiopatológica da imunidade, admite-se a existência de outros processos protetores complexos além do mecanismo mediado pelos anticorpos do soro.

De entre outras causas de gastroenterites registre-se a patologia desencadeada por outros três tipos de vírus, os calicivírus, os astrovírus e os coronavírus.

Os calicivírus são vírus pequenos de RNA, com mais ou menos 30 nm de diâmetro e o seu formato em certas orientações sugere uma Estrela de David. São uma causa freqüente de gastroenterites no mundo, desde idades muito jovens, com detecção de anticorpos na maioria das crianças com menos de cinco anos de idade. A clínica é semelhante à dos rotavírus, com predomínio de diarréia e vômitos, associada a sintomatologia do trato respiratório superior e febre. Laboratorialmente não é possível detectá-lo em cultura de células de rotina, mas pode observar-se quer à EM quer à IEM.

Os astrovírus são partículas víricas redondas que têm uma borda lisa, sendo detectados pelo EM, em suspensões de fezes. Podem propagar-se nas células HEK, sendo possível decodificar cinco tipos diferentes de astrovírus patológicos para o homem. É uma causa predominante de diarréia aquosa e vômitos nas crianças, sendo no entanto a clínica geralmente menos intensa do que a causada pelos rotavírus.

Os coronavírus são vírus de RNA, com envelope, oscilando entre os 80 e os 150 nm, desencadeando sintomatologia do trato respiratório superior. São detectáveis ao EM nas fezes de doentes jovens com gastroenterites agudas, como diversos investigadores registram em certas áreas dos Estados Unidos, em muito maior percentagem do que nos indivíduos adultos. Contudo não é possível obter a propagação destes agentes entéricos, *coronavirus-like*, em células de rotina normais. Muitos dos casos de diarréia associada a estas estruturas pleomórficas detectam-se em crianças com idade inferior a dois anos de idade, onde a situação clínica é dominada pela diarréia.

Nos doentes VIH registre-se que a infecção viral entérica está fortemente associada com diarréia aguda. À observação histológica das biópsias intestinais pode observar-se colite por adenovírus em relação com diarréia crónica, podendo vir a facilitar a co-infecção gastrointestinal por CMV.

Nos inícios do século e devido ao fato de não existir nem rede sanitária adequada, nem processos de refrigeração credíveis, as doenças de causa alimentar marcavam a atualidade de uma época. Depois foram os ciclópicos avanços nas condições de higiene, e na tecnologia industrial para a preparação e conservação de alimentos, mas, apesar de tudo, as doenças de causa alimentar continuam a constituir, mesmo nos Estados Unidos, um grave problema de saúde pública, com incidências estimuladas entre 6 e 80 milhões de casos (Tabela 53.8).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 53.8
Agentes Patogênicos de Doenças de Causa Alimentar - EUA

Agentes Patogênicos	*Casos Estimados/Ano*	*Óbitos Estimados*	*Alimentos Freqüentemente Implicados*
Campylobacter jejuni	4.000.000	200 a 1.000	• Aves domésticas • Leite natural • Água não tratada
Salmonella (não-tífica)	2.000.000	500 a 2.000	• Ovos • Aves domésticas • Carne • Outros alimentos crus
Escherichia coli O157:H7	20.000	100 a 200	• Carne de vaca (mal cozida) • Produtos frescos • Leite natural • Água não tratada • Sumos de fruta não tratados
Listeria monocytogenes	1.500	250 a 500	• Alimentos prontos para comer (queijo fresco, "patés")
Vibrio spp.	10.000	50 a 100	• Marisco (moluscos, crustáceos, bivalves)

Contudo, registre-se que alguns dos agentes patogênicos de causa alimentar são também causa de outras infecções, algumas de grande gravidade, como a meningite e a sepsis no recém-nascido ou no imunocomprometido.

A sépsis devida a *Salmonella* e a síndrome hemolítica urêmica causada pela infecção pela *Escherichia Coli* 0157:H7, podendo levar à falência renal na criança, as artrites desencadeadas pela *Salmonella* não-tífica ou pela *Yersinia enterolitica*, ou síndrome de Guillain-Barré, uma das principais causas de paralisia flácida nos Estados Unidos, após o controle da poliomielite e que é causada pelo *Campylobacter*, são também referências a registrar.

São estas as novas realidades, os novos agentes patogênicos, as mudanças de comportamentos e as alterações na indústria alimentar ou as enormes mudanças populacionais, por alterações demográficas ou deslocações em massa, conseqüências tão freqüentes e nefastas das guerras regionais, degradando ainda mais as pessoas afetadas, freqüentemente já tão debilitadas pela fome e carências várias.

BIBLIOGRAFIA

1. Angulo FJ, Voetsch AC, Vugia D, Hadler JL, Farley M, Hedberg C, et al. Determining the burden of human illness from food borne diseases. CDC's emerging infectious disease program. Food Borne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet). Vet Clin North Am Food Anim Pract 1998; 14:165-72.
2. Archer DL, Kvenberg JE. Incidence and cost food borne diarrheal disease in the Unite States. J Food Prot 1985;48:887-894.
3. Bennett JV, Holmberg SD, Rogers MF, Solomon SL. 1987. Infections and parasitia diseases, p. 102-114. In Ammler RW and Dull HB (ed.), Closing the Gap: The Burden of Unneussary Ilness. Oxford University Press, New York, NY
4. Bennish ML, Azad AK, Yousefzadeh D. Intestinal obstruction during shigellosis: incidence, clinical features, risk fators, and outcome. Gastroenterology 1991;101:626-34.
5. Besser TE, Goldoft M, Gay CC. 1996. Emergence of Salmonella typhimurium DT 104 in humans and animals in The Pacific Northwest. In 51st Annual International Conference on Diseases in Nature Communicable to Man. Washington State Health Department. Seattle.
6. Black RE, Slome S. Yersinia enterocolitica. Infect Dis Clin North Am 1988;2:625-41.
7. Blake, PA. 1994 Endemic cholera in Austrália and the United Sates, p. 309-319. In Waschsmuth IK, Blake PA and ÆOlsvik (ed), vibrio xholerae and cholera: Molecular to global perspectives American Society for Microbiology, Washington, D.C.
8. Centers for Disease Control and Prevention 1994. Health Information for International Travel. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Ga.
9. Clarke SC. Diarrhoeagenic Escherichia coli an emerging problem? Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41:93-8.
10. Cody SH, Glynn K, Farrar I, L, et al. 1997. International outbreak of Escherichia coli 0157:H7 infection associated with unpasteurized commercial apple juice, p 10. in proceedings of the 46th Annual Conference of the Epidemic Intelligence Service. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga.
11. Committee of Sanitary Control of the Sellfish Industry in the United States. 1925: Public Health Reports, suppl. 53. U.S. Public Health Service. Washington, D.C.
12. Armstrong D, Cohen J, in Infections Diseases, Mosby. 1999
13. Effler E, Isaacson M, Arntzen L, Heenan R, Canter P, Barrett T, et al. Fators contributing to the emergence of Escherichia coli O157 in Africa. Emerg Infect Dis 2001;7:812-9.
14. Griffin PM. 1995. Escherichia coli 0157:H7 and other enterohemorragic. Escherichia coli, p. 793-761. In Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al (ed.), Infections of the Gastroentestinal Tract. Raven Press, Ltd, New York, NY.
15. Guerrant RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. N Engl J Med 1991;325:327-40.
16. Guerrant RL, Schorling JB, McAuliffe JF, de Souza MA. Diarrhea as a cause and an effect of malnutrition: diarrhea prevents catch-up growth and malnutrition increases

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

diarrhea frequency and duration. Am J Trop Med Hyg 1992;47:28-35.

17. Hennessy TW, Hedberg CW, Slutsker L, White KE, Besser-Wiek JM, Moen ME, et al. A national outbreak of Salmonella enteritidis infections from ice cream. The Investigation Team. N Engl J Med 1996; 334:1281-6.
18. Hughes JM, Boyce JM, Aleem AR, Wells JG, Rahman AS, Curlin GT. Vibrio parahaemolyticus enterocolitis in Bangladesh: report of an outbreak. Am J Trop Med Hyg 1978;27:106-12.
19. Jumaa P, Wren B, Tabaqchali S. Epidemiology and typing of Clostridium difficile. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:1035-40.
20. Korzeniowski OM, Barada FA, Rouse JD, Guerrant RL. Value of examination for fecal leukocytes in the early diagnosis of shigellosis. Am J Trop Med Hyg 1979;28:1031-5.
21. Koster F, Levin J, Walker L, Tung KS, Gilman RH, Rahaman MM, et al. Hemolytic-uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune com-plexes. N Engl J Med 1978;298:927-33.
22. Kuijper EJ, de Weerdt J, Kato H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, et al. Nosocomial outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:528-34.
23. Leino R, Kalliomaki JL. Yersiniosis as an internal disease. Ann Intern Med 1974;81:458-61.
24. Levine WC, Buehler JW, Bean NH, Tauxe RV. Epidemiology of nontyphoidal Salmonella bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. J Infect Dis 1991;164:81-7.
25. Lima AAM, Barboza MS IR, Melo AS, et al. Magnitude, impact and control of persistent diarrhea and malnutrition in a prospective cohort study of children in Northeast Brazil. Presented at International Centers for Tropical Disease Research Meeting, National Institutes of Health, Bethesda, Md, May 2, 1998.
26. Locht H, Krogfelt KA. Comparison of rheumatological and gastrointestinal symptoms after infection with Campy-lobacter jejuni/coli and enterotoxigenic Escherichia coli. Ann Rheum Dis 2002;61:448-52.
27. Madail F. Em tempo de Cólera. Jornal de Coimbra. 16-08-1989
28. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infections Diseases. Fifth Edition. Cherchil Livingstone. 2000.
29. Mandell, Douglas and Berrnett's. Principles and Practice of Infections Diseases. (Fifth Edition-2000). Churchill Livingstone
30. Marques M, Oliveira J, Meliço-Silvestre A. e col. "Conferên-cias de Infecciologia de Coimbra". Depart. Doenças Infecciosas – HUC – 2002. Coimbra (Não publicado)
31. Mead PS, Finelli L, Lambert-Fair MA, Champ D, Townes J, Hutwagner L, et al. Risk fators for sporadic infection with Escherichia coli O157:H7. Arch Intern Med 1997;157:204-8.
32. Meliço-Silvestre A, Pombo V, Coelho F, et al. Infecção Hospitalar – Inquéritos de prevalência. 1995-1998. H.U.C. – Coimbra 2000.
33. Meliço-Silvestre A, Saraiva da Cunha JG et al. "Doenças Infecciosas, o desafio da clínica" (ed. Minerva) in "Temas de Infecciologia; 2003.
34. Mitra AK, Hernandez CD, Hernandez CA, Siddiq Z. Manage-ment of diarrhoea in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2001;12:630-9.
35. Morris JG Jr, Black RE. Cholera and other vibrioses in the United States. N Engl J Med 1985;312:343-50.
36. Paci E. 1995. Exploring new Tourism marketing opportu-nities around the World. In Proceedings of the Eleventh General Assembly of the World Tourism Organization. Cairo. Egypt.
37. Pollok RC. Viruses causing diarrhoea in AIDS. Novartis Found Symp 2001;238:276-83; discussion 283-8.
38. Rahaman MM, Huq I, Dey CR. Superiority of MacConkey's agar over salmonella-shigella agar for isolation of Shigella dysenteriae type 1. J Infect Dis 1975;131:700-3.
39. Rahaman MM, Khan MM, Aziz KM, Islam MS, Kibriya AK. An outbreak of dysentery caused by Shigella dysenteriae type 1 on a coral island in the Bay of Bengal. J Infect Dis 1975;132:15-9.
40. Randell AW, Whitehead AJ. Codex Alimentarius: food quality and safety standards for international trade. Rev Sci Tech 1997;16:313-21.
41. Ryan RW, Kwasnik I, Tilton RC. Rapid detection of Clostridium difficile toxin in human feces. J Clin Microbiol 1980;12:776-9.
42. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Fators associated with nosocomial diarrhea and Clostridium difficile- associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:9-15.
43. Seydel KB, Zhang T, Champion GA, Fichtenbaum C, Swanson PE, Tzipori S, et al. Cryptosporidium parvum infection of human intestinal xenografts in SCID mice induces production of human tumor necrosis fator alpha and interleukin-8. Infect Immun 1998;66:2379-82.
44. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. Ann Intern Med 1997;126:505-13.
45. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. Bull World Health Organ 1982;60:605-13.
46. Steiner TS, Lima AA, Nataro JP, Guerrant RL. Enteroag-gregative Escherichia coli produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 1998;177:88-96.
47. Steiner TS, Thielman NM, Guerrant RL. Protozoal agents: what are the dangers for the public water supply? Annu Rev Med 1997;48:329-40.
48. Thomas PD, Pollok RC, Gazzard BG. Enteric viral infections as a cause of diarrhoea in the acquired immunodeficiency syndrome. HIV Med 1999;1:19-24.
49. Townes JM, Quick R, Gonzales OY, Linares M, Damiani E, Bopp CA, et al. Etiology of bloody diarrhea in Bolivian children: implications for empiric therapy. Bolivian Dysentery Study Group. J Infect Dis 1997;175:1527-30.
50. Farrar WE, Wood MJ, Innes JA, Tubls H. Infections Diseases (Text and color atlas) – second edition. Phizer.
51. Scheld WM, Craig WA, Hudghes JM (Edit). Emerging Infections. Arms Press 1998, Washington D.C.
52. Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk fator for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:572-5.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

54 Infecções Otorrinolaringológicas

Shirley Shizue Nagata Pignatari
Claudia Regina Figueiredo

INTRODUÇÃO

A otorrinolaringologia é, sem sombra de dúvida, uma das áreas médicas em que as infecções ocupam um espaço considerável, particularmente as infecções das vias aéreas superiores. Este tipo de infecção é extremamente comum na prática diária; dados estatísticos do National Center for Health mostram que otite média aguda, sinusite aguda, tosse, faringite e o resfriado comum são as causas mais freqüentes da indicação do uso de antibióticos nos EUA.

RINOSSINUSITE

Epidemiologia

A rinossinusite é uma doença bastante freqüente na população em geral. Nos Estados Unidos, estima-se que a cada ano 16% dos adultos são diagnosticados como portadores de rinossinusite, gerando 16 milhões de consultas e um custo de cerca de 2 bilhões de dólares em medicamentos.

O seu desenvolvimento está quase sempre relacionado a situações que interferem no sistema de defesa, ventilação e drenagem dos seios paranasais. Embora vários fatores possam estar envolvidos na patogenia de uma rinossinusite infecciosa bacteriana, ela é quase sempre secundária a infecções virais (IVAS).

Acredita-se que cerca de 2 a 10% dos quadros de IVAS possam complicar-se com uma rinossinusite bacteriana. Entre outros fatores predisponentes pode-se citar as anormalidades anatômicas locais (desvio de septo, concha média bolhosa), pólipos nasais, rinite alérgica, corpos estranhos, hipertrofia de adenóide, infecções dentárias, desnutrição, diabetes, imunodepressão e hipogamaglobulinemia.

Classificação

Tanto no adulto como na criança a rinossinusite é, em geral, classificada da mesma forma, pelo seu tempo de evolução. É considerada *aguda*, quando os sinais e sintomas não ultrapassam quatro semanas; *subaguda*, quando os sinais e sintomas estão se desenvolvendo por um período entre quatro e 12 semanas; e *crônica*, quando o quadro clínico ultrapassa 12 semanas.

A rinossinusite *recorrente* define-se pela ocorrência de mais de quatro episódios ao ano, com duração de sete a dez dias e com resolução completa do quadro entre as crises.

Bacteriologia

Estudos clínico-bacteriológicos a partir de material de meato médio e punção sinusal, em várias partes do mundo, têm demonstrado que os microrganismos mais freqüentes na rinossinusite aguda são o *Streptococcus pneumoniae* (30 a 40%), *Haemophilus influenzae* (20 a 30%), *Moraxella catarrhalis* (12 a 20%), *Streptococcus pyogenes* (pelo menos 3%).

Os poucos estudos realizados em crianças mostram que as bactérias responsáveis pelas rinossinusites na população infantil são, em geral, similares às do adulto. Em relação à rinossinusite crônica, entre os patógenos bacterianos isolados com mais freqüência estão o *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *anaeróbios.*

Quadro Clínico

O quadro clínico da rinossinusite inclui uma série de sinais e sintomas que variam de importância e intensidade, dependendo da severidade do quadro e do tempo de evolução. Em geral, dentre estes sintomas estão obstrução nasal, rinorréia anterior e posterior purulenta, cefaléia, fe-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

bre, tosse, hiposmia, halitose, pigarro, dor de dente, dor e pressão facial e otalgia (Tabela 54.1).

Nos quadros agudos, a cefaléia é um sintoma importante no adulto, mas pouco freqüente na criança. A febre e a tosse, por outro lado, devem ser valorizadas no diagnóstico infantil. Uma das maiores dificuldades na prática diária é conseguir diferenciar um quadro viral de uma infecção bacteriana. A evolução clínica, principalmente baseada na severidade e persistência do quadro, pode ser útil nesta diferenciação.

Habitualmente, o quadro clínico de uma infecção bacteriana tende a piorar após o terceiro ou quinto dia, seus sinais e sintomas quase sempre são mais graves que os dos resfriados comuns e tendem a se manter por mais de dez dias, quando o resfriado já deveria estar melhorando.

A maioria das rinossinusites virais tem duração máxima de cinco a sete dias e, embora o paciente possa não estar assintomático, no décimo dia já apresenta uma melhora significativa do quadro clínico.

Portanto, o diagnóstico de uma rinossinusite bacteriana, a princípio, é feito clinicamente. Pacientes portadores de rinossinusite subaguda ou crônica apresentam uma história mais protraída, quase sempre incaracterística, com sinais e sintomas respiratórios que evoluem por um período superior a 30 (subaguda) ou 90 dias (crônica). Nesta fase, rinorréia anterior ou posterior, tosse (diurna e noturna) e obstrução nasal são as queixas mais comuns. Febre, cefaléia ou dor facial são pouco freqüentes nos quadros de evolução mais longa.

Independentemente do tempo de evolução da doença, o exame otorrinolaringológico do paciente portador de rinossinusite, habitualmente, mostra rinorréia mucopurulenta anterior ou posterior, edema e hiperemia da mucosa nasal. A orofaringe pode estar hiperemiada e com aumento dos folículos linfóides.

Embora o exame endoscópico nasal não seja um procedimento sempre possível, pode ajudar no diagnóstico quando permite a visualização de secreção mucopurulenta ao nível do meato médio. A presença de secreção purulenta no meato médio tem sido considerada sinal diagnóstico de processo infeccioso bacteriano de seios paranasais.

Diagnóstico Radiológico

Embora tradicionalmente a radiografia simples dos seios paranasais venha sendo utilizada para confirmar ou descartar doença infecciosa rinossinusal, é importante ressaltar que o diagnóstico da rinossinusite aguda, particularmente na população infantil, é essencialmente clínico. As projeções mais utilizadas são a ântero-posterior, lateral e occiptomental.

As radiografias simples, na criança, são inadequadas para a avaliação das células etmoidais anteriores, os dois terços superiores da cavidade nasal e o complexo óstio-meatal, portanto, não são suficientes na avaliação da extensão do processo.

De maneira geral, o valor da radiografia simples para o diagnóstico da rinossinusite é controverso e discutível, e, quando solicitada, sua qualidade técnica é fundamental para um diagnóstico correto. Deve ser realizada em posição ortostática, tornando possível a visualização de nível líquido intra-sinusal. Pode ser útil nos casos em que a clínica sugere um processo rinossinusal, mas o exame nasal não evidencia secreção, que fica retida no interior do seio, em decorrência de uma obstrução total do óstio de drenagem sinusal.

Como a resolução radiológica da rinossinusite pode levar semanas após a resolução clínica, a imagem do espessamento da mucosa pode permanecer mesmo na ausência da infecção, não havendo, portanto, indicação de radiografias de seguimento.

Embora a tomografia computadorizada permita uma avaliação mais detalhada dos seios paranasais, principalmente dos seios etmoidal e esfenoidal, do complexo óstio meatal, da rinofaringe e base do crânio, é quase sempre dispensável na rinossinusite aguda. As suas principais indicações são na suspeita de complicações da sinusite (orbitárias ou intracranianas), histórico clínico sugestivo de doença crônica e para estudo pré-operatório de rinossinusites com indicação cirúrgica.

Tratamento Clínico

Vários antibióticos têm sido utilizados no tratamento das infecções rinossinusais. Embora se saiba que em grande parte dos casos a resolução ocorra espontaneamente, em algumas situações a evolução é progressiva, com chances de complicação. A seleção dos pacientes que receberão tratamento com antibióticos deve ser sempre criteriosa, baseada em diagnósticos corretos.

Em relação às rinossinusites aguda e subaguda, o tratamento com antibióticos deve ser eficaz, principalmente

Tabela 54.1
Sinais e Sintomas Mais Freqüentes na Rinossinusite

	Rinoss. Aguda		*Rinoss. Subaguda*		*Rinoss. Crônica*	
	Adulto	*Criança*	*Adulto*	*Criança*	*Adulto*	*Criança*
Obstrução nasal	++/+++	++/+++	+/++	+/+++	+/++	+/+++
Rinorréia anterior	+/+++	++/+++	+/++	+/+++	+/++	+/+++
Rinorréia posterior	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
Cefaléia/dor facial	+/+++	-/+++	-/++	-/+	-/++	-/+
Tosse	-/+	-/+++	-/+	-/+++	-/+	-/+++
Febre	-/+	+/+++	-	-/+	-	-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

contra o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Há várias opções de antimicrobianos que podem ser utilizados, devendo ser orientados individualmente, de acordo com cada situação (doenças associadas, severidade da doença, histórico de episódios prévios, etc.). A Tabela 54.2 mostra os antibióticos mais utilizados e sua posologia. O tempo de tratamento é, geralmente, de cinco a 14 dias. Em geral, nas sinusites crônicas, o antibiótico é coadjuvante, pois a manutenção do quadro quase sempre se deve a algum outro fator não infeccioso, que deve ser minuciosamente investigado. Preferencialmente, os antibióticos têm de ser eficazes contra as bactérias aeróbias comuns às sinusites agudas e contra bactérias anaeróbias. Os estudos em processos crônicos mostram que, nestes casos, o tempo de tratamento deve se estender por pelo menos três semanas.

O tratamento medicamentoso de apoio tem por objetivo melhorar a função ciliar e diminuir o edema da mucosa. Incluem as soluções salinas, umidificadores, inalações, mucolíticos, descongestionantes tópicos, descongestionantes sistêmicos, anti-histamínicos, corticóides tópicos e sistêmicos.

A irrigação da mucosa nasal com soluções salinas tem demonstrado melhorar a depuração mucociliar. Tais soluções podem ser utilizada em sua formulação hipertônica (mais indicada nos quadros agudos) ou isotônica (em todas as fases). A formulação isotônica de Parsons consiste em um litro de água fervida morna, uma colher de sobremesa de sal marinho ou sal grosso e uma colher de sobremesa de bicarbonato de sódio. Para a hipertônica, acrescentam-se duas colheres de sal. Recomenda-se a utilização pelo menos duas vezes ao dia, e uma nova solução a cada 15 dias.

Os descongestionantes tópicos e sistêmicos aliviam a congestão nasal e diminuem o edema da mucosa, entretanto devem ser utilizados muito criteriosamente, por pouco tempo, pois podem produzir estimulação do sistema cardiovascular e depressão do sistema nervoso central.

Os anti-histamínicos não devem ser freqüentemente usados no tratamento da rinossinusite bacteriana, pois ressecam a mucosa, limitando a drenagem de secreções.

Também os corticosteróides, tanto locais como os sistêmicos, devem ser utilizados com parcimônia, preferencialmente nos quadros de evolução mais arrastada, quando há um quadro alérgico associado.

Tratamento Cirúrgico

Procedimentos cirúrgicos na rinossinusite aguda e subaguda, como a drenagem cirúrgica do abcesso e dos seios comprometidos, são, em geral, desnecessários, salvo em algumas situações especiais, como na vigência de complicações orbitárias e intracranianas. Em relação às rinossinusites crônicas e recorrentes, muitos pacientes adultos têm-se beneficiado com tratamentos cirúrgicos que visam melhorar a função e reestabelecer a drenagem e aeração nasossinusal.

Muito se tem discutido sobre a necessidade e a efetividade dos procedimentos cirúrgicos em crianças. Com o advento da cirurgia endoscópica e a possibilidade da realização de cirurgias localizadas (óstio-meatais), o tratamento cirúrgico passou a ser cada vez mais indicado. Por outro lado, estudos com acompanhamento de crianças portadoras de rinossinusite crônica por tempo mais prolongado demonstraram que a maioria destes pacientes apresenta cura espontânea, em particular após os seis anos de idade, provavelmente pelo alcance da maturidade imunológica; portanto, procedimentos cirúrgicos devem ser considerados apenas em casos extremamente selecionados.

Atualmente, os consensos nacionais e internacionais sobre rinossinusite recomendam que, antes de qualquer indicação cirúrgica, fatores desencadeantes ou predisponentes sejam extensamente pesquisados, incluindo hipertrofia de adenóide, doenças imunodebilitantes e doenças mucociliares, entre outros. Na criança, procedimen-

Tabela 54.2
Antibióticos mais Utilizados para o Tratamento de Rinossinusites e suas Dosagens

Antibióticos	*Criança (mg/kg/dia)*	*Adulto (mg/kg/dia)*	*Dosagem*
Amoxicilina	40 a 80	500	2/3×
Amoxicilina-Clav.	40 a 80	500	2/3×
Cefaclor	30 a 60	500	2/3×
Cefprozil	30	500	2×
Cefpodoxime Proxetil	10	300	2×
Cefixime	8	200	2×
Claritromicina	8	500	2×
Azitromicina	10	500	1×
Sulfametoxazol/T.	08 a 40	800	2×
Levofloxacina	_	500	1×
Gatifloxacina	_	400	1×
Moxifloxacina	_	400	1×
Telitromicina	_	800	1×

tos alternativos como adenoidectomia e punção maxilar devem ser considerados inicialmente.

A maioria das recomendações atuais restringe a indicação cirúrgica a casos associados a polipose nasossinusal extensa, pólipo antro-coanal, complicações orbitárias e intra-cranianas, mucopioceles, sinusite fúngica e a casos especiais de pacientes portadores de rinossinusite crônica e recorrente (principalmente os imunocomprometidos, asmáticos graves e portadores de doenças mucociliares), além da correção cirúrgica de fatores predisponentes locais, quando necessário.

A cirurgia deve ser o mais conservadora e localizada possível, proporcionando alívio da região óstio-meatal, limitando-se, algumas vezes, a uma uncifectomia total ou parcial e/ou etmoidectomia anterior.

OTITES

Otite Externa

Otites externas são os processos inflamatórios e infecciosos do meato acústico externo, que podem também, por contigüidade, afetar o pavilhão da orelha e a membrana do tímpano. É uma doença comum, que acomete pessoas de qualquer idade. As infecções mais freqüentes da orelha externa incluem:

Otite Externa Bacteriana Aguda

Em geral, o paciente apresenta-se bastante incomodado, com otalgia, febre, baixa de audição e liberação de secreção pelo meato externo, de aparecimento recente.

Pode ser difusa, acometendo todo o epitélio do conduto e/ou do pavilhão auricular, ou localizada (furúnculo), geralmente causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*.

A forma difusa é uma manifestação comum nos praticantes de atividades aquáticas. Nessas pessoas, o meato externo costuma encontrar-se edemaciado, recoberto por secreção seropurulenta, e, ocasionalmente, não é possível visualizar a membrana timpânica. O tratamento consiste em aplicar firmemente sobre a pele meato, por mecha de algodão, pomadas que contenham antibióticos e corticóides.

Após o desaparecimento do edema, podem ser utilizadas gotas tópicas contendo corticosteróides e antibióticos. Os medicamentos tópicos auriculares em geral são compostos por antibiótico (neomicina, ciprofloxacina, polimixina B etc.), corticóide e anestésico (xilocaína). Tais medicamentos não devem ser usados se a membrana do tímpano estiver perfurada, ou se houver alergia a qualquer um dos seus componentes.

Quando as gotas e curativos locais não se mostram eficazes, ou se o quadro se manifesta mais severo desde o início, antibióticos sistêmicos ativos contra estes microrganismos devem ser administrados. Os analgésicos e antiinflamatórios também podem ser utilizados.

As formas circunscritas, denominadas furúnculos do meato acústico externo, encontram-se principalmente no terço externo do conduto, causam dor intensa – pela pouca capacidade de distensão do epitélio – e hipoacusia, se houver obstrução à passagem de som por via aérea. Ocasionalmente, a drenagem cirúrgica é necessária.

Otite Externa Bacteriana Crônica

Geralmente, as otites externas crônicas estão associadas aos processos eczematosos, provocados pelo hábito de coçar e traumatizar o meato externo, alergia alimentar ou uso prolongado de medicação tópica auricular. O quadro clínico se manifesta com prurido e descamação epitelial. Ocasionalmente, os processos eczematosos crônicos podem tornar-se agudos, através de inflamação ou infecção. Nestes casos, é freqüente a presença de *Pseudomonas aeruginosa*. Em casos de otites externas de repetição sem fator traumático identificável, deve-se investigar diabetes e doenças imunodepressoras.

Otite Externa Micótica

As otites externas fúngicas são, geralmente, causadas pelo *Aspergillus*. Podem ocorrer em qualquer paciente, mas são mais freqüentes em pessoas que fizeram uso prolongado de antibióticos e corticóides tópicos, diabéticos, e imunodeprimidos. Provoca dor intensa e prurido. Na otoscopia observa-se a presença de material amarelado, esbranquiçado ou enegrecido.

O tratamento consiste na remoção da vegetação ou massa fúngica, através da aspiração, e aplicação de antifúngicos tópicos, geralmente três gotas a cada oito horas, por até 21 dias. O uso de antibióticos é indicado se houver infecção bacteriana secundária.

O paciente deve ser reavaliado com freqüência, principalmente se for diabético ou imunodeprimido. É importante orientá-lo a não molhar e não manipular a orelha no período do tratamento. Em casos de otites unilaterais, deve-se lembrar que a limpeza das mãos é fundamental, pois elas podem servir de veículo para a instalação do processo no lado contralateral.

Otite Externa Maligna

É um tipo particular de otite externa, produzida por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com alguma forma de imunodepressão. A doença foi inicialmente descrita em pacientes diabéticos descompensados, mas atualmente é também observada em portadores do vírus HIV.

Trata-se de uma doença grave, que invade toda a orelha externa e pode estender-se ao ouvido médio e interno, assim como à parótida, mastóide, osso temporal e região cervical. Excepcionalmente, provoca a osteomielite do osso temporal, podendo, neste caso, atingir a base do crânio e causar paralisia do IX, XI e XII pares e, até mesmo, meningite. A paralisia facial é um mau prognóstico.

A tomografia computadorizada é útil para determinar a extensão da doença. O tratamento consiste na utilização de drogas antipseudomonas sistêmicas. Nos casos mais graves, recomenda-se internação hospitalar e tratamento endovenoso e, se necessário, desbridamento cirúrgico da área afetada.

Otite Média

Epidemiologia

A otite média é a infecção da orelha média, tuba auditiva e células da mastóide. Em geral, seu aparecimento é

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

súbito e precedido por infecção viral das vias aéreas superiores. Dentre as infecções destas vias, é a mais diagnosticada nos EUA e a mais prevalente no mundo inteiro. Até os dois anos de idade, aproximadamente 75 das crianças têm um episódio de otite média aguda, 50 têm dois, e 25% têm no mínimo três episódios.

A otite média aguda é considerada uma doença de etiologia multifatorial e, na maioria dos casos, concomitantes. É mais freqüente em meninos, com pico de incidência aos dois anos de idade.

Entre os principais fatores predisponentes incluem-se a imaturidade do sistema imunológico, principalmente na produção de Ig2; diferenças anatomofisiológicas da tuba auditiva da criança em relação a do adulto, mais curta, horizontalizada e de maior calibre; e erros na posição de amamentação (na posição horizontal, o leite e as secreções rinofaríngeas tendem a refluir para o orifício da tuba auditiva). Fatores ambientais como a freqüentação precoce de creches, encurtamento do período de aleitamento materno, hábito de chupar dedo ou chupeta, tabagismo passivo e alergia também devem ser considerados nos quadros recorrentes.

Algumas condições clínicas, como fissura palatina, fissura submucosa, paralisia cerebral, síndrome de Down, tendência a vômitos e regurgitação, rinossinusites, desvio do septo nasal, hipertrofia de tonsila faríngea peritubária e doenças mucociliares, devem ser sempre lembradas no momento do diagnóstico, pois acarretam disfunção da tuba auditiva, predispondo a recorrências.

As imunodeficiências primárias ou secundárias devem ser cogitadas em crianças com otites recorrentes ou que não apresentam uma evolução satisfatória com o tratamento adequado (a otite média aguda, OMA, é a infecção bacteriana de vias aéreas superiores mais freqüente nas crianças soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana – HIV).

Quadro Clínico

Embora o diagnóstico de OMA baseie-se no conjunto de sintomas e sinais clínicos (otalgia, febre, irritabilidade, choro e inapetência), as características da membrana timpânica observadas a otoscopia são os sinais diagnósticos mais importantes.

Os principais pontos que devem ser verificados a otoscopia são: abaulamento, perda da transparência e alteração na cor. Entre eles, o abaulamento é o sinal mais importante. Em relação à alteração na cor da membrana timpânica, deve-se ter em mente que não é só a hiperemia que faz o diagnóstico de OMA, mas sim a mudança de cor, podendo ser para o branco ou para o amarelo.

Bacteriologia

A OMA pode ser causada por vírus ou bactérias. Os vírus mais freqüentemente associados a OMA são: vírus sincicial respiratório, adenovírus e influenza A e B. As principais bactérias responsabilizadas pela OMA são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Tratamento

O tratamento da OMA de origem viral consiste em medidas sintomáticas de ordem geral. Os sinais e sintomas locais e sistêmicos da OMA podem ser aliviados imediatamente com uso de analgésicos, antipiréticos e antieméticos comuns.

Quando há suspeita de etiologia bacteriana, é indicado o uso de antibióticos.

Apesar de estudos demonstrarem cerca de 80% de cura espontânea em crianças com otite média aguda num período de sete a 14 dias (95% de cura quando tratadas com antibiótico), a terapia antimicrobiana é indicada visando à melhora mais rápida dos sintomas, à prevenção das recorrências e principalmente das complicações, como a mastoidite aguda.

Até 1998, havia 16 agentes antimicrobianos aprovados pela FDA para o tratamento da otite média aguda (Tabela 54.3). Nas crianças alérgicas, a penicilina, os macrolídeos e o sulfametoprim podem ser uma opção.

Na falha terapêutica num período de 48 a 72 horas, bem como em pacientes com antecedentes de otite média aguda recorrente, são recomendados antibióticos de maior espectro, como amoxicilina associada ao ácido clavulânico ou as cefalosporinas de 2ª e 3ª geração, como cefaclor, cefprozil, cefuroxime, cefpodoxime ou ceftria-xona intramuscular.

A miringotomia deve ser associada ao tratamento antimicrobiano nos casos em que a otite média aguda for refratária ao tratamento clínico adequado, principalmente em crianças menores de 12 meses com otalgia severa e toxemiadas; na otite média aguda com comprometimento da mastóide (mastoidite aguda); na vigência de uma complicação do sistema nervoso central (abscesso cerebral, meningite, trombose do seio venoso); quando ocorre comprometimento do VII nervo craniano com paralisia facial periférica; e em pacientes imunodeprimidos que não respondem satisfatoriamente ao tratamento instituído, como medida diagnóstica (realização de cultura e antibiograma da secreção) e terapêutica.

FARINGOAMIGDALITE

Epidemiologia

A faringoamigdalite é uma das condições mais freqüentes nos consultórios médicos Pouco comum em crianças com menos de um ano, sua incidência aumenta progressivamente depois dos dois anos de idade. A maioria das faringoamigdalites são de origem viral (75%), sendo os adenovírus os principais causadores. O vírus da influenza A e B, o vírus da parainfluenza 1, 2 e 3, o vírus Epstein Barr, o enterovírus e o herpes simples também podem estar entre os agentes etiológicos.

Apesar do *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* β-hemolítico do grupo A) ser o microrganismo mais freqüente nas faringoamigdalites bacterianas, cerca de 30% em nosso meio, o *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium difteriae*, *Bordetella pertussis* e os bacteróides podem fazer parte da colonização local.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 54.3
Agentes Antimicrobianos Aprovados para Terapia da Otite Média Aguda pelo FDA até 1998 (KLEIN, J.O.)

Antimicrobiano	*Nº de Doses/Duração do Tratamento em Dias*
Amoxicilina	2-3/10
Amoxicilina + ácido clavulânico	2-3/10
Sulfatrimetoprim	2/10
Eritromicina	3-4/10
Azitromicina	1/5
Claritromicina	2/10
Cefixime	1/10
Ceftibuten	1/10
Cefdinir	1/10
Ceftriaxone	1/1
Loracarbef	2/10
Cefprozil	2/10
Cefpodoxime	2/10
Cefuroximeaxetil	2/10
Cefaclor	2-3/10
Cefalexina	4/10

Quadro Clínico

O quadro clínico das faringoamigdalites caracteriza-se por odinofagia, febre alta, calafrios, comprometimento do estado geral, astenia, mialgia, cefaléia e artralgia, podendo haver otalgia reflexa e aumento dos linfonodos cervicais.

A diferenciação entre um quadro viral e bacteriano, baseada na apresentação clínica, é muito difícil. Entre as formas clínicas mais freqüentes incluem-se:

Eritematosas

As amigdalites eritematosas caracterizam-se por hiperemia difusa e aspecto congesto de toda a mucosa faríngea, principalmente das amígdalas palatinas, podendo ou não apresentar exsudato esbranquiçado, sendo geralmente, neste caso, de etiologia viral (*influenzae*, adenovírus, *parainfluenzae*). A duração é de três a sete dias e evolui sem complicações na maioria dos casos.

No entanto, não é possível distinguir clinicamente o exsudato viral do bacteriano. Doenças exantemáticas podem cursar com este quadro de faringoamigdalite aguda. O sarampo, cujo agente etiológico é o paramixovírus, além da hiperemia, apresenta um fino pontilhado branco-amarelado de 1 a 2 mm de diâmetro na mucosa jugal (manchas de Koplik), antecedendo o aparecimento do exantema. Na escarlatina, causada pelo *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A, o quadro amigdaliano pode variar de uma forma eritematosa a uma úlcero-necrótica; a língua com o aspecto em "framboesa" auxilia no diagnóstico e, geralmente, aparece 24 horas antes do exantema escarlatiniforme.

Eritemato-pultáceas

As amigdalites agudas eritemato-pultáceas, apresentam um exsudato esbranquiçado ou purulento, localizado nas criptas e na superfície das tonsilas palatinas.

Os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados são *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*. A amigdalite estreptocócica é a infecção bacteriana mais comum na criança de três a 12 anos.

A mononucleose, causada pelo vírus Epstein-Barr, pode manifestar-se como uma forma eritematosa ou eritemato-pultácea, às vezes também com estomatite e enantema no palato, acompanhado de adenomegalia cervical bilateral e hepatoesplenomegalia; é possível que as tonsilas palatinas estejam extremamente aumentadas de tamanho, podendo ocorrer obstrução importante das vias aéreas superiores, com necessidade de traqueostomia seu diagnóstico é feito baseando-se no quadro clínico não responsivo à antibioticoterapia e pela sorologia para o vírus Epstein-Barr (IgM e IgG).

Pseudomembranosas

As amigdalites agudas pseudomembranosas caracterizam-se pela formação de placas mais ou menos aderentes às amígdalas, que freqüentemente invadem o palato mole e úvula.

O principal diagnóstico diferencial é a difteria. Geralmente, é causada pelo *Streptococcus pyogenes*. A difteria (causada pelo *Corynebacterium diphteriae*, rara nos dias de hoje devido a alta cobertura vacinal) tem início insidioso com mal-estar geral, inapetência, astenia e febre, com formação de pseudomembranas brancas brilhantes que recobrem inteiramente as tonsilas palatinas, atingindo também os pilares, palato mole e úvula, aderidas à mucosa e sangrante quando se tenta removê-las, acompanhada de linfadenite cervical (aparência de pescoço taurino). A produção de endotoxinas pelo bacilo pode acarretar miocardite, insuficiência renal aguda, paralisia dos membros inferiores, palato mole e/ou dos músculos respiratórios.

Ulcerosas

As amigdalites agudas ulcerosas subdividem-se de acordo com a profundidade da úlcera em superficial (secundária à erupções vesiculosas) ou profunda (necrose do tecido).

Superficial: a angina herpética (causada pelo vírus *Herpes hominis* tipo I) e a herpangina (vírus coxsackie A) são semelhantes, podendo surgir inicialmente do mesmo modo que na forma eritematosa (início abrupto e aspecto congesto de toda a mucosa faríngea), acometendo crianças na faixa etária de um a cinco anos. A primo-infecção herpética é a virose mais comum que atinge a boca, ocorrendo formação de vesículas dolorosas que se rompem dando lugar a ulcerações superficiais semelhantes a aftas, na gengiva e na mucosa labial e oral, língua e orofaringe (também pode acometer epiderme e região perinasal evoluindo ou não para a forma recidivante). Sua duração é de sete a dez dias e o tratamento é sintomático. Na herpangina, as vesículas se rompem e deixam ulcerações, principalmente no palato mole, úvula e pilares amigdalianos. Quando

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

é causada pelo vírus coxsackie 16 ("doença mão-pé-boca"), lesões pápulo-vesiculosas em mãos e pés podem aparecer associadas às lesões orais e faringoamigdalianas.

Profunda: destacam-se as anginas de Plaut-Vicent, e os quadros associados a hematopatias (neutropenias, leucemias agudas, síndromes imunoproliferativas e agranulocitose), além da tuberculose e sífilis. Angina de Plaut-Vincent é causada pela associação fuso espiralar de bacilos saprófitas da cavidade oral. Tem início após lesão da mucosa ou mau estado dentário e apresenta-se com febre baixa, intensa odinofagia, halitose fétida importante e amigdalite úlcero-necrótica com adenopatia ipsilateral à lesão.

Faringoamigdalites de Repetição

Podem ser causadas por bactérias, vírus ou fungos. É definida por Bluestone como a ocorrência de cinco a sete infecções em um ano ou quatro infecções por ano em dois anos consecutivos.

Estudos com culturas realizados tanto na superfície quanto no córion amigdaliano mostram colonização polimicrobiana de aeróbios e anaeróbios em proporções semelhantes, sendo que ocorre a prevalência de microrganimos produtores de β-lactamase.

A sua patogenia é baseada em várias hipóteses: presença de microrganismos produtores de β-lactamase, impedindo a ação das penicilinas sobre as bactérias que normalmente seriam sensíveis; combinação de aeróbios e anaeróbios que apresentam aumento da virulência; imunodepressão local das amígdalas, secundária a estimulação antigênica bacteriana constante; edema do córion amigdaliano em indivíduos atópicos, o que pode aumentar a susceptibilidade às infecções.

A avaliação laboratorial é útil no intuito de descartar deficiências imunológicas, carenciais e leucoses, constando basicamente de hemograma completo, dosagem de ferro e zinco séricos, dosagem de IgG, IgM e IgA séricos, subclasses de IgG e IgA salivar. A cultura de orofaringe não é indicada rotineiramente. Pode ser útil nos casos de amigdalites que não evoluem satisfatoriamente com o tratamento clínico, nas faringoamigdalites ulceradas, ou em pacientes imunocomprometidos, nas secreções de abcessos faringoamigdalianos e quando há interesse na pesquisa de portadores de *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* para vigilância de meningite. Os testes de detecção rápida do *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A, com alta sensibilidade e especificidade, devem ser utilizados sempre que possível, e as recomendações internacionais estimulam a realização de cultura nos casos negativos.

Tratamento

O tratamento clínico das faringoamigdalites agudas, nos quadros virais, é realizado de acordo com a sintomatologia. De acordo com a intensidade do quadro, utiliza-se associação de analgésicos, antipiréticos, hidratação, anestésicos tópicos (antes da alimentação) e gargarejos com anti-sépticos.

Na suspeita de infecção bacteriana, o tratamento é empírico, com antibiótico, e deve ser direcionado para o principal patógeno que é o *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A. Estudos mostram que vários antibióticos podem ser utilizados com índices de sucesso semelhantes. A penicilina benzatina intramuscular em dose única ainda pode ser considerada uma boa opção de tratamento. A amoxicilina e a amoxicilina associada ao ácido clavulânico, tomadas durante dez dias, têm-se mostrado ser tão eficazes quanto as cefalosporinas de segunda geração utilizadas por cinco dias. No entanto, estas últimas têm apresentado um índice de erradicação do SbGA ligeiramente superior. Em pacientes alérgicos a penicilinas, outras opções seriam os macrolídeos.

Nas faringoamigdalites de repetição, o tratamento tem como objetivo atingir principalmente as bactérias produtoras de β-lactamase e, por esta razão, nas fases de agudização, dá-se preferência a cefalosporinas de 2ª geração, a associação amoxicilina-ácido clavulânico por dez dias ou, eventualmente, a cefalosporinas de 3ª geração. Além disso, é importante afastar os fatores predisponentes como comunicantes, creches e instituições fechadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bluestone CD. Current Concepts in Otolaryngology. Otitis Media in children: to treat or not treat. N Engl J Med 1982; 306: 1399-1404.
2. Brook I. Bacteriologic Features of Chronic Sinusitis in Children. JAMA 1982; 246:967-69.
3. Cohen R. The Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media and Sinusitis in Children. Diag Microbiol Infect Dis 1997; (27):35-39.
4. Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 1999; 65 (3):3-30.
5. Consenso sobre Otites Médias – Rev Bras Otorrinol 1998; 65(1) Sup 8: 1-27.
6. Dowel SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis Media- Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. Pediatrics. 1998; 101(suppl):165-170.
7. Figueiredo CR, Weckx LLM, Pignatari SSN. Otite Média Rev Bras Med 1997; (54):37-42.
8. Gooch WM. In: Antibacterial Management of Acute and Chronic Sinusitis. Managed Care Interface 1999; pp 92-94
9. Hirata C, Teixeira MS, Weckx LLM. Amigdalites Agudas e Crônicas. Rev Bras Med 1996; 53: 9-19.
10. Karma PH. Otoscopic Diagnosis of Middle Ear Effusion in Acute and Non-acute Otitis Media. The Values of Different Otoscopic Findings. Int J Pediatr Otorhinolar 1989; 17:37-49.
11. Kielmovitch IH, Keleti G, Bluestone CD, Wald ER, Gonzales C. "Microbiology of Obstructive Tonsillar Hypertrophy and Recurrent Tonsillitis". Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg 1989; 115:721-724.
12. Lusk RP, Stankiewicz JA. Pediatric rhinosinusitis. In: Anon JB (ed). Report of Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; (Suppl.): S53-S57.
13. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA. Acute Sinusitis: Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. Pediatrics 1998; 101 (suppl 1): 174-177
14. Otten FWA, Aarem AV, Grote, JJ. Long-term Follow-up of Chronic Maxillary Sinusitis in Children. Int J Ped Otorhinolaryngol 1991; 22:81-81.
15. Parsons DS. Chronic Sinusitis: a Medical or Surgical Disease? Otolaryngol Clin North Am 1996;29:1-9.
16. Pichichero, M.E. Sorethroat After Sorethroat After Sorethroat. Are You Asking the Critical Questions? Postgrad Med 1997; 101 (1):205-18.

17. Pichichero ME, Cohen R. Shortened Course of Antibiotic Therapy for Acute Otitis Media, Sinusitis and Tonsillopharyngitis. Pediatr Infec Dis J 1997; 16:680-95.
18. Pignatari SNP. “Rinossinusologia na Infância”. In: Stamm, A (ed.). Rinologia 2000, Editora Revinter, RJ 2000; pp.79-80.
19. Pignatari SSN, Stamm A. “Microendoscopic Sinus Surgery in Children”. In: Stamm A, Draf W. (eds). Microendoscopic surgery of the paranasal sinuses and the skull base. Springer-Verlag – Heildelberg 2000; pp 357-70.
20. Pignatari SSN, Weckx LLM. “Rinossinusite na criança”. Atualização Terapêutica – Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento, 20ª Ed, SP 2000; pp.1196-7.
21. Rosenfeld, R.M, Vertrees J.E, Carr J. Clinical Efficacy of Antimicrobial Drugs for Acute Otitis Media: Meta-analysis of 5400 Children from Thirty Three Randomized Trials. J Pediatr 1994; 124:355-367.
22. Wald ER. Microbiology of Acute and Chronic Sinusitis in Children and Adults. Am J Med Sci 1998; 316:13-20
23. Weckx LLM, Weckx LY. Como Diagnosticar e Tratar Amigdalites. Rev Bras Med 1988; 45:27-32.
24. Zinreich SJ. Rhinosinusitis: Radiologic Diagnosis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117:S27-S34.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Manifestações Bucais das Doenças Infecciosas

55

Leandro Botelho Hanna
Alexandre Fraige
Luiz Carlos Arias Araújo
Marcelo Marcucci
Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro
Sérgio Funari

INTRODUÇÃO

O presente capítulo tem como finalidade citar as lesões orais das doenças infecciosas que mais freqüentemente possam surgir na boca e com as quais o cirurgião-dentista pode entrar em contato (Fig. 55.2). Diversas afecções afetam a cavidade oral, entre elas, as doenças infecciosas sistêmicas e as restritas à boca. Estão sinteticamente descritas neste capítulo as infecções sistêmicas com maior freqüência em cavidade oral e as infecções odontogênicas com suas possíveis complicações.

CÁRIE E PULPITE

Definição

A cárie é uma doença infecciosa de transmissão vertical e horizontal, decorrente de um desequilíbrio ecológico em um dado sítio dental, que afeta os tecidos mineralizados dos dentes (Fig. 55.1). Cárie e pulpite estão aqui resumidamente descritas pois uma é conseqüencia da outra.

Os principais agentes etiológicos da cárie são o *Streptococcus mutans, Actinomyces viscous, Actinomyces naeslundi* e *Lactobacillus sp*. É uma doença com três variáveis: hospedeiro susceptível, dieta cariogênica e bactéria cariogênica presente. Para que uma bactéria tenha tal propriedade, não basta produzir substratos ácidos, deve também ter aderência à superfície dental, elaborar o polissacarídeo extracelular e ser acidófila. O hospedeiro também contribui para a instalação da doença, através de uma dieta exagerada na quantidade de carboidratos, principalmente sacarose, ou quando tem saliva com "capacidade tampão" limitada e em quantidade inadequada, associado a uma higiene deficiente.

Características Clínicas

A adesão das bactérias ao dente dá-se pela diferença de potencial elétrico e, a adesão entre elas é feita pelas adesinas presentes em suas fímbrias, formando, assim, o biofilme. Os dentes estão sempre em um processo dinâmico de desmineralização e remineralização, dependente do pH do biofilme nos diversos períodos do dia. Um espessa-mento do biofilme isola este ecossistema, impedindo a ação do sistema tampão da saliva, tornando o pH baixo e favorecendo as bactérias acidogênicas e a desmineralização das estruturas calcificadas. As lesões iniciais apresentam-se como manchas esbranquiçadas em esmalte, que quando secas com jato de ar têm aspecto de giz.

Quando atinge a dentina, a lesão de cárie invade os túbulos dentinários em direção pulpar e também se expande lateralmente, através da junção amelo-dentinária, subcavando o esmalte. A lesão toma um aspecto cônico, com o vértice dirigido para a junção amelo-dentinária e a base para a polpa.

Os odontoblastos situam-se na periferia da polpa e possuem prolongamentos que avançam nos túbulos denti-nários (processo de Tomes) junto com terminações nervosas livres. Subjacentemente, existe uma massa de tecido conjuntivo altamente vascularizada protegida e sediada no interior da cavidade do dente exercendo funções de formação, nutrição, defesa e sensorial. A evolução da cárie pela dentina causa um estímulo irritativo na polpa, promovendo uma resposta que, dependendo da intensidade do estímulo, varia de deposição de dentina (chamada dentina reacional) até modificações de natureza inflamatória, causando a pulpite, que culmina com necrose pulpar, e criando um meio propício para a proliferação bacteriana.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

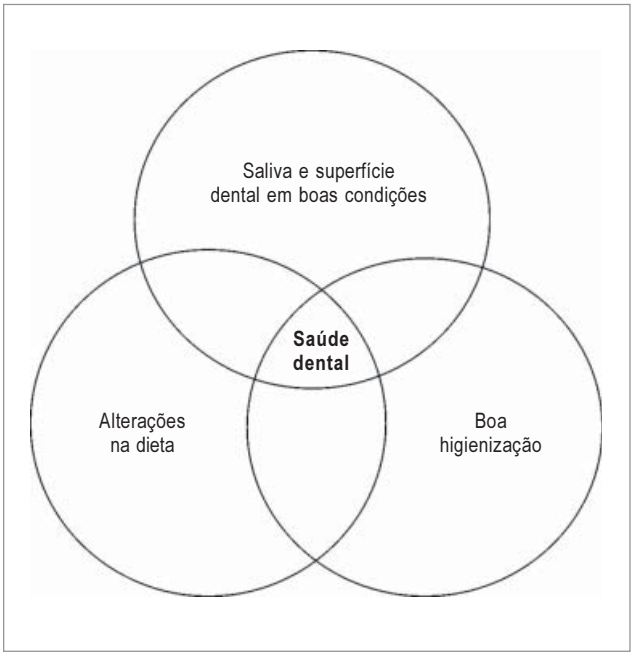


Fig. 55.1 – *Condições para o estado de saúde.*

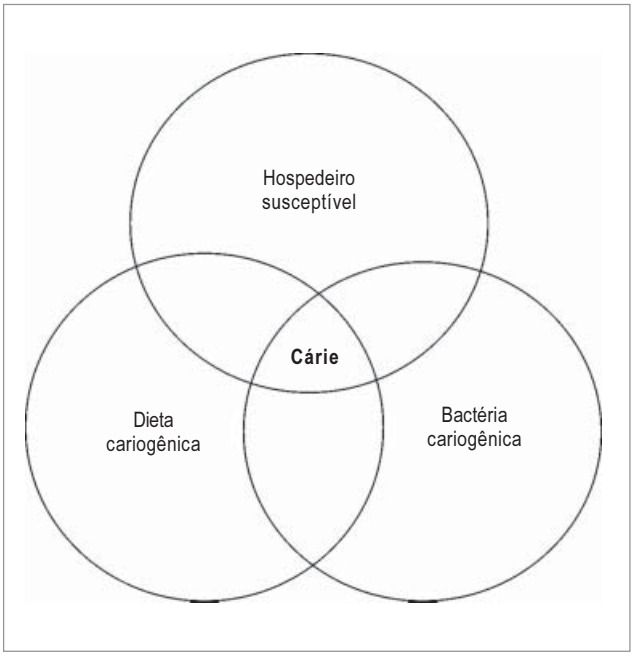


Fig. 55.2 – *Fatores de cárie.*

A cárie aguda segue um curso clínico de desenvolvimento rápido, resultando em comprometimento mais precoce da polpa, sendo o tipo de cárie mais comum em pacientes jovens, uma vez que os canalículos dentinários possuem maior diâmetro, tornando a dentina mais permeável aos ácidos cariosos e apresentando sintomatologia dolorosa. Apresenta-se como uma cavidade de onde se remove material pastoso ou em lascas, de coloração acastanhada e odor fétido.

A cárie crônica pode ser indolor, apresentando evolução lenta que permite a formação de uma dentina de menor permeabilidade, devido à esclerose dos canalículos dentinários pela reação dos odontoblastos, que secretarão matriz orgânica e inorgânica, no intuito de proteger a polpa. É uma cavidade com coloração castanho-escura tendendo ao marrom, com material mais firme devido à secreção de matriz calcificada pelos odontoblastos.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito clinicamente, ao se constatar manchas brancas em esmalte, que se mostram opacas depois de jateadas com ar, e ao observar as cavitações. Radiograficamente, as lesões podem ser identificadas; porém, para que haja radiolucidez, deve haver perda suficiente de substância mineral.

Tratamento

O essencial é realizar a prevenção que consiste em higiene bucal com escovas (convencional, interdental e bitufo), fios e fitas dentais, aplicação profissional de flúor quando necessário e, caso não haja água fluoretada disponível, ingestão de flúor com orientação profissional (Fig. 55.2).

Deve-se remover a cárie com instrumentos cortantes manuais ou rotatórios e, posteriormente, utilizar no elemento restaurações diretas (amálgama de prata, resina composta ou cimentos com finalidade restauradora) e indiretas (peças protéticas metálicas, cerâmicas ou resinosas), com o objetivo de restabelecer as funções mastigatórias, estéticas e de fonação. Caso haja grande destruição, a ponto de impossibilitar o tratamento, deve-se proceder a exodontia (extração do elemento).

INFECÇÕES ENDODÔNTICAS

Definição

As infecções em canais radiculares podem ter origem periodontal (lesões do endopério), hematogênica, traumática e, principalmente, em contaminação pulpar por agentes etiológicos de cárie. O canal radicular propicia a contaminação bacteriana, uma vez que é rico em nutrientes, possui temperatura corpórea, difícil acesso mecânico e um ambiente no qual a oxigenação é baixa, proporcionando um ambiente de anaerobiose.

As infecções endodônticas têm seus pricipais agentes nos gêneros *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Campylobacter*, dando atenção a *P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *P. intermedia*, *E. lentum*, *E. ventriosum*, *P. acnes*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces viscosus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo, a maioria, anaeróbios estritos ou facultativos. Nos casos de contaminação por trauma e conseqüente exposição pulpar, estabelece-se uma necrose pulpar rápida, porque a carga de microrganismos que entra em contato com a polpa, já debilitada pelo traumatismo e sem capacidade de resposta, é extremamente grande.

Características Clínicas

A principal queixa do paciente é, indiscutivelmente, a odontalgia, sendo esta localizada ou irradiada, espontânea,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

podendo ser provocada no ato da mastigação. É comum o paciente relatar o "crescimento do dente", que é a extrusão do elemento no alvéolo pelo processo inflamatório no periápice do dente (pericementite apical).

Diagnóstico

Os testes de vitalidade pulpar – térmico (aplicação de frio e de calor), elétrico e de percussão horizontal e vertical – permitem avaliar o grau de inflamação da polpa ou se já se estabeleceu necrose.

Tratamento

Consiste em realizar a pulpectomia, caso a polpa esteja inflamada, ou a penetração desinfetante, nos casos de necrose. Seguindo-se o curso do tratamento, deve-se desbastar as paredes dos canais radiculares com limas endodônticas manuais ou rotatórias, utilizando-se de vasta irrigação e aspiração de detergentes e hipoclorito de sódio a 0,5%, para desempenharem as funções antimi-crobiana, lubrificante, de remoção de debris celulares, bacterianos e das próprias raspas de dentina contaminada (magma dentinário). Após a desinfecção, os canais devem ser muito bem obturados e vedados até o periápice com materiais que minimizem a proliferação bacteriana, para que não haja nichos de recolonização.

GRANULOMA PERIAPICAL

Definição

É uma massa de tecido de granulação, em processo inflamatório crônico, localizada no periápice dental, também conhecida por periodontite apical. Tem origem endodôntica e não é uma lesão estática, podendo evoluir para a formação do cisto inflamatório periodontal apical, cuja patogenia deriva de estímulo inflamatório crônico, portanto proliferativo, nos restos epiteliais de Malassez, sendo estes derivados da bainha de Hertwig, responsável pela formação das raízes dentais.

Características Clínicas e Diagnóstico

Exceto em casos de agudização, quando podem apresentar sintomatologia dolorosa, os granulomas periapicais são indolores, não provocando mobilidade dental ou drenagem purulenta e, normalmente, são descobertos em exames radiográficos de rotina, onde se percebe o rompimento da lâmina dura do osso, na região do periápice, podendo ser circunscrita ou difusa, e de tamanho variado (Figs. 55.3 e 55.4).

Tratamento

Porque os granulomas periapicais têm origem endodôntica, deve-se realizar o tratamento endodôntico do dente em questão, ou o retratamento, caso os canais já tenham sido tratados. Em alguns casos a lesão regride, caso contrário, faz-se necessária a cirurgia complementar com excisão da lesão, apicectomia da raiz e cobertura antibiótica com amoxicilina, clindamicina ou azitromicina, podendo ou não serem feitas associações com metronidazol. A peça cirúrgica deve ser enviada a um patologista bucal, em solução de formol a 10%, para exame histopatológico.

OSTEOMIELITES DE ORIGEM DENTÁRIA

Definição

As osteomielites de origem dentária derivam de processos agudos e crônicos nos espaços medulares e corticais dos ossos, originando-se de um foco infeccioso, geralmente bacteriano, ou de fraturas.

Características Clínicas e Radiográficas

Osteomielites Agudas

Pacientes com osteomielites agudas apresentam sinais típicos de processos agudos (febre, linfoadenopatia, algia intensa e edema da área afetada), comumente durando menos de um mês.

Radiograficamente, a osteomielite aguda pode ser notada como uma radiolucência maldefinida, um "esfumaçamento" da imagem, por vezes apresentando, no centro da área radiolúcida, a imagem de um seqüestro ósseo.

Ocasionalmente, pode haver drenagem e expulsão de fragmentos de osso necrótico e parestesia do lábio inferior, quando em mandíbula.

Osteomielites Crônicas

A osteomielite crônica é a evolução de uma osteomielite aguda na qual o seqüestro permaneceu no local depois de debelada a infecção, evoluindo para a cronificação. Os principais sinais clínicos são dor, aumento de volume, drenagem purulenta, formação e expulsão de seqüestros ósseos, mobilidade dentária, perda de dentes e fraturas patológicas.

Radiograficamente, observa-se uma radiolucência mal definida que contém, com freqüência, uma massa acentuadamente radiopaca. É possível encontrar uma linha radiodensa contornando a área radiolúcida, oriunda da osteogênese reacional do osso.

Tratamento

Nas osteomielites agudas, o tratamento é a curetagem cirúrgica complementada com antibioticoterapia. Em se tratando de osteomielites crônicas, as doses e os períodos de cobertura antibiótica devem ser aumentados. Penicilina, clindamicina, cefalexina ou azitromicina são os antibióticos mais comuns, podendo-se fazer associações com metronidazol.

Um consenso entre cirurgião-dentista e médico é sempre necessário, ao se tratar pacientes imunodeprimidos, hepatopatas, ou nefropatas, para que a solução seja a mais benéfica possível para o doente.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

GENGIVITE

Definição

É a inflamação do tecido gengival causada pelo aumento de bactérias Gram-negativas anaeróbias estritas e facultativas, com conseqüente diminuição das Gram-positivas aeróbias e da microbiota normal do indivíduo, devido ao acúmulo de biofilme na superfície cervical do dente. Portanto, toda gengivite e periodontite advém de higiene bucal deficiente, que torna a presença do biofilme, com os patógenos, um fator determinante para o surgimento de tais doenças. Os principais microrganismos associados são *Actinomyces sp.*, *Streptococcus sp.*, no biofilme extra-sulcular, e *Fusobacteruim nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Treponema sp.*, no biofilme intra-sulcular.

Ocorre um aumento das papilas interdentais e do sulco gengival, devido ao edema inflamatório, exsudação excessiva do fluido gengival (que é semelhante ao plasma), facilitando a colonização do sítio por um número maior de bactérias, criando um ambiente de anairobiose, sem o rompimento do epitélio juncional. Mulheres grávidas ou usuárias de contraceptivos são mais susceptíveis, devido às alterações hormonais ligadas a essas condições, uma vez que a menadiona e a progesterona aumentam a turgidez das células do sulco gengival. O uso de bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e ciclosporina, entre outros medicamentos, pode provocar hiperplasia gengival em pacientes com higienização deficiente.

Características Clínicas

Devido ao edema, a gengiva perde o aspecto de "casca de laranja", torna-se eritematosa, exacerbando a exsudação de fluido gengival e sangrando espontaneamente e à sondagem ou com jateamento de ar comprimido (Fig. 55.5). O paciente queixa-se de halitose e dor quando oclui os maxilares.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, com necessidade de sondagem periodontal para que o cirurgião-dentista possa verificar a profundidade do sulco gengival e a integridade da união do dente com a gengiva. Radiograficamente, pode-se notar um início da perda de lâmina dura do osso alveolar mais próximo ao colo dental.

Tratamento

O tratamento consiste em adequada remoção mecânica do biofilme e cálculos salivares (tártaro). Inicialmente, é feito pelo profissional. Depois, o paciente utiliza-se de escovas, fio ou fita dental, promovendo, assim, um ambiente mais oxigenado, para que a condição de saúde seja restabelecida.

No caso de hiperplasia gengival medicamentosa, deve-se entrar em contato com o médico para aventar a possibilidade de substituição da medicação. O paciente deve ser instruído a fazer uma boa higienização pelos mesmos motivos citados e o tratamento é a gengivectomia com possível recidiva. O uso de colutórios deve ser feito apenas com indicação profissional, para que não haja seleção de patógenos resistentes.

GENGIVITE ÚLCERO-NECROSANTE AGUDA (GUNA)

Definição

A gengivite úlcero-necrosante aguda (GUNA) é uma dramática, mas felizmente rara, infecção bucal, associada à imunodeficiência. De evolução rápida, altamente destrutiva e debilitante, tem potencial importante no tocante a infecções bucais, podendo levar a uma piora acentuada no prognóstico da doença de base e, simultaneamente, indicar a instalação da imunodepressão.

Na microbiota geralmente associada a esses processos, incluem-se espécies de *Treponemas*, *Selenomonas*, Fusobactérias e *Prevotella* intermédia. Como fatores predisponentes, excetuando infecções por HIV, estão a má higiene bucal, passagem por situação estressante não usual, qualidade de sono inadequada e doença de base que venha a acarretar em imunodeficiência, desde a moderada à severa.

Características Clínicas e Diagnóstico

O diagnóstico de GUNA é feito baseando-se em achados clínicos característicos, como dor e sangramento gengival, odor fétido característico de processos necróticos e ulcerações. As observações clínicas mostram que, na maioria das vezes, a doença apresenta-se como uma perda significativa de inserção do periodonto, caracterizada pela necrose das papilas interdentais (inversão das papilas), sem a presença de bolsas profundas.

Pelas características clínicas, o diagnóstico diferencial em relação a patologias como estomatites aftosas, eritema multiforme, gengivite descamativa, mononucleose infecciosa, leucemia aguda, agranulocitose, sífilis secundária e estomatites alérgicas pode ser feito. Entretanto, a patologia que mais se assemelha clinicamente à GUNA é a gengivoestomatite herpética primária.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com a severidade da infecção, ambiente de trabalho do paciente e avaliação clínica. Resume-se à raspagem e alisamento, com instruções de higiene oral. Pode-se lançar mão do uso de colutórios e terapia antibiótica, com freqüente associação ao metronidazol.

PERIODONTITE

Definição

As periodontites são infecções crônicas do cemento, ligamento periodontal, osso alveolar, mucosa alveolar e gengiva – tecidos de suporte do dente. Todavia, a periodontite é sempre conseqüência de uma gengivite, ocorrendo invasão tecidual, secreção de enzimas bacterianas,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

toxinas, e de fatores de evasão à defesa do hospedeiro que fazem o prognóstico piorar, tornando-se sempre reservado.

Em bolsas ativas, encontram-se anaeróbios estritos, Gram-negativos e espiroquetas, sendo os principais *P. gingivalis*, *A. actinomicetencomitans*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *P. micros*, *W. recta*, *F. nucleatum*, *T. denticola*, *S. noxia*, *Eubaterium sp.* e *E. corrodens*. Há um aumento do infiltrado inflamatório e da exsudação do fluido gengival em relação à gengivite e começa a ocorrer destruição óssea e ligamentar. Fato importante é o rompimento e a migração apical do epitélio juncional, que une o dente e a gengiva, permitindo o contato das bactérias com as proteínas sangüíneas, vitamina K, e hormônios presentes no interstício, que servirão de substrato para o metabolismo proteolítico dos patógenos. O tabagismo e fatores sistêmicos influem no prognóstico da doença, entre eles diabetes, discrasias sangüíneas, AIDS e imunodepressão de transplantados.

Características Clínicas

A doença apresenta-se em formas que terão seus principais aspectos resumidamente descritos. Em algumas variantes, existe presença de biofilme em grande quantidade (não específico), porém em outras formas, a espessura do biofilme é menor e mais específico, sendo assim possuidor de cepas mais virulentas.

A periodontite do adulto é um processo lento. Acomete indivíduos saudáveis, acima dos 40 anos, predominantemente homens, com higiene dental deficiente. Apresenta grande quantidade de biofilme, cálculo supragengival, de origem salivar, e subgengival, de origem hematogênica, lenta perda de inserção dos dentes e mobilidade, tendo bolsas com profundidade de sondagem superior a cinco milímetros e com exsudação inflamatória (Fig. 55.6). Também pode estar associada a doenças sistêmicas, como diabetes descompensado, imunodepressão induzida por medicamentos ou AIDS.

A periodontite de incidência precoce afeta pacientes na segunda e terceira década de vida, com disfunção imunológica, tendo um biofilme mais específico, com progressão e destruição rápidas. Normalmente, os dentes afetados em primeiro lugar são os primeiros molares e os incisivos centrais.

Diagnóstico

Clinicamente, nota-se a presença de biofilme bacteriano, retrações gengivais, mobilidade, supuração, sangramento à sondagem, bolsas periodontais com profundidade maior que cinco milímetros e envolvimento de furcas. Os sintomas referidos são dor, desconforto e halitose.

Radiograficamente, nota-se perda da lâmina dura da crista alveolar, padrão vertical de reabsorção óssea e espessamento do espaço periodontal. Caso uma bolsa sinuosa e estreita seja obliterada, ocorre agudização do processo, o que caracteriza o abscesso periodontal.

Tratamento

O tratamento consiste em orientações de higiene oral, raspagem, alisamento e polimento coronário-radicular, regularização de quaisquer restaurações, protéticas ou diretas em excesso, para impedir o acúmulo de alimentos e biofilme no sulco gengival, contenções provisórias, uso de placas miorrelaxantes e ajustes oclusais, visando à melhor fisiologia de mastigação, eliminando, assim, contatos excessivos ou prematuros.

O uso de colutórios eficazes, como a clorexidina a 0,12%, no mínimo 30 minutos após a escovação, e de fio/fita dental, auxilia o controle do biofilme, quando feito pela manhã e antes do sono.

A antibioticoterapia é, na maioria dos casos, associada ao metronidazol, durante as sessões de raspagem, caso hajam recidivas freqüentes ou a doença esteja associada a problemas sistêmicos. Os antibióticos usados são a amoxicilina (dez dias, 1,5 g/dia no máximo), ciprofloxacina (1,0 g/dia, por no máximo sete dias) ou clindamicina (600 mg/dia, por no máximo sete dias) A utilização de água oxigenada a 3% como colutório cria um ambiente rico em oxigênio nas infecções agudas, porém atrasa a reparação, causando ulcerações e danos teciduais. O triclosan em dentifrícios impede o crescimento de colônias e a adesão bacteriana, mas, em contrapartida, tem baixa substantividade no meio bucal.

PERICORONARITE

Definição

A pericoronarite é uma infeccção dos tecidos que recobrem dentes parcialmente irrompidos, em que há a formação de uma pseudobolsa entre a superfície do dente e a gengiva que o recobre. Seus principais agentes etiológicos são bactérias Gram-negativas dos gêneros *Fusobacterium*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, cepas de *Veillonella sp.* e *Peptostreptococcus micros*, sendo estes pertencentes à microflora bucal.

O processo decorre da situação anatômica, uma vez que o acesso para higienização é quase impossível, e, em concomitância com o acúmulo de alimentos e biofilme, gera um ambiente pouco oxigenado, favorecendo a colonização por estes agentes anaeróbios facultativos e estritos.

Características Clínicas

A maior parte das pericoronarites ocorre na região dos terceiros molares inferiores, muitas vezes pela erupção parcial do elemento, devido à sua mesio-angulação, ou pela falta de espaço no arco. A maioria dos casos ocorre na terceira década de vida, pois este é o período de erupção dos terceiros molares. Freqüentemente, observa-se linfoadenopatia submandibular e cervical, drenagem purulenta, a região torna-se eritematosa e edemasiada, sendo as principais queixas do paciente dor, mau gosto, halitose, trismo mandibular e, possivelmente, febre.

Tratamento

O tratamento é feito em duas fases. Na primeira fase, deve-se drenar a pseudobolsa, limpá-la através de cure-

tagem, fazendo irrigação abundante com água oxigenada 10 volumes e aspiração. Na segunda fase, faz-se uso de antibioticoterapia com amoxicilina e metronidazol ou clindamicina por dez dias e, neste intervalo de tempo, procede-se a exodontia do elemento associado.

INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS

DEFINIÇÃO

Os processos sépticos odontogênicos apresentam duas origens principais. A primeira, e mais comum, é decorrente da necrose da polpa dental, e a segunda é oriunda dos tecidos periodontais.

O envolvimento do tecido pulpar se inicia pela resposta inflamatória desencadeada pelas lesões de cárie. A congestão vascular e o edema intrapulpar, acompanhados da ausência de vascularização colateral, contribuem para que a contaminação da polpa pelos microrganismos da cárie evolua para uma necrose séptica, tornando a polpa dental um ótimo meio para a proliferação bacteriana.

A infecção pulpar instalada difunde-se para os tecidos periapicais, levando contaminação para o osso esponjoso. Esta contaminação propaga-se pelos espaços medulares até atingir o osso cortical, que será rompido, e o processo penetrará pelos tecidos moles bucais e faciais.

A severidade do quadro infeccioso odontogênico leva em consideração a virulência do microrganismo envolvido, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a anatomia da área atingida. A resultante destes fatores determinará a evolução clínica do processo. Na grande maioria das vezes, as infecções têm uma evolução benigna, porém, em alguns casos, pode levar a complicações loco-regionais e sistêmicas graves (Fig. 55.7).

A microbiota das infecções odontogênicas é de natureza mista, envolvendo microrganismos aeróbios e anaeróbios, ambos Gram-positivos e/ou Gram-negativos. As espécies aeróbicas mais encontradas são os *Streptococcus sp* e o *Staphylococcus sp*, enquanto que dentre as anaeróbicas temos os *Peptococcus sp*, *Peptostreptococcus sp*, *Bacteroides sp* e *Fusobacterium sp*. Juntas, estas bactérias estão envolvidas em 90% dos processos infecciosos. Os aeróbios geralmente predominam nas fases iniciais do processo, e à medida que a concentração de oxigênio é reduzida, as bactérias anaeróbias têm uma participação mais ativa.

Os antibióticos do grupo das penicilinas constituem a primeira opção no tratamento das infecções leves ou moderadas. Nos casos mais severos, em que há predominância de anaeróbios, a associação com metronidazol é recomendada. A terapêutica com antibióticos deve estar sempre acompanhada de manobras de drenagem cirúrgica, seja via dental, alveolar ou, o que é mais freqüente, por meio de incisões sobre a área selecionada, seguidas de divulsão romba e interposição de dreno para manter a via de drenagem.

As vias de propagação das infecções bucais estão relacionadas com os seguintes fatores: o número e o comprimento das raízes dentais, a arquitetura do tecido ósseo alveolar e a disposição das inserções musculares na maxila e na mandíbula.

CELULITE

Denominamos celulite a fase em que o processo infeccioso rompe a cortical óssea e dissemina-se para tecidos cutâneos e mucosos. Difere basicamente de um abscesso por não apresentar coleção purulenta localizada. Geralmente estão envolvidos microrganismos produtores de fibrinolisinas e hialuronidases, que propiciam sua rápida propagação.

Clinicamente, a celulite apresenta-se como uma tumefação dolorosa de início rápido, sem limites precisos, tendo a pele ou a mucosa aspecto hiperemiado e distendido (Fig. 55.8). A consistência do tecido é mole nas fases iniciais, até tornar-se firme e endurecido, nas fases mais adi-

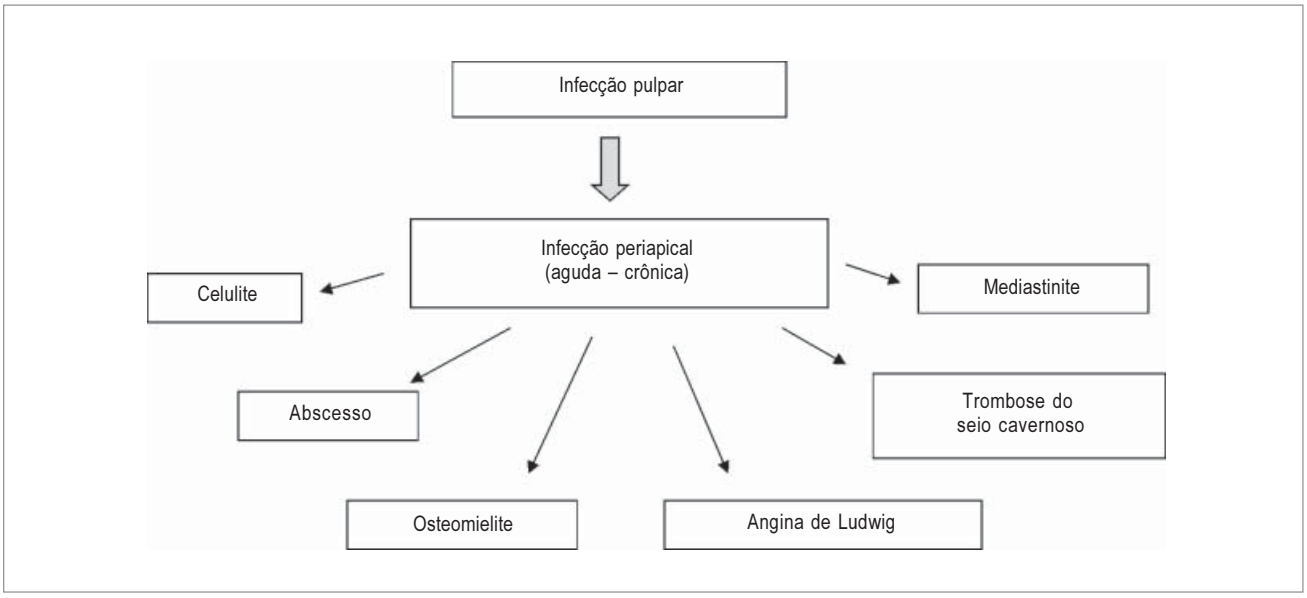


Fig. 55.7 – *Quadro infeccioso odontogênico.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

antadas: quanto mais endurecido, maior a gravidade do processo. O paciente pode apresentar trismo (limitação da abertura bucal por comprometimento inflamatório dos músculos da mastigação) e acometimento inflamatório dos linfonodos regionais, além de sinais de envolvimento sistêmico, como febre e aumento das freqüências respiratória e do pulso.

Abscesso Dento-alveolar

É a resultante de um processo infeccioso em que há acúmulo de exsudato purulento em uma cavidade neoformada. A evolução natural do abscesso é a sua exteriorização por uma fístula (Fig. 55.9).

A maioria das infecções odontogênicas de origem pulpar evolui para abscessos que se desenvolvem entre a mucosa e o osso alveolar do vestíbulo bucal, tanto na maxila quanto na mandíbula. A inclinação medial de alguns dentes, por exemplo, os incisivos laterais superiores e a raiz palatina dos molares superiores favorecem o acúmulo da secreção purulenta na mucosa do palato (Fig. 55.10A).

Clinicamente, os abscessos dento-alveolares produzem um aumento de volume submucoso ou na face, com limites bem definidos. A pele ou mucosa que o recobre fica túrgida e hiperemiada. Na palpação, a flutuação é sinal característico da presença de pus (Figs. 55.9, 55.10A e 55.10B).

Nas situações em que as inserções musculares são baixas, o processo infeccioso se propaga para alguns espaços musculares existentes na face, e não para o vestíbulo da boca. Na maxila, são em número de três: o espaço canino, relacionado com infecções dos caninos superiores, o espaço bucal, relacionados aos pré-molares superiores, molares superiores e inferiores, e o espaço infratemporal, relacionado aos terceiros molares superiores. Na mandíbula, temos os espaços submentoniano, submandibulares e sublinguais, que são envolvidos em infecções dos dentes inferiores.

Quando estes espaços são atingidos, a sintomatologia é mais intensa e os sinais de envolvimento loco-regional e sistêmico podem ser observados.

Complicações das Infecções Odontogênicas

À medida que a infecção se propaga pelos espaços musculares, a associação da incompetência imunológica do paciente com a virulência de algumas cepas bacterianas favorece o surgimento das complicações. Embora raras, estas complicações, quando não tratadas precocemente, podem levar ao óbito. Suporte hospitalar e participação multiprofissional são essenciais para o êxito do tratamento.

A angina de Ludwig é uma celulite tóxica e aguda caracterizada pelo acometimento simultâneo dos espaços submandibulares, sublinguais e submentoniano, provocando intenso edema do soalho da boca, elevação da língua contra o palato e queixa constante de disfagia e dispnéia. A região supra-hióidea apresenta-se hiperemiada e endurecida. Este processo têm rápida disseminação para os espaços faciais, se não tratado precocemente com antibioticoterapia e drenagem, apesar de conter secreção purulenta escassa.

Os espaços anatômicos profundos, como o masseterino, o ptérigo-mandibular e o temporal, podem ser secundariamente envolvidos, e o comprometimento, por contigüidade, dos espaços faciais faríngeo-lateral, retrofaríngeo e pré-vertebral cria uma via de rápida disseminação cervical.

A propagação pelos espaços retrofaríngeo e pré-vertebral assume extrema gravidade por conduzir o processo infeccioso para o mediastino superior e inferior, respectivamente, caracterizando a mediastinite. Este quadro demanda medidas clínicas e cirúrgicas agressivas, como a antibioticoterapia maciça e drenagem do tórax. Apesar disto, a mediastinite de origem odontogênica apresenta índice de mortalidade em torno de 30%.

Mais raras que as complicações cervicais, as craniais são decorrentes da propagação superior de infecções odontogênicas na maxila. Dentre elas, a trombose do seio cavernoso merece destaque pela sua gravidade. Trata-se da disseminação do processo infeccioso por via hematogênica, pelas veias angular ou oftálmicas ou, mais profundamente, pelo plexo venoso pterigóide. Outras complicações, como a celulite orbitária, a meningite e o abscesso cerebral também são citadas, requerendo propedêutica específica e tratamento especializado.

SÍFILIS

Definição

É uma infecção crônica causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, de transmissão sexual, vertical (mãe para o feto) ou até acidental, durante o manuseio de instrumentos que tenham entrado em contato com lesões em fase contagiosa.

Características Clínicas em Boca

As lesões em boca podem surgir, mas não são obrigatórias, em todas as fases da doença. Menos de 2% dos cancros aparecem em região extragenital, sendo na boca sua maior incidência. Os sítios mais comuns são lábios, língua, palato, gengiva e amígdalas.

A lesão oral, na fase primária, aparece como uma ulceração indolor e pode-se notar linfoadenopatia homolateral e, às vezes, contralateral. Caso não haja tratamento, o cancro desaparece num período de três a oito semanas.

A evolução das lesões da fase secundária acontece, em média, entre quatro e dez semanas. Portanto, as lesões da fase secundária podem aparecer em conjunto com as da primária. Os sinais desta fase são linfoadenopatia indolor, perda de peso e febre. O paciente se queixa de mal-estar, algia encefálica e dor músculo-esqueletal.

Nesta fase, manifesta-se o *rash* cutâneo, que, na cavidade oral, figura como máculas, pápulas, ulcerações e placas solitárias ou múltiplas (Figs. 55.11 a 55.14). As ulcerações são circunscritas por um halo hiperêmico e recobertas por um exsudato serofibrinoso, enquanto as máculas e pápulas assumem caráter eritematoso ou acinzentado. Em pacientes imunocomprometidos, a sífilis secundária pode exibir uma forma exacerbada, conhecida

como “lues maligna”. Nesta condição, as lesões orais atingem 30% dos pacientes infectados.

Sífilis latente é a denominação da terceira fase da doença, na qual o indivíduo fica livre de sintomas e lesões. Este período pode durar de um a 30 anos. Neste estágio, surgem complicações cardiovasculares e neurológicas que podem levar o doente ao óbito. As lesões em boca (gomas sifilíticas) acabam por afetar o palato e a língua. Freqüentemente, quando o palato é envolvido pela ulceração, ocorre perfuração, estabelecendo assim comunicação buco-nasal (Fig. 55.15). A língua passa a exibir lobulações tendo-se uma “glossite intersticial” e ocorre ainda atrofia difusa das papilas linguais, sendo esta condição chamada de “glossite luética” (Fig. 55.16).

Diagnóstico

Para se ter um diagnóstico preciso, são necessários exames complementares, como as reações sorológicas para sífilis (VDRL, RPR, FTA). Para tal, é preciso que a doença já esteja instalada. Felizmente, na atualidade, podemos lançar mão de testes específicos (FTA-ABS e TPHA), que têm maior acuidade, podendo-se detectar precisamente o agente causador em poucos dias de evolução.

Sífilis Congênita

Esta doença, é contraída pelo feto, após o 4º mês de gestação em uma mulher com sífilis. Após algumas semanas de vida, a criança apresenta hepatoesplenomegalia, lesões ósseas e cutâneo-mucosas. Em uma forma mais tardia, apresenta problemas também em sistema nervoso, gomas, inflamações ósseas e a Tríade de Hutchinson – calcada na surdez, ceratite intersticial ocular e os dentes de Hutchinson, “molares em amora” e “incisivos em barril”. Também figuram anomalias crânio-faciais, como bossas frontais proeminentes, maxila de tamanho reduzido, profundidade excessiva da abóboda palatina e nariz em sela.

Tratamento

O antibiótico de escolha é a penicilina, sendo que a posologia deve adequar-se ao estado geral de saúde do paciente e o envolvimento neurológico. Pacientes portadores de AIDS podem não responder adequadamente à penicilina, necessitando de outras medicações.

No caso de sífilis congênita, o tratamento é semelhante, mas vale ressaltar a necessidade de exames pré-natais, poupando o feto de tais manifestações.

TUBERCULOSE

Definição

A tuberculose é uma infecção granulomatosa, causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, transmitida por secreções tais como perdigotos, escarro e gotículas lançadas ao ar, resultado do contato direto pessoa a pessoa. Também pode ser causada, menos comumente, pelo *Mycobacterium bovis*, encontrado em leite bovino contaminado destinado à alimentação. A infecção primária ocorre em pessoas que nunca foram expostas, quase sempre envolvendo os pulmões. Cinco a 10% dos indivíduos com lesão primária, estando imunologicamente deprimidos, desenvolvem a doença por reativação dos focos primários. Em pacientes portadores de AIDS, mais de 50% apresentam focos infecciosos extrapulmonares, sendo a cabeça e o pescoço regiões comumunte afetadas; podemos citar também lesões em cavidade nasal, nasofaringe, boca, esôfago e glândula parótida.

Características Clínicas e Radiográficas

As lesões de tuberculose oral podem ter origem secundária e primária, sendo esta última mais rara, e o doente apresenta infartamento ganglionar da cadeia cervical. Em radiografia panorâmica, pode-se encontrar imagens de massas radiopacas correspondentes às calcificações em linfonodos.

As lesões primárias são ulcerações, dolorosas ou não, que podem envolver língua, lábios, mucosa jugal, palato mole, úvula, mucosa alveolar e gengival. Acredita-se que uma solução de continuidade no epitélio destas regiões seria a porta de entrada para o patógeno.

As lesões secundárias estão freqüentemente na língua, palato e lábio, sendo de origem hematogênica ou de contato da estrutura com escarro contaminado de lesões pulmonares ativas. Mais freqüentemente, são ulcerações crônicas dolorosas ou indolores, e, menos freqüentemente, áreas nodulares, granulomatosas ou, raramente, placas leucoplásicas (Fig. 55.17).

Diagnóstico

Deve-se afastar as hipóteses de lesões neoplásicas (carcinomas epidermóide, *in situ* e verrucoso) e cancerizáveis (leucoplasia e eritroplasia). O diagnóstico pode ser feito, classicamente, pelas reações de Mantoux e PPD intradérmico. É feito também pela coloração de Ziehl-Nielsen no escarro do paciente ou em biópsias de tecido envolvido, para que, através dessas, possa-se evidenciar o bacilo álcool-ácido resistente e fazer o diagnóstico exato.

Tratamento

O tratamento é feito através de um conjunto de medicamentos, e o médico deve avaliar a capacidade de resposta imune do paciente, para que o sucesso da terapêutica seja eficaz. O ideal é que o doente também seja acompanhado por assistente social e psicólogo, pois é sabido que o índice de abandono de tratamento é razoavelmente alto, devido a sua longa duração.

DOENÇA DE HANSEN

Definição

Causada pelo *Mycobacterium leprae*, a hanseníase é uma infecção crônica com manifestações cutâneas e neurológicas que vem diminuindo sua incidência nos países ricos e que possuem políticas satisfatórias em saúde. No entanto, continua sendo um problema de saúde pública nos países

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

em desenvolvimento, onde se relatam mais de 60% dos trabalhos publicados na literatura internacional, devido à alta incidência desta moléstia.

A forma de transmissão é pouco elucidada, embora a grande quantidade de bactérias desta espécie encontradas em secreções nasais sugira que o sítio inicial da infecção sejam as mucosas nasal, oral e faríngea. Apresenta duas formas clínicas extremas, lepromatosa e tuberculóide, e, em cada indivíduo, a doença irá se estabelecer sem uma dessas formas, ou ainda em formas intermediárias que mesclem as características das duas (*borderline* lepromatosa, *mid-borderline*, ou *borderline* tuberculóide). O que determina isto é resposta imunológica do hospedeiro, de acordo com a quantidade de linfócitos CD4 e CD8 nas lesões, pelas concomitantes diferenças na produção de citocinas e outras funções imunológicas.

O termo *facies leprosa*, apresenta uma tríade de lesões estruturais esqueléticas que são: atrofia da espinha nasal anterior, atrofia e recessão do processo alveolar anterior da maxila e mudanças na estrutura óssea interna do nariz. Este termo foi designado com base em estudos antropológicos em crânios sepultados nas imediações de um hospital para portadores da doença de Hansen, na cidade de Naevestad, Dinamarca, que funcionou de 1250 até 1550.

Características Clínicas

Costumeiramente, a doença de Hansen é classificada em paucibacilar e multibacilar, com vistas à terapêutica a ser estabelecida. A categoria paucibacilar apresenta um pequeno número de lesões, bem circunscritas e hipopigmentadas. O envolvimento neurológico da região das lesões resulta em anestesia e, nesta categoria, não apresenta lesões orais. A categoria multibacilar apresenta máculas e pápulas hipopigmentadas na pele, podendo distorcer a aparência facial, resultanto na *facies leonina*, perda da sensibilidade táctil suave, dolorosa e térmica. O envolvimento nasal resulta em epistaxe, perda do olfato e perda de tecido ósseo do assoalho, ponte e septo nasais e no colapso da estrutura, o que o torna sinal patognomônico da doença.

Lesões orais não são raras na categoria multibacilar, afetando, mais comumente, as regiões resfriadas pela passagem do ar – palato duro e o mole (Fig. 55.18), mucosa labial superior e inferior, língua e lábios. Normalmente são nódulos e ulcerações de desenvolvimento lento, podendo ocorrer parestesia e paralisia do nervo trigêmio. O envolvimento ósseo da pré-maxila causa mobilidade e perda dos dentes ântero-superiores e, em crianças, afeta o desenvolvimento da dentição permanente, resultando em hipoplasia de esmalte e raízes encurtadas. A infecção em tecido pulpar leva à reabsorção interna de dentina, necrose da polpa e descoloração da coroa pelo dano vascular decorrente da infecção.

Diagnóstico

Trata-se de um diagnóstico clínico, suportado pela localização de organismos álcool-ácido resistentes em esfregaços das lesões. Quando o paciente está em tratamento, as lesões em boca tendem a desaparecer e torna-se difícil a identificação do *M. leprae*, porém, se no material de uma biópsia for feita a reação de polimerase em cadeia (PCR), comprova-se sua presença.

Tratamento

A variante paulibacilar é tratada por seis meses com rifampicina e dapsona. Pacientes com a forma multibacilar recebem, durante 24 meses, rifampicina, dapsona e clofazimina. O tratamento deve ser conduzido por médico, que avaliará a condição imune e escolherá a medicação pertinente para cada caso.

Se faz necessário, durante o processo de cura, o acompanhamento do paciente por psicólogo e assistente social devido à natureza deformante e mutiladora da doença. Logo após a cura, é preciso fazer a reconstrução das estruturas perdidas, para que o indivíduo se reintegre à sociedade e não seja marginalizado pelo seu estigma.

ACTINOMICOSE

Definição

A priori, o termo actinomicose sugere erroneamente uma infecção fúngica. No entanto, é sabido que é uma infecção bacteriana, causada por bactérias filamentosas, Gram-positivas e anaeróbias, pertencentes à microbiota normal do indivíduo. As estruturas sabidamente colonizadas, em pacientes sadios, são as criptas amigdalianas, o biofilme dentário, cálculo salivar dentário (tártaro), dentina cariada, sulco gengival e bolsas periodontais. Os principais patógenos ligados a essa infecção são o *Actinomyces israeli* e o *Actinomyces viscosus*, embora possam estar associados, com muito menor freqüência, o *A. naeslundi*, *A. odontolyticus*, *A. bovis*, *A. meyeri*, sempre em sinergia com estreptococos e estafilococos.

Características Clínicas

A actinomicose, inicialmente, passa por uma fase aguda muito rápida, progredindo para a cronificação e fibrose. Mais de 50% dos casos apresentam-se na forma cérvico-facial, podendo haver variantes como na região abdominal e pélvica, trato respiratório, pele e trato genitourinário (associado ao uso de métodos contraceptivos intra-uterinos). Clinicamente, as lesões se apresentam como nódulos endurecidos que, eventualmente, se abscedam e formam uma fístula (Fig. 55.19). Associada à drenagem purulenta desta infecção, temos grânulos amarelados chamados “grânulos de enxofre”, que nada mais são do que colônias bacterianas.

A porta de entrada na região cérvico-facial geralmente advém de um trauma, uma bolsa periodontal, um canal radicular infectado ou uma exodontia. O envolvimento mais comum se dá em região de ângulo de mandíbula, porém pode afetar as regiões submandibular, sublingual e jugal, sendo raro o envolvimento ósseo (osteomielite actinomicótica).

Tratamento

O tratamento consiste em drenagem das áreas abcedadas e doses aumentadas de antibióticos por tempo prolongado, para que a biodisponibilidade da medicação nas

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

áreas de fibrose seja suficiente. Tem sido documentada resistência bacteriana à penicilina. Para indivíduos alérgicos a este ativo, pode-se utilizar a tetraciclina. Pacientes imuno-competentes costumam responder ao tratamento em cinco ou seis semanas. Casos mais graves podem requerer até um ano de tratamento. Cultura e antibiograma devem ser feitos nos casos de resistência aos antibióticos.

SINUSITE MIMETIZANDO ODONTALGIA

Definição

Os seios paranasais têm como função o aquecimento e a umidificação do ar levado aos pulmões. São eles os frontais, esfenoidais, maxilares e etmoidais, sendo revestidos, em condições normais, por um epitélio colunar, pseudo-estratificado, ciliado. Os seios abordados nesta leitura serão os maxilares, pois estão intimamente relacionados com os dentes do arco superior e com o trajeto dos nervos alveolares posterior e médio.

Características Clínicas e Radiográficas

É comum, em consultórios dentários, o paciente referir odontalgia difusa no arco superior, com ausência de sinais evidentes de algum problema dentário, seja ele de origem periodontal ou endodôntica. Uma sinusite pode mimetizar odontalgia, porque o edema da mucosa sinusal, ocasionalmente, pode comprimir os nervos supracitados, ou porque uma algia sinusal difusa pode causar a dor referida no paciente. Nestes casos, após feito um exame clínico acurado, descartando-se qualquer possível problema odontológico, através de uma radiografia panorâmica ou de uma póstero-anterior de seio maxilar (Waters), pode-se notar o velamento da imagem dos seios.

A sinusite pode, ainda, advir de processos infecciosos periapicais ou, quando de uma exodontia de dente superior, aconteça uma comunicação buco-sinusal, fistulada ou não, ou ainda quando há a penetração de uma raiz dentária ou de algum outro corpo estranho na luz do seio maxilar. Radiograficamente, pode-se observar em radiografias periapicais corpos estranhos em seio maxilar, o que não é possível em casos de comunicação buco-sinusal.

Tratamento

O tratamento das sinusites é feito, quando necessário, com antibióticos, ou com complementação cirúrgica, no caso de haver um corpo estranho ou uma fístula epitelizada.

CANDIDOSE

Definição

É uma infecção fúngica causada, principalmente, pela *Candida albicans*, podendo ter associadas outras espécies do gênero *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondi*. Antigamente era conhecida por monilíase, devido à antiga nomenclatura do fungo (*Monilia albicans*).

O principal patógeno possui dimorfismo, sua forma de levedura inócua e sua forma de hifa têm a propriedade de invasão tecidual. Sendo parte da microflora (30 a 50%) da boca, a infecção ocorre quando existe um desequilibrio entre a quantidade de fungos e a resposta imunológica do hospedeiro. A relação imunodepressão-pacientes saudáveis pode apresentar causas variadas, como, por exemplo, o uso de antibióticos de amplo espectro por período prolongado ou a diminuição da imunocompetência em doenças sistêmicas como AIDS, câncer e diabetes. As formas clínicas são variáveis, sendo elas a pseudomembranosa, a eritematosa e a crônica hiperplásica.

Características Clínicas

A forma pseudomembranosa (Fig. 55.20) é a mais comum. Apresenta-se com placas brancas, compostas por hifas, bolores, debris e restos epiteliais removíveis à raspagem com uma gaze seca ou com espátula, sem manifestar sintomatologia, ou manifestando-a de forma leve, e, por vezes, o paciente relata sensação de queimação.

A forma eritematosa, ou atrófica, tem origem no uso prolongado de antibióticos, gerando lesões eritematosas. Freqüentemente, o paciente apresenta depapilação no dorso posterior da língua, caracterizando a glossite mediana rômbica, podendo apresentar, ainda, na junção palato duro-mole, uma "lesão em espelho", na qual há o contato da língua com o palato. Esta forma de candidose, encaixada a estomatite protética, na qual apenas a área em que a prótese, total ou parcial removível, entra em contato com a mucosa palatina que se apresenta eritematosa. A queilite angular (Fig. 55.21), apresenta-se nas comissuras labiais, devido à perda de dimensão vertical no terço inferior da face, fazendo com que se forme uma prega, onde haverá um ambiente úmido e propício para a proliferação do fungo em associação com *Staphylococcus aureus*. A queixa principal do paciente é a sensação de queimadura por bebida quente.

A forma crônica hiperplásica é uma leucoplasia por cândida tida como uma condição controversa. Freqüentemente, apresenta áreas finas mescladas de vermelho e branco (leucoplasia mosqueada).

Diagnóstico

A cândida pode ser vista microscopicamente em exames de citologia exfoliativa e biópsia. O método de PAS (Fig. 55.22), que marca carboidratos, permite a visualização das hifas e pseudo-hifas. O padrão histológico varia de acordo com a forma clínica e pode apresentar-se pelo aumento na espessura da camada córnea, alongamento da interdigitação epitelial, infiltrado inflamatório crônico no tecido conjuntivo adjacente ao epitélio, microabscessos no interior do epitélio e hifas de cândida, geralmente na superfície.

Tratamento

O tratamento é feito com antifúngicos à base de nistatina, agentes imadazólicos, tais como o clorimazol e o cetoconazol, agentes triazólicos, como o fluconazol e itraconazol e, em casos severos, anfotericina B.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

PARACOCCIDIOIDOMICOSE (BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA)

Definição

Tendo como agente etiológico o *Paracoccidioides brasiliensis*, um fungo dimórfico que apresenta uma fase de hifa e outra de bolor, a paracoccidioidomicose, foi descrita por Adolfo Lutz, em 1908. Esta micose profunda é de comum ocorrência na América Central e América do Sul – principalmente no Brasil, nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. As áreas de maior incidência são tipicamente úmidas, com alta pluviosidade, solo rico em conteúdo proteico e de pH baixo. Existe relação importante no que diz respeito à ocupação profissional do doente, uma vez que o índice de contágio em trabalhadores rurais é alto. A contaminação ocorre quando o fungo penetra pelo aparelho respiratório, infectando os pulmões, e se dissemina por via linfática e hematogênica para outros sítios. Lesões orais são relativamente comuns, em sua maioria secundárias, e, muitas vezes, o paciente procura o profissional depois que nota seu surgimento.

Características Clínicas

A doença se manifesta como ulcerações moriformes, com superfície granulosa, esbranquiçadas e com pontos hemorrágicos em mucosa alveolar, lábio, língua, gengiva, palato duro e mole e mucosa jugal (Figs. 55.23 e 55.24).

A maioria dos casos afeta pacientes de meia-idade, com maior ocorrência em homens (em média 25:1). Acredita-se que a presença do hormônio feminino (beta-estradiol) seja responsável por esta discrepância, uma vez que inibe a transformação do patógeno do estado de hifa para a forma espo-rulada. Esta teoria é baseada na equivalência de anticorpos, nos dois gêneros, contra a forma esporulada do fungo.

Diagnóstico

O diagnóstico de lesão oral por *P. brasiliensis* é feito mediante biópsia. A citologia esfoliativa (exame de Papanicolaou) é um método de fácil execução e mais rápido, uma vez que seu resultado retorna do laboratório em menos tempo, agilizando, assim, a conduta do profissional. Também é interessante lançar mão deste método quando não há oportunidade cirúrgica para a biópsia. Embora a citologia tenha vantagens, nem sempre ela é precisa, e existe a possibilidade de resultado falso-negativo ou falso-positivo.

Em ambas as situações, faz-se necessária radiografia de tórax com finalidade de encontrar áreas radiopacas ou com aspecto de vidro despolido.

Fazem diagnóstico diferencial com a paracoccidioidomicose lesões orais de tuberculose e de carcinoma epidermóide.

Tratamento

O tratamento é feito com itraconazol, cetoconazol ou, em casos mais graves, com anfotericina B, usada em último caso devido à sua toxicidade.

HISTOPLASMOSE

Definição

A histoplasmose é causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico, presente no meio ambiente, mais encontrado no solo úmido e enriquecido com excrementos de pássaros e morcegos, que assume a forma de esporo à temperatura corpórea humana. Estes fatores explicam a endemicidade da histoplasmose em regiões de vales férteis. Esporos deste fungo suspensos no ar são inalados e, por fim, germinam nos pulmões.

Características Clínicas

A maioria das infecções por *H. capsulatum* não chega a produzir sintomas, ou produz sintomas mínimos, desestimulando o paciente a procurar tratamento.

A doença possui três formas principais que variam de acordo com a quantidade de esporos inalados e com a condição imune do indivíduo. A forma aguda, é uma infecção pulmonar autolimitante, que se desenvolve em 1% das pessoas que entram em contato com o agente. A forma crônica também ataca os pulmões e é ainda menos comum, produzindo sinais semelhantes aos da tuberculose (perda de peso, febre, dispnéia, dor torácica e fadiga). Na forma disseminada, o paciente apresenta febre, anorexia, cefaléia, mialgia e tosse seca. Nesta forma, o patógeno dissemina-se, infectando sítios extrapulmonares, tais como fígado, linfonodos, baço, glândulas adrenais, rins e sistema nervoso central. Esta apresentação da doença é comum em idosos, pessoas debilitadas por quaisquer motivos ou em pacientes imuno-comprometidos.

As lesões orais de histoplasmose ocorrem na forma disseminada da doença e as áreas mais comumente afetadas são língua, palato duro e mole e mucosa jugal.

As lesões apresentam-se como ulcerações únicas, podendo ser eritematosas ou esbranquiçadas, de superfície irregular, bordas elevadas e endurecidas à palpação, sintomatologia dolorosa variada e duração de semanas. A aparência das lesões orais de histoplasmose assemelha-se a lesões malignas (Fig. 55.25).

Tratamento

O tratamento é feito com anfotericina B, que possui como efeito adverso nefrotoxicidade, ou derivados imidazólicos apropriados.

HERPES SIMPLES

Definição

Esta doença tem como agentes etiológicos os vírus HSV-1 e HSV-2, sendo o segundo menos encontrado em lesões orais e mais comum em regiões genitais. Uma vez infectado, o indivíduo terá consigo o vírus alojado no gânglio trigeminal, podendo ou não haver reativação das lesões. Quando da manipulação de pacientes sem a proteção de luvas, a doença pode afetar, principalmente, o cirur-

gião-dentista e pessoal auxiliar, podendo envolver tecido subcutâneo digital e produzindo uma erupção vesicular eritematosa semelhante a uma infecção estafilocócica, sendo uma condição extremamente dolorosa.

Características Clínicas

As manifestações recorrentes são sintomáticas e desencadeadas por queda imunológica, períodos menstruais, estresse e exposição à radiação solar ultra-violeta. Começam com um prurido, ardor, edema, podendo ou não apresentar febre (fase prodrômica, um ou dois dias). Em seguida caminha para a formação de vesículas com grande quantidade de partículas virais. Quando as vesículas pustulam e se rompem, essas partículas são espalhadas, o que torna as fases de vesícula e de pústula (dois a quatro dias) altamente contagiosas. Após o rompimento, forma-se no local uma úlcera (um ou dois dias) que evoluirá para uma crosta (fase crostosa, cinco a oito dias), caminhando assim para a resolução da lesão (oito a dez dias).

A gengivoestomatite herpética primária, ou primo-infecção herpética, ocorre em crianças e adolescentes advindo do contato primário do indivíduo com o vírus e sua conseqüente infecção. O contágio dá-se pela saliva de pessoas portadoras do vírus, que manifestem ou não a doença, tendo como tempo de incubação de dois a 12 dias. No contato inicial com quaisquer vírus (HSV-1 ou HSV-2), 20% dos infectados desenvolvem os sinais e sintomas tendo úlceras por toda boca, mais comumente em gengiva marginal livre, gengiva inserida e mucosa oral, seguidas de formações vesiculares. Outros indícios são linfoadenopatia cervical e submandibular, faringite e ardor durante alimentação (Fig. 55.26).

Diagnóstico

O diagnóstico da forma primária ou da forma recorrente é clínico. Pode-se ainda isolar o vírus a partir da cultura tecidual oriunda de biópsias; este processo leva cinco dias e possui 70 a 80% de sensibilidade. Pode-se também fazer reação de polimerase em cadeia (PCR) e ensaio imunoenzimático específico (ELISA).

Tratamento

O tratamento das lesões orais é realizado com aplicação de creme contendo aciclovir, cinco vezes ao dia e é mais efetivo no período prodrômico. O uso de protetores labiais com FPS 30, no mínimo, tem demonstrado eficácia, uma vez que há proteção aos raios ultra-violeta. E o controle do fator estresse contribui para aumentar o espaçamento dos intervalos. Deve-se evitar exodontias durante o período de ativação das lesões, pois tal procedimento tem pós-operatório extremamente doloroso, mimetizando uma alveolite dentária seca.

VARICELLA ZOSTER (HERPES ZOSTER)

Definição

Tendo como agente causal o *Herpesvirus varicellae,* (VZV ou HHV-3) a doença é uma reativação do vírus, que fica alojado na raiz ganglionar dorsal dos nervos espinhais (principalmente na região torácica) e no gânglio trigeminal (em torno de 30% dos casos), após a primeira infecção (varicela, apresentando pequenas ulcerações em boca, linfoadenopatia cervical, febre, mal-estar, anorexia e irritação). A presença da doença pode ser um sinal de leucemia, linfoma, AIDS, doença de Hodgkin ou ainda uma neoplasia maligna não diag-nosticada.

A ocorrência de varicela zoster em crianças é baixa, sendo mais comum em adultos. Fatores como idade avançada, estresse, imunocomprometimento e até mudanças climáticas são tidos como responsáveis pela reativação do vírus.

Características Clínicas

O diagnóstico clínico da doença, quando afeta o nervo trigêmeo, é relativamente simples. Uma vez havendo lesões em região perioral, na mucosa bucal, ou ainda nos dois sítios, as lesões são unilaterais (Fig. 55.27), acompanhando o trajeto dos nervos e apresentam-se como vesículas que rompem e formam uma úlcera. O paciente queixa-se de algia intensa, difusa e intermitente, abrangendo a região correspondente ao nervo, começando, em média, dois dias antes da erupção cutânea e persistindo algum tempo após a remissão do quadro. Em crianças, o processo, por vezes, é indolor.

Muitas vezes, o cirurgião-dentista deve incluir o herpes-zoster no seu diagnóstico diferencial de pulpite, caso os dentes da região estejam sem sinais clínicos de problemas odontológicos. Em casos de envolvimento de mucosa esclerótica e região periorbitária, é mandatória uma opinião do médico oftalmologista.

Tratamento

Em indivíduos imunocompetentes, o tratamento é de suporte, e, em imunodeprimidos, pode-se usar drogas antivirais, sendo o aciclovir a mais utilizada.

PAROTIDITE EPIDÊMICA

Definição

É uma paramixovirose cada vez mais rara, devido ao uso da vacina MMR, que afeta, primeiramente, as gândulas salivares parótidas, podendo afetar também as submandibulares. Com um período de incubação de 14 a 21 dias, é transmitida por gotículas de saliva, urina ou secreções do trato respiratório, podendo afetar crianças e adolescentes.

Características Clínicas

Os sinais mais evidentes são o aumento das glândulas parótidas, possivelmente as submandibulares e sublinguais, dor e aumento desta em movimentos da mandíbula e quando se introduz na boca algum alimento ou bebida que estimule a salivação. O paciente apresenta sintomas como mal estar, xerostomia, anorexia, cefaléia e febre baixa, ou é possível que a infecção seja sub-clínica.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, podendo-se fazer sorologia de IgM-específica para parotidite epidêmica. Durante a fase aguda, e após 14 dias, pode-se solicitar titulação de IgG-específica também.

Tratamento

O tratamento é sintomático, acrescido de repouso, para evitar orquite nos indivíduos de gênero masculino, e de líquidos, para minimizar os efeitos da xerostomia, evitando alimentos secos.

SARAMPO

Definição

Transmitido pelo ar, através de gotículas e secreções do trato respiratório superior, é causado pelo morbilivírus, sendo outra paramixovirose com redução de incidência, devido à vacinação de crianças, MMR. Possui período de incubação de dez a 12 dias, e os indivíduos contaminados são transmissores entre dois dias anteriores ao aparecimento dos sintomas até cinco dias após o surgimento das lesões.

Características Clínicas

Os sintomas prodrômicos são mal-estar, secreção nasal, tosse, conjuntivite e febre envolvendo inicialmente a face. Pode haver complicações como bronquite, otite, diarréia e pneumonia. Como principal sinal intrabucal, temos, em mucosa jugal e labial (mais comuns) e também em palato mole (menos comum), áreas eritematosas com pontuações branco-azuladas, que correspondem a focos puntiformes de necrose epitelial, conhecidas classicamente como sinal de Koplik.

Diagnóstico

É feito com base nos sintomas relatados e nos sinais presentes. Pode-se confirmar o diagnóstico a partir do aumento de anticorpos no soro.

Tratamento

O tratamento é sintomático, a base de antipiréticos, devendo-se sedar a tosse e hidratar o doente.

DOENÇA DOS PÉS, MÃOS E BOCA

Definição

É causada pelo coxsackievírus, mais especificamente pelos subtipos A5, A10 e A16, e tem período de incubação de dois a sete dias, em média, e suas lesões orais estão quase sempre presentes. O paciente relata febre, anorexia, mal-estar e disfagia.

Características Clínicas

As lesões em boca desenvolvem-se sem os sintomas prodrômicos, precedendo as lesões cutâneas. Apresentam-se como vesículas que. Rapidamente, tornam-se ulcerações em quaisquer regiões da boca, porém, ocorrem com maior freqüência em mucosa jugal e labial e língua. A doença é autolimitante, caminhando para a cura.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, mas, para confirmar-se a suspeita, pode-se fazer sorologia de anticorpos para enteroviroses, que estará aumentada entre a fase aguda e a fase de convalescência.

Tratamento

Por ser doença autolimitante, faz-se tratamento de suporte com anestésicos tópicos nas lesões e antipiréticos.

PAPILOMA

Definição

É uma neoplasia benigna desencadeada pela adsorção do HPV (vírus do papiloma humano) no epitélio de revestimento da boca e sua incorporação no ADN da célula, iniciando um ciclo oncogênico e conseqüente lesão proliferativa verruciforme.

Características Clínicas

A lesão começa de forma puntiforme, crescendo com emissão de massa filiforme (em dedos-de-luva, couve-flor), geralmente pediculada, normalmente de coloração esbranquiçada, indolor (Fig. 55.28), podendo ou não contaminar outros sítios orais, dedos (pela manipulação das lesões) pele, vagina e pênis. Sem predileção de idade ou gênero, pode surgir em qualquer sítio bucal, sendo mais comum encontrá-la em língua, palato mole ou lábios.

Diagnóstico

É feito clinicamente e por biópsia da lesão.

Tratamento

É realizado com excisão cirúrgica, com pequena margem, dando importância principalmente ao pedículo, para evitar-se uma recidiva. A cauterização química, elétrica ou a criocirurgia também são realizadas, porém, tornam impossível o exame anatomopatológico.

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Definição

Tendo como agente etiológico principal o protozoário *Leishmania brasiliensis*, e secundariamente, outros agentes, como *L. panamensis*, *L. peruviana*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, trata-se de uma zoonose mucocutânea que faz do humano seu hospedeiro. O ciclo do protozoário compreende um vertebrado mamífero e espécies de flebótomos (*Diptera*, *Psycodidae*, *Phlebotominae*) dos gêneros *Lutzomia*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

e *Psychodopygus*. Possui dimorfismo, apresentando-se na forma amastigota, no interior dos macrófagos dos vertebrados e com morfologia arredondada, e promastigota, quando se desenvolvem no tubo digestivo de invertebrados, exclusivamente fêmeas, tendo morfologia fusiforme e portando flagelo.

Características Clínicas

Com uma morfologia variada, a lesão pode ser cutânea localizada, cutânea disseminada ou cutânea anérgica difusa. A presença de lesão em mucosa é, na maioria das vezes, secundária a lesão cutânea e nos concentraremos na forma mucosa.

Tendo maior prevalência em indivíduos do gênero masculino, na quarta ou quinta década de vida, a lesão inicia-se no septo nasal, podendo permanecer latente, ou perfurá-lo ou, ainda, disseminar-se na orofaringe, e, em casos mais graves, até a traquéia. Os sinais são deformidades da região, epistaxes, dor, hiperemia, drenagem de secreção e formação de crostas. O envolvimento da laringe resulta em rouquidão e disfagia e, na traquéia, pode desencadear dispnéa. A cavidade oral, pode ser atingida, e as lesões são ulcerações com vegetações laterais, envolvendo palato (Fig. 55.29). Raramente língua, gengiva e assoalho bucal são atingidos.

Diagnóstico

É feito por exames parasitológicos (cultura, exame anatomopatológico ou inoculação em animais experimentais, de preferência o *hamster*) e por exames imunológicos (imunorreação de Montenegro).

Tratamento

Utiliza-se antimoniais pentavalentes (antimoniato de N-metil glucamina) que podem gerar complicações cardíacas e renais, pentamidina, que pode gerar *diabetes mellitus* e anfotericina B.

LESÕES ORAIS DAS DOENÇAS INFECCIOSAS EM PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Definição

Lesões orais causadas pela infecção do HIV são manifestações amplamente reconhecidas, e grande parte delas foi descrita anteriormente à epidemia da AIDS[1]. A despeito do vasto conhecimento adquirido em mais de 20 anos dessa epidemia, muitas delas ainda representam um desafio para o correto diagnóstico e tratamento. Após o advento da terapia anti-retroviral múltipla, pôde-se observar um decréscimo importante com relação ao número de pacientes portadores de lesões orais específicas de AIDS, assim como uma redução do número de lesões. Muitas das alterações antes observadas são, hoje, menos agressivas e mais delimitadas, com resolução clínica em menor tempo e, por isso, apresentam melhor prognóstico (para pacientes que fazem uso adequado dos anti-retrovirais).

Elas podem ser os primeiros sinais clínicos da infecção pelo HIV, antes mesmo das manifestações sistêmicas e, por isso, o diagnóstico precoce e a melhor forma de controle dessas lesões são de extrema importância.

Ainda que tenham freqüência e incidência diversas e possam estar associadas, elas serão aqui divididas em grupos, em função de seu agente etiológico.

Lesões Causadas por Agentes Fúngicos

Candidose

A lesão oral mais freqüente na infecção pelo HIV é a candidose ou candidíase (antigamente denominada monilíase). Suas áreas de predileção são o dorso da língua, o palato duro e mole e a face mucosa das bochechas, embora possa estar distribuída de forma generalizada por toda a cavidade bucal, faringe e laringe. Muitas vezes sem qualquer sintomatologia no estágio inicial, pode desenvolver-se com ardor, incômodo e alteração da coloração da mucosa (esbranquiçamento ou vermelhidão).

Geralmente, é causada pela *Candida albicans*, mas espécies como *C. tropicalis, C. glabrata, C. kruseii*, entre outras, são também encontradas. Não existe comprovada correlação entre as espécies e as diversas formas clínicas de candidoses.

Em função de seu aspecto clínico, as candidoses são classificadas como:

1. *Candidose pseudomembranosa*: forma clássica de candidose, apresenta uma ou várias áreas branco-leitosas sobre a mucosa, que podem ser facilmente removidas, esfregando-se uma gaze, por exemplo (Fig. 55.30).
2. *Candidose atrófica ou eritematosa*: tem aspecto de pontilhado avermelhado, com áreas vermelhas intensas. Alguns autores reservam a terminologia eritematosa para a presença no palato duro, e a terminologia atrófica para a presença em dorso de língua.
3. *Queilite angular*: eritema e rachadura dos cantos da boca (Fig. 55.31).
4. *Candidose leucoplásica ou hiperplásica*: assemelha-se à candidose pseudomembranosa, com áreas branco-leitosas sobre a mucosa, embora estas não possam ser removidas quando raspadas.

Controle

O controle é feito através de excelente higiene oral (supervisionada por dentista ou higienista), bochechos com água bicarbonatada ou soluções antifúngicas *sem* açúcar, para que se evite a formação generalizada da doença da cárie, pois a formação de cavidades promove nichos de proliferação de microrganismos de difícil acesso à limpeza mecânica e ação medicamentosa, causando inflamação gengival crônica. Bochechos com gluconato de clorexidine 0,2% podem agir como mantenedores do equilíbrio bucal, além de possuírem

[1]A *Coordenação Nacional de DST e Aids* sugere que a palavra aids seja considerada como substantivo comum, apesar de ser originária de uma sigla estrangeira, recomendando a grafia em caixa baixa quando tratar-se de epidemia. (Castilho, 1997 apud Spink 2001, apud Galindo 2002)

ação residual antifúngica, quando usados por mais de dois minutos. Nos casos em que o controle tópico não é eficaz, adota-se a medicação antifúngica sistêmica convencional.

Outras Lesões Fúngicas

Em estados severos de imunodepressão, podemos ter, ainda que raramente, o aparecimento de lesões orais associadas a criptococose, a geotricose, a histoplasmose (Fig. 55.32), a zigomicose e, ainda, a aspergilose.

Controle

A terapêutica é a mesma preconizada para os estados sistêmicos.

Lesões Causadas por Agentes Virais

Leucoplasia Pilosa

Essa manifestação foi considerada patognomônica da infecção pelo HIV, mas hoje já se sabe que pode estar presente em estados de imunossupressão. É associada ao vírus Epstein-Barr e observada, freqüentemente, nos bordos laterais da língua. As placas esbranquiçadas têm aspecto rugoso e sinuoso. Quando em manifestação exclusiva, é totalmente assintomática, mas, freqüentemente, encontra-se associada à infecção fúngica (Fig. 55.33).

Controle

Não se preconiza tratamento sistêmico específico. O uso tópico de podofilina a 25% promove o desaparecimento temporário da lesão; recidivas podem ocorrer.

Herpes Simples

Causada pelo Herpes Simplex Vírus (HSV) do tipo 1, nos pacientes portadores do HIV, estas lesões podem ocorrer em qualquer área da boca, nos lábios e na pele adjacente a estes. São mais persistentes, não necessariamente cíclicas, podem ter duração de semanas e dificultam a alimentação. Causam microulcerações, eritema e extrema sensibilidade. Podem aparecer concomitantemente a lesões herpéticas genitais, e, muitas vezes, o paciente necessitará de uma dose medicamentosa de manutenção, mesmo após o desaparecimento dos sintomas (Fig. 55.34).

Controle

Aciclovir, em dosagens usualmente preconizadas.

Condiloma Acuminado

Descrito por Heidingsfeld em 1901, o condiloma acuminado tornou-se uma entidade que vem sendo relatada com freqüência cada vez maior, embora os tipos de papilomavírus orais humanos (HPV), mais comumente associados à infecção pelo HIV, ainda não tenham sido extensivamente estudados. Caracteriza-se por lesões do tipo verrucoso, elevadas, com bordas nítidas, de coloração similar à da mucosa oral, indolores, únicas ou múltiplas, podendo formar placas verrucosas. Podem ocorrer em qualquer parte da cavidade bucal, como na língua, mucosa jugal, palato duro ou mole e nas comissuras labiais (Fig. 55.35).

O diagnóstico é feito por via de biópsia incisional. Os cortes devem mostrar o aspecto de coilocitose como característica típica da lesão. Outra técnica diagnóstica indicada é a hibridização *in situ*.

Controle

Aplicação de solução de podofilina a 25%, eletrocauterização ou crioterapia. Recidivas ocorrem com bastante freqüência.

Citomegalovírus

Caracteriza-se como úlcera única ou múltipla, com bordas elevadas e definidas, sem grande alteração de coloração da mucosa ou edema, mas extremamente dolorosa. A imuno-histoquímica nos cortes de biópsia é o exame complementar adequado para o diagnóstico (Fig. 55.36).

Controle

Ganciclovir, em dosagem usualmente preconizada.

Lesões Causadas por Agentes Bacterianos

Doenças Gengivais e Periodontais Relacionadas ao HIV

São manifestações que se caracterizam por sangramento gengival, eritema marginal e dor espontânea intensa. Causam rápida perda do tecido ósseo e, muitas vezes, não respondem aos tratamentos convencionais. Não estão necessariamente associadas a fatores locais, como bactérias ou fatores irritativos (Figs. 55.37 e 55.38).

Controle

O controle é feito pela irrigação intra-sulcular com PVPI (povidine), bochechos oxidantes (água oxigenada diluída em água) e, em casos de gengivite necrosante, o uso de antibióticos, como o metronidazol. Após melhora inicial do quadro, são indicadas raspagem e curetagem. Controle rígido de placa bacteriana e eliminação de fatores locais também devem ser feitos.

Ulcerações Inespecíficas em Mucosas

Estas lesões foram muito freqüentes antes da era da terapia anti-retroviral múltipla. A denominação "afta" é aplicada a úlceras sem associação a fatores específicos, por isso não se aplica a essas lesões. As ulcerações inespecíficas aqui estudadas são associadas à infecção pelo HIV. Estão presentes em bochechas, língua, orofaringe e palato mole, e, em indivíduos com história pregressa de aftas, apresentam-se de tamanho maior que o usual, de duração mais longa e forma mais agressiva. Podem estar associadas a microrganismos Gram-negativos, anaeróbios, e a enterobactérias (Fig. 55.39).

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Controle

Quando o agente causador pode ser identificado, usa-se a medicação de eleição para cada caso, mas quando não, deve-se ter em mente o controle sintomático destas lesões o mais rápido possível, para que a nutrição não seja comprometida. O uso de antiinflamatórios tópicos e/ou sistêmicos é bastante efetivo, mas devem ser indicados quando as causas infecciosas estiverem sob controle. A talidomida pode ser muito útil, preferencialmente para indivíduos do sexo masculino. Uma vez que a sintomatologia puder ser controlada por agentes tópicos, a medicação antiinflamatória sistêmica deve ser suspensa.

Lesões Tumorais

Sarcoma de Kaposi

Tumor vascular, de etiologia possivelmente associada a um vírus da família dos herpes vírus, o HHV8. A forma *epidêmica* é a relacionada ao HIV, podendo ter desenvolvimento rápido e muito agressivo. É diagnóstico conclusivo de AIDS em pacientes portadores do HIV, ainda que tenha sido raramente observado em pacientes HIV negativos. Apresenta-se como tumoração violácea elevada ou como mácula indolor, com limites indefinidos. Localiza-se com bastante freqüência no palato duro, mas também em gengivas, língua, orofaringe e bochechas. Pode ser facilmente biopsiado. Tem como característica a não isquemia quando pressionado, ao contrário do hemangioma ou da angiomatose bacilar, dos quais é diagnóstico diferencial (Fig. 55.40).

Controle

Quando únicas, as lesões orais podem ser tratadas topicamente, com aplicações intralesionais de vimblastina, com grande sucesso e quase nenhum incômodo para o paciente, evitando-se os inconvenientes de uma quimioterapia sistêmica. As alternativas terapêuticas para casos que não sejam de lesões exclusivamente orais incluem a quimioterapia, a radioterapia, a crioterapia e a excisão cirúrgica ou eletrocauterização.

Outros Tumores

Ainda que com baixa freqüência, podemos observar tumores como linfomas, principalmente os não-Hodgkin (Fig. 55.41) e carcinomas (Fig. 55.42). São lesões de desenvolvimento agressivo, que requerem tratamento específico imediato.

Outras Lesões

São as lesões idiopáticas (Fig. 55.43), o eritema gengival linear (Fig. 55.44), as lesões ulcerativas de borda de língua e as melanoses, ou áreas de pigmentação de mucosa. O aumento de volume glandular pode ser observado em algumas crianças e, não tão freqüentemente, em adultos. A xerostomia (diminuição de fluxo salivar) também é usual em muitos pacientes, podendo causar aumento do número de cáries, incômodo e dificuldade na alimentação. Substâncias hidratantes de uso bucal ajudam a aliviar este problema.

PROCESSOS PROLIFERATIVOS NÃO NEOPLÁSICOS EM BOCA DEPENDENTES DE CONTAMINAÇÃO AUTÓGENA

Lesão Periférica de Células Gigantes (Granuloma Periférico de Células Gigantes)

Causada por irritação local ou traumatismos, é uma proliferação tecidual não neoplásica. Alguns estudiosos afirmam que as células gigantes apresentam características imuno-histoquímicas de osteoclastos.

Características Clínicas

Ocorrendo exclusivamente em gengiva e mucosa alveolar (Fig. 55.45), sítios destinados à implantação dentária, é mais comum na quinta e sexta décadas de vida, com maior incidência em mulheres. Apresenta coloração vermelho-acastanhada, devido à precipitação de hemossiderina, e apresenta-se sangrante espontaneamente ou ao toque. Em uma radiografia periapical, nota-se reabsorção óssea pela imagem côncava no local da lesão, o que é chamada de "reabsorção em taça".

Diagnóstico

É histopatológico, tendo como principal diagnóstico diferencial o granuloma piogênico, por compartilharem diversas características clínicas.

Tratamento

Excisão cirúrgica e subseqüente curetagem do osso adjacente, com ocorrência de sangramento abundante. Se o paciente faz uso de antiagregante plaquetário ou anticoagulante, deve-se contatar o médico, pois é necessária a suspensão temporária dos medicamentos. Caso haja dentes na região envolvida, estes devem ser raspados, alisados e polidos no transoperatório, para que se minimize os estímulos inflamatórios crônicos.

Granuloma Piogênico

Embora seu nome sugira infecção, é uma reação proliferativa não neoplásica, originária de estímulos irritativos crônicos. Está relacionada neste capítulo, porque o acúmulo de microrganismos da microbiota indígena e de biofilme bacteriano, aliado a um traumatismo crônico, pode desencadear lesões em quaisquer regiões da mucosa bucal. Seus principais causadores são cálculo dentário (associado ao biofilme dentário em decorrência de má higiene), estruturas metálicas de próteses removíveis mal adaptadas, coroas protéticas mal adaptadas, bráquetes e bandas ortodônticas que traumatizem, bordos cortantes de dentes fraturados e hábitos parafuncionais, como sucção de mucosa jugal, língua ou lábios.

É mais freqüente em mulheres, devido à presença dos hormônios sexuais femininos (estrógeno e progesterona), e comum em gestantes (antigamente chamado de granuloma gravídico) que não possuam higiene oral adequada. A

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

presença destes hormônios estimula a entrada da água nas células do sulco gengival, aumentando, assim, a profundidade do mesmo, o que facilita o acúmulo de biofilme bacteriano com conseqüente formação de cálculo salivar.

Características Clínicas

Apresenta-se como um nódulo, dolorido ou não, pediculado ou séssil, único ou multilobulado, com a superfície moriforme ulcerada devido a traumatismos, variando sua coloração do vermelho-vivo (lesões mais recentes e mais vascularizadas) ao rosa pálido (lesões presentes há mais tempo, mais fibróticas e menos vascularizadas), e sangrantes ao toque ou espontaneamente. Normalmente associado a pacientes com higiene bucal inadequada (Figs. 55.46 a 55.48).

Diagnóstico

O diagnóstico é histopatológico. Faz diagnóstico diferencial com a lesão periférica de células gigantes quando presente em rebordo alveolar.

Tratamento

Consiste na excisão cirúrgica da lesão, localização e eliminação das causas do traumatismo crônico (bordos cortantes, raízes residuais, etc. e hábitos parafuncionais) e, caso esteja em região de rebordo alveolar e associado a dentes em boas condições, proceder a raspagem, alisamento e polimento coronário radicular dos elementos no transoperatório.

BIBLIOGRAFIA

1. Aboulafia DM. Condyloma Acuminatum Presenting as a Dorsal Tongue Lesion in a Patient With AIDS Read 12(4): 165-176, 2002. © 2002 Cliggott Publishing, Division of SCP Communications.
2. Aranha FCS. Leishmaniose Tegumentar Americana com Ênfase nas Manifestações Estomatológicas. Monografia apresentada ao Centro de Estudos e Pesquisas em Estomatologia e Atendimento a Pacientes Especiais "Prof. Dr. Gilberto Marcucci" do Serviço de Estomatologia do Hospital Heliópolis para concorrer ao título de Especialista em Estomatologia. São Paulo 2001.
3. Araújo NS, Araújo VC. Patologia Bucal. Artes Médicas, São Paulo, 1984.
4. Bauters TG, Moerman M, Vermeersch H, Nelis HJ. Colonization of Voice Prostheses by Albicans and Non-albicans Candida Species. Laryngoscope 2002 Apr;112(4):708-12.
5. Becker M et al. Molecular Analysis of Bacterial Species Associated with Childhood Caries. J Clin Microbiol 2002; 40(3) 1001-9.
6. BRASIL, Ministério da Saúde. Controle de Infecções e a Prática Odontológica em Tempos de Aids; Manual de condutas. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
7. Epstein JB, Lozada-Nur F, McLeod W, Spinelli J. Oral Kaposi Sarcoma in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Cancer, 1989; vol 64:2424-2430.
8. Furst IM, Ersil P, Caminiti M. A Rare Complication of Tooth Abscess – Ludwig Angina and Mediastinitis. J Can Dent Assoc 2001; 67(6):324-7.
9. Gonzaga HFS, Jorge MA, Gonzaga LHS, Barbosa CAA, Chaves MD. Sistemic and Oral Alterations in Brazilian Patients with Cutaneous Herpes Zoster. Braz Dent J 2002; 13(1): 49-52.
10. Heidingsfeld ML. Condylomata Acuminata Linguae (Venereal Warts of the Tongue). J Cutan Genito-urin Dis 1901;19:226-234.
11. Iype EM, Ramdas K, Pandey M, Jayasree, K,Thomas G, Sebastian P et al. Primary Tuberculosis of the Tongue: Report of Three Cases. Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39: 402-3.
12. Kolokotronis A, Louloudiadis K, Fotiou G, Matiais, A. Oral Manifestations of Infections Due Varicella Zoster Virus in Otherwise Healthy Children. J Clin Pediatr Dent 2001; 25(2): 107-12.
13. Lima RBQN, Núñez MFPD, Falcão AFP, Motta ACF. Pericoronarite: Relato de um caso clínico. Rev Fac Odontol UFBA 2000; 20: 77-81.
14. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A.,1999.
15. Mac Phail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennete ET, Greenspan JS. Recurrent Aphtous Ulcers in Association with HIV Infection. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1991; 71: 678-83.
16. Martino RJ, Pulse C, Zegarelli DJ. Classical Kaposi's Sarcoma Presenting in the Oral Cavity: A Case Report and Literature Review. CPMCnet, Columbia Presbyterian Medical Center. May-01-1997. [http://hora.cpmc.columbia.edu/news.orig/dental/cdr96/martino.html]
17. McIntre GT. Viral infections of the oral mucosa and perioral region. Dent Update 2001; 28:181-188.
18. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & Maxillofacial Pathology. 2nd ed., Philadelphia W. B. Saunders Company, 2002.
19. Paiva JG, Antoniazzi JH. Endodontia: bases para a prática clínica. 2ª ed. São Paulo, Artes Médicas, 1993.
20. Pankhurst C. Oropharyngeal Candidiasis. Clin Evid. 2002 Jun;(7):1248-62.
21. Pedersen A. Recurrent Aphtous Ulceration: Virological and Immunological Aspects. APMIS, 1993; Suppl.37, vol 101: 5-37.
22. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Cirurgia oral e maxilo facial contemporânea. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guana-bara Koogan, 367-369, 389-396, 1996.
23. Pynn BR, Sands T, Pharoah MJ. Odontogenic Infections: Anatomy and Radiology. Oral Health 1995; 85(5):7-21.
24. Ricketts D. Management of the Deep Carious Lesion and the Vital Pulp Dentine Complex. Br Dent J 2001; 191(11): 606-10.
25. Ryan WA. Herpes Simplex Virus: Clinical Presentation and Treatment. Dent Today 2001;
26. Santos GG. Aspectos estomatológicos das lesões específicas e não específicas em pacientes portadores da moléstia de Hansen. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Diagnóstico Bucal (sub-área Semiologia). São Paulo, 1-77 1998.
27. Scollard DM, Skinsnes OK. Oropharingeal Leprosy in Art, History, and Medicine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 87: 463-70.
28. Silverman Jr, Sol. Oral Cancer The American Cancer Society. 1990.
29. Topazian RG, Goldberg MH. Infecções bucomaxilofaciais. 3ª ed. São Paulo: Editora Santos 1997; 204-210, 232-243.
30. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. Atheneu, São Paulo 1997.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

56 Furunculose e Celulites

Valeria Petri
Luiza Keiko Matsuka Oyafuso

INTRODUÇÃO

A furunculose e as celulites são condições clínicas inseridas no capítulo das piodermites, definidas como infecções cutâneas causadas por microrganismos Gram-positivos, especialmente estreptococos e estafilococos, estes últimos integrantes habituais da flora permanente da pele íntegra. Ocasionalmente, em hospedeiros vulneráveis, essas bactérias invadem as diversas camadas da pele e os anexos. Os furúnculos e a furunculose são, pois, piodermites estafilocócicas, enquanto as celulites são piodermites estreptocócicas.

FURÚNCULOS E FURUNCULOSE

Definição

Furúnculos são abscessos estafilocócicos isolados. Furunculose é a condição em que se apresentam furúnculos múltiplos, recorrentes, isolados ou confluentes.

Etiopatogenia

Os furúnculos são causados por estafilococos, em geral, *Staphylococcus aureus.* A furunculose crônica ocorre por auto-inoculação a partir das lesões que abrigam estafilococos.

Os principais focos emissores dessas bactérias são as fossas nasais e as pregas inguinais. A disseminação familiar do estafilococo ocorre a partir da pele colonizada de indivíduos que residem no mesmo domicílio. Em ambiente hospitalar podem ocorrer microepidemias de furunculose.

Fatores Predisponentes

São co-fatores que favorecem o surgimento da furunculose: alcoolismo, má nutrição, discrasias sangüíneas, diabetes, distúrbios da função neutrofílica, dermatite atópica, imunossupressão induzida pelo HIV, imunossupressão iatrogênica, estado de portador do estafilococo nas fossas nasais e contaminação das áreas intertriginosas e perianal.

Quadro Clínico

O furúnculo aparece como abscesso agudo perifolicular circunscrito, arredondado, com supuração central e formação progressiva de tecido necrótico, eliminado depois de alguns dias. A massa necrótica eliminada é denominada *carnicão*. É uma condição bastante dolorosa e os locais de preferência para a instalação dos furúnculos são nariz, pescoço, axilas e região glútea.

A denominação *antraz* é reservada ao agrupamento de dois ou mais furúnculos e não deve ser confundida com a infecção pelo *Bacillus anthracis*, causador do carbúnculo[1]. A multiplicidade e a cronicidade caracterizam o estado de furunculose.

Tratamento

O furúnculo isolado e a furunculose devem ser tratados com medidas locais e gerais e a intensidade do quadro deve orientar a escolha do tratamento, nos dois casos:

1. *Medidas gerais locais*:
   a. Compressas mornas ou calor úmido sobre as lesões;
   b. Assepsia com água e sabão, com atenção para a lavagem das regiões axilares e inguinais;

[1]Também conhecido como *pústula maligna*, doença de animais domésticos ou silvestres, acidentalmente transmitida ao homem, causando septicemia fatal.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

c. Aplicação de clorexidine a 4% ou solução de álcool iodado, uma ou duas vezes ao dia (interromper se houver irritação e sensibilização);
d. Lavagem freqüente das mãos, mantendo as unhas curtas;
e. Troca diária das roupas de uso pessoal e de cama;
f. A drenagem cirúrgica dos abscessos pode ser realizada quando há flutuação (a critério do médico).

2. *Antibioticoterapia tópica*: cremes ou pomadas à base de clindamicina, eritromicina, mucipirocina, neomicina ou ácido fusídico, aplicados sobre as lesões duas vezes ao dia (interromper se houver irritação ou sensibilização).
3. *Antibioticoterapia sistêmica*: clindamicina, dicloxacilina, cloxacilina, rifampicina, eritromicina, cefalosporina.

A *prevenção da auto-inoculação* é feita com as medidas de higiene mencionadas no item d e com a aplicação de antibióticos tópicos (de duas a quatro vezes ao dia) nas narinas dos pacientes e dos familiares residentes no mesmo domicílio durante pelo menos quatro semanas.

A *erradicação da condição de portador nasal* deve ser considerada em casos de persistência da furunculose em um ou mais membros da família e são recomendados os seguintes esquemas:

1. Rifampicina 600 mg + Cloxacilina 500 mg, quatro vezes ao dia, durante dez dias; ou
2. Clindamicina 150 mg/dia, durante três meses.

O controle da furunculose hospitalar requer pelo menos as medidas higiênicas gerais antes mencionadas nos itens c e d.

CELULITES

Definição e Etiopatogenia

As celulites, no sentido amplo, são processos infecciosos de origem estreptocócica (*Streptococcus pyogenes*) que comprometem o tecido celular subcutâneo, apresentando-se sob as formas superficial e profunda. Podem assumir gravidade inusitada na ausência do diagnóstico e do tratamento adequados.

Erisipela

Definição

A erisipela é uma forma de celulite superficial aguda, de evolução rápida, usualmente associada a manifestações sistêmicas[1]. É uma infecção universal que não tem preferência por sexo ou idade, mas incide em indivíduos particularmente predispostos.

Etiopatogenia

A erisipela é causada pelo *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A de Lancefield. Compromete, habitualmente, a face e os membros inferiores, em decorrência de microtraumatismos por onde se dá a penetração imperceptível do agente.

[1]Antes do advento dos antibióticos, a erisipela era uma ocorrência freqüentemente fatal.

Fatores Predisponentes

São suscetíveis os indivíduos obesos, diabéticos e com insuficiência circulatória de extremidades.

As soluções de continuidade que favorecem a penetração do agente são comuns: fissuras, escoriações, intertrigos, lesões micotizadas e maceradas dos interdígitos, lesões erosivas provocadas por herpes simples, estase venosa e linfangiopatias crônicas que resultam em dano tecidual variável (fissuração, hiperqueratose e vegetações secundárias).

Quadro Clínico

A erisipela caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas e sinais gerais de infecção, como febre e calafrios, simultaneamente ao comprometimento da pele.

A área afetada torna-se eritematoedematosa, quente e dolorosa, apresentando bordas nítidas e estendendo-se com a progressão da doença, acompanhada de adenite satélite.

A *erisipela recidivante* é definida por surtos repetidos na mesma localização. Pode haver bolhas, tensas ou flácidas, de conteúdo seroso transparente ou hemorrágico, definindo do quadro (grave e exuberante) de *erisipela bolhosa.*

Os quadros de linfedema e elefantíase[1] são conseqüências dos surtos de erisipela em pacientes vulneráveis e com portas de entrada para fungos e bactérias em soluções de continuidade persistentes da pele.

Tratamento

É obrigatório o repouso absoluto no leito (principalmente quando o processo ocorre no membro inferior).

Tratamento Tópico

Não devem ser recomendados cremes ou pomadas, uma vez que o risco de sensibilização é alto, especialmente em pacientes com erisipela de um dos membros inferiores. Compressas frias de solução boricada ou soro fisiológico e higiene adequada (com água e sabonete) são suficientes. A erisipela do membro inferior requer que o doente mantenha os pés elevados à noite e, passada a fase aguda, se houver edema vespertino, é indicado o uso de meia elástica, durante um período variável, a critério do médico.

Tratamento Sistêmico

É eficiente a administração da clássica aspirina, em doses antiinflamatórias (250 mg a cada oito horas), associada ao antibiótico sistêmico de escolha, a penicilina. Recomenda-se as penicilinas injetáveis de ação rápida (penicilina-procaína 600.000 UI) e lenta (penicilina benzatina 1.200.000 UI), simultaneamente, na fase de emergência, para cobertura adequada dos primeiros dias, mantendo com penicilina-procaína a cada 12 horas nos primeiros cinco a sete dias. Pode ser associada sulfa de eliminação

[1]O quadro extremo e dramático de *Elephantiasis nostras* é conseqüente a numerosos surtos de erisipela em pacientes com vulnerabilidade vascular congênita ou familiar.

lenta (sulfadimetoxina) após a fase aguda. Para evitar a recaída, é conveniente administrar penicilina durante três ou quatro semanas, sob a forma de penicilina de eliminação lenta (penicilina benzatina 1.200.000 UI, uma vez por semana, ou sulfadimetoxina, o equivalente de 0,5 a 1,0 g/dia). Em caso de alergia à penicilina ou à sulfa, pode ser administrada a eritromicina.

Celulite

Definição

A celulite, em sentido estrito, é definida como processo infeccioso e inflamatório supurativo profundo, que compromete, principalmente, o tecido subcutâneo. É uma infecção bacteriana da pele e dos tecidos moles, com envolvimento freqüente das estruturas subjacentes, inclusive fáscia, músculos e tendões.

Etiopatogenia

Geralmente, a infecção é causada pelo *Streptococcus pyogenes* β-hemolítico do grupo A de Lancefield e, mais raramente, pelo *Staphylococcus aureus*.

Pacientes imunocomprometidos podem apresentar celulites causadas também por bactérias não usuais. O agente pode penetrar na pele, a partir do meio externo, através de lesões mínimas ou feridas cirúrgicas, ou pode ser proveniente do estado de septicemia.

Quando a origem é estreptocócica, a celulite instala-se rapidamente, sendo a extensão do quadro favorecida pela produção de enzimas bacterianas.

Quando causada por estafilococo, a evolução da celulite é mais lenta. Picadas de insetos, ferimentos com plantas ou mordeduras de animais, assim como feridas sujas causadas por outros meios, inclusive cirúrgicos, podem resultar em celulites graves de etiologia bacteriana muito mais variada.

Quadro Clínico

A celulite, no seu sentido estrito, distingue-se da erisipela por apresentar bordas menos definidas e raras recidivas. O aspecto é semelhante ao da erisipela, com menor intensidade e igual gravidade.

Inicialmente, surge eritema, que rapidamente progride para o estado de infiltração depressível da área eritematosa, com dor e até limitação dos movimentos. Pode haver eliminação de pus e material necrótico. A necrose, por sua vez, quando ocorre, raramente é superficial, resultando em drenagem por meio de novas úlceras.

Quando a celulite apresenta-se como *abscesso*, há tendência à circunscrição e supuração; quando apresenta-se como *flegmão*, há tendência à difusão do processo. A celulite pode complicar-se com linfadenopatia, linfangite, linfedema, gangrena, abscesso metastático e septicemia.

Diagnóstico Laboratorial

Podem ser necessárias a biópsia e a cultura de tecido em pacientes imunossuprimidos e em outros casos complexos. Usualmente, a cultura da secreção obtida por aspiração é suficiente para diagnóstico etiológico e orientação terapêutica.

Tratamento

O tratamento da celulite *é sempre sistêmico* e, nos pacientes previamente sadios e nos casos em que é evidente a origem do processo e a causa estreptocócica, é indicada a administração de penicilina, cefazolina ou vancomicina, associada ou não aos antiinflamatórios não-hormonais. Pacientes que apresentam comprometimento sistêmico devem ser hospitalizados e receber medicação parenteral.

A necessidade de desbridamento ou drenagem deve ser discutida com o cirurgião.

BIBLIOGRAFIA

1. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues*. N Engl J Med 1996; 334:240-5.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*, 2nd Ed., Springer, NY, 2000.
3. Chartier C, Grosshans E. Erysipelas: an update. Int J Dermatol 1996, 35:779-81.
4. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. *Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin*. J Investig Dermatol Symp Proc 2001, 6(3):170-4.
5. Eley CD, Gan VN. Picture of the month. *Folliculitis, Furunculosis and Carbuncles*. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 625-6.
6. Forte WC, Noyoya AM, de Carvalho Júnior FF, Bruno S. *Repeated Furunculosis in Adult Male with Abnormal Neutrophil activity*. Allergol Immunopathol (Madr) 2000, 28(6):328-31.
7. Garau Alemany J. *Severe Infections of the Skin and Soft Tissues – Infecciones Graves de la Piel y Tejidos Blandos*. Rev Clin Esp 1996, Suppl 2:44-9.
8. Goolledge C. *Case of Recurrent Boils*. Aust Fam Physician 1994, 23:2342.
9. Laube S, Farrell AM. *Bacterial Skin Infections in the Elderly: Diagnosis and Treatment*. Drugs Aging 2002, 19(5):331-42.
10. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*, 1ª Ed. Sarvier, SP, 1998.
11. Schwartz GR, Wright SW. *Changing Bacteriology of Periorbital Cellulitis*. Ann Emerg Med 1996; 28:617-20.
12. Sharma S, Verma KK. *Skin and Soft Tissue Infection*. Indian J Pediatr 2001; 68 Suppl 3:S46-50.
13. Studer-Sachsenberg EM, Ruffieux P, Saurat JH. *Cellulitis After Hip Surgery: Long-term Follow-up of Seven Cases*. Br J Dermatol 1997; 137:133-6.
14. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. *Common Bacterial Skin Infections*. Am Fam Physician 2002; 66(1):119-24.
15. Tan HH, Tay YK, Goh CL. *Bacterial Skin Infections at a Tertiary Dermatological Centre*. Singapore Med J 1998; 39(8):353-6.
16. Trent JT, Federman D, Kirsner RS. *Common Bacterial Skin Infections*. Ostomy Wound Manage 2001; 47(8):30-4.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Capítulo 47 — Doenças Causadas por Vírus

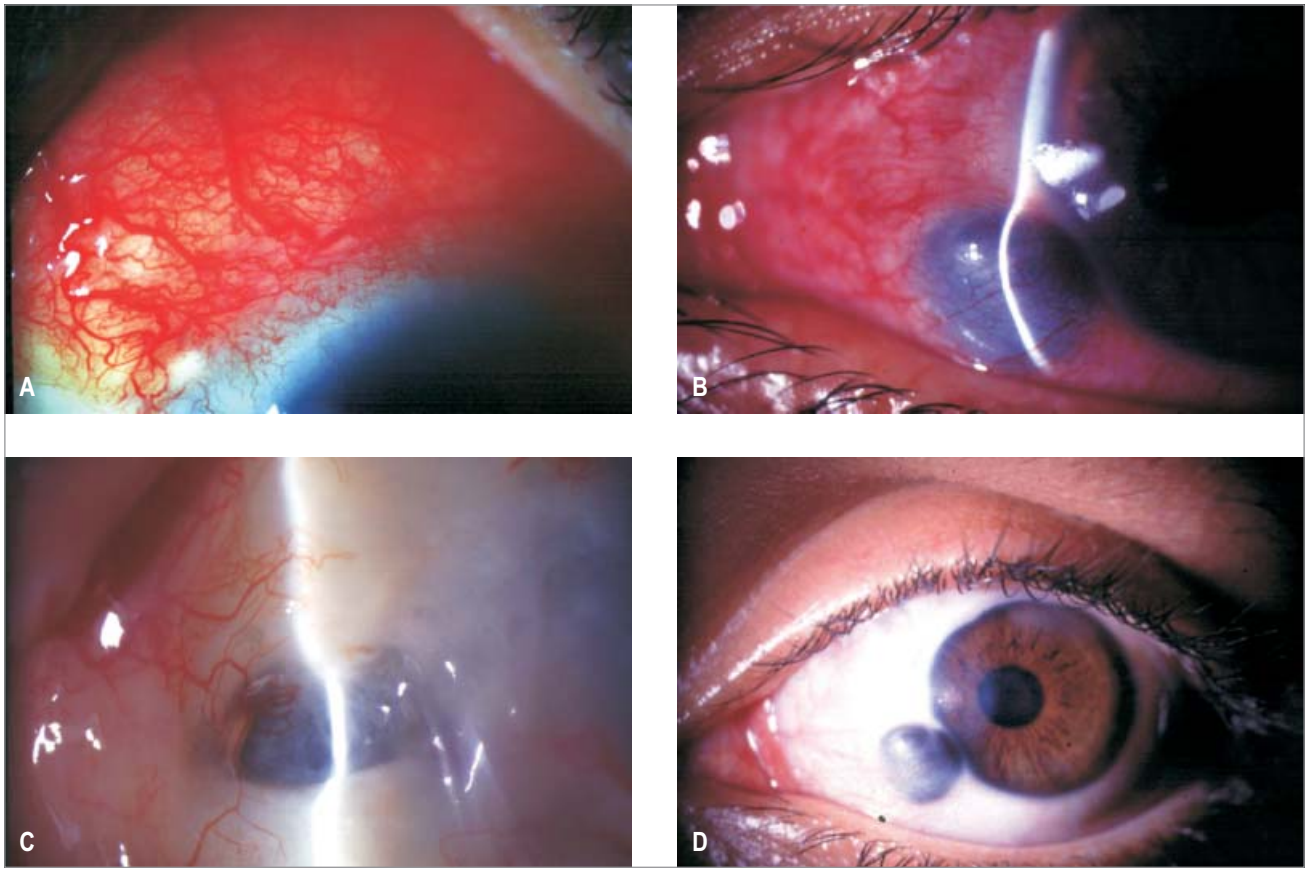


Fig. 47.1 – *Inflamação da esclera.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

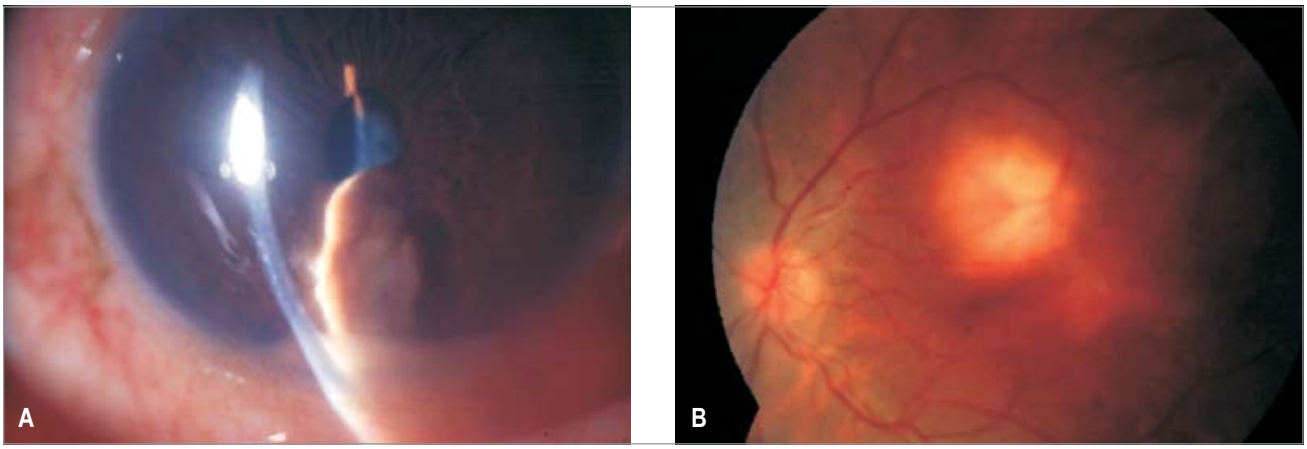


Fig. 47.2 – *Tuberculose retiniana.*

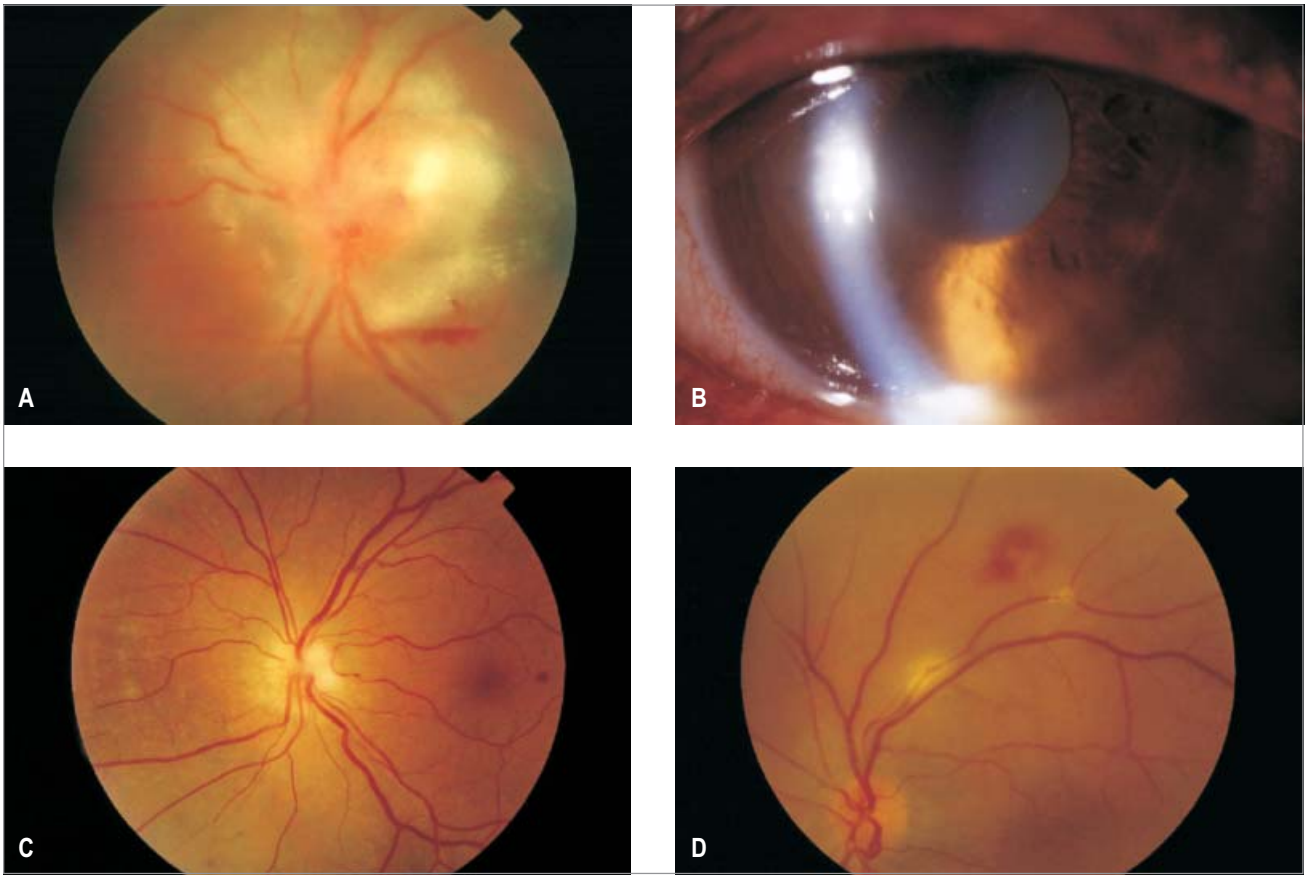


Fig. 47.3 – *Estágios tardios da sífilis secundária.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

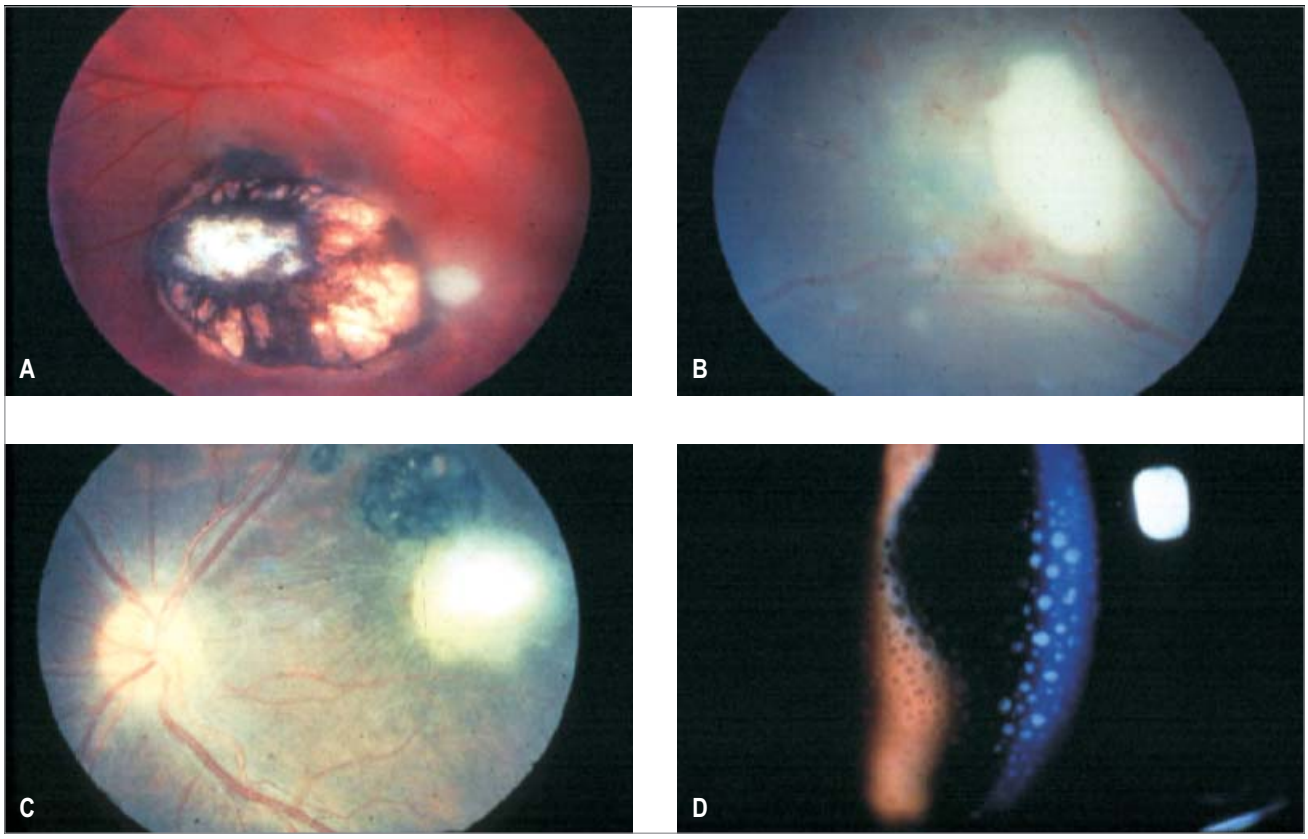


Fig. 47.4 – *Toxoplasmose ocular.*

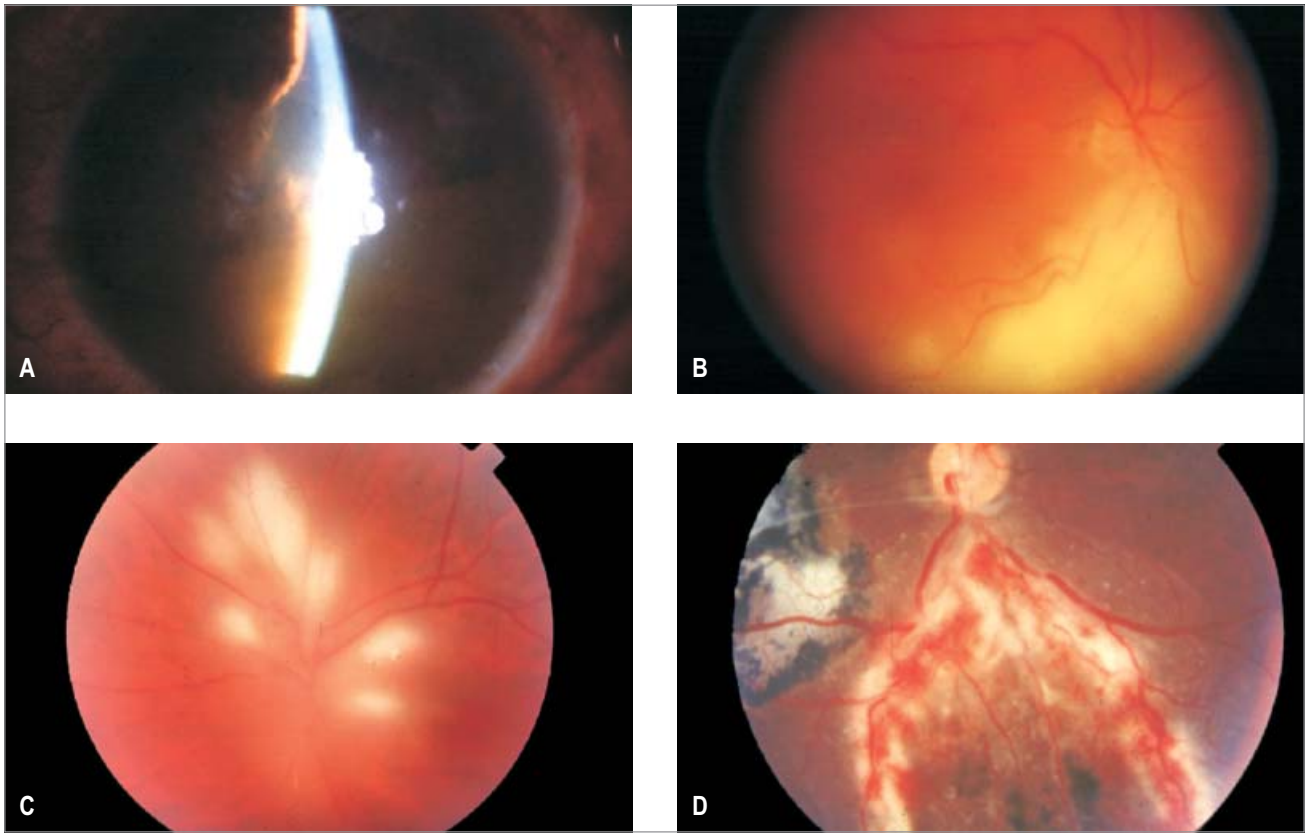


Fig. 47.5 – *Toxoplasmose ocular: lesões.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

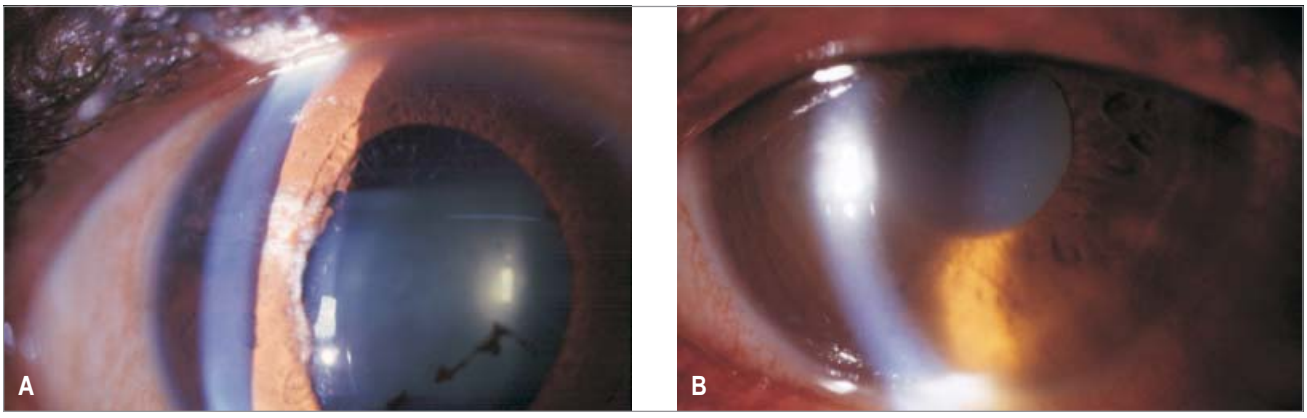


Fig. 47.6 – *Ceratouveítes herpéticas.*

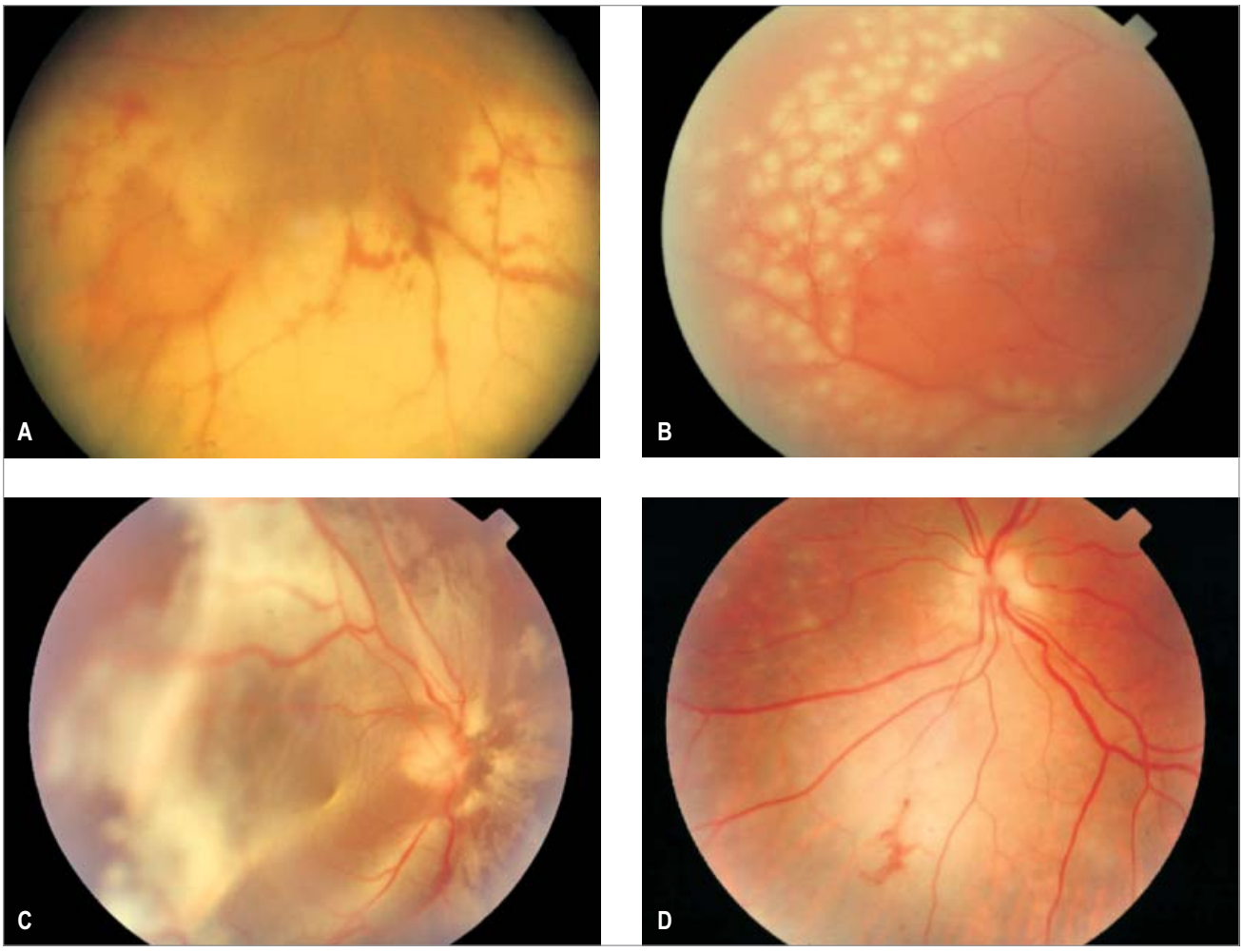


Fig. 47.7 – *Necrose de retina.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

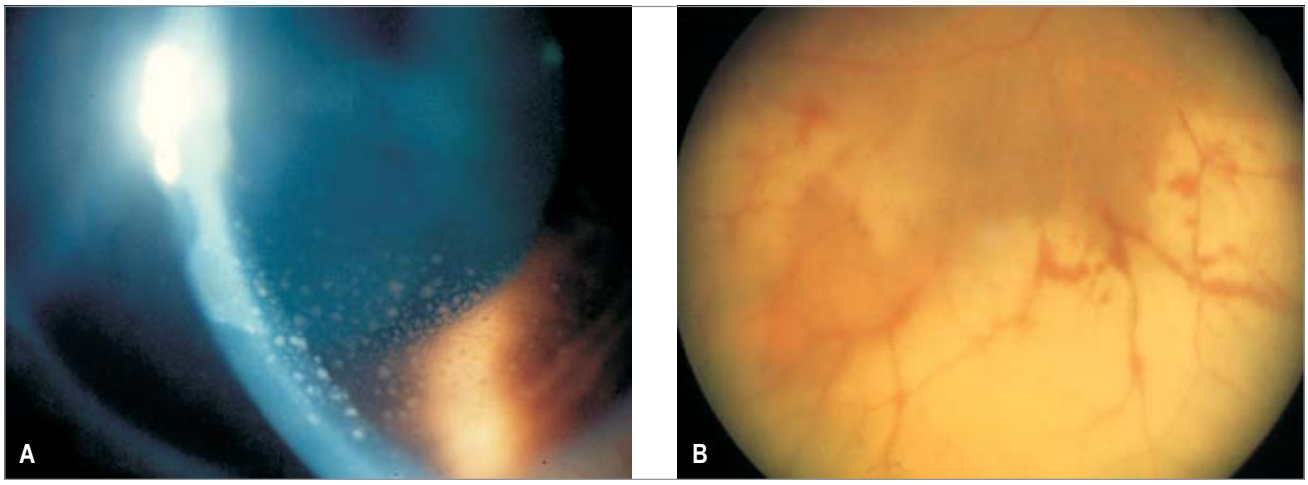


Fig. 47.8 – *Vitreíte.*

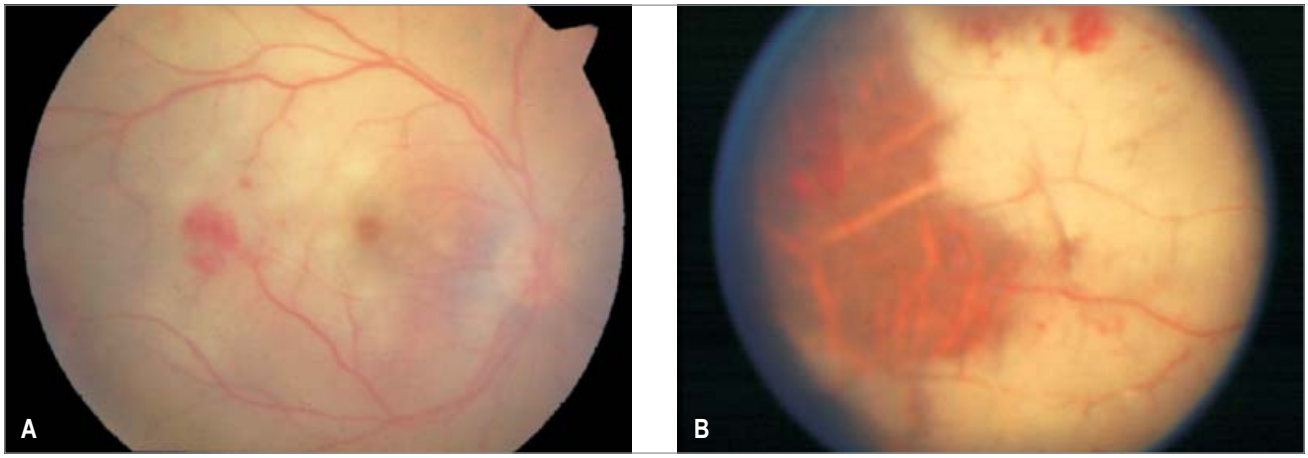


Fig. 47.9 – *Opacificação retiniana discreta nas camadas profundas da retina.*



Fig. 47.10 – *Atrofia da retina e da coróide.*



Fig. 47.11 – *Infiltrados focais granulares.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

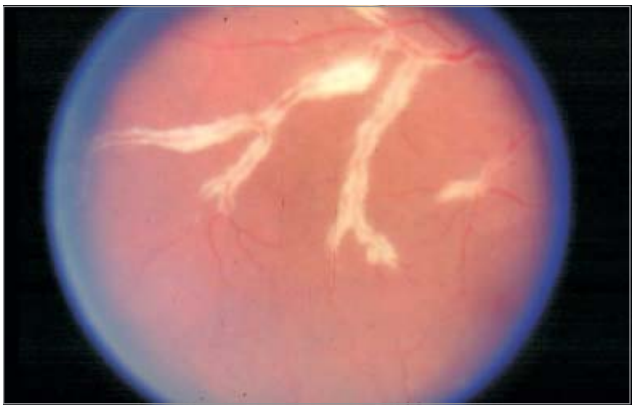


Fig. 47.12 – *Vasculite severa.*

Capítulo 49 — Infecções em Transplantados

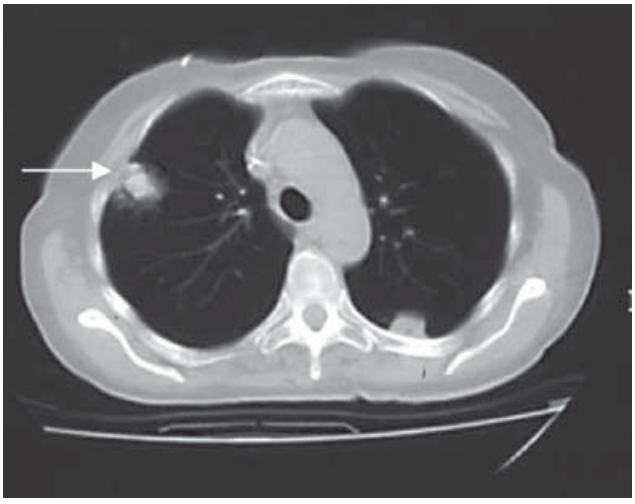


Fig. 49.1 – *Principais agentes infecciosos de acordo com o tempo de ocorrência pós-transplante.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.3 – *Granuloma periapical em radiografia de canino superior – seta. (Cortesia do Dr. José Alexandre A. Kozel.)*



Fig. 55.4 – *Granuloma periapical em radiografia de incisivo central superior – seta. (Cortesia do Dr. José Alexandre A. Kozel.)*



Fig. 55.5 – *Gengivite em canino superior esquerdo. (Cortesia do Prof. Dr. Marco Georgetti-FOUSP.)*



Fig. 55.6 – *Periodontite. (Cortesia do Prof. Dr. Marco Georgetti-FOUSP.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.8 – *Processo infeccioso de celulite.*



Fig. 55.9 – *Abscesso dento-alveolar – exteriorização por fístulas.*



Fig. 55.10 – *Abscesso dento-alveolar. A. secreção na mucosa do palato. B. Abscesso dento-alveolar.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.11 – *Lesões em lábio e palato. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.12 – *Lesões em lábio e palato. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.13 – *Lesões em lábio e palato. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.14 – *Lesões em lábio e palato. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.15 – *Comunicação buco-nasal em paciente com sífilis terciária. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*

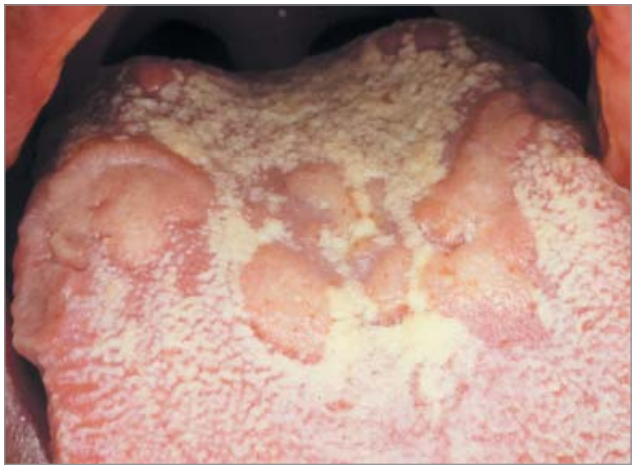


Fig. 55.16 – *Sífilis em dorso de língua. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

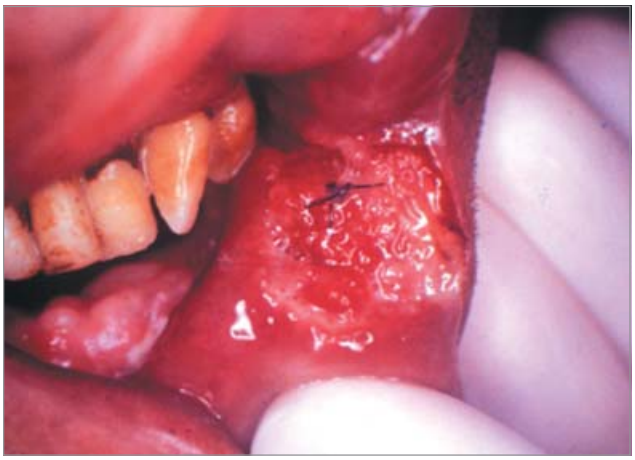


Fig. 55.17 – *Lesão de tuberculose em comissura labial. (Acervo da Disciplina de Semiologia-FOUSP.)*

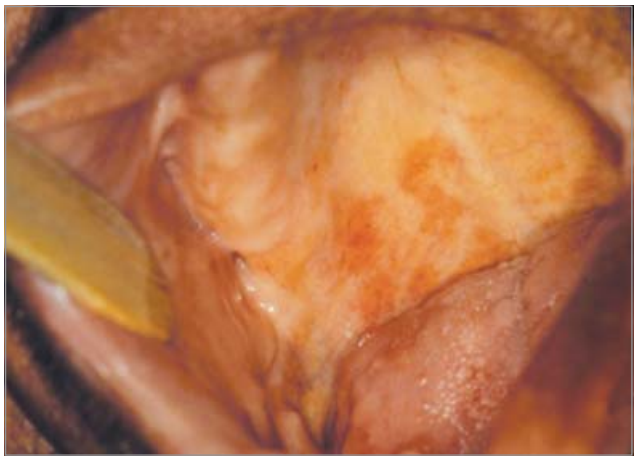


Fig. 55.18 – *Enantema em palato duro em um portador de hanseníase. (Cortesia do Prof. Dr. Geraldo Gomes Santos-FOUSP.)*



Fig. 55.19 – *Actinomicose. (Acervo da disciplina de semiologia-FOUSP.)*

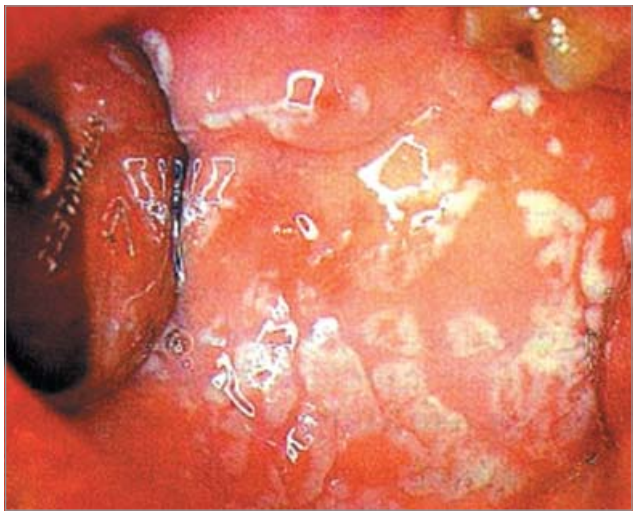


Fig. 55.20 – *Candidose pseudomembranosa.*



Fig. 55.21 – *Queilite angular.*

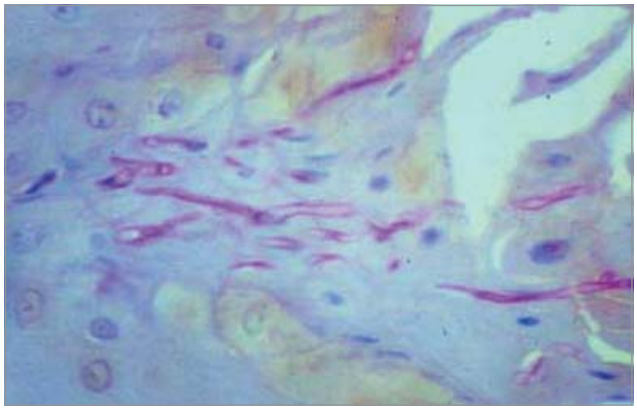


Fig. 55.22 – *Fotomicrografia de lâmina corada com PAS demonstrando a presença do fungo.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.23 – *Paracoccidioidomicose em mucosa jugal extendendo-se até comissura labial. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.24 – *Paracoccidioidomicose em língua. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.25 – *Histoplasmose em vertente palatina do rebordo alveolar superior. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.26 – *Estomatite herpética em bordo lateral de língua. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

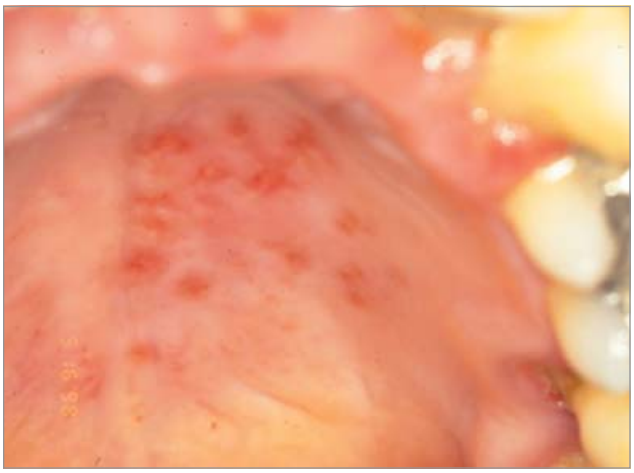


Fig. 55.27 – Herpes zoster. *(Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*

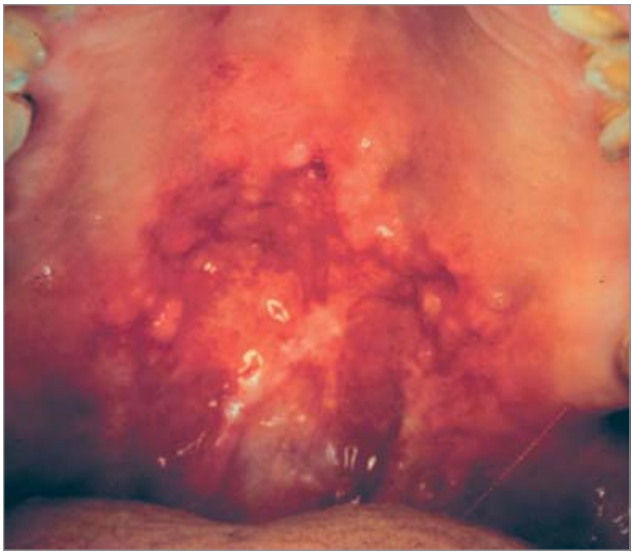


Fig. 55.29 – *Leishmaniose em úvula. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*





Fig. 55.28 – *Papiloma em dorso de língua. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.30 – *Candidíase pseudomembranosa em palato duro.*

Fig. 55.31 – *Queilite angular em comissura labial.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.32 – *Lesão de histoplasmose em língua.*

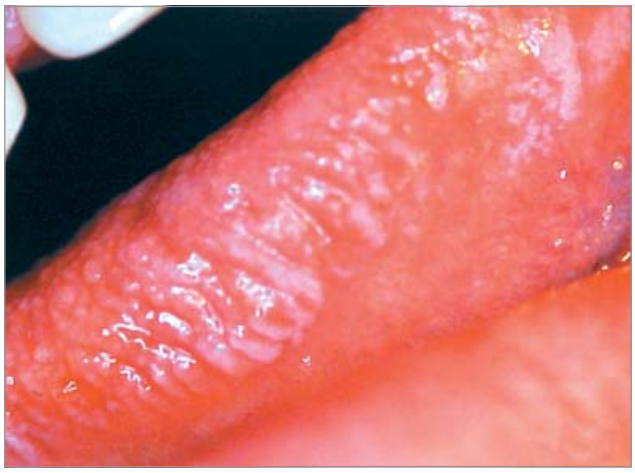


Fig. 55.33 – *Leucoplasia pilosa em bordo lateral de língua.*



Fig. 55.34 – *Lesão de herpes em palato duro.*



Fig. 55.35 – *Papiloma em bordo de língua.*



Fig. 55.36 – *Lesão por citomegalovírus em palato duro.*



Fig. 55.37 – *Periodontite associada ao HIV, com destruição de tecido ósseo e gengival.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.38 – *Periodontite associada ao HIV, com necrose óssea.*



Fig. 55.39 – *Úlcera inespecífica em mucosa jugal.*



Fig. 55.40 – *Sarcoma de Kaposi em tecido gengival.*



Fig. 55.41 – *Linfoma não-Hodgkin em tecido gengival.*



Fig. 55.42 – *Carcinoma espinocelular em mucosa jugal.*

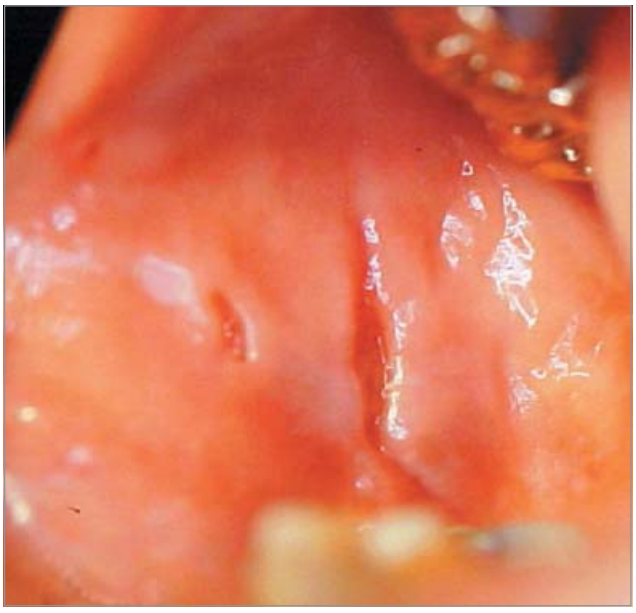


Fig. 55.43 – *Úlcera idiopática associada ao HIV.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 55.44 – *Eritema marginal gengival associado ao HIV.*



Fig. 55.45 – *Lesão periférica de células gigantes extendendo-se até a tuberosidade da maxila. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.46 – *Granuloma piogênico em gengiva. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*



Fig. 55.47 – *Granuloma piogênico em lábio. (Acervo da Disciplina de Semiologia-FOUSP.)*



Fig. 55.48 – *Granuloma piogênico em ápice lingual. (Cortesia do Prof. Dr. Norberto N. Sugaya-FOUSP.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Miscelânea

PARTE 7

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

57 Doenças Sexualmente Transmissíveis

Sílvia Regina Catharino Sartori Barraviera

SÍFILIS

Sífilis, também conhecida como lues, é uma doença contagiosa, sexualmente transmitida, causada pelo *Treponema pallidum*. Esse microrganismo penetra através da pele e mucosa para determinar a doença. Na forma congênita, o treponema atravessa a placenta e infecta o feto. Vale ressaltar que a sífilis e outras úlceras genitais aumentam o risco de transmissão e aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Sífilis Adquirida

A sífilis adquirida, segundo sua evolução, é dividida em recente e tardia. A sífilis adquirida recente é aquela que compreende o primeiro ano de evolução e inclui as sífilis primária, secundária e latente (sem lesões clínicas).

Sífilis Adquirida Recente

Sífilis Primária

Na sífilis primária, o período de incubação varia de uma a duas semanas, podendo chegar a 40 dias. Há o aparecimento do cancro duro, que se caracteriza por ser uma lesão única, ulcerada, base infiltrada, de consistência semelhante a cartilagem, fundo limpo, pouco dolorosa à palpação localizada e geralmente nos genitais. Uma a duas semanas após o aparecimento do cancro, há o aparecimento de adenite satélite, caracterizada pela presença de gânglios duros, não infiltrativos, não supurativos, pouco dolorosos. O cancro duro pode desaparecer espontaneamente em quatro semanas, quando então as reações sorológicas para sífilis tornam-se positivas. O cancro não deixa cicatriz.

Cancros extragenitais podem ser maiores que os dos genitais. Locais freqüentes são lábios, podendo também ocorrer na língua, nas tonsilas, nos dedos e na região anal.

Sífilis Secundária

A sífilis secundária ocorre por disseminação de treponemas no organismo, geralmente de quatro a oito semanas após o surgimento do cancro duro. Assim, clinicamente há o aparecimento da roséola sifilítica, um exantema morbiliforme não pruriginoso, que pode atingir face, tronco, palmas e plantas e genitais. Outras manifestações clínicas incluem lesões papulosas palmoplantares, placas mucosas, adenopatia generalizada, alopécia em clareira ou caminho de rato, pápulas vegetantes perianais, denominadas condilomas planos. Essas lesões regridem mesmo sem tratamento pelo aparecimento de anticorpos, que conferem uma imunidade relativa contra os treponemas.

As lesões primárias e secundárias contêm treponemas e são contagiosas. Na fase secundária, a sorologia é sempre positiva.

Sífilis Recente Latente

Na sífilis recente latente não há manifestações clínicas, pois os treponemas estão nos tecidos. O diagnóstico é feito por meio de reações sorológicas lipídicas, com antígenos treponêmicos.

Na sífilis recente secundária e latente, há polimicroadenopatia cervical, epitroclear, inguinal. Podem haver cefaléia, dores osteoarticulares.

Sífilis Adquirida Latente

Ocorre tardiamente, após um ano de evolução, por terapia inadequada ou falta de tratamento. Após período de latência variável, pode-se ter manifestações cutânea, óssea, cardiovascular, nervosa, entre outras.

A sorologia nessa fase é positiva.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Sífilis Tardia Latente

Nessa fase, há ausência de sinais clínicos, apresenta duração maior que um ano e sorologia positiva.

Sífilis Cutânea Tardia

É a chamada sífilis terciária, em que há o aparecimento de nódulos e gomas, apresentando caráter destrutivo.

Sífilis Óssea

Quando recente, há periostite, osteoalgias, artralgias. Tardiamente podem ocorrer osteíte gomosa, periostite, osteíte esclerosante, artralgias, sinovites, artrites e nódulos justa-articulares.

Sífilis Cardiovascular

Ocorre dez a 30 anos após o início da infecção, mais em homens e negros. O quadro clínico caracteriza-se por aortite, manifestando-se com insuficiência aórtica, aneurisma, estenose coronária.

Sífilis Nervosa

Na fase recente, há comprometimento transitório do sistema nervoso, com cefaléia, rigidez de nuca, paralisia dos nervos cranianos. Ocorrem lesões nas meninges e alterações liquóricas transitórias.

Quando sintomática, pode haver meningite aguda, paralisia espástica, goma no cérebro e medula, crise epileptiforme, atrofia do nervo óptico, lesão do 7.º par, paralisia geral, *tabes dorsalis*. Pode haver paralisia geral devido ao aparecimento de meningoencefalite crônica, demência, paralisia. Na *tabes dorsalis* há perturbação da marcha, alteração dos reflexos, sinal de Romberg, junta de Charcot, mal perfurante plantar.

Outras Localizações

Fígado e baço na sífilis secundária, levando a hepatoesplenomegalia e hepatite.

Na sífilis tardia pode haver goma no fígado e aparelho gastrointestinal. Nos órgãos visuais, pode haver irite, coriorretinite, queratite intersticial, atrofia do nervo óptico.

Sífilis Congênita

A contaminação ocorre geralmente após o quarto mês e leva a aborto ou natimorto. Isso acontece porque as células de Langerhans da placenta impedem a passagem dos treponemas, que com o desenvolvimento do feto diminuem em número, permitindo a passagem deles. A penetração tardia e/ou em pequeno número pode levar a sífilis congênita recente. Na infecção pouco intensa, a criança nasce aparentemente normal, e no seu desenvolvimento aparece a sífilis congênita tardia.

A sífilis congênita recente ocorre até um ano após nascimento, enquanto a tardia é congênita, podendo ou não ter sinais clínicos.

Sífilis Congênita Recente

Manifestações Clínicas

A criança apresenta placas mucosas, lesões palmoplantares, fissuras radiadas perioroficiais, condilomas planos anogenitais, rinite hemorrágica, hepatoesplenomagalia, osteocondrite com pseudoparalisia de Parrot e periostite. Geralmente ocorre adenomegalia generalizada.

Na congênita recente, as reações sorológicas são positivas na mãe e na criança, e a pesquisa de *T. pallidum* pode ser feita nas lesões.

Sífilis Congênita Tardia

Distrófica, com a tríade de Hutchinson, em que há queratite parenquimatosa, surdez labiríntica, dentes com entalhes semilunares. Há rachaduras de Parrot, que são fissuras ou rágades em torno dos lábios ou ânus. Pode haver osteíte, periostite, com tíbia em lâmina de Sabre, nariz em sela, fronte olímpica. Pode haver *tabes* e paralisia geral.

Se a criança nasce sem sinais clínicos, mas há suspeita de sífilis (por exemplo, quando a mãe fez tratamento irregular), deve ser feita sorologia na mãe e na criança, se positiva nas duas, deve ser realizada mensalmente VDRL/RPR para se observar queda no título, sendo que os anticorpos maternos caem progressivamente. Pode-se realizar o teste de imunofluorescência, ou seja, o FTA-Abs, que usa antiglobulina marcada contra IgM, que não passa a placenta; portanto, se presente no sangue, foi produzido pela criança que tem sífilis. Na forma congênita tardia, com duração maior que dois anos, deve-se realizar punção liquórica para excluir neurolues.

Diagnóstico

Sífilis primária: as lesões manifestam-se clinicamente por cancro duro, único, erosivo, com infiltração na base, fazendo diagnóstico diferencial com cancróide, que apresenta lesões ulcerativas e múltiplas. Deve-se lembrar que existe a possibilidade de associação de sífilis e cancróide, o chamado cancro misto ou cancro de Rolet. Outro diagnóstico diferencial que deve ser feito é com herpes genital.

Sífilis secundária/cutânea tardia: as lesões são multiformes, fazendo diferencial com várias dermatoses, como por exemplo infecções e doenças granulomatosas.

Exames Laboratoriais

Campo escuro: permite identificar o *T. pallidum*, organismo espiralado, que mede de 7 a 15 micras de comprimento, por 0,25 de espessura, e desloca-se conservando suas espirais. Deve-se salientar que ele pode ser diferenciado de outros treponemas, com exceção do *T. microdentium* que ocorre na boca; portanto, não é aconselhável a pesquisa de treponemas na boca, pois podem ocorrer reações falso-positivas.

Sorologia

Reações Antilipídicas

Temos a VDRL e a RPR, não específicas e menos sensíveis que reações antitreponêmicas. Por serem quantitativas, são úteis para seguimento pós-tratamento.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Reações Antitreponêmicas

A FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absortion*) é reação em que os anticorpos do soro se fixam em treponemas e são evidenciados por um anticorpo antiimunoglobulina humana fluorescente.

O TPHA e o teste de ELISA com antígeno treponêmico estão sendo usados em substituição ao FTA-Abs.

Reações Falso-positivas

Podem ocorrer reações falso-positivas por anticorpos antilipídicos não devido a sífilis, como por exemplo na síndrome antifosfolipídica, lúpus eritematoso sistêmico, colagenoses e hepatite crônica. Vacinações, medicamentos e transfusões podem levar a reações falso-positivas temporárias. Nesses casos, o VDRL é reagente e o FTA-Abs não.

Seguimento Pós-tratamento

Deve-se realizar controle sorológico a cada seis meses, por dois anos. A negativação da sorologia ocorre geralmente após seis a nove meses do tratamento em casos de sífilis recente. Reações específicas são as últimas a se negativa-rem, como o FTA-Abs. Já na sífilis tardia, a negativação da sorologia pode ocorrer no segundo ano.

O tratamento será considerado satisfatório se após dois anos o título sorológico estiver baixo e o exame do líquor for normal. Persistência de anticorpos em títulos baixos pode durar vários anos, e, se não houver elevação, não há necessidade de tratar o doente novamente. Durante o seguimento, elevação significativa dos títulos sorológicos pode indicar recidiva ou reinfecção, e deve-se tratar o doente novamente.

Tratamento

Sífilis recente: primária, secundária e latente (menos de um ano de duração). Penicilina G benzatina na dose de 4.800.000 a 7.200.000 unidades, iniciando com 2.400.000 unidades, e posteriormente 1.200.000 por semana até completar a dose total, intramuscular profunda.

Sífilis tardia: latente, cutânea, cardiovascular, etc. Penicilina G benzatina, na dose de 7.200.000 a 9.000.000, iniciando-se com 2.400.000 unidades e posteriormente 1.200.000 unidades por semana até a dose total desejada, intramuscular profunda.

Neurossífilis: nesses casos, o tratamento é mais complexo, utilizando-se Penicilina G aquosa potássica, endovenosa, na dose de 12 a 24 milhões de unidades ao dia, por um período de 14 dias.

Sífilis Congênita Recente

Nessa situação, temos que considerar o seguinte:

Se a criança for assintomática, sem alterações laboratoriais, filha de mãe com infecção não tratada ou tratada de maneira inadequada, devemos administrar penicilina G benzatina, 50.000 unidades/kg de peso, via intramuscular profunda.

Se a criança for filha de mãe tratada adequadamente, porém com título de VDRL após o parto maior que o materno, usa-se também penicilina G benzatina, 50.000 unidades/kg de peso, via intramuscular profunda.

Se a criança apresentar sinais clínicos e/ou sorologia positiva, há necessidade da realização de coleta de líquor. Se não houver alterações, usa-se penicilina G benzatina, na dose de 50.000 unidades/kg, intramuscular profundo, em dose única.

Na forma tardia, isto é, criança maior de um ano, podemos ter duas condições: criança com líquor normal, quando então usaremos duas a três doses de penicilina G benzatina na dose de 40.000 a 50.000 unidades/kg intramuscular profunda, semanalmente, até a dose total de 100.000 a 120.000 unidades/kg. Se o liquor estiver alterado, deve-se administrar penicilina G procaína, 50.000 unidades/kg/dia, intramuscular, por dez dias.

Outras Drogas

Apesar da droga de escolha para o tratamento da sífilis ser a penicilina, em indivíduos alérgicos podemos utilizar eritromicina ou tetraciclina na dose de 500 mg de seis em seis horas por 20 dias, se sífilis recente, e 500 mg de seis em seis horas por 30 dias, por via oral. Lembrar que não devemos administrar tetraciclinas a crianças menores de oito anos de idade.

CANCRÓIDE

Introdução

O cancróide é doença sexualmente transmissível, também conhecida como cancro mole, cancro venéreo simples, úlcera mole e, popularmente, conhecida como cavala, cavalo, cavalo mole, causada por um bacilo Gram-negativo, pequeno, aeróbio, denominado *Haemophilus ducreyi*, que nos esfregaços apresenta-se aos pares ou em cadeias, em posição intra ou extracelular, com coloração bipolar, como se apresentasse um vacúolo central.

É prevalente na África, América do Sul, América Central, em comunidades de baixa higiene, sendo rara na Europa, e continente norte-americano; é mais comum no homem que na mulher, na proporção de 20:1. A transmissão geralmente ocorre por contato direto no ato sexual. Existem portadoras assintomáticas, isto é, mulheres que apresentam o microrganismo e podem transmiti-lo ao parceiro, embora aparentemente não apresentem a doença.

O cancróide apresenta período de incubação curto, de dois a quatro dias, em média, após o contato sexual suspeito. Clinicamente a doença manifesta-se com o aparecimento de uma pápula pequena, que logo se transforma numa pústula e depois, em úlcera. Essas úlceras são arredondadas ou ovaladas, rodeadas por halo eritematoso, com fundo sujo, com secreção purulenta. Geralmente as lesões são múltiplas, de onde vem a denominação de lesões com "espírito de família". À palpação, apresentam bordas moles e são muito dolorosas. As lesões ocorrem geralmente nos genitais, sendo que nos homens são mais freqüentes no prepúcio e sulco bálano prepucial e nas mulheres em grandes lábios, comissura posterior e região perianal. Lesões extragenitais são raras, podendo ocorrer em mucosa oral. Sem tratamento podem desaparecer espontaneamente, mas geralmente persistem por algumas semanas e podem

ser complicadas por fimose severa ou gangrena, assim como podem se tornar fagedêmicas por infecção secundária.

O bubão cancroso, que é uma adenite inguinal, ocorre em torno de 30 a 50% dos casos, mais freqüentemente de maneira unilateral. Essa lesão geralmente evolui para amolecimento e fistulização, e quando isso ocorre o faz por um único orifício.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o cancro da sífilis que é duro à palpação e indolor, com um período de incubação maior. Pode haver associação de cancróide com sífilis, sendo denominado cancro misto ou cancro de Rolet. Outro diagnóstico diferencial que deve ser feito é com o herpes simples, quando este apresenta-se exulcerado. A adenopatia inguinal deve ser diferanciada, entre outras coisas, do linfogranuloma venéreo, que quando fistuliza o faz por vários orifícios, enquanto o cancróide o faz por um orifício apenas.

O método laboratorial mais utilizado para confirmação diagnóstica é a pesquisa do bacilo em esfregaço de material coletado em secreção de úlcera ou da adenite, corado pelo Gram. Encontra-se bacilos Gram-negativos em posição intra ou extracelular, aos pares ou formando cadeias, com coloração bipolar, dando a impressão da existência de um vacúolo central. Concomitantemente, deve-se realizar pesquisa de treponema em campo escuro.

O exame histopatológico pode ser útil, mas é pouco utilizado na prática clínica, uma vez que a bacterioscopia detecta o bacilo na grande maioria dos casos. A cultura em ágar-sangue ou ágar-chocolate pode ser utilizada.

No passado utilizou-se uma metodologia interessante no diagnóstico da doença. Como o período de incubação é curto, e as lesões são auto-inoculáveis, utilizava-se a reprodução da doença, por exemplo no braço, após inoculação de pus da lesão para confirmação diagnóstica. Atualmente esse método está abandonado.

Existe uma reação intradérmica utilizada para o cancróide, denominada reação intradérmica de Ito-Reenstierna, mas que atualmente não tem sido mais empregada.

Tratamento

O tratamento tópico pode ser realizado com a utilização de anti-sépticos, compressas de permanganato de potássio diluído em água morna 1:40.000 ou água boricada três vezes ao dia, além do uso de antibiótico tópico.

Quando há a presença de adenite, a drenagem da mesma é contra-indicada, pois prolonga o tempo de evolução e há a possibilidade de disseminação da infecção. Se houver flutuação ou muita dor, pode-se aspirar o conteúdo com agulha grossa.

Sistemicamente pode-se utilizar várias drogas, todas eficientes, tais como:

- Tetraciclina 500 mg via oral de seis em seis horas por dez a 15 dias;
- Sulfametoxazol (800 mg)-trimetoprim (160 mg) – um comprimido via oral de 12 em 12 horas por dez dias;
- Eritromicina 500 mg via oral de seis em seis horas por dez dias;
- Tianfenicol 500 mg via oral de oito em oito horas por cinco dias ou dois envelopes de 2,5 gramas cada, em dose única (esse esquema posológico erradica a doença em 48 horas, com 98% de cura);
- Azitromicina 1,0 grama via oral em dose única;
- Ceftriaxona, na dose de 250 mg IM em dose única;
- Ciprofloxacin 500 mg duas vezes ao dia, durante três dias (não usar em mulheres grávidas, mulheres amamentando e em menores de 17 anos).

A resposta ao tratamento é boa, com esterilização das lesões em 48 horas.

Se a exclusão de sífilis não puder ser feita, pode-se administrar profilaticamente 2.400.000 unidades de penicilina benzatina, indica-se também a pesquisa de HIV, sendo que em indivíduos imunodeprimidos a resposta ao tratamento é mais longa.

Quando a doença ocorre em gestantes, não há problemas para a mãe, para o feto ou para o neonato. No entanto, não se deve optar pelo tratamento com tetraciclinas e tianfenicol no primeiro trimestre da gravidez, assim como as sulfas nas últimas semanas. A eritromicina, à exceção do estolato, é eficaz nesses casos, e isenta de efeitos colaterais.

Como em todas as doenças sexualmente transmissíveis, é interessante detectar o parceiro transmissor, para que o elo da corrente seja quebrado.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Introducâo

O linfogranuloma venéreo é doença transmitida geralmente por contato sexual, também denominada quarta moléstia venérea, doença de Nicolas-Favre, causada por uma bactéria Gram-negativa, denominada *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3.

É doença comum em países tropicais, embora sua freqüência no Brasil venha diminuindo, sendo atualmente bastante rara. Predomina em populações de menor nível socioeconômico e maior promiscuidade sexual. Ocorre mais em homens que em mulheres, principalmente dos 20 aos 30 anos de idade.

O período de incubação varia de cinco a 21 dias, com média de aproximadamente dez dias. Clinicamente, apresenta sinais e sintomas diferentes no homem e na mulher, devido a diferença de drenagem linfática nos mesmos. No homem a doença inicia-se no pênis, como uma pequena vesícula, pápula ou exulceração que, em geral, passa despercebida. Na mulher inicia-se em qualquer parte da genitália, e quase nunca é notada. Após duas a quatro semanas, surge a lesão característica que é a adenopatia inguinal, comum nos homens e rara nas mulheres. Caracteriza-se por engurgitamento dos linfonodos, denominado de bubão, que apresenta como característica a divisão em duas massas, por uma ranhura central. Esse sinal é denominado sinal de Groove. Outra característica importante dessa adenite é que quando ela fistuliza, o faz por diversos pontos. Nas mulheres, excepcionalmente, observamos essas massas inguinais, pois a drenagem linfática do pênis e

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

da mucosa genital feminina é diferente, sendo, na mulher, feita para os gânglios ilíacos profundos ou perirretais.

A fibrose desses linfonodos leva a um aumento de volume, edema e elefantíase dos genitais externos, assim como ao estreitamento do reto e síndrome anogênito-retal, que agrega elefantíase da genitália, ulcerações e fístulas.

Na mulher, como a drenagem se dá para as gânglios ilíacos mais profundos, ocorre a retite estenosante (estreitamento do canal retal). Em ambos os sexos, o estreitamento do canal retal pode ocorrer por implantação direta do agente microbiano na mucosa retal pela prática do coito anal.

Alguns doentes apresentam febre, hepatoesplenomegalia e encefalite, e em torno de 10% das mulheres e 20% dos homens apresentam quadro de eritema nodoso. Em casos raros, pode ocorrer infecção extragenital (língua, lábios etc.).

Não é transmitida via placentária.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da doença é feito com adenopatia reacional, doença da arranhadura do gato, infecção piogênica, tuberculose, paracoccidioidomicose, sífilis, granuloma inguinal, Hodgkin, leucemias, entre outras doenças que levam a adenomegalia.

O diagnóstico da doença pode ser confirmado por vários exames laboratoriais, como pelo encontro de clamídias (corpúsculos de Gama-Miygawa) por meio da imunofluorescência ou imunoperoxidase, reações intradérmicas (reação de Frei) e testes sorológicos, dentre os quais, fixação de complemento e microimunofluorescência. A fixação de complemento é o teste mais empregado, com alta sensibilidade e baixa especificidade. A positividade não significa atividade da doença, sendo que títulos acima de 1:16 são sugestivos de infecção, e maiores que 1: 64 confirmam infecção aguda, assim como elevação de quatro vezes o título inicial. A positividade pode ser devida a outras infecções por clamídias, mas o título raramente é maior que 1:16. É importante excluir sífilis e HIV, pela possibilidade de infecção associada.

Tratamento

Várias drogas podem ser utilizadas, como:

- Azitromicina 1 g via oral, dose única. Repetir após dez dias;
- Tetraciclina 500 mg via oral de seis em seis horas por 21 dias;
- Doxiciclina 100 mg via oral de 12 em 12 horas por 21 dias;
- Eritromicina 500 mg via oral de seis em seis horas por 21 dias;
- Sulfametoxazol, 400 mg e trimetoprim, 80 mg dois comprimidos via oral duas vezes ao dia por 21 dias;
- Tianfenicol 500 mg via oral de oito em oito horas por 15 dias.

Os linfonodos podem ser aspirados, mas é contra-indicada a drenagem ou excisão, pois esse procedimento retarda a cicatrização. Casos avançados podem necessitar de tratamento cirúrgico como dilatação retal, correção de fístulas etc.

DONOVANOSE

Introdução

A donovanose é uma enfermidade de localização genital, de evolução crônica, também conhecida como granuloma inguinal ou granuloma venéreo. É causada pela *Calymatobacterium granulomatis (Klebsiella granulomatis, Donovania granulomatis)*, que é um bacilo pequeno, pleomórfico, Gram-negativo, imóvel, geralmente encapsulado, que pode ser isolado em saco embrionário. Nas lesões são encontrados dentro dos macrófagos, sob a forma de pequenos corpúsculos ovais denominados corpúsculos de Donovan.

Apesar da localização genital, ainda existem dúvidas sobre a transmissão sexual da doença, uma vez que ela é rara em parceiros de portadores, mesmo naqueles em que é exuberante, ocorre em indivíduos com pouca ou nenhuma atividade sexual, é rara em prostitutas e pode ocorrer em crianças que não foram violentadas sexualmente. A favor da transmissão venérea existe o fato de as lesões serem mais freqüentes nos genitais e região perianal, em homossexuais, podem estar associadas a outras doenças sexualmente transmissíveis e há um predomínio da doença em indivíduos sexualmente ativos.

O trato gastrointestinal parece ser o habitat natural do microrganismo. Assim, a transmissão poderia ocorrer durante o coito anal, ou então quando o trato vaginal for contaminado por fezes durante o coito normal. A pele sadia ou com solução de continuidade não parece favorecer a transmissão da doença, uma vez que a literatura tem demonstrado que a transmissão só ocorre quando o pus de doentes é injetado no tecido celular subcutâneo de voluntários sadios.

No Brasil ocorre mais comumente em mulheres, embora em algumas regiões o sexo masculino seja mais afetado, sendo que neste a incidência é grande em homossexuais e em indivíduos com falta de higiene. Nos Estados Unidos predomina em negros, mas provavelmente esse fato não esteja associado a predisposição racial, mas sim ao baixo nível socioeconômico desses indivíduos. É mais comum entre 20 e 40 anos de idade, embora existam casos descritos da doença em crianças e adultos idosos.

Clinicamente, caracteriza-se por lesões granulomatosas, ulceradas, indolores, que acometem principalmente a pele e o tecido celular subcutâneo da genitália, de regiões perianais e inguinais. Apresenta período de incubação bastante variado, de três a 90 dias, quando então aparece lesão que geralmente se inicia como pápula ou nódulo indolor, que se pode ulcerar, aumentar de tamanho e apresentar sangramento fácil.

As lesões em forma de úlcera geralmente são as de maior tamanho, apresentam secreção abundante e crescimento por contigüidade aos tecidos vizinhos. As bordas podem ser planas ou elevadas. Podem levar a manifestações de elefantíase dos genitais, principalmente no feminino.

Podem ainda apresentar-se na forma úlcero-vegetante, com exuberância de tecido e sangramento fácil, sendo a forma clínica mais freqüente.

As lesões vegetantes são pouco freqüentes, apresentam pequena dimensão e pouca quantidade de secreção.

Em 3 a 6% dos casos as lesões podem ocorrer fora dos genitais, conseqüentes a práticas sexuais anormais. Essas

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

localizações são: gengivas, axilas, couro cabeludo, nariz. Em locais onde a prevalência da doença é alta, pode haver acometimento de órgãos internos como ossos, articulações, fígado, baço, pulmões, acompanhados de febre, mal-estar geral e perda de peso.

Pode haver aparecimento de adenite como resposta a infecção secundária. Pode ocorrer remissão temporária da doença que pode ser seguida de recrudescências.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial deve ser feito com cancro mole, sífilis secundária, condiloma acuminado (em suas formas gigantes), carcinoma espinocelular e com outras doenças infecciosas como a paracoccidioidomicose e a leishmaniose.

O diagnóstico é confirmado pelo encontro dos corpúsculos de Donovan em secreção ou no tecido, em coloração pelo Giemsa.

O exame anatomopatológico pode ser útil para afastar malignidades, uma vez que as alterações são inespecíficas. Há reação inflamatória intensa, com predomínio de polimorfonucleares leucócitos, microabscessos de neutrófilos e corpúsculos de Donovan. Há também fibrose e hiperplasia epitelial em graus variáveis.

Tratamento

Várias drogas podem ser utilizadas, assim como:

- Tetraciclinas, oxitetraciclinas, clortetraciclinas, 500 mg via oral de seis em seis horas, por 30 a 40 dias;
- Estreptomicina 1 g ao dia via IM por 30 a 40 dias;
- Cloranfenicol 2 g ao dia por três a quatro semanas;
- Tianfenicol na dose inicial de 2,5 g ao dia sob a forma de grânulos, e depois seguida de 500 mg de 12 em 12 horas;
- Sulfametoxazol 800 mg + trimetoprin 160 mg – um comprimido via oral de 12 em 12 horas por três semanas;
- Doxiciclina 100 mg via oral de 12 em 12 horas por três semanas;
- Eritromicina 500 mg via oral de seis em seis horas de 20 a 30 dias;
- Ciprofloxacina 750 mg via oral duas vezes ao dia por três semanas.

A adição de aminoglicosídeo (gentamicina) 1 mg/kg via endovenosa de oito em oito horas deve ser considerada se a lesão não responder dentro dos primeiros dias aos tratamentos habituais.

O tratamento cirúrgico pode ser indicado para corrigir a estenose ou lesões cicatriciais. Há casos descritos do aparecimento de carcinoma espinocelular sobre as lesões de donovanose, e embora de ocorrência pouco freqüente, é complicação bastante temida.

HERPES GENITAL

Introdução

O herpes genital é doença de distribuição universal, bastante comum, que causa lesões genitais. É causada pelo vírus do herpes simples, denominado *Herpesvirus hominis*, que apresenta dois sorotipos distintos, o tipo 1 (HSV-1), que é responsável por lesões na face e no tronco e o tipo 2 (HSV-2), relacionado a infecções nos genitais e que se adquire quase sempre em relacionamento sexual. Tanto o tipo 1 como o tipo 2 podem dar lesões em qualquer parte do corpo, tanto na pele como em mucosas. Esses dois tipos podem ser distinguidos por meio de cultura, estudos enzimáticos, bioquímicos e imunológicos.

O herpes genital teve um aumento importante de incidência nos últimos 30 anos. Um fato interessante é que a transmissão do vírus pode ocorrer sem que haja lesão clínica, assim como alguns indivíduos apresentam infecção subclínica.

Acomete igualmente homens e mulheres, sendo mais prevalente durante os períodos de atividade sexual mais intensa e naqueles com vários parceiros. É transmitido pelo contato direto da pele ou mucosa, isto é, do contato físico direto com a área infectada de outra pessoa (beijo, relação sexual, sexo oral).

Os indivíduos que nunca entraram em contato com o vírus, que geralmente são crianças entre um e cinco anos de vida, quando o fazem, apresentam um quadro denominado primoinfecção herpética. Nos adultos, essa primoinfecção ocorre geralmente por contato sexual, sendo que na maioria das vezes ocorre após início da vida sexual. A primoinfecção geralmente é subclínica, passa despercebida e o indivíduo torna-se portador do vírus sem apresentar sintomas. Após a infeccção primária, o vírus migra através dos nervos periféricos até gânglios nervosos da raiz dorsal dos nervos correspondentes, estabelecendo-se a infecção latente, sendo que assim 70 a 90% da população torna-se portadora do vírus. Determinadas condições, como exposição solar intensa, trauma, febre, queda do estado geral, podem fazer com que a doença recidive, caracterizando-se então o herpes recidivante. Essas lesões podem surgir em qualquer área da pele ou mucosas, mas geralmente onde ocorreu a inoculação primária.

Após período de incubação de cinco a dez dias, há o aparecimento de pequenas vesículas no pênis, vulva ou ânus, agrupadas em forma de buque, às vezes sobre base eritematosa. Antes do aparecimento dessas lesões, ocorre discreto ardor ou prurido local. Pode-se ter febre, cefaléia e adenopatia. Pode ocorrer novamente, sendo denominado herpes recidivante genital, como descrito anteriormente.

No sexo masculino as lesões em geral ocorrem na glande e no prepúcio, e no sexo feminino na genitália externa e mucosa vulvar, vaginal e cérvix.

Sintomas como dor e disúria são comuns, e a infecção no cérvix pode progredir, levando a um quadro de cervicite ulcerada.

Após poucos dias do aparecimento das lesões vesiculosas, estas se exulceram, depois se tornam crostosas, até sua epitelização. Não deixam cicatrizes.

A prévia infecção pelo tipo I não protege do tipo II, mas pode reduzir a severidade dos sintomas.

Imunodeprimidos podem apresentar lesões persistentes, formando às vezes grandes exulcerações.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Diagnóstico

O diagnóstico do herpes é essencialmente clínico, e pode ser confirmado pelo citodiagnóstico de Tzanck, onde há células gigantes multinucleadas, que são características das infecções virais.

A cultura, a sorologia e o exame histopatológico são métodos também utilizados, porém não de rotina. O isolamento do vírus em cultura de tecido é a técnica mais específica para detecção de infecção herpética. A sensibilidade do método vai variar de acordo com estágio da lesão.

Tratamento

Manter boa higiene das lesões, assim como uso de compressas de anti-sépticos.

O aciclovir é a medicação de escolha no herpes. Pode ser usado topicamente, em pomada, embora tenha efeito questionável por essa via de administração. Deve ser passada de cinco a seis vezes ao dia, de quatro em quatro horas, por cinco a sete dias.

Pode-se usar o aciclovir oral, na dose de 200 mg a cada quatro horas, cinco vezes ao dia por dez dias, principalmente na primoinfecção. Sugere-se os seguintes horários: às 7, 11, 15, 19 e 23 horas, evitando-se assim o horário noturno. Essa dose pode ser duplicada em imunodeprimidos.

O aciclovir endovenoso tem seu uso reservado para casos de primoinfecção importante em hígidos, primoinfecção em imunodeprimidos, imunodeprimidos com lesões crônicas ou doenças sistêmicas. A dose é de 5 a 10 mg/kg de peso administrados de oito em oito horas.

Pode-se também utilizar o fanciclovir na dose de 250 mg VO de oito em oito horas por sete a dez dias, assim como o valaciclovir na dose de 1 g VO de 12 em 12 horas por sete a dez dias.

Nas recorrências, pode-se utilizar o aciclovir na dose de 400 mg VO de oito em oito horas por cinco dias, assim como o famciclovir 125 mg VO de 12 em 12 horas por cinco dias e o valaciclovir 500 mg VO de 12 em 12 horas por cinco dias.

CONDILOMA ACUMINADO

Conceito

O condiloma acuminado é doença sexualmente transmissível conhecida popularmente como crista de galo, verruga genital, jacaré, jacaré de crista. É causada por um vírus do grupo HPV (*human papilloma viruses*).

Os subtipos mais freqüentes de vírus são o 6, 11 e 42.

O condiloma acuminado pode ser propagado por contato sexual genital, anal ou oral. Durante o ato sexual, o atrito faz com que vírus e células contaminadas com os mesmos possam ser transferidos da pessoa infectada para a pessoa sadia.

O período de incubação varia de duas semanas a um ano, quando então ocorrem pápulas vegetantes, eritematosas, não corneificadas, com aspecto de couve-flor, algumas vezes planas. No homem as lesões podem ocorrer em glande, prepúcio, freio, meato uretral e bolsa escrotal, e na mulher em vulva, períneo, vagina e colo uterino. Em ambos os sexos pode ocorrer envolvimento do ânus e reto, mesmo sem evidências de coito anal. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e variam muito em tamanho. A aplicação de ácido acético de 3 a 5% durante o exame clínico pode ajudar na detecção de lesões inaparentes, uma vez que as mesmas adquirem coloração esbranquiçada.

Geralmente são assintomáticas, mas em alguns casos há irritação ou prurido. Na região anal podem ser confundidas com hemorróidas.

As lesões proliferam mais intensamente em locais úmidos e quentes. Nas mulheres podem estar presentes no colo uterino, podendo ser detectadas ao exame de Papanicolaou. Os parceiros de mulheres com vírus HPV também os têm no pênis, sendo que na maioria das vezes não são visíveis a olho nu. Um fato interessante é que atualmente está bem estabelecida a relação entre HPV e câncer cervical.

Na gravidez, devido às alterações hormonais, as lesões de condiloma podem aumentar em número e tamanho. Crianças expostas a essas verrugas durante o parto podem adquiri-las, por isso algumas vezes há indicação de cesariana quando a mãe for portadora da doença.

Pode ocorrer um crescimento exuberante das lesões, sendo então denominado condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Loewenstein) que forma massas vegetantes em torno da glande ou obstruindo vulva ou ânus. Geralmente estão associados a depressão imunitária.

Diagnóstico

Os diagnósticos diferenciais incluem a verruga vulgar, o molusco contagioso, a ceratose seborréica e o condiloma plano da sífilis.

O diagnóstico do condiloma acuminado é essencialmente clínico, sendo que a histopatologia pode ser útil em alguns casos.

Tratamento

Pode-se usar a eletrocoagulação das lesões com posterior seguimento do doente, uma vez que às vezes existem lesões incipientes que não são detectadas a princípio.

A podofilina a 25% em álcool a 95°C também proporciona bons resultados. A pele sã deve ser protegida com vaselina e a podofilina aplicada apenas nas lesões, onde deve permanecer por quatro a seis horas e posteriormente retirada com água. Após um a três dias deve ser reaplicada. Pelo fato de a droga ser muito irritante e cáustica, essa aplicação deve ser feita pelo médico, em seu consultório. A podofilina não deve ser utilizada em crianças, gestantes, ou então quando as lesões estiverem localizadas em vagina e cérvix.

Outros ácidos podem ser utilizados, como o ácido tricloroacético 50%.

Em lesões muito pequenas, ou então em lesões difíceis de serem delimitadas, podemos utilizar o 5-fluorouracil a 5% em creme, em aplicações diárias. As lesões pequenas serão tratadas, e as de difícil delimitação poderão agora passar pelo processo de eletrocoagulação com maior segurança.

Mais recentemente foi lançado o imiquimod, um agente tópico, que aumenta a resposta imune e tem-se

mostrado eficaz no tratamento do condiloma. Tem-se utilizado o mesmo por 16 semanas, com aplicação tópica diária ou a cada dois dias. A área tratada deve ser lavada com água de seis a dez horas mais tarde. Pode promover reações irritativas locais como eritema, ardor, erosões, queimação, edema e úlceras cutâneas. Tem sido considerado mais fácil de aplicar que a podofilina ou o ácido tricloroacético.

A crioterapia com nitrogênio líquido também pode ser utilizada, além do *laser* de CO_2.

Nos casos de lesões gigantes, pode-se realizar eletrocirurgia ou *laser.*

BIBLIOGRAFIA

1. Azulay RD, Azulay DR. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 2.ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1997; 245-266.
2. Barraviera SRCS. Outras DST. In: Cimerman S, Cimerman B. Medicina Tropical, 1.ª ed, São Paulo: Atheneu 2003; 637-646.
3. Dupin, N. The return of syphilis. Ann Dermatol Venereol 2002; 129 (6-7): 849-51.
4. Hay RJ, Adriano BM. Bacterial Infections. In: Rook W, Ebling. Textbook of dermatology. 6.ª ed, London: Blackwell Science 1999; 1097-1180.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Syphilis, yaws, begel and pinta. In: Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology, 9th ed. United States of America, Saunders 2000; 445-472.
6. Roumeliotou A, Papautsakis G, Kallinikos G et al. Effectiveness of condom use in preventing HIV infection in prostitutes (letter). Lancet 1988; 2(8622): 1249.
7. Sampaio SAP, Rivitti EA. Sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1.ª ed., São Paulo: Artes Médicas 1998; 489-517.
8. Sciara JJ. Sexually transmited diseases: a global importance. Int J Gynecol Obstet 1997; 58(1): 107-19.
9. Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections. In: Rook, Wilkinson, Ebling. Textbook of Dermatology. 6.ª ed, London: Blackwell Science 1999; 995-1096.
10. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Infect Dis 2002; 35 (Suppl 2): S200-9.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

58 Leptospiroses

André Villela Lomar
Décio Diament

DEFINIÇÃO

A leptospirose é uma antropozoonose causada por espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira*, que pode afetar o homem e animais domésticos e selvagens. No homem pode determinar manifestações clínicas variadas, desde infecções assintomáticas até a forma grave, conhecida como síndrome de Weil.

ETIOPATOGENIA

As leptospiras são bactérias Gram-negativas, helicoidais, constituídas por um corpo citoplasmático, um axóstilo enrolado em espiral e uma membrana envolvente que recobre ambas as estruturas. Variam de 6 a 20 micra de comprimento por 0,1 micra de diâmetro e possuem dois endoflagelos que são inseridos subterminalmente. São aeróbios obrigatórios, móveis em meios líquidos, desenvolvem-se em temperaturas entre 25 e 30ºC, com pH entre 6,2 e 8,0 e são pouco resistentes ao calor. Sobrevivem por longos períodos em solos úmidos.

Quando coradas são facilmente visualizadas em microscopia de campo escuro ou de contraste de fase. As leptospiras são cultiváveis em meios artificiais. Os mais utilizados são os meios de Fletcher e de Stuart, que contêm soro de coelho, ou o meio EMJH, que contém albumina e ácidos graxos no lugar do soro de coelho. As leptospiras são também isoladas por inoculação em hamster ou cobaia. Para o isolamento do microrganismo na urina é necessário que esta seja alcalinizada.

Pertencem à família *Spirochaetales*, ordem *Leptospiraceae*, gênero *Leptospira*, que compreende duas espécies: *interrogans* e *biflexa*. A espécie patogênica para o homem é a *interrogans*, e a de vida saprofítica ou aquática, portanto não patogênica, é a *biflexa*.

As espécies *interrogans* e *biflexa* são subdivididas em sorotipos ou sorovares com base nas suas características antigênicas. Os sorotipos antigenicamente relacionados formam um sorogrupo. A base taxonômica é o sorotipo ou sorovar, uma vez que as leptospiras possuem antígenos específicos relativamente estáveis que são conhecidos pela capacidade de aglutinar anti-soros homólogos específicos.

A espécie *interrogans* compreende mais de 200 sorovares e 23 sorogrupos. Em geral, a virulência não se correlaciona com o sorovar específico, entretanto a classificação por sorovares tem importância epidemiológica, sendo útil no reconhecimento de fontes de contágio. A *L. biflexa* é composta por 65 sorovares ou sorotipos agrupados em 38 sorogrupos.

Com o desenvolvimento de métodos imunológicos e com as técnicas de hibridização de DNA e da análise da homologia do DNA-DNA, a classificação das leptospiras vem sofrendo constantes modificações.

Diferenças importantes são observadas quando comparadas espécies definidas pelos determinantes antigênicos com aquelas diferenciadas pela homologia do DNA. Assim, sorotipos diferentes apresentam notável homologia em seu conteúdo de DNA como se observa com os sorotipos *copenhageni* e *icterohaemorrhagiae*.

A via de aquisição da infecção não é totalmente esclarecida e provavelmente o organismo é invadido através de pequenas lesões de pele, como abrasões ou microcortes. As membranas mucosas conjuntivas, nasofaringe e genital também podem servir de via de entrada. A disseminação é hematogênica, e após 48 horas pode-se isolar o espiroqueta em praticamente todos os órgãos, inclusive no líquido cefalorraquiano. Uma vez penetrada, ocorre multiplicação bacteriana no tecido, mas esta não resulta imediatamente em formação de inflamação ou abscesso piogênico.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

As *Leptospiras* patogênicas têm como fator de virulência a capacidade de resistir à atividade bactericida do soro normal, e, na ausência de anticorpos específicos, não são fagocitadas e destruídas pelos neutrófilos polimorfonucleares ou pelos macrófagos. As *Leptospiras* não-patogênicas são rapidamente clareadas da circulação pelo sistema reticuloendotelial através da fagocitose. Os espiroquetas patogênicos aderem às células mas não causam dano por penetração direta da membrana celular. A entrada na célula depende de fagocitose, e as lesões celulares decorrem de efeitos tóxicos. A aderência pode contribuir como mecanismo de persistência do patógeno nos tecidos, notadamente nos rins, resultando em estado portador.

A leptospirose pode ser classificada como uma "doença de membranas", dentre as quais se inclui a da célula endotelial. As leptospiras, inicialmente encontradas na luz dos capilares, permeando suas paredes, atingem o interstício em direta relação com o surgimento de edema e infiltrado inflamatório.

As leptospiras exercem sua ação patogênica diretamente sobre as membranas celulares, quer seja pela leptospira íntegra quer por produtos celulares, como a glicolipoproteína (GLP), determinando distúrbios funcionais na célula e posterior necrose em fases tardias. A lesão dos vasos (capilaropatia) decorre do mesmo processo. Parte das lesões resulta da migração das leptospiras através dos tecidos durante a fase septicêmica da doença.

A afinidade do material antigênico para com as membranas celulares sugere uma interação inicial com proteínas da superfície celular, seguida por sua interiorização e dano celular. A glicolipoproteína também tem afinidade por membranas celulares e, provavelmente, constitui um dos fatores associados ao dano tecidual nas fases mais tardias da doença.

A lesão central característica da leptospirose é a vasculite, principalmente de pequenos vasos, levando a extravasamento de fluido e células, podendo chegar até a hemorragia. Durante a aderência à membrana celular, lipídios da parede celular bacteriana intercalam-se com substâncias similares da membrana. Concomitantemente pode haver metabolização de ácidos graxos pela fosfolipase presente nas *Leptospiras* patogênicas, resultando em aumento da permeabilidade da membrana celular.

A lesão tecidual da leptospirose caracteriza-se pela presença de grande dano celular com poucos microrganismos, sugerindo a participação de fatores tóxicos do espiroqueta e/ou do hospedeiro. A atividade citotóxica é exercida pela porção lipídica da glicolipoproteína (GLP) da leptospira, que produz perfurações na membrana celular levando a extravasamento e morte celular. A GLP tem a capacidade de inibir a atividade da enzima Na, K-ATPase de células epiteliais de túbulos renais de coelhos, de forma dose-dependente, aumentando sua afinidade pelo sódio, mas não pelo potássio. Essa característica pode explicar em parte as alterações eletrolíticas observadas nos pacientes com insuficiência renal aguda, nas arritmias cardíacas e na diarréia. A GLP é, também, capaz de ativar células mononucleares do sangue periférico humano levando a secreção de citocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral-alfa, e desencadeando a resposta inflamatória.

O lipopolissacáride (LPS) isolado de *L. interrogans* tem estrutura química e efeitos biológicos semelhantes aos da LPS de bactérias Gram-negativas. Entretanto, a primeira é cerca de 12 a 20 vezes menos tóxica que esta última e sua participação na fisiopatologia da doença parece ser secundária. Outras substâncias podem exercer atividades citotóxica, como as fosfolipase, lipases e as hemolisinas, desempenhando um papel coadjuvante na fisiopatologia.

A participação de citocinas como mediadores de resposta inflamatória sistêmica na leptospirose foi evidenciada pela observação de níveis plasmáticos elevados de FNT-α em pacientes com as formas mais graves da doença. Há uma clara associação entre a quantidade de FNT-α circulante e a severidade do quadro clínico e a letalidade.

Estudos das alterações dos fatores de coagulação foram realizados de forma isolada e retrospectiva na leptospirose. Foram observadas alterações dos tempos de sangramento e coagulação, aumento do tempo de protrombina que foram corrigidos com administração da vitamina K, diminuição do fator V, diminuição do tempo de trombina ou alongamento, diminuição do número de plaquetas, além de outras alterações isoladas. As alterações descritas não se relacionaram, de modo geral, à coagulação intravascular disseminada. A plaquetopenia parece ser determinada pela ativação, adesão e agregação de plaquetas ao endotélio vascular estimulado. Em resumo, a CIVD não ocorre habitualmente na leptospirose humana, e, se ocorre, é um fenômeno raro.

Do ponto de vista anatomopatológico observa-se lesões multiorgânicas decorrentes da vasculite, atingindo praticamente todos os órgãos, tais como músculos esqueléticos, miocárdio, fígado, rins, pulmões, trato gastrintestinal, sistema nervoso central etc., que são os que mais comumente apresentam expressão clínica.

Nas formas severas da doença manifesta-se o choque, geralmente com padrão hemodinâmico similar ao choque séptico produzido por bactérias Gram-negativas, com queda da resistência vascular sistêmica e aumento do índice cardíaco. Entretanto, a associação de miocardite pode produzir um padrão cardiogênico, e a ocorrência de vômitos e diarréia associada ao extravasamento de líquidos nos capilares resulta num padrão hipovolêmico. Não raramente pode haver associação de vários mecanismos produzindo choque misto.

EPIDEMIOLOGIA

A leptospirose é uma infecção comum na natureza, afetando animais selvagens e domésticos, que albergam as bactérias nos túbulos contornados proximais dos rins, assintomaticamente, durante meses. O principal reservatório das leptospiras é o rato e outros roedores que podem excretá-las pela urina durante toda a sua vida. A transmissão ao homem pode ocorrer por contato direto com sangue, tecidos, órgãos ou urina de animais infectados ou por via indireta, através do contato com água ou solo contaminados com a urina dos animais portadores. Também pode ocorrer transmissão acidental em laboratório e, mais raramente, pela mordedura de rato. Transmissão transplacentária tem sido descrita. O papel dos animais domésticos (cães e gatos) na cadeia de transmissão da leptospirose tem sido cada vez mais reconhecido. Nos países desenvol-

vidos tem sido ressaltada a transmissão por atividade recreacional, tais como natação em lagos, represas ou rios.

Embora a distribuição da leptospirose seja universal, a doença é mais prevalente nas áreas tropicais e subtropicais, onde as condições ambientais são mais favoráveis, como chuvas abundantes, solo alcalino, altas temperaturas, grande número de cursos d'água e biodiversidade abundante.

No Brasil, a leptospirose incide predominantemente nos meses quentes e chuvosos do ano (janeiro a abril) e está diretamente relacionada à ocorrência de enchentes e à grande população urbana de ratos. As faixas etárias mais atingidas são as do adulto jovem, entre 20 e 40 anos, podendo atingir os extremos etários durante surtos epidêmicos. A doença é mais freqüente no sexo masculino, muito embora as taxas de infecção sejam semelhantes em ambos os sexos.

Estudos em nosso meio demonstraram que o sorovar *copenhageni* (pertencente ao sorogrupo *icterohaemorrhagiae*) é o mais prevalente nas áreas urbanas.

A letalidade varia de 0 a 40%. Estudo realizado em nosso meio avaliou o risco de óbito em pacientes com a forma grave de leptospirose e hemorragia pulmonar e concluiu que ele é maior para os pacientes que apresentam as formas graves da doença acompanhada de choque, aumento de creatinina e potássio maior que 4,0 mmol/L. Dados do Instituto de Infectologia Emílio Ribas de São Paulo revelam taxa de letalidade média de 10% no período de 1972 a 1999.

Dados do Ministério da Saúde revelam que no Brasil a leptospirose apresentou coeficiente de incidência de 1,69 a 2,5/100.000 habitantes de 1998 a 2001. No mesmo período, o coeficiente de mortalidade variou de 0,2 a 0,27 por 100.000 habitantes e a taxa de letalidade variou de 9,1 a 11,8%.

A base das medidas profiláticas a serem adotadas na leptospirose consiste em evitar contato humano com águas ou animais contaminados. Desta forma, diversas providências devem ser adotadas para controlar os animais portadores, em especial os roedores, animais domésticos e outros.

Programas de controle dos roedores (geralmente realizados pelas prefeituras) trazem resultados bastante positivos para o controle da leptospirose. Entretanto, outras medidas também se fazem necessárias, tais como a implementação de boas condições de saneamento, medidas que visem ao controle de enchentes, coleta e destino adequado ao lixo e campanhas educacionais para esclarecimento à população e aos grupos ocupacionais de risco sobre o modo de contágio e as conseqüências da doença. Deve-se recomendar à população que adotem medidas protetoras quando da manipulação de lixo ou nos períodos imediatos após as enchentes, procurando usar botas de borracha, luvas e roupas especiais.

Recomenda-se também orientar a população para evitar atividades recreacionais em locais com probabilidade de contaminação, tais como natação em lagos e pequenos rios e evitar andar descalço em locais de pescarias e caçadas.

Para os pacientes que estiveram em situações de risco pode-se recomendar a administração de medicamento profilático dependendo das peculiaridades do momento de risco. Tal recomendação deve ser feita em bases individuais, ou seja, analisando-se caso a caso, e muito raramente pode-se fazer esta recomendação para grupos de indivíduos que vivenciaram a mesma situação. Não há recomendação de profilaxia quimioterápica para toda a população de uma cidade, por exemplo. A doxiciclina é o antibiótico mais recomendado, pois se tem mostrado eficaz na proteção de indivíduos expostos. Recomenda-se dose única de 200 mg/dia via oral em intervalos semanais.

As vacinas disponíveis são utilizadas para imunização animal. A vacina só protege contra os sorotipos contidos na mesma; portanto, para ser eficiente, a vacina precisa conter agrupados os sorovares mais prevalentes em nosso meio. Não existe vacina disponível para aplicação em humanos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas das leptospiroses podem variar de acordo com a região geográfica e com o sorovar encontrado. As formas clínicas mais graves ocorrem mais freqüentemente com alguns sorovares, como, por exemplo, a *L. copenhageni* e *icterohaemorrhagiae*, enquanto as formas mais benignas ocorrem com outros sorovares como, por exemplo, a *L. hebdomadis*. A doença pode ser assintomática ou sintomática leve, moderada ou grave, como a que ocorre na forma icterohemorrágica com comprometimento de múltiplos órgãos. No nosso meio, cerca de 80% dos casos internados e diagnosticados apresentam a forma ictérica e grave das leptospiroses.

O período de incubação é variável, usualmente de três a 13 dias com extremos de um a 24 dias.

A leptospirose apresenta geralmente evolução bifásica. O primeiro período é o de leptospirosemia que dura de quatro a sete dias. Segue-se um período de defervescência em lise de um a dois dias, seguida de período de recrudescência da febre e dos sintomas, que pode durar de quatro a 30 dias correspondendo ao segundo período ou fase imune da leptospirose. Este modelo bifásico normalmente não é observado nas formas mais graves da doença.

Forma anictérica

A doença tem início abrupto com febre alta e remitente, acompanhada de calafrios, cefaléia intensa e mialgia principalmente nos músculos da panturrilha, podendo ocasionalmente acometer outros grupos musculares. A rigidez de nuca pode refletir acometimento meníngeo. Anorexia, náuseas, vômitos, diarréia, prostração, dores articulares e hiperemia ou hemorragia conjuntival são freqüentemente observados nestes pacientes. As manifestações gastrointestinais podem ser agravadas pela presença de melena ou enterorragia, podendo-se observar também dilatação tóxica não-obstrutiva da vesícula biliar, hemorragias subperitoneais, hepatomegalia, esplenomegalia com menor freqüência e, mais raramente, pancreatite.

Os sintomas respiratórios manifestam-se por tosse seca ou produtiva, com ou sem escarros hemoptoicos, podendo ocorrer hemoptise franca, dor torácica, dispnéia com cianose, atrito pleural e presença de estertores crepitantes e subcrepitantes. O raio X de tórax revela lesões compatíveis com pneumonite intersticial e síndrome da angústia respiratória.

Na pele podem ocorrer exantemas maculopapulares, eritematosos, urticariformes, petequiais ou hemorrágicos.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Outros sintomas menos freqüentes podem ocorrer, tais como faringite, adenopatia cervical, parotidite, orquite, epididimite, prostatite, edema e outros ainda mais raros.

Seguindo-se a defervescência da febre inicia-se, após um a dois dias, a fase imune. Neste período ocorre reaparecimento da febre acompanhada de sinais e sintomas de localização em diversos órgãos. É nesta fase que os anticorpos específicos começam a ser detectados no soro.

A principal manifestação clínica na fase imune das formas anictéricas é a meningite do tipo linfocitária benigna, caracterizada por cefaléia intensa, vômitos e sinais de irritação meníngea. As manifestações clínicas são semelhantes àquelas que ocorrem nas meningites virais. Diversas manifestações neurológicas têm sido mais raramente descritas, tais como encefalite, paralisias focais, espasticidade, nistagmo, convulsões, distúrbios visuais de origem central, neurite periférica, paralisia de nervos cranianos, radiculite, síndrome de Guillain-Barré e mielite. Hemorragia cerebral, meníngea ou pulmonar podem ocorrer na ausência de icterícia ou insuficiência renal.

O acometimento ocular, caracterizado por uveíte, pode surgir da terceira semana até a um ano após o desaparecimento da sintomatologia, variando, em média, de quatro a oito meses. Caracteriza-se clinicamente por irite, iridociclite e, ocasionalmente, coriorretinite, podendo ser uni ou bilateral, autolimitada, com ou sem episódios recorrentes ou, ainda, como processo crônico. As alterações oculares geralmente desaparecem espontaneamente.

Forma Ictérica ou Síndrome de Weil

Nesta forma da doença devemos associar o quadro clínico anteriormente descrito a severa disfunção hepática demonstrada pela presença de icterícia combinada ou não com insuficiência renal aguda, presença de fenômenos hemorrágicos, alterações cardíacas, hemodinâmicas, pulmonares e da consciência. Esta forma clínica é associada à alta letalidade.

Na forma ictérica os sintomas anteriormente descritos são mais intensos e de maior duração. A icterícia ocorre de três a sete dias após o início da doença. Seu início é abrupto e caracteriza-se por coloração amarela-avermelhada, a assim chamada icterícia "rubínica". A icterícia é intensa e, com freqüência, os níveis de bilirrubinas são superiores a 15mg%. A urina é escura, porém as fezes acólicas não são geralmente observadas. Muito embora a disfunção hepática não constitua importante causa de morte, ela é associada a maior incidência de complicações e a maior mortalidade.

O comprometimento renal na leptospirose é freqüentemente observado nesta forma da doença, ocorrendo com menor freqüência na forma anictérica. Caracteriza-se por elevação da uréia e creatinina, aumento da fração de excreção de sódio e alterações variáveis no exame de urina, tais como leucocitúria, hematúria, proteinúria e cristalúria. Oligúria ocorre com freqüência variável. Em nossa série, a oligúria ocorreu somente em 36,5%, enquanto a insuficiência renal foi observada em 71% dos casos. A insuficiência renal aguda pode ser agravada pelas alterações hemodinâmicas, tais como desidratação e hipotensão arterial. É interessante observar que a acidose metabólica ocorre mais comumente nos pacientes oligúricos. Alcalose respiratória compensada ou descompensada pode ocorrer na vigência ou não de IRA. Diferentemente de outras formas de IRA, na leptospirose os níveis de potássio plasmático estão normais ou diminuídos, raramente elevados. Tal fenômeno é explicado pelo encontro de alta fração de excreção de potássio que acompanha a fração de excreção de sódio. A utilização de métodos dialíticos diminuiu muito a insuficiência renal aguda como causa de óbito em pacientes com leptospirose.

O envolvimento cardíaco é mais acentuado na forma ictérica da doença como conseqüência da miocardite que ocorre. As manifestações mais comuns são alterações eletrocardiográficas e arritmia cardíaca, e, menos freqüentemente, podem correr colapso cardiocirculatório e insuficiência cardíaca. Tais alterações podem ser agravadas pelas alterações metabólicas que ocorrem na doença, em especial a hipopotassemia.

Os fenômenos hemorrágicos são relativamente freqüentes na síndrome de Weil, podendo ocorrer na pele, mucosas ou órgãos internos. Cerca de 43% dos pacientes admitidos em nosso serviço apresentam algum tipo de sangramento de pele e mucosas, tais como petéquias e equimoses. Hemorragias pulmonares, usualmente mais severas, podem variar desde simples escarros hemoptoicos até hemorragia pulmonar maciça. Também em graus variados de intensidade podem ocorrer hemorragias gastrintestinais, tais como melena, hematêmese ou enterorragia. No Brasil, as hemorragias pulmonares e/ou gastrintestinal constituem os principais fenômenos responsáveis pelas mortes dos pacientes.

O comprometimento pulmonar caracteriza-se pela presença de pneumonia intersticial hemorrágica, observada ao exame radiológico pelo infiltrado pulmonar difuso ou localizado, usualmente com apresentação mais severa que na forma anictérica. Insuficiência respiratória, com diminuição da pO_2 arterial pode ocorrer e é atribuída às alterações da difusão do oxigênio através da membrana alveolocapilar decorrente de edema e extravasamento de sangue no interstício pulmonar, assim como pelo aumento do *shunt* arteriovenoso pulmonar.

Em resumo, o diagnóstico clínico deve ser feito baseado em elementos de ordem epidemiológica associado a manifestações clínicas sugestivas, principalmente na presença de febre, mialgia na panturrilha ou outros músculos, com ou sem icterícia acompanhados ou não de oligúria.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Considera-se caso confirmado de leptospirose quando se encontrar sintomas clínicos sugestivos associados a:

1. Isolamento da leptospira no sangue, líquor, urina ou tecidos através de meios de cultura apropriados, tais como o meio semi-sólido de Fletcher ou líquido de Stuart, ambos contendo soro de coelho, ou ainda, o meio de EMJH (Ellinghausen-Mccullough-Jonhson-Harris);
2. Teste sorológico de macroaglutinação (SAT) reagente;
3. Quando se detectar anticorpos da classe IgM pela reação de ELISA;
4. Conversão sorológica com aumento de quatro vezes o título inicial pela reação de soroaglutinação microscó-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

pica entre amostras sangüíneas coletadas com um intervalo de 14 a 21 dias entre elas;

5. Imuno-histoquímica positiva para leptospirose em pacientes suspeitos que evoluíram para óbito.

O teste diagnóstico padrão para uso na rotina é o SAT. As demais provas diagnósticas são realizadas somente em laboratórios de referência do Ministério da Saúde ou naqueles que estiverem devidamente capacitados.

Diante de um caso suspeito, deve-se proceder à coleta de amostra de soro para realização do SAT. Se a primeira amostra for positiva e tiver sido colhida antes do 7.º dia do início dos sintomas, o caso é considerado confirmado. Os casos não reagentes devem se submeter à nova coleta dez a 15 dias após a amostra inicial para confirmação do caso. Caso a primeira amostra seja colhida após o 7.º dia do início dos sintomas e for reagente no SAT, o caso também será considerado confirmado. Se negativo ou inconclusivo, sugerimos a realização de ELISA para detecção de IgM específica na mesma amostra ou coleta de nova amostra com intervalo de dez a 15 dias da primeira coleta para realização da soroaglutinação microscópica.

Dentre os exames laboratoriais inespecíficos pode ser citado o leucograma, em que o mais característico é a presença de neutrofilia e de desvio à esquerda. A leucocitose, em geral, está presente em graus variados, podendo, em alguns casos, ser observada leucopenia ou leucócitos normais. A plaquetopenia é muito freqüente na síndrome de Weil, em intensidade variável, desde discreta até grave. A anemia pode ser de grau leve a moderado, podendo ser conseqüente à hemorragia.

As enzimas hepáticas (aminotransferases) estão pouco alteradas, em geral, em níveis inferiores a 100 UI. A fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase e a creatina fosfoquinase encontram-se elevadas, em graus variáveis. A hiperbilirrubinemia pode ser muito intensa, à custa da fração direta.

O comprometimento renal revela-se pela elevação dos níveis plasmáticos da uréia e creatinina. A fração de excreção de sódio eleva-se e a depuração da creatinina cai nos casos que evoluem com insuficiência renal aguda. O potássio, mesmo na presença de insuficiência renal aguda, apresenta nível sérico normal ou diminuído. As alterações mais comuns do exame de urina são leucocitúria, proteinúria, cilindrúria, constituindo achados inespecíficos e de ocorrência variável.

O líquido cefalorraquidiano encontra-se freqüentemente alterado. A pressão liquórica geralmente é normal e o aspecto do líquor é límpido e, nos casos com icterícia, é xantocrômico. A pleocitose geralmente não ultrapassa 500 células/mm^3 à custa de linfócitos, embora, em menor porcentagem de casos, possa haver predomínio de polimorfonucleares, principalmente no início da fase imune da doença. As proteínas se elevam pouco e a glicorraquia costuma ser normal.

No coagulograma realizado na fase aguda pode haver alongamento do tempo de protrombina, o qual geralmente se normaliza com a administração de vitamina K. Não ocorre coagulação intravascular (*strictu senso*) na leptospirose humana.

A gasometria arterial geralmente revela alcalose respiratória e acidose metabólica. Nos casos mais graves ocorre hipoxemia e acidose mista.

O estudo radiológico do tórax pode ser normal ou mostrar infiltrado intersticial e/ou parenquimatoso localizado ou direcionado, uni ou bilateral, algumas vezes velamentos difusos. Mais raramente pode ocorrer derrame pleural. Não existe um padrão radiológico típico do comprometimento pulmonar na leptospirose.

O eletrocardiograma pode expressar o comprometimento do miocárdio na doença, como alterações da repolarização ventricular, do ritmo cardíaco, bloqueios ou sobrecarga das câmaras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na forma anictérica, a leptospirose pode ser confundida com doenças como a gripe, dengue e outras doenças virais, geralmente benignas e autolimitadas, que cursam com cefaléia, febre e dores musculares.

O comprometimento meníngeo pode se expressar de forma clínica e laboratorial bastante parecida com as meningites linfomonocitárias benignas.

Na forma ictérica ou síndrome de Weil, o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a sepse por bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas, hepatite alcoólica, infecção bacteriana aguda em hepatopatas crônicos, forma ictérica da febre tifóide, malária por *P. falciparum*, febre amarela, hepatites virais graves, colangites e colecistites.

Vale lembrar que têm sido relatados alguns casos com comprometimento pulmonar com pneumonite hemorrágica, sem icterícia e com evolução para insuficiência respiratória grave, muito similar à síndrome hemorrágica pelo vírus Hantaan.

TRATAMENTO

De modo geral, a leptospirose é uma doença autolimitada. Nas formas leves, moderadas e graves o uso de antibióticos tem sido muito discutido devido à falta da realização de bons estudos controlados. Recente estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo demonstrou que a administração da doxiclina na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, foi benéfica em encurtar o curso da leptospirose quando administrada logo no começo das manifestações clínicas da doença, ou seja, nos três primeiros dias. Outro estudo bem conduzido utilizou a penicilina G cristalina na dose de seis milhões de unidades por dia por sete dias e foi possível demonstrar diminuição da febre e melhora da função renal quando administrada, mesmo tardiamente, na leptospirose grave. Em conclusão, o tratamento específico da leptospirose deve ser feito com antibióticos à base de penicilina ou tetraciclina nas mesmas doses mencionadas. As tetraciclinas não devem ser empregadas em pacientes menores de nove anos de idade, grávidas ou naqueles com insuficiência renal ou hepática. Outros antibióticos que demonstram atividade *in vitro* contra a leptospira incluem: outros derivados penicilínicos e cefalosporínicos e o cloranfenicol.

Nas formas leves e moderadas os pacientes devem receber tratamento sintomático, especialmente, hidratação

endovenosa. Nas formas mais graves os pacientes devem ser internados na Unidade de Terapia Intensiva para receberem suporte hemodinâmico, respiratório e renal e outras medidas cabíveis quando necessário.

As medidas terapêuticas de suporte são de suma importância e compreendem a reposição volêmica e a correção dos distúrbios hidroeletrolítcos através da administração de soluções salinas. Após reposição volêmica, pode-se utilizar diurético (furosemida) na tentativa de converter a insuficiência renal aguda oligúrica em não-oligúrica. Quando a insuficiência renal não for revertida, preconiza-se submeter o paciente a procedimento dialítico.

O tratamento da insuficiência respiratória constitui importante aspecto no tratamento da leptospirose grave. A pneumonia intersticial que ocorre nesta doença pode acometer seriamente a função respiratória. O paciente deve ter a sua pressão parcial de oxigênio (pO_2) monitorizada e deve ser mantida acima de 80 mmHg. Para tanto, devem-se utilizar todas as técnicas terapêuticas da insuficiência respiratória, inclusive com o uso de ventilação mecânica. Nestas situações, deve-se estar atento para evitar-se reposição hídrica em excesso e não agravar o quadro de insuficiência respiratória instalada. A monitorização hemodinâmica pode ser de extremo valor para auxiliar no adequado controle da reposição volêmica.

As alterações cardíacas devem ser tratadas com o uso de drogas inotrópicas e antiarrítmicas quando indicadas. Alterações metabólicas, tais como a hipopotassemia, devem ser rapidamente corrigidas.

O uso de drogas vasoativas, a nutrição parenteral ou enteral, a transfusão de glóbulos vermelhos ou plaquetas podem ser necessários e devem ser aplicados de acordo com a situação particular de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Alves VAF, Gayotto LCC, Yasuda PH et al. Leptospiral antigens (*L. interrogans* serogroup *icterohaemorrhagiae*) in the kidney of experimentally infected guinea-pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury. Exp Pathol 1991; 42: 81-93.
2. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's Disease). Am J Pathol 1962; 40: 393-423.
3. Banfi E, Cinco M,; Bellini M, Soranzo MR. The role of antibodies in the interaction between macrophages and Leptospires. J Gen Microbiol 1982; 128: 813-16.
4. Brito T, Böhm GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. J Pathol 1979; 128: 177-82.
5. Brito T, Prado MJBA, Negreiros VAC, Nicastri AL, Sakata EE, Yasuda PH, Santos RT, Alves VAF. Detection of leptospira antigen (*L. interrogans* serovar *copenhageni* serogroup *Icterohaemorrhagiae*) by immunolectron microscopy in the liver and kindney of experimentally infected guinea-pigs. Intern J Exper Pathol 1992; 73: 633-42.
6. Bruce J et al. Doxycycline therapy for leptospirosis. Ann Intern Med 1984; 100:696-98.
7. Burke BJ, Searle JF, Mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse haemoptysis. Br Med J 1976; 2:982.
8. Cinco M, Banfi E, Soranzo MR. Studies on the interaction between macrophages and Leptospires. J Gen Microbiol 1981; 124: 409-13.
9. Daher EF, Zanetta DMT, Cavalcante M, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in acute renal failure of leptospirosis. Amer J Trop Med Hyg 1999; 61: 630-4.
10. Diament D, Brunialti MKC, Romero EC, Kallas EG, Salomao R. Peripheral blood mononuclear cell activation induced by *Leptospira interrogans* glycolipoprotein. Infec Immun 2002; 70: 1677-83.
11. Diament D. Plasma levels of Tumour Necrosis Factor a in leptospirosis (Weil's disease). Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28: 157-8.
12. Estavoyer JM, Racadot E, Couetdic G et al. Tumor Necrosis Factor in patients with leptospirosis. Rev Infect Dis 1991; 13: 1245.
13. Faine S. Guidelines for the control of Leptospirosis. Geneva, World Health Organization 1982.
14. Faine, S. *Leptospira* and Leptospirosis. CRC Press, Boca Raton 1994.
15. Feiguin RD, Anderson DC. Human Leptospirosis. Crit Rev Clin Lab Sci 1975; 5(4): 413-67.
16. Geszti O, Huewi-Lan C, Wei-Chi T. Studies on blood coagulation disorders in experimental leptospirosis. Chin Med J 1957; 75:603-15.
17. Guia de vigilância epidemiológica. Leptospirose. http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0518A.htm.
18. Guivarch G, Le Gall JR, Regnie B, Jardin F. Etats de choc au cours des leptospiroses ictéro-hémorragiques. Nouv Presse Med 1982; 11: 837-9.
19. Heath CV Jr, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. N Engl J Med 1965; 273: 915-22.
20. Jaroonvesama N, Viranuvatti V, Charoenlarp K. Coagulation studies in leptospirosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1975; 6: 562-66.
21. Khan JB. A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. Amer J Trop Med Hyg 1982; 31:1213-215.
22. Lee REJ et al. The chest radiograph in leptospirosis in Jamaica. Br J Radiol 1981; 54:939-43.
23. Lessa I, Cortes E. Acidente vascular encefálico e leptospirose. Folha Méd 1983; 86: 487-89.
24. Lomar AV, Araujo MF, Lancellotti CLP, Tomazini MFMF, Miranda AB, Diament D. Estudo da "causa mortis" em 19 casos de leptospirose na UTI do Hospital "Emilio Ribas". In: Congresso Brasileiro de Infectologia, 2.ª ed. São Paulo 1983. *Resumos.* p.54.
25. Lomar AV, Diament D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. In: Gottuzzo E, Istúriz RE. Ed. Emerging and Reemerging Diseases in Latin America. Infec Dis Clinics of North America 2000; 14(1): 23-40, March.
26. Lomar AV, Seguro AC, Tomazini MFMF, Diament D, Miranda AFB. Leptospirose – Estudo retrospectivo de 115 casos no Hospital "Emílio Ribas". I. Aspectos clínicos e epidemiológicos. In: Congresso Brasileiro de Infectologia. 2.ª ed. São Paulo 1983. *Resumos.* p.52.
27. Lomar AV, Veronesi R, Brito T, Diament D. Leptospiroses. In Veronesi R, Focaccia R (Eds). Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu 2002; p. 1007-23.
28. Lomar AV. Estudo das alterações da hemostasia na Leptospirose. – Tese de mestrado – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina 1989; p.107.
29. Lomar AV. Leptospirose: diagnóstico e tratamento. Rev Soc Bras Med Trop 1987; 20 (supl): 158-59.
30. Marotto PCF, Nascimento CMR, Eluf-Neto J et al. Acute lung injury in leptospirosis: Clinical and laboratory features,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

outcome, and factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1999; 29(6): 1561-63.

31. Nery LE et al. Clinical, radiological and functional pulmonary manifestations in patients with leptospirosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1977; 19(6):366-73.
32. Nicodemo AC, Duarte MI, Alves VA, Takakura CF, Santos RT, Nicodemo EL. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. Am J trop Med Hyg 1997; 56: 181-7.
33. Nicodemo AC, Medeiros N, Del Negro G, Amato Neto V. Alterações hematológicas na leptospirose. Rev Inst Med Trop S Paulo 1989; 31:71-9.
34. Poh SC, Soh CS. Lung manifestations in leptospirosis. Thorax 1970; 25:751-55.
35. Ramos-Morales F, Dias-Rivera RS, Cintra-Rivera AA, Rullan JA, Benenson AS, Acosta-Matienso J. The pathogenesis of leptospiral jaundice. Ann Intern Med 1959; 51:861-77.
36. Sakata EE, Yasuda PH, Romero EC, Silva MV, Lomar AV. Sorovares de *Leptospira interrogans* isoladas de casos de leptospirose humana em São Paulo, Brasil *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1992; 34(3): 217-21, maio/jun.
37. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. Nephron 1990; 55: 146-51.
38. Shimizu T, Matsusaka E,Takayanagi K et al. Biological activities of lipopolysaccharide-like substance (LLS) extracted from *Leptospira interrogans* serovar *canicola* strain Moulton. Microbiol Immunol 1987; 31: 727-35.
39. Silva JJP et al. Estudo do comprometimento pulmonar na Doença de Weil. Rev Inst Med Trop São Paulo 1976; 18(5): 387-92.
40. Smith J. Weil's disease in the north-east of Scotland. Brit J Indust Med 1949; 6:213.
41. Souza L, Koury MC. Isolation and biological activities of endotoxin from *Leptospira interrogans*. Can J Microbiol 1992; 38: 284-9.
42. Tajiki MH, Salomão R. Association of plasma levels of Tumor Necrosis Factor a with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 1177-8.
43. Trevejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. J Infect Dis 1998; 178: 1457-63.
44. Vihn T, Adler B, Faine S. Glycolipoprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. J Gen Microbiol 1986; 132: 111-23.
45. Vinh T, Faine S, Adler B. Adhesion of Leptospires to mouse fibroblasts (L929) and its enhancement by specific antibody. J Gen Microbiol 1984; 18: 73-85.
46. Volina EG, Levina LF, Soboleva GL. Phospholipase activity and virulence of pathogenic *Leptospirae*. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1986; 2: 163-9.
47. Walch-Sorgdrager B. Leptospirosis. Bull, Health. Organ. League of Nations 1939; 8:143.
48. Wang B, Sullivan J, Sullivan GW, Mandell GL. Interaction of Leptospires with human polymorphonuclear neutrophils. Infect Immun 1984; 44(2): 459-64.
49. Watt G, Tuason ML, Santiago E. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1988, 1: 433-55.
50. Younes-Ibrahim M, Burth P, Faria MVC et al. Inhibition of Na,K-ATPase by na endotoxin extracted from *Leptospira interrogans*: a possible mechanism for the physiopathology of leptospirosis. C R Acad Sci (Paris) 1995; 318: 619-25.
51. Zaltzman M, Kallenbach JM, Goss GD et al. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira canicola* infection. Brit Med J 1981; 283: 519-20.
52. Zuerner RL Bolin CA. Differentiation of *Leptospira interrogans* isolates by IS1500 hybridization and PCR assays. J Clin Microbiol 1997; 35: 2612-17.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

59 Osteomielite

Luiz Alberto Costa Barra
Fabio Boucault Tranchitella
Fabio Leoncio Bornstein Martinelli

INTRODUÇÃO

Denominação universalmente aceita como relacionada à infecção do tecido ósseo por bactérias piogênicas, a osteomielite caracteriza-se pela inflamação dos espaços medulares, dos canais harversianos e do espaço subperiósteo. Lesões ósseas têm sido documentadas há mais de quatro mil anos, sendo Nélaton, em 1844, o primeiro a usar o termo. Nas últimas décadas, o surgimento de inúmeras drogas para controle das infecções bacterianas contrapôs-se às elevadas taxas de insucesso terapêutico e recidivas das osteomielites. Em estudos com animais observou-se que, apesar da alta resistência do osso às infecções, elas podem ocorrer devido a grande inóculo, trauma ou presença de corpos estranhos, alterações vasculares, estados de imunodeficiência e utilização de próteses.

Uma vez que trauma ou imunossupressão podem desencadear recrudescimento de uma infecção óssea aparentemente curada, o termo *cura* não parece adequado após o tratamento da osteomielite. A possibilidade de supressão sem erradicação do agente infeccioso poderia levar a recorrência.

Existem algumas classificações didáticas para osteomielite, sendo a de Waldvogel *et al.* a mais comumente usada. Nessa classificação subdividem-se em hematogênicas sistêmicas ou contíguas a focos infecciosos, com ou sem insuficiência vascular.

Aqueles que tiverem acesso a serviços de saúde estruturados com o controle de infecção hospitalar, novos métodos diagnósticos e profilaxia antibiótica rotineira certamente encontrarão menores taxas de infecção pós-operatória e seqüelas. É também importante o entrosamento entre os especialistas: ortopedista, infectologista, cirurgião plástico e vascular, entre outros.

PATOGENIA E PATOLOGIA

Os microrganismos adentram o osso por via hematogênica, inoculação direta a partir de um foco infeccioso contíguo ou por uma ferida profunda. A suscetibilidade óssea à invasão aumenta no trauma, na isquemia ou na presença de corpos estranhos, pela exposição de sítios nos quais as bactérias podem aderir. Para fugirem das defesas do hospedeiro, ligam-se ao osso lesado por receptores (adesinas), penetram e persistem nos osteoblastos e cobrem-se com um biofilme protetor rico em polissacarídeos. A sobrevivência intracelular do *Staphylococcus aureus*, agente preponderante, poderia explicar a persistência das infecções ósseas. Uma vez aderida ao osso, a bactéria expressa resistência fenotípica aos antibióticos, corroborando as altas taxas de insucesso terapêutico. Os principais achados histológicos da osteomielite aguda são infiltrados neutrofílicos, microrganismos e vasos congestos ou trombosados. A necrose óssea e a ausência de osteócitos caracterizam a osteomielite crônica, fase que cursa com poucos microrganismos, em que predominam as células mononucleares e os tecidos fibroso e de granulação, que substituem o osso que foi reabsorvido pelos osteoclastos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Osteomielite Hematogênica

Incide em 20% dos casos, sendo preponderante nas crianças do sexo masculino, que têm na metáfise dos ossos longos os locais mais acometidos. Nos idosos e usuários de drogas endovenosas a coluna é o principal sítio de infecção. A osteomielite está entre as causas da febre de origem obscura quando cursa com localizações pouco freqüentes, como ossos sacros, púbis e costelas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Osteomielite Hematogênica Aguda

Primariamente de crianças, em geral envolve apenas um osso: ou a tíbia proximal, ou o fêmur distal ou o úmero. As bactérias se estabelecem na metáfise, local bem perfundido, onde fagócitos ativos são escassos, composta por uma rede de sinusóides venosos (Fig. 59.1) que lentifica o fluxo sangüíneo devido a um turbilhonamento na microcirculação entre a arteríola e a vênula, facilitando a fixação do microrganismo (Fig. 59.2). Capilares fenestrados permitem aos microrganismos o alcance do espaço extravascular (Fig. 59.3). O sistema fagocitário é ativado, gerando enzimas que promovem lise óssea, que é concomitante ao preenchimento dos canais vasculares por material purulento, redução de fluxo sangüíneo e aumento da pressão intra-óssea. Quando o fornecimento de sangue para a medula e periósteo estiver comprometido, a isquemia e a necrose óssea culminarão com a separação de fragmentos desvascularizados denominados seqüestro (Fig. 59.4). Dentro do tecido isquêmico e necrótico, a bactéria torna-se alvo difícil de erradicar, a despeito da resposta do hospedeiro, de cirurgias ou de antibióticos.

As mudanças anatômicas vasculares ocorridas nos adultos tornam incomuns infecções nos ossos longos. Nesses, a diáfise é a mais acometida.

Nas crianças, o foco inicial da bacteriemia é geralmente inaparente. Doença febril aguda, calafrios, dor localizada, edema e eritema cutâneo, leucocitose e elevação das provas de atividade inflamatória compõem as manifestações. Na infância e após a puberdade, a infecção pode atravessar a epífise e atingir o espaço articular. Nessa situação, artrite séptica do cotovelo, ombro e quadril podem complicar a osteomielite do rádio, úmero e fêmur, respectivamente. O primeiro achado radiológico surge nos primeiros dias como edema de partes moles e área densa em metáfise, que corresponde ao abscesso metafisário. A reação periosteal, após dez dias do início da infecção, culmina com alterações líticas após duas a seis semanas, quando 50 a 75% da densidade óssea foi perdida. Com pronta e adequada intervenção, menos de 10% dos casos progridem para osteomielite crônica.

Osteomielite Hematogênica Crônica

São necessários dez dias para o início da necrose óssea, marca registrada da osteomielite crônica. É caracterizada por longos períodos de quiescência, marcados por exacerbações recorrentes. Fístulas formadas entre o osso e a pele podem drenar material purulento e pedaços de osso necrosado. Radiologicamente a evolução de osso necrótico seqüestrado aparece densa, com contorno nítido devido ao espaço criado pelo tecido de granulação circundante. O aumento na radiopacidade do seqüestro decorre da diminuição no suprimento sangüíneo, com retenção de conteúdo mineral. Aparecimento de drenagem cutânea, da dor ou aumento das provas de atividade inflamatória sinaliza a recorrência. A febre raramente está presente, exceto quando uma obstrução na fístula ocasiona infecção de partes moles. Dentre as complicações tardias, destacam-se as fraturas patológicas, o carcinoma de células escamosas do trato de drenagem e a amiloidose.

Osteomielite Vertebral

Doença incomum, geralmente de origem hematogênica. A infecção ocorre por trajeto arterial, onde as segmentares que nutrem as vértebras se bifurcam para suprir dois segmentos ósseos vizinhos, facilitando o envolvimento de duas vértebras adjacentes e do disco intervertebral. No imunocompetente prevalece o *S. aureus,* nos usuários de drogas endovenosas, a *Pseudomonas aeruginosa*. No jovem, é doença aguda que cursa com alta mortalidade. No idoso é indolente, com baixa mortalidade, mas com recidivas e seqüelas. Nas crianças diabéticas, o início é agudo e o curso fulminante, impondo a realização de cintilografia óssea naquelas que apresentarem dor na coluna, febre e leucocitose. A duração entre o início dos sintomas até o diagnóstico pode variar de semanas a meses. Em 90% dos pacientes, a dor é localizada e progride lentamente entre três semanas e três meses. Febre e leucocitose estão ausentes em metade dos casos. A velocidade de hemossedimentação apresenta-se elevada e pode ser usada para monitorar o tratamento. A infecção pode evoluir para abscessos localizados e culminar com meningites. Alterações neurológicas motoras ou sensitivas podem acometer até 15% dos pacientes. A região lombar é a mais acometida (45% dos casos), seguida pela coluna torácica (35%) e pela coluna cervical (20%). Como as hemoculturas são geralmente negativas, o diagnóstico definitivo depende do isolamento do patógeno por biopsia óssea, idealmente realizada sob fluoroscopia ou guiada por tomografia. Devem ser realizadas culturas e colorações para bactérias aeróbias e anaeróbias, micobactérias e fungos. Se negativas, biopsia cirúrgica a céu aberto deve ser realizada antes do início do tratamento empírico. A cintilografia com Tc-99m detecta anormalidades nos estágios recentes, antes das alterações radiográficas. O estudo tomográfico e por ressonância nuclear magnética (RNM) revela estreitamento, destruição e neoformação óssea no disco intervertebral precocemente. Na suspeita de osteomielite vertebral, a RNM com gadolínio é o procedimento radiológico de escolha. Aquisição da infecção no ambiente hospitalar, retardo no diagnóstico e comprometimento neurológico são os maiores fatores de risco para o resultado adverso.

A remoção do osso necrosado acelera a cicatrização e impede a progressão da destruição e da deformidade nos estágios iniciais. Mesmo assim recidivas são freqüentes, podendo ocorrer anos após a infecção inicial. Antibioticoterapia endovenosa deve ser mantida por quatro a seis semanas, porém pode ser prolongada até que haja melhora da dor e da mobilidade, da febre e das provas de atividade inflamatória. Em alguns casos, terapia oral suplementar pode ser estendida por três a seis meses.

Osteomielite Secundária a Foco Infeccioso Contíguo

Essa categoria inclui infecções produzidas por traumas penetrantes, procedimentos cirúrgicos e por extensão direta da infecção proveniente de tecidos moles adjacentes ou dispositivos ortopédicos (Figs. 59.5 a 59.7). É responsável pela maioria dos casos de osteomielite e ocorre mais comumente nos adultos. Freqüentemente o diagnóstico só

é feito depois da cronificação, após semanas ou meses, quando uma fístula se torna aparente, uma ferida cirúrgica se abre, ou uma fratura não se consolida. É impossível distinguir entre as anormalidades radiográficas da osteomielite e as da condição predisponente.

Um tipo especial de osteomielite por contigüidade ocorre na presença de doença vascular periférica, e envolve quase sempre os pequenos ossos dos pés de pacientes adultos diabéticos. A neuropatia expõe os pés ao trauma e à pressão de forma silenciosa, enquanto a infecção progride até o osso. A má perfusão compromete a resposta inflamatória e a cicatrização da ferida, criando um ambiente propício às infecções anaeróbias. É no exame de uma úlcera que não cicatriza, de um dedo inflamado ou de uma celulite aguda que a radiografia evidencia o primeiro sinal de osteomielite. Se o osso puder ser explorado ao exame na base de uma úlcera, a osteomielite é provável.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

As bactérias piogênicas são os agentes mais comuns, porém micobactérias, fungos, vírus, protozoários, helmintos e ectoparasitas também podem causar infecção óssea. Cerca de 95% das osteomielites hematogênicas são relacionadas a um único microrganismo; o *Staphylococcus aureus* é o agente que acomete 50% dos pacientes.

No período neonatal são comuns estreptococos do grupo B e *Escherichia coli.* Estreptococos do grupo A e *Haemophilus influenzae* predominam na infância. Vinte e cinco porcento dos casos de osteomielite vertebral decorrem de infecção por *Escherichia coli* e outros bacilos entéricos. Osteomielites por *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia* spp. e *Candida* spp. estão associadas a usuários de drogas endovenosas. *Salmonella* spp. e *S. aureus* em ossos longos são complicações freqüentes na anemia falciforme e em outras hemoglobinopatias. Tuberculose e brucelose acometem mais a coluna que outros ossos. Doenças fúngicas ósseas incomuns incluem histoplasmose, paracoccidioidomicose e coccidioidomicose, preponderantes em áreas endêmicas. Micobactérias atípicas, *Barto-nella* spp., *Pneumocystis carinii*, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus* predominam nos imunocomprometidos. Sífilis, varicela e vaccínia também podem acometer o osso.

Nas osteomielites por contigüidade predomina o *S. aureus,* mas, ao contrário das hematogênicas, são geralmente polimicrobianas e propensas a envolver bactérias Gram-negativas e anaeróbias. Assim, concomitância de estafilococos, estreptococos, bacilos entéricos e bactérias anaeróbias pode ocorrer num pé diabético ou numa osteomielite pélvica decorrente de uma úlcera de decúbito. Osteomielites por bactérias aeróbias e anaeróbias podem suceder cirurgias de orofaringe, seios paranasais, trato gastrointestinal e trato genital feminino. *S. aureus* é o principal agente das infecções pós-operatórias. Estafilococos coagulase-negativos são patógenos comuns após implante de dispositivos ortopédicos e, juntamente com bacilos Gram-negativos, micobactérias atípicas e *Mycoplasma* spp., podem causar osteomielite esternal após cirurgias cardíacas. A *P. aeruginosa* relaciona-se à infecção secundária nas queimaduras e a *Pasteurella multocida* às mordeduras por cães e gatos.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Estudo Radiográfico e Ultra-sonografia

As radiografias compõem a avaliação inicial pela disponibilidade, porém raramente detectam anormalidades nessa fase. Um adensamento metafisário surge no final da primeira semana (Fig. 59.8), por vezes visualizado somente com uma radiografia comparativa do membro contralateral. É o início da formação do abscesso metafisário.

A partir de duas semanas, as alterações são evidenciadas com a elevação do periósteo (Fig. 59.9). No final da terceira semana observa-se o começo da lise óssea, seguida de osteoporose reacional e formação de seqüestro (Fig. 59.10). O osso pode ter mais da metade da sua matriz destruída antes de se evidenciarem alterações radiográficas. A injeção de contraste no orifício cutâneo secretante permite verificar seu trajeto e extensão, exame denominado fistulografia (Fig. 59.11), facilitando a via de acesso para o tratamento cirúrgico. A ultra-sonografia tem utilidade na detecção de coleções subperiosteais, abscessos de tecidos moles adjacentes aos ossos e no espessamento e elevação do periósteo, assim como guia nas aspirações percutâneas de coleções subperiosteais e de partes moles.

Uso de Radiofármacos

A imagem cintilográfica é um excelente método não-invasivo de rastreamento de corpo inteiro que pode identificar focos de infecção nas fases mais precoces, ainda sem mudanças morfológicas. Não fornecem, porém, detalhes anatômicos. Cintilografias com tecnécio, gálio ou índio podem determinar a atividade da infecção e diferenciá-las de alterações ósseas não-inflamatórias. A cintilografia com tecnécio 99m (Tc-99m) demonstra hipercaptação em áreas com aumento de fluxo sangüíneo e neoformação óssea (Figs. 59.12 e 59.13). Em 95% dos casos, a cintilografia com Tc-99m demonstra alterações ósseas em menos de 24 horas do início dos sintomas. Falso-negativos ocorrem quando há obstrução do fluxo sangüíneo para o osso. A captação do tecnécio reflete a atividade osteoblástica e a vascularização do esqueleto, e, dessa forma, a cintilografia não diferencia osteomielites de fraturas, tumores ou áreas isquêmicas. A cintilografia com gálio-citrato (Ga-67) mostra hipercaptação em áreas que concentram polimorfonucleares, macrófagos e células tumorais. O radiofármaco liga-se a transferrina e é levado para as áreas de inflamação. Exames inconclusivos podem acontecer nos casos em que houver ausência de fluxo sangüíneo na área infectada. Outros métodos de imagem, como os que utilizam leucócitos e imunoglobulinas marcadas com o índio (In-111) têm grande especificidade para inflamação, porém não distinguem infecção de processos inflamatórios não infecciosos. Têm inconvenientes que incluem um preparo trabalhoso e cerca de 24 horas necessárias para se obter boas imagens, que não mostram detalhes anatômicos, como a exata localização e a extensão do sítio de infecção. Podem indicar alterações inflamatórias intra-ósseas que normalmente passariam despercebidas por outras técnicas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tomografia Computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética

A tomografia computadorizada tem papel no diagnóstico da osteomielite crônica, quando é capaz de determinar a presença de infecção ativa e delinear a extensão do desbridamento cirúrgico necessário. É sensível na detecção do seqüestro ósseo, de seios de drenagem e de abscessos de partes moles. Pode ser usada como guia em aspirações percutâneas de coleções subperiosteais e de partes moles.

A RNM é tão sensível quanto a cintilografia para o diagnóstico da osteomielite aguda, pois é capaz de detectar alterações no conteúdo aquoso medular. Sua resolução permite a diferenciação entre infecção óssea e de tecidos moles. Ao contrário dos métodos com radiofármacos, não é adequada para exames de rastreamento de corpo inteiro. Na osteomielite crônica, fornece informações a respeito da atividade e da extensão da doença, além de dar ótima resolução para abscessos epidurais e de tecidos moles, sendo a técnica radiológica de escolha para a osteomielite vertebral. Implantes metálicos podem produzir artefatos, limitando a técnica. Tem grande utilidade na distinção entre celulite e osteomielite no pé diabético, mas nem sempre distingue a osteomielite de tumores e fraturas em consolidação. Nenhum método de imagem diferencia com consistência infecção da osteopatia neuropática.

Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) baseia-se no princípio de que as células inflamatórias, da mesma maneira que as tumorais, metabolizam preferencialmente a glicose como fonte de energia, e a captação dessa glicose estará aumentada quando essas células estiverem ativadas. Nesse estado, neutrófilos e macrófagos expressam altas concentrações de carreadores de glicose que se movimentam pela membrana celular. O marcador usado no exame é a 18-fluordeoxiglicose (18-FDG), que é injetada após um jejum de quatro horas, obtendo-se as imagens até uma hora depois. De Winter *et al*. analisaram o papel da FDG-PET na detecção de infecções musculoesqueléticas em 60 pacientes com infecção suspeita: dentre 29 que apresentaram áreas de hiper-captação, 25 tiveram a mesma confirmada com análise histopatológica e cultura, 35 não apresentaram sinais de captação e em nenhum desses a infecção foi confirmada. A FDG-PET é especialmente útil para detecção de infecções esqueléticas, principalmente osteomielites crônicas e infecções em implantes de próteses ortopédicas. Estudos reportam sensibilidade perto de 100% e especificidade em torno de 90%. Um desafio para ortopedistas é diferenciar infecções das perdas mecânicas na prótese, dado que reações inflamatórias não infecciosas são comuns em meses e até anos após a cirurgia. A especificidade das cintilografias com glóbulos brancos marcados é baixa, mas a FDG-PET é um ótimo método para identificar focos infecciosos da junção osso-prótese e diferenciá-los de reações inflamatórias não infecciosas, comuns em outros locais.

AIDS E OSTEOMIELITE

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) está associada à redução na contagem de linfócitos $CD4^+$, na resposta antigênica, na atividade de linfócitos T citotóxicos e na responsividade humoral, o que predispõe a bacteremias e infecções supurativas. No imunocomprometido, um pequeno foco de osteomielite aguda pode cronificar, bem como um sítio previamente infectado pode reativar e progredir para osteomielite crônica. Mesmo assim, infecção musculoesquelética na AIDS é incomum, com prevalência de 0 a 4%. Os tipos de infecção mais freqüentes incluem artrite e bursite sépticas, osteomielite e piomiosites. Os locais mais acometidos são os ossos das mãos e dos pés, tíbia, fêmur e úmero, porém sítios múltiplos têm sido descritos, bem como lesões cutâneas associadas (Figs. 59.14 e 59.15). Pacientes com contagem de células CD_4+ inferior a 100/mm^3 estão susceptíveis a infecções ósseas pelos mais variados agentes, incluindo bactérias, micobactérias e fungos (Tabela 59.1).

Tabela 59.1
Causas de Osteomielite em Pacientes com AIDS

Agente Etiológico	*Fator de Risco*
Staphylococcus aureus	Uso de drogas injetáveis
Staphylococcus epidermidis	Uso de drogas injetáveis
Bacilos Gram-negativos	Uso de drogas injetáveis
Candida albicans	Uso de drogas injetáveis
Serratia spp.	Uso de drogas injetáveis
Histoplasma capsulatum	Imunodepressão
Pneumocystis carinii	Imunodepressão
Blastomyces spp.	Viagem ou residência em área endêmica
Coccidioides immitis	Viagem ou residência em área endêmica
Cryptococcus neoformans	Imunodepressão
Bartonella spp.	Imunodepressão
Mycobacterium tuberculosis	Imunodepressão
Micobactérias atípicas (*M.avium-complex, M. marinum, M. gordonae, M. fortuitum, M. chelonei)*	Imunodepressão
Neisseria gonorrhoeae	Imunodepressão

Um estudo multicêntrico realizado pelo CDC-Atlanta, onde foram revisados prontuários em 11 cidades norte-americanas, revelou que dentre 51.531 portadores do HIV, observados entre 1990 e 2000, 330 cursaram com osteomielite, sendo que 88 (27%) tiveram o agente identificado: 48% por *S. aureus*, 14% por *Pseudomonas* spp., 8% por *Streptococcus* spp., 7% por outras espécies de estafilococos e 23% por outros agentes. O uso de drogas injetáveis foi documentado entre 60% dos acometidos, cuja média de contagem de células CD_4+ foi 169 células/mm^3.

O tratamento da osteomielite no paciente com AIDS inclui biopsia óssea com culturas e colorações para bactérias, micobactérias e fungos, lembrando que as infecções podem ser polimicrobianas. Nos pacientes com osteomielite crônica, o osso necrótico mal perfundido deve ser desbridado até que todo tecido não viável e corpos estranhos tenham sido removidos. O pus deve ser drenado, bem como retirados os dispositivos estabilizadores, além da prevenção de formação do espaço morto. À proteção da ferida somam-se os antibióticos, sendo que, se possível, a terapia medicamentosa deve ser postergada até que a cultura revele o perfil de sensibilidade dos agentes isolados. Para garantir a penetração adequada do antimicrobiano e prevenir a continuação do seqüestro ósseo, as porções cortical e esponjosa devem sangrar uniformemente após o desbridamento. Os antibióticos devem ser administrados por pelo menos seis semanas para impedir reativação dos microfocos de infecção, sendo necessárias de três a quatro semanas para o osso se revascularizar após o desbridamento. Uma vez esterilizado, pode-se optar pela colocação de dispositivos externos ou internos para facilitar a estabilização óssea.

OUTRAS ASSOCIAÇÕES

Tuberculose Óssea

Trata-se da infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, através da disseminação hematogênica de um foco primário e, mais raramente, por contigüidade a partir de um linfonodo. A maioria dos pacientes com tuberculose óssea tem evidência de envolvimento de outro sítio. Os locais mais acometidos incluem a coluna, ossos das mãos e pés, as metáfises dos ossos longos, as costelas e o esterno. Uma reação inicial inflamatória é seguida do desenvolvimento de tecido de granulação. Como nesta infecção não são produzidas enzimas proteolíticas, as cartilagens são lentamente destruídas pelo tecido de granulação, preservando as articulações e os espaços discais por longos períodos. A dor é a queixa mais freqüente.

Nas crianças e adolescentes, as metáfises dos ossos longos são os locais mais acometidos, enquanto nos adultos estão envolvidos o esqueleto axial seguido pela parte proximal do fêmur, joelho e ossos das mãos e pés. No esqueleto axial, os corpos vertebrais torácicos são os mais acometidos, seguindo-se dos lombares e cervicais. O comprometimento vertebral usualmente se inicia na porção anterior da vértebra adjacente ao disco intervertebral, levando à destruição óssea. Várias vértebras adjacentes podem ser envolvidas, possibilitando a formação do abscesso paravertebral (Fig. 59.16). A espondilite tuberculosa progride lentamente ao longo de anos de evolução (mal de Pott).

As culturas dos tecidos são positivas em até 60% dos casos, e o crescimento do organismo, muitas vezes, leva algumas semanas. Nesse caso o exame histopatológico evidenciando processo granulomatoso, um teste de hipersensibilidade cutânea (PPD) ou mesmo uma pesquisa de BAAR em material aspirado (teste de Ziehl Nielsen) pode suscitar o início imediato da terapia. O tratamento medicamentoso é o recomendado pelo Programa de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde, com o esquema 1 (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) por seis meses, havendo situações, como as recidivas, em que há necessidade de ajuste das drogas ou prolongamento do tratamento.

Osteomielites por Micobactérias Não-tuberculosas

Em pacientes imunocomprometidos, infecções osteoarticulares, principalmente tenossinovites, sinovites e osteomielites têm sido descritas por *M. avium-intracellulare, M. fortuitum, M. marinum, M. chelonae, M. ulcerans, M. kansasii, M. xenopi* e *M. haemophilum.* Apesar da possível aquisição da infecção pós-inalação, disseminação do agente após contato com feridas é a forma de transmissão mais provável, sendo descritos casos de osteomielite por *M. ulcerans* após picada de cobra. No imunocompetente, essas infecções podem responder bem apenas com tratamento cirúrgico. No paciente imunodeprimido faz-se necessária a quimioterapia concomitante.

Osteomielites Fúngicas

Paracoccidioidomicose e coccidioidomicose são as micoses ósseas mais freqüentes, porém esporotricose, candidíase e criptococose podem causá-las. O achado comum é um abscesso sobrepondo-se à lesão osteolítica. O tratamento exige desbridamento cirúrgico e quimioterapia antifúngica, que é feita nos adultos com anfotericina B na dose 0,5 a 1,0 mg/kg/dia até atingir dose total de 2 a 3 g. Outras drogas utilizadas incluem o cetoconazole 200 a 400 mg/dia, itraconazole 200 a 400 mg/dia ou fluconazole 400 a 800 mg/dia.

Osteomielite Sifilítica, Brucelosa e das Hemoglobinopatias

O osso, a medula óssea e o periósteo são locais favoráveis de envolvimento sifilítico. Apesar da ampla disponibilização da penicilina, a doença permanece presente, dentre outros fatores, pelo advento da AIDS e das gestações sem o adequado acompanhamento pré-natal. Os tecidos ósseos são destruídos localmente produzindo um detrito gomoso cinza-amarelado, a goma sifilítica. A infecção prolongada resulta radiologicamente em opacificações osteoblásticas, espessamento de córtex e um novo osso subperióstico rendilhado ou laminado. A destruição gomatosa manifesta-se sob um aspecto corroído por traças. O tratamento é prolongado, com penicilina cristalina e desbridamento cirúrgico se necessário.

A osteomielite produzida pelas bruceloses parece preferir a coluna, peculiarmente as vértebras lombares. Fazendeiros, empacotadores de carne ou consumidores que bebem leite não pasteurizado são alvos preferenciais. As

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

manifestações são inespecíficas, como febre, emagrecimento e leucocitose. Os achados radiológicos demonstram alterações destrutivas e regenerativas simultâneas. O tratamento é feito com doxiciclina por seis semanas mais gentamicina ou estreptomicina por duas a três semanas.

Uma vez flagrada uma bacteremia por *Salmonella* spp. em pacientes com anemia falciforme, complicação relativamente comum, ela é quase invariavelmente associada a localização óssea. Encontram-se em geral apenas três sorotipos associados: *Salmonella choleraesuis, Salmonella paratyphi B* e *Salmonella typhimurium*. Há relatos de que até 30% dos pacientes com anemia falciforme necessitarão, em dez anos, de uma internação por osteomielite, sendo os agentes Gram-negativos (principalmente a *Salmonella* spp. e o *Proteus mirabilis*) e o *S. aureus* os mais envolvidos.

Osteomielites Secundárias a Hemodiálise

De origem hematogênica, tem nas costelas e na coluna torácica os principais ossos acometidos. *S. aureus* e *S. epidermidis* são os agentes mais freqüentes, sendo comumente isolados no sangue dos pacientes, cujos cateteres inseridos servem como porta da entrada bacteriana. Como os sinais clínicos e radiológicos podem mimetizar os da osteodistrofia renal, a infecção pode demorar meses para ser reconhecida.

Osteomielites em Usuários de Drogas Injetáveis

O uso de drogas injetáveis está associado a osteomielite de vértebras, púbis e clavícula principalmente. Os agentes mais freqüentemente isolados são o *S. aureus, S. epidermidis*, cocos Gram-negativos e *Candida* spp.

Discites

Os discos intervertebrais podem ser acometidos por via hematogênica, após cirurgia ou trauma do espaço intervertebral. O termo discite, entretanto, é mais utilizado para descrever uma desordem benigna da infância, sobretudo nas crianças entre seis meses e um ano de idade que apresentam envolvimento de espaço intervertebral único, com recuperação sem tratamento em até 72 horas. O agente mais freqüente nesses casos é o *S. aureus* e a necessidade de tratamento é motivo de controvérsia.

Abscesso de Brodie

Dá-se o nome de abscesso de Brodie à lesão óssea crônica, localizada, não-invasiva e que, provavelmente, não teve resolução completa na sua fase aguda. Casos subagudos podem cursar com febre, dor e elevação periosteal, porém, nos crônicos, a febre pode estar ausente havendo apenas uma discreta dor persistente. O osso mais acometido é a tíbia em sua parte distal, principalmente em adultos jovens. Radiologicamente é bem definido. Apresenta uma lesão central, circunscrita por uma zona de esclerose que enfraquece a região. A drenagem cirúrgica é a maneira de erradicar a doença, pela dificuldade de penetração antibiótica.

Osteomielite Esclerosante de Garré

É uma forma de osteomielite na qual o osso é espessado e distendido, mas não existem abscessos ou seqüestros. Pode afetar crianças e adultos jovens que se queixam de dor e edema intermitente nos membros. As radiografias mostram espessamento e esclerose cortical generalizada, principalmente em ossos longos. O tratamento é cirúrgico, com trepanação óssea de alívio. A antibioticoterapia é controversa.

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA NA CIRURGIA COM MANIPULAÇÃO ÓSSEA

A profilaxia antibiótica em pacientes submetidos a cirurgias com manipulação óssea é preconizada na forma intravenosa 30 minutos antes da incisão cutânea até 24 horas após a operação. Nos procedimentos em fraturas fechadas, as penicilinas antiestafilocócicas e as cefalosporinas de primeira a terceira geração reduzem a incidência de infecções pós-operatórias. Nas fraturas expostas, a administração de cefalosporinas de primeira (cefalotina ou cefazolina) ou segunda geração (cefuroxima) por não mais que um dia é apropriada nos pacientes que podem recebê-las dentro de seis horas após o trauma e que são prontamente submetidos à cirurgia. Nas fraturas complexas com lesão extensa de partes moles, faz-se necessária antibioticoterapia de largo espectro por período mais prolongado. Nos procedimentos que envolvam inserção de dispositivos protéticos, preconiza-se o adequado preparo pré-operatório, o uso de salas cirúrgicas com fluxo de ar laminar e antibioticoprofilaxia, por ser alta a susceptibilidade a infecções por agentes de baixa patogenicidade como *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium* spp.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O uso prolongado de antibióticos na infecção osteoarticular implica a escolha de drogas não tóxicas, de fácil administração e que apresentem boa relação custo-benefício. A concentração antibiótica no osso pode interferir no seu poder de erradicação, porém não existem métodos laboratoriais padronizados para aferição de concentrações ósseas. Testes em coelhos com osteomielite por *S. aureus* mostraram que a clindamicina apresenta melhor concentração em osso infectado, seguida pela vancomicina, nafcilina, tobramicina, cefazolina e cefalotina. A clindamicina apresentou os melhores resultados no tratamento da osteomielite experimental por *S. aureus*.

Qualquer que seja a osteomielite, o diagnóstico microbiológico é essencial, cabendo o início da terapia empírica (Tabela 59.2) somente após coleta de sangue e fragmentos do osso infectado, repetidas vezes se necessário, para realização de culturas e colorações. A terapia empírica deve incluir drogas ativas contra *S. aureus* (oxacilina, cefalosporina ou vancomicina) ou contra organismos Gram-negativos, caso sejam os mais prováveis (cefalosporina de 3ª geração, aminoglicosídeo ou fluoroquinolona).

O início do tratamento deve ser precoce de forma a evitar a necrose óssea. A identificação do agente etiológico permite a adequação ao antibiótico (Tabela 59.3). Os melhores resultados são observados quando os antibióticos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 59.2
Terapia Antimicrobiana Empírica para Osteomielite

Etiologia	*1ª Escolha*	*2ª Escolha*	*Alternativa*
Hematogênica			
RN até 4 meses	*S. aureus* Bacilos Gram-negativos *Streptococcus grupo B*	Oxacilina + Cefalosporina de 3ª geração	Vancomicina + Cefalosporina de 3ª geração
Crianças > 4 anos	*S. aureus* *Streptococcus grupo A* Coliformes (raro)	Oxacilina ou Cefalosporina de 1ª geração	Vancomicina ou Clindamicina
Adultos	*S. aureus* + Cocos e bacilos Aeróbios e anaeróbios	Oxacilina ou Cefazolina	Vancomicina ou Teicoplanina
Outras Condições			
Anemia falciforme	*Salmonella* spp.	Ciprofloxacina	Cefalosporina de 3ª geração
Uso de drogas endovenosas	*S. aureus*	Oxacilina + Ciprofloxacina	Vancomicina + Ciprofloxacina
Hemodiálise	*S. aureus* + *P. aeruginosa*	Oxacilina + Ciprofloxacina	Vancomicina + Ciprofloxacina
Osteomielite contígua SIV*	*S. aureus* + *P. aeruginosa*	Oxacilina + Ciprofloxacina	Vancomicina + Cefalosporina de 3ª geração
Osteomielite contígua CIV**	Polimicrobiana	Doença leve: Amoxacilina/Clavulanato Doença grave: Imipenem/Cilastina ou Meronen ou Piperacilina/ Tazobactam	Aztreonam + Vancomicina + Metronidazol
Osteomielite crônica	*S. aureus* Enterobactérias *P. aeruginosa*	Aguardar resultados de cultura e antibiograma	

*Sem insuficiência vascular.
**Com insuficiência vascular.

são administrados de forma intravenosa, durante quatro a seis semanas, seguidas por complementação oral por três a seis meses. Na osteomielite hematogênica aguda, o uso de antimicrobiano inadequado pode estender a doença, havendo necrose óssea e formação de abscessos. A intervenção cirúrgica na criança estará indicada em abscessos intra-ósseos e subperiosteais, artrite séptica concomitante e quando não houver resposta à terapia específica em 24 a 48 horas. Os adultos freqüentemente requerem desbridamento cirúrgico.

Nas osteomielites crônicas, e por contigüidade, o tratamento medicamentoso deve ser postergado até a obtenção dos resultados das culturas ósseas, porém em casos de grande destruição óssea e risco ao paciente, o desbridamento cirúrgico imediato deve ser considerado, seguido de antibioticoterapia empírica de largo espectro. Caso o agente etiológico já seja conhecido no período pré-operatório, tratamento específico deve ser iniciado mesmo antes da cirurgia. No contrário, deve ser aguardado o desbridamen-to. O uso oral prolongado de quinolonas suprime sinais e sintomas da osteomielite crônica refratária, mas não devem ser usadas em crianças. As novas quinolonas (trovafloxa-cina, grepafloxacina, moxifloxacina) têm excelente cobertura contra *Streptococcus* spp. e germes anaeróbicos, e boa atividade contra *S. epidermidis* e *S. aureus* meticilino-sensíveis. Para estes últimos, a resistência a ofloxacina e ciprofloxacina vem aumentando, sendo a clindamicina uma alternativa.

A utilização de pérolas acrílicas impregnadas com antibióticos podem ser usadas temporariamente (duas a quatro semanas) para preservar o espaço morto intra-ósseo (Fig. 59.17), e depois substituídas por um enxerto de osso. A aplicação direta de antibióticos no espaço morto pode ser feita por um sistema de bombeamento implantado no próprio paciente.

Alguns pacientes preferem conviver com suas infecções a passar por múltiplos procedimentos cirúrgicos, receber longos ciclos de antibióticos e correr o risco de perder uma extremidade. Essas pessoas podem se beneficiar de antibioticoterapia oral em cursos intermitentes para suprimir os períodos de exacerbação.

Nos casos complicados por insuficiência vascular, a oxigenoterapia hiperbárica e a cirurgia ablativa devem ser consideradas. A osteomielite de pequenos ossos dos pés em pessoas com doenças vasculares requer tratamento cirúrgico, cuja efetividade é limitada pelo aporte de sangue ao local. A revascularização da extremidade estará indicada se houver comprometimento de grandes artérias. A duração do tratamento depende da cirurgia: quando o osso infectado é completamente removido, mas persiste infec-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 59.3
Terapia Antimicrobiana com o Agente Definido

Agente Etiológico	*1ª Escolha*	*Alternativas*
Anaeróbios	Clindamicina	Amoxicilina/Clavulanato ou Metronidazol
Bartonella spp.	Eritromicina	Co-trimoxazol
Candida albicans	Anfotericina B	Fluconazol
Cryptococcus neoformans	Anfotericina B	Fluconazol
Enterobactérias	Ciprofloxacina	Ceftriaxone
Flora mista aeróbia/anaeróbia	Amoxacilina/Clavulanato	Imipenem/Cilastatina
Histoplasma capsulatum	Anfotericina B	Fluconazol
Mycobacterium tuberculosis	Esquema I (R+H+Z)	
Neisseria gonorrhoeae	Penicilina Cristalina	Cefalosporina de 3ª geração
Pneumocystis carinii	Co-Trimoxazol	
P. aeruginosa ou *Serratia* spp	Ceftazidime	Imipenem/Cilastina ou Pip./Tazobactan ou Cefepime
S. aureus meticilino-resistente	Vancomicina	Teicoplanina
S. aureus penicilino-resistente	Oxacilina	Cef. de 1ª geração ou Clindamicina ou Vancomicina
S. aureus penicilino-sensível	Penicilina Cristalina	Cef. de 1ª geração ou Clindamicina ou Vancomicina
Streptococcus spp.	Penicilina Cristalina	Clindamicina ou Vancomicina ou Ceftriaxone

ção residual de tecidos moles e os antibióticos são dados por duas semanas; se a amputação elimina tanto osso quanto partes moles infectadas, basta a profilaxia cirúrgica, caso contrário, tratamento por quatro a seis semanas. Infecções nosocomiais por *S. aureus* meticilino-resistentes requerem tratamento intravenoso prolongado com glicopeptídeos, vancomicina e teicoplanina. O uso das oxazolidinonas tem sido considerado nas osteomielites causadas por *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, associadas ou não a próteses ortopédicas. Till *et al*. relatam sucesso no uso da linezolida, oxazolidinona recentemente aprovada para osteomielite por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, na dose de 600 mg a cada 12/12 horas por oito semanas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Sob a suspeita de osteomielite aguda, é recomendada a internação do paciente para acompanhamento clínico e laboratorial, na tentativa de diagnóstico e tratamento eficazes e com menor risco de seqüelas. O bom senso deve prevalecer diante de casos duvidosos, sendo que a aspiração óssea da área com maior sensibilidade é decisiva para obtenção de material subperiosteal ou da metáfise, devendo-se prosseguir com drenagem cirúrgica ampla e análise laboratorial, para melhor adequação do antibiótico no pós-operatório. A drenagem consiste na abertura de uma janela na cortical óssea, por perfurações ao redor da área infectada, a fim de remover o máximo de material purulento e necrosado, seguida da lavagem exaustiva com soro fisiológico (Figs. 59.18 a 59.21).

Podem ser instalados irrigação contínua e dreno de sucção distal evitando acúmulo de líquido residual na cavidade. Este sistema é mantido por três ou quatro dias até a saída de material mais limpo (Fig. 59.22).

O tratamento cirúrgico consiste em drenagem, seqüestrectomia, ressecção óssea e de partes moles infectadas, seguida pela reconstrução adequada, exigindo um microcirurgião habilidoso em técnicas de cobertura com enxertos cutâneos, retalhos musculares e miocutâneos e, às vezes, retalhos livres.

Durante a internação e por período prolongado, deve-se utilizar imobilizações gessadas para evitar dores e fraturas patológicas. A evolução clínica pós-operatória deve cursar com melhora da síndrome infecciosa, cicatrização do ferimento cirúrgico, diminuição dos sinais inflamatórios e normalização dos exames laboratoriais e radiológicos.

Sendo a lesão pela osteomielite crônica freqüentemente associada a áreas com insuficiência vascular, a distribuição do antibiótico pelo local terá ação limitada. Nessa situação, é benéfica a associação do oxigênio hiperbárico.

É indicada a utilização de fixadores externos para estabilização dos membros após a retirada de segmentos ósseos necrosados, acompanhando, ou não, o alongamento ósseo.

TRATAMENTO SUPORTE PÓS-CIRÚRGICO

Atividades físicas e carregamento de peso devem ser evitados de forma a impedir fraturas patológicas. O local acometido é imobilizado e elevado, sendo prescritos analgésicos e antiinflamatórios. As articulações acima e abaixo do local infectado devem ser submetidas a fisioterapia motora passiva suave. Compressas aquecidas devem ser aplicadas para aumentar o fluxo sangüíneo e assim promover maior aporte antibiótico a área acometida. As roupas devem ser manipuladas com cuidado de forma a evitar contato com a ferida cirúrgica ou com seios de drenagem.

TRATAMENTO: OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA (O_2HB)

A O_2HB é indicada como tratamento principal ou adjuvante em diversas doenças agudas ou crônicas, de natureza isquêmica, infecciosa, traumática ou inflamatória, graves e refratárias aos tratamentos convencionais. As osteomielites refratárias, inclusive de esterno, são indicações cientificamente reconhecidas para O_2HB, constantes na resolução CFM (Conselho Federal de Medicina) n.º 1457/95. Não se deve esperar que o paciente melhore para encaminhá-lo à O_2HB, pois é na fase aguda que o tratamento pode determinar o melhor prognóstico. Há interferência direta na fisiologia celular dos leucócitos, fibroblastos, células endoteliais e osteoblastos, além de que o oxigênio hiperbárico atua de forma sinérgica com os antibióticos, modificando o ambiente químico e tornando-o desfavorável à proliferação bacteriana, limitando a produção e atividade de suas toxinas. Além disso, promove produção de colágeno, angiogênese e é diretamente bactericida para os germes anaeróbios. Diversos estudos clínicos já demonstraram a utilidade da O_2HB nas osteomielites crônicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Aberg JA, Chin-Hong, PV, McCutchan A, Koletar SL, Currier JS. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:e8-13.
2. Barra LAC, Tranchitella FB, Suleiman JMAH, Bedaque EA, Martinelli FLB, Xavier MC, et al. Angiomatose bacilar com comprometimento ósseo: relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Ortop 2001; 36(10):401-05.
3. Boerman OC, Dams EthM, Oyen WJG, Corstens FHM, Storm G. Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation. Inflamm Res 2001;50:55-64.
4. Boxma H, Broekhuizen T, Partka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. Lancet 1996; 347:1133-7.
5. Campbell RMJ. Osteomielite.In: Rockwood CAJ, Wilkins KE, King RE. Fraturas em crianças. 3.ª ed. Vol. 1. São Paulo: Ed. Manole Ltda. 1993; 3:253-6.
6. Carnesale PG. Osteomielite. In: AH. Crenshaw. Ortopedia de Camp- bell. 7.ª ed. Vol. 1. São Paulo: Ed Manole Ltda. 1989; 27:674-704.
7. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 23-2000). N Engl J Med 2000; 343:281-7.
8. Chuard C, Lucet JC, Rohner P. Resistence of *Staphilococcus aureus* recovered from infected foreign body *in vivo* to killing by antimicrobials. J Infect Dis 1991; 163:1369-73.
9. Corstens FHM, van der Meer JWM. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. Lancet 1999; 354:765-70.
10. De Winter F, Van de Wiele C, Vogelaers D, De Smet K, Verdonk R, Dierckx RA. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. J Bone Joint Surg Am 2001; 83A:651-60.
11. Dellinger EP, Caplan ES, Weaver LD, et al. Duration of preventive antibiotic administration for open extremity fractures. Arch Surg 1988;123:333-9.
12. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. EID 2002; 8(9):881-890.
13. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA 1992; 267: 1798-805.
14. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. The Sanford-Guide to Antimicrobial Therapy. 31th ed. Vermont: Antimicrobial Therapy Inc 2001.
15. Grenn NE. Infecções Ósseas. In: Weinstein SL, Buckwalter JA, eds. Ortopedia de Turek – Princípios e Sua Aplicação. 5.ª ed. Vol. 1. São Paulo: Editora Manole 2000; 4: 125-47.
16. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G. Chronic osteomyelitis: detection with FDG-PET and correlation with histopathologic findings. Radiology 1998; 206:749-54.
17. Hampson NB. Approved indications for hyperbaric oxygen therapy. Undersea & Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Pressure 1998; 27:1-8.
18. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336 (14): 999-1007.
19. Mader JT, Adams KR, Morrison L. Comparative evaluation of cefazolin and clindamycin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. Antimicrob Agent Chemother 1989; 33:1760-64.
20. Mader JT, Adams KR. Experimental osteomyelitis. In: Schlossberg D, ed. Orthopedic Infection. New York: Springer Verlag 1988; 39-48.
21. Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone 2000; 1: 1182-96.
22. Maguire JH. Osteomyelitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. McGraw-Hill, vol 1 2001; 1:584-87.
23. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteo-myelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 2002; 34:1342-50.
24. Mesquita WP, Pedrosa Neto AH. Resolução n.º 1457 de 15 de setembro de 1995. Conselho Federal de Medicina. Diário Oficial da União, Brasília, 19 de setembro de 1995, seção I, pt.1, p 16.585.
25. Nélaton A. Eléments de Pathologie Chirurgicale. Paris, Gerner-Baillière 1844.
26. Norden CW. Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. Rev Infect Dis 1991; 13: Suppl 10:842-6.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

27. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslw JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphilococcus aureus*. Clin Infect Dis 1995; 20:95-102.

28. Tachdjian MO. Infecções Ósseas. In: Ortopedia Pediátrica. 2.ª ed. Vol 2. São Paulo: Editora Manole 1995; 3:1083-1134.

29. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2002; 34:1412-4.

30. Uip DE. Infecções de Ossos e Articulações (osteomielites, artrite séptica e infecção em próteses ortopédicas). In: Veronesi R, Focaccia R, eds. Tratado de Infectologia. 2.ª ed. Vol. 2. São Paulo: Atheneu 2002; 2:1633-40

31. Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, Workowski K, Agudelo CA. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. Medicine (Baltimore) 1997; 76:284-94.

32. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: the past decade. N Engl J Med 1980; 303:360-370.

33. Xavier R. Infecções osteoarticulares. In: Hebert S, Xavier R, Pardini AGJ et cols. Ortopedia e Traumatologia – princípios e práticas. 2.ª ed. São Paulo: Ed. Artes Médicas Sul Ltda. 1998; 21:332-47.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

60 Artrite Infecciosa

Morton Scheinberg

DEFINIÇÃO

A artrite infecciosa ou séptica é uma reação inflamatória resultante da invasão direta do espaço articular por microrganismos patogênicos, provocando dor, edema, vermelhidão, limitação do movimento articular e, por fim, destruição articular e incapacidade permanente, se não tratada. Ela continua sendo uma questão relevante na medicina clínica, e, apesar de avanços significativos nas condutas diagnósticas e do desenvolvimento de antibióticos mais recentes e mais poderosos, seu impacto em termos de morbidade e mortalidade humanas continua inalterado.

ARTRITE BACTERIANA NÃO-GONOCÓCICA

Epidemiologia, Patogenia e Fatores de Risco

A artrite séptica ocorre em todas as faixas etárias, porém é mais comum em crianças que em adultos. Os homens em geral são afetados com mais freqüência que as mulheres, embora as mulheres sejam freqüentemente afetadas pela artrite reumatóide (AR) subjacente. Uma incidência anual de artrite séptica comprovada por cultura de 1 em 62.500 recentemente foi mostrada em um estudo prospectivo bem conduzido no Reino Unido. Em um outro estudo prospectivo comunitário conduzido na Holanda, foi encontrada uma incidência de artrite bacteriana de 5,7 por 100.000 habitantes por ano.

Quaisquer microrganismos incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários podem invadir as articulações; entretanto, a maioria avassaladora (90%) dos casos de artrite séptica é causada por bactérias piogênicas (isto é, estafilococos, estreptococos) (Tabela 62.1). As bactérias podem atingir a articulação por meio de diversas vias, sendo a mais comum a disseminação hematogênica. Outras vias menos comuns incluem a inoculação direta durante artroscopias ou artrocenteses diagnósticas ou terapêuticas, traumatismo e osteomielite, celulite, abscessos, tenossinovites e/ou bursite séptica contíguos. Assim que o agente microbiano penetra no espaço articular, ele inicia uma série de reações inflamatórias e pode levar a destruição articular e dano permanente da articulação. Microrganismos viáveis e/ou seus produtos ativam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)-a e a interleucina-1, e enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases e outras enzimas degradadoras de colágeno. Essas substâncias podem induzir a proliferação da membrana sinovial, tecido de granulação, neovascularização e infiltração por células polimorfonucleares (PMN) e pode resultar, se não tratado, em destruição cartilaginosa e óssea. O dano articular pode progredir mesmo após erradicação dos microrganismos pela antibioticoterapia, devido a persistência de antígenos bacterianos, e metaloproteinases na articulação continuarão a promover uma resposta inflamatória.

Microrganismos Responsáveis por Artrite Bacteriana Não-gonocócica Aguda (Todas as Idades)

- Microrganismo
- Freqüência (%)
- Gram-positivos
  - *Staphylococcus aureus*
  - estreptococos grupo A, B, C
  - *Staphylococcus epidermidis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Enterococcus* spp.
  - *Corynebacterium* spp.
- Gram-negativos

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

  - *Salmonella* spp.
  - Pseudomonas aeruginosa
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Enterobacter* spp.
  - *Brucella* spp.
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Kingella kingae*
- Anaeróbicos
  - *Fusobacterium* spp.
  - *Bacteroides fragilis*

Os fatores de risco importantes para o desenvolvimento de artrite séptica incluem idade superior a 60 anos, *diabetes melittus*, estados de imunodeflciência, dano articular preexistente (particularmente AR), infecção cutânea, uso de drogas intravenosas, condições debilitantes, hemoglobinopatia e próteses articulares.

Manifestações Clínicas

O início da artrite séptica em geral é agudo e mais de 75% dos pacientes têm artrite monoarticular. Qualquer articulação pode ser afetada na artrite séptica, embora a articulação do joelho, seguida pela do quadril e do tornozelo, seja a mais comumente afetada. O envolvimento das articulações sacroilíacas, costocondrais e esternoclaviculares é mais encontrado em usuários de drogas intravenosas. Queixas constitucionais são relativamente comuns e incluem calafrios, febres, mal-estar e anorexia. No exame físico, as articulações afetadas podem estar extremamente dolorosas, quentes, edemaciadas e repletas de líquido. Estes sinais inflamatórios, entretanto, podem estar mascarados em pacientes debilitados, gravemente enfermos, ou naqueles que estejam recebendo corticosteróides ou agentes imunossupressores. A poliartrite pode ocorrer em pacientes com doença do tecido conjuntivo subjacente, particularmente AR, ou a um estado imunossupressor, e comporta um pior prognóstico com a taxa de mortalidade de aproximadamente 30%.

Diagnóstico

A artrite séptica deve ser suspeitada na presença de um quadro clínico apropriado, achados nos exames diagnósticos por imagem e exame do líquido sinovial. Um diagnóstico definitivo é feito na presença de uma cultura positiva do líquido sinovial.

O reconhecimento precoce da infecção é a etapa mais importante no controle da artrite séptica. A artrocentese é mandatória na presença de derrame articular, particularmente quando um processo infeccioso estiver sendo considerado. Todo o líquido aspirado deve ser enviado para a coloração pelo método de Gram, culturas para bactérias aeróbicas e anaeróbicas e contagem de células com um leucograma diferencial. A leucometria no líquido sinovial em geral fica entre 40.000 e 50.000 leucócitos/mm^3, com a predominância (> 80%) de células PMN. Os níveis de glicose, proteína e lactato não são muito úteis e, em sua grande maioria, são inespecíficos. O produto de microrganismos da cultura do líquido articular é aproximadamente de 50 a 60%. A velocidade de hemossedimentação, os níveis de proteína C reativa e a leucometria no sangue periférico estão elevados na maioria dos pacientes e estes últimos dois podem ser úteis no acompanhamento dos pacientes. Um nível persistentemente elevado de proteína C reativa e/ou leucocitose pode implicar persistência da infecção articular. Radiografias simples raramente são úteis, inicialmente na doença, embora possam revelar anormalidades articulares como perda da cartilagem articular e erosão óssea em pacientes não tratados ou com doença agressiva. Em pacientes com suspeita de infecções articulares de localização profunda, como o envolvimento da articulação sacroilíaca ou da faceta, a cintilografia, tomografia computadorizada ou exame por ressonância magnética podem ser úteis.

Fatores de Risco Predisponentes para Infecção Articular

- Dano preexistente da articulação;
- Osteoartrite;
- Artrite reumatóide;
- Uso de drogas intravenosas;
- *Diabetes mellitus*;
- Idoso, estado debilitado;
- Neoplasia;
- Terapia imunossupressora;
- lmunodeficiência;
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana;
- Hipogamaglobulinemia;
- Deficiência de complemento;
- Menstruações e gravidez – gonococcemia;
- Prótese articular;
- Cirrose;
- Úlceras de perna.

Raios X: Tratamento

A pronta instituição de antibioticoterapia apropriada e drenagem articular do líquido purulento é essencial no controle da artrite séptica. Mesmo assim, seu tratamento permanece insatisfatório. Antibióticos devem ser administrados a todos os pacientes com suspeita de artrite séptica mesmo antes de os resultados dos exames bacteriológicos estarem disponíveis. A seleção inicial dos antibióticos deve ser baseada na coloração pelo método de Gram do líquido articular ou outros líquidos ou secreções corporais. Se não forem identificados microrganismos, o tratamento empírico deve ser administrado consoantemente com a idade, fatores de risco e quadro clínico do paciente. Indivíduos normais devem ser tratados inicialmente para infecções com microrganismos Gram-positivos, enquanto antibióticos de amplo espectro estão indicados em indivíduos imunocomprometidos, gravemente enfermos e debilitados. Assim que os resultados da cultura estiverem disponíveis, os antibióticos podem ser trocados, se indicado. Um período de tratamento de três semanas (uma semana de anti-

biótico parenteral seguida de duas semanas com antibióticos orais) é atualmente a norma para a maioria dos pacientes com artrite séptica. A terapia parenteral e não intra-articular com penicilina resistente a β-lactamase ou uma cefalosporina de primeira geração devem ser dadas de início. A vancomicina deve ser usada para tratar a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Microrganismos Gram-negativos devem ser tratados com uma cefalosporina de terceira geração como a cefotaxima ou ceftriaxona ou um aminoglicosídio. A administração em longo prazo de antibióticos orais é recomendada em pacientes com infecções ósseas e articulares crônicas (por exemplo, próteses articulares).

A aspiração com agulha fechada diariamente ou quando necessário é uma parte importante do controle clínico. A maioria dos pacientes pode ser tratada desta maneira embora a drenagem cirúrgica esteja indicada em articulações mais profundas (incluindo quadris e ombros), articulações com dano preexistente, articulações que não respondem ao controle clínico apropriado ou articulações com derrame localizado ou osteomielite contígua. A cirurgia artroscópica e não a aberta está recomendada. A imobilização da articulação não está indicada exceto em pacientes com dor incapacitante ou após drenagem cirúrgica. A imobilização da articulação e a colocação de tala funcional nas articulações afetadas são recomendadas para prevenir a atrofia e contraturas musculares e para preservar a função da articulação. A análise da reação em cadeia da polimerase (RCP) do líquido sinovial pode ser usada para monitorizar a presença de DNA bacteriano, a ausência do qual pode ajudar na decisão de descontinuar o tratamento com antibióticos.

ARTRITE GONOCÓCICA

A *Neisseria gonorrhoeae* é a causa mais comum de artrite séptica nos Estados Unidos, particularmente em indivíduos jovens sexualmente ativos. As mulheres são afetadas duas a três vezes mais freqüentemente que os homens. Sua incidência diminuiu nos últimos anos, coincidindo com mudanças no comportamento sexual que ocorreram desde o advento da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Infecção gonocócica disseminada ocorre de 0,5 a 3% dos casos da infecção da mucosa e é a razão mais comum de internação hospitalar como resultado de artrite séptica nos Estados Unidos, com uma incidência estimada de 2,8 casos por 100.000 pessoas por ano.

A infecção gonocócica disseminada é sempre precedida por infecção da mucosa por *N. gonorrhoeae.* A infecção comumente envolve o endocérvix ou a uretra, mas pode envolver a faringe e o reto e pode ou não ser sintomática. O risco de disseminação gonocócica após uma infecção da mucosa depende do estado imunológico do paciente e da virulência do microrganismo.

Manifestações Clínicas

A artrite gonocócica pode apresentar-se como parte de uma infecção disseminada ou como uma infecção monoarticular. A infecção gonocócica disseminada em geral apresenta artralgias migratórias, febre, calafrios, dermatite e tenossinovite. A infecção gonocócica genital, anal ou faríngea assintomática é, em geral, a norma. Uma variedade de lesões cutâneas pode estar presente, incluindo pequenas pápulas eritematosas que progridem para lesões vesiculares, pustulares e/ou necrosantes. A erupção cutânea pode ser observada em qualquer região, incluindo palmas. A tenossinovite pode ser transitória e é caracterizada por dor, edema e eritema periarticular. A artrite séptica que afeta uma ou algumas articulações ou a poliartrite franca pode ser encontrada na ausência de envolvimento cutâneo e é clinicamente indistinguível de outras formas de artrite séptica.

Diagnóstico

Raramente, a *N. gonorrhoeae* é encontrada no líquido sinovial ou em lesões cutâneas. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico é feito indiretamente pelo achado de uma cultura positiva para as vias genitourinárias ou, muito menos freqüentemente, do reto ou da faringe. Na presença de uma coloração de Gram-negativa e/ou cultura do líquido sinovial negativa, o diagnóstico presuntivo pode ser feito pelo quadro clínico característico, associado a rápida resposta aos antibióticos. A RCP permite a identificação dos microrganismos no líquido sinovial. Outros achados laboratoriais são inespecíficos.

Raio X: Tratamento

A hospitalização é recomendada, particularmente se complicações graves como endocardite e meningite estiverem presentes. Uma cefalosporina resistente a β-lactamase de terceira geração, como a ceftriaxona, 1 g intramuscular ou intravenoso a cada 24 horas é inicialmente recomendada. Outros esquemas incluem cefotaxima ou ceftizoxima, 1 g por via intravenosa a cada oito horas. A espectinomicina, 2 g intramuscular a cada 12 horas, é o tratamento de escolha para os indivíduos alérgicos a medicamentos β-lactâmicos. Se os microrganismos forem sensíveis a penicilina, o tratamento pode ser trocado para ampicilina, 1 g intravenoso a cada seis horas ou penicilina G, 10 milhões de unidades por via intravenosa por dia em doses divididas. A ceftriaxona e a espectinomicina são seguras e eficazes no tratamento da gonorréia na gravidez. A terapia parenteral deve ser administrada até que evidências de melhora clínica sejam observadas, em geral de dois a quatro dias; em seguida os antibióticos orais podem ser introduzidos em substituição; um derivado da penicilina e cefalosporina deve ser administrado por mais sete a dez dias. Devido a alta prevalência de infecção co-existente por clamídia, terapia concomitante com doxiciclina oral ou outra tetraciclina deve ser administrada. Testes para sífilis, clamídia e infecção pelo HIV devem ser considerados após a complementação do tratamento.

ARTRITES VIRAIS

Este grupo de artrites constitui a segunda causa mais comum de artrite infecciosa após artrite bacteriana. Várias infecções virais estão acompanhadas de envolvimento articular inflamatório, incluindo vírus da hepatite, parvovírus, vírus da rubéola e HIV. A artrite crônica aguda e, mui-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

to menos comumente, a crônica e a vasculite foram descritas com infecções virais. A artrite aguda geralmente perdura por três a quatro semanas, pode afetar articulações pequenas e grandes ser extremamente dolorosa e de natureza não-erosiva e desaparecer sem deixar seqüelas. Raramente, ela é acompanhada de alterações sorológicas e radiológicas, e pode ser monoarticular, oligoarticular e, menos freqüentemente, poliarticular e simétrica, mimetizando a AR.

Pacientes com vírus da hepatite C e parvovírus podem exibir uma artrite mais crônica, simétrica de pequenas e grandes articulações, com um fator reumatóide positivo indistinguível da AR. Os vírus da hepatite B e C e, em menor grau, da hepatite A podem causar outras síndromes reumáticas mediadas por complexos imunes, inclusive a vasculite relacionada à crioglobulinemia mista.

A artrite associada a rubéola ocorre em dias do aparecimento da erupção cutânea na infecção natural ou duas a quatro semanas após a vacinação. O padrão de inflamação articular é freqüentemente o da poliartralgia migratória e, menos freqüentemente, o da poliartrite. Ela pode mimetizar a AR e pequenas articulações das mãos, bem como dos joelhos, podem ser mais comumente afetadas. O episódio agudo geralmente perdura por três a 21 dias, mas pode persistir por meses. O vírus da rubéola foi isolado no sangue periférico do líquido sinovial de indivíduos afetados, mas seu papel como agente etiológico na AR e outras artrites crônicas é altamente questionável.

Manifestações reumáticas são relativamente freqüentes durante o curso da infecção pelo HIV. Elas podem ocorrer em qualquer período durante o curso da doença, embora tendam a ser mais comuns nos estágios tardios. Na África Central, em geral, as manifestações reumáticas são as manifestações clínicas iniciais da infecção pelo HIV. Um amplo espectro de transtornos articulares inflamatórios pode ser encontrado, variando desde artralgias até transtornos reumatológicos distintos como artrite reativa e a artrite psoriática.

As infecções osteoarticulares raramente são encontradas, mas quando presentes em pacientes infectados pelo HIV tendem a ocorrer na presença de baixas contagens de linfócitos CD_4+. A artrite séptica e a polimiosite podem ser observadas. Em geral, o quadro clínico e a resposta à terapia são similares aos dos pacientes sem infecção pelo HIV. Os microrganismos causadores também são similares aos encontrados em populações HIV negativas, sendo o *S. aureus* o agente etiológico mais comum.

A maioria dos pacientes com artrite associada a vírus responde bem à terapia antiinflamatória e analgésica. Agentes antiinflamatórios de segunda linha e agentes imunossupressores, incluindo esteróides, metotrexato, azatioprina ou ciclosporina, podem precisar ser usados naqueles casos refratários a terapia convencional.

Outros vírus que menos comumente causam artralgias e artrite incluem o vírus do herpes zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, ecovírus, adenovírus e coxsackievírus. Os vírus Chi-Kunguya, O'nyong-nyong e Ross River são alfavírus responsáveis por importantes epidemias de poliartrite febril na África, na Austrália, na Europa e na América Latina

FORMAS DIVERSAS DE ARTRITES INFECCIOSAS

Artrite por Micoplasma

A monoartrite ou oligoartrite induzida por micoplasmas é relativamente comum em crianças e em pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles com agamaglobulinemia. A prevalência exata da artrite relacionada com micoplasmas é desconhecida.

Doença de Lyme

A artrite é a manifestação clínica mais comum da infecção tardia (persistente) ou estágio 3. A articulação do joelho é envolvida em quase todos os casos. O envolvimento articular tipo artrite reumatóide ou simétrico em associação ao HLA-DR4 geralmente não responde a antibioticoterapia. O diagnóstico laboratorial é baseado em técnicas sorológicas. O tratamento com antibióticos apropriados é eficaz na maioria dos pacientes com o diagnóstico correto. Os fatores de risco identificados que levam ao fracasso da antibioticoterapia incluem a idade mais velha no momento do diagnóstico e a administração prévia de esteróides intra-articulares. Alguns casos são refratários à terapia convencional e, nesses pacientes, modalidades mais recentes como vacinação podem ser necessárias.

Artrite Tuberculosa

Tanto a tuberculose pulmonar como a extrapulmonar exibiram um ressurgimento nos últimos anos. A principal razão disso é a pandemia pelo HIV, considerando que este afeta especificamente a imunidade celular, que é a primeira linha de defesa contra a tuberculose. O envolvimento pulmonar ativo freqüentemente não é detectado, mas o teste cutâneo do PPD em geral é positivo. As evidências histológicas diretas e a cultura do líquido sinovial são necessárias ao diagnóstico – particularmente em pacientes que apresentam monoartrite ou oligoartrite crônica de grandes articulações não responsiva a terapia antiinflamatória convencional. A artrite tuberculosa é uma complicação potencial em pacientes com AR e que estão sendo tratados com agentes biológicos mais recentes como os inibidores do TNF-α. O envolvimento articular por *Mycobacterium* atípico deve ser considerado em pacientes imunocomprometidos após injeções intra-articulares repetidas de esteróides e em certas ocupações (por exemplo, pescador). A terapia de longo prazo com isoniazida, etambutol e/ou rifampicina está indicada.

Sífilis

O envolvimento articular pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis congênita, secundária e terciária. Ela também pode apresentar-se em associação à infecção pelo HIV. Um amplo espectro clínico é encontrado incluindo osteocondrite, osteíte, periostite e hidrartrose bilateral, geralmente envolvendo os joelhos e as articulações indolores (articulações de Clutton) em crianças com sífilis congênita. A poliartralgia, a poliartrite e a tenossinovite (não tão comum ou dolorosa como na infecção gonocócica disseminada), sacroileíte unilateral e espondilite podem ocorrer em pacientes com sífilis secundária. As articulações de

Charcot, a artrite gomosa, a osteíte e a artrite crônica podem ser encontradas em pacientes com sífilis terciária. O diagnóstico pode ser difícil, especialmente na vigência de infecção pelo HIV, no qual a análise sorológica repetida freqüentemente é necessária. A penicilina é o agente de escolha na artrite sifilítica e em geral ela fornece bons resultados.

Artrites Fúngicas

O envolvimento musculoesquelético secundário a infecção fúngica é uma ocorrência rara, embora uma incidência aumentada de infecções fúngicas patogênicas e oportunistas e o surgimento de novas espécies, particularmente em pacientes imunossuprimidos, tenham sido descritas. O curso clínico e o diagnóstico tardio são comuns. O uso de agentes biológicos, como os inibidores da TNF-α, também pode ser acompanhado por infecção fúngica sistêmica, inclusive articular. Por conseguinte, a possibilidade de artrite fúngica deve ser mantida em mente quando se trata pacientes dessa maneira.

Os fungos que mais comumente afetam o sistema musculoesquelético são o *Coccidioides immitis, Histoplasrna capsulatum, Blastomyces dermatitides, Sporothrix schenckíi,* e em pacientes imunocomprometidos, *Candida, Aspergillus, Cryptococcus* e *Hístoplasma.* O diagnóstico exige identificação de outros microrganismos no tecido sinovial ou isolamento do líquido sinovial ou tecido. A terapia de longo prazo com anfotericina-ß e agentes antimicóticos mais recentes com ou sem desbridamento cirúrgico é freqüentemente eficaz.

ARTRITE E INFECÇÃO CRÔNICA POR *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Existem dois tipos clássicos de artrite relacionada à lepra. Uma artrite crônica progressiva relacionada à doença e uma forma reacional ligada a tratamento ou a manifestação clínica *eritema nodosum leprae*. Os mecanismos pelos quais o micróbio pode induzir artrite a distância são ainda desconhecidos em sua grande parte, podendo ocorrer ou por infiltração direta do tecido ou pela presença de fenômenos autoimunes. As manifestações articulares são infreqüentes nas formas clínicas da doença, prevalecendo o quadro neurológico e cutâneo. O uso de corticóides tem sido mencionado como ligado à reativação e possível causa de artrite.

RUMOS FUTUROS

O microrganismo infectante é detectável por técnicas de cultura de rotina ou coloração pelo método de Gram em apenas 50% dos casos de artrite séptica. Por isso existe a necessidade do desenvolvimento de métodos rápidos e sensíveis para identificação e suscetibilidade antimicrobiana dos microrganismos responsáveis, inclusive a análise por RCP e do DNA. O tratamento da artrite séptica precisa ser completamente definido, particularmente quanto às duração e às vias de administração dos antibióticos e quanto ao tipo de drenagem. O desenvolvimento de outras técnicas diagnósticas por imagem capazes de discriminar entre a infecção e a inflamação estéril é necessário para um melhor diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Grupta MN, Surrock RD, Field M. A prospective 2 year study of *75* patients with adult onset septic arthritis. Rheumatol 2001; 40:24-30.
2. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J. Systematíc review and metanalysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 2001; 1:175-188.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

61 Sepse

Jaques Sztajnbok
Alexandre Leite de Souza

DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Em 1991, a American Thoracic Society (ATS) e Society of Critical Care Medicine (SCCM) promoveram um encontro, a fim de estabelecer um consenso que definisse sepse e suas variáveis clínicas. Este consenso definiu sepse como uma resposta inflamatória sistêmica originada por um agente infeccioso; sepse severa, como disfunção de pelo menos um órgão secundária à sepse, podendo ser avaliada através dos níveis de lactato (> 1 mmol/L), oligúria (débito urinário < 0,5 mL/kg/h) ou alteração do nível de consciência; choque séptico, como instabilidade hemodinâmica exigindo emprego de drogas vasopressoras. Em termos metabólicos, no choque séptico há um desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio. Em 2001, um novo consenso realizado em Washington concordou em manter tais definições. Este último consenso foi redigido pelas seguintes sociedades médicas: Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) e Surgical Infection Society (SIS). Além disso, nessa ocasião ampliou-se os critérios diagnósticos (Tabela 61.1) e introduziu-se um novo estadiamento para sepse, denominado PIRO. (P = predisposição do indivíduo; I = insulto pelo agente; R = resposta do hospedeiro; O = disfunção de órgãos).

HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Desde a Antigüidade, existem não só descrições de quadros sépticos como também de incipientes medidas terapêuticas. Há mais de dois mil anos antes de Cristo, o imperador chinês Sheng Nung relatou a utilização de uma substância denominada *ch' ang shain* como medida terapêutica para febre.

As doenças infecciosas quando convergem para quadros sépticos podem suscitar elevada mortalidade, a exemplo do que ocorreu no século XIV, quando a peste negra começou a avançar da Ásia em direção à Europa, Inglaterra e Islândia. Estima-se que um terço da população européia e asiática tenha perecido desta moléstia nesse período.

Em 1752, John Pringle foi o primeiro a utilizar o termo "anti-séptico". Em Genebra, no ano de 1805, durante a epidemia de doença meningocócica, Vieusseux já empregava os termos "pulso filiforme e rápido". Na França, em 1879, Louis Pasteur associou o *Streptococcus* a sepse puerperal. Posteriormente, em 1892, Richard Pfeiffer identificou a endotoxina do *Vibrio cholerae* como sendo responsável pelo choque séptico. As endotoxinas, as quais são lipopolissacárides (LPS), proporcionaram à biologia molecular a possibilidade de vislumbrar as citocinas; estas, por sua vez, permitiram ampliar o entendimento da sepse ao relacionarem suas origens aos receptores *toll-like*.

Desde a década de 1930, a incidência de sepse apresenta um crescimento constante, sendo a principal causa de óbitos em centros de terapia intensiva. Esta não é uma doença de notificação compulsória; contudo, estima-se que nos Estados Unidos ocorram 750 mil casos por ano, dos quais mais de 210 mil evoluem para óbito. Dentre os principais elementos responsáveis por esta acentuada incidência, destacam-se: o excessivo uso de procedimentos invasivos, terapêutica com quimioterápicos, imunossupressores em pacientes transplantados ou com doenças inflamatórias, recrudescimento da população de idosos, melhora da sobrevida de doentes com patologias debilitantes, indivíduos vítimas de politrauma e queimaduras. Destacando-se que pacientes idosos e com uremia podem fazer quadro séptico, na ausência de febre, contribuindo para retardar o início precoce da terapêutica. Já a incidência de sepse neonatal varia de um a quatro por 1.000 nascidos vivos, dependendo de fatores, como: prematuridade, assis-

tência pré-natal, parto gemelar, condução do trabalho de parto e condições nos berçários.

No Brasil, um estudo prospectivo, de coorte, denominado BASES (Brazilian Sepsis Epidemiological Study), principiou-se em 2002, a fim de avaliar as taxas de mortalidade por sepse em unidades de terapia intensiva, além de reunir diversos aspectos clínicos e laboratoriais desses pacientes.

ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

Inúmeros agentes infecciosos podem promover sepse, como bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, vírus, fungos, riquétsias, protozoários e micobactérias. Desde o início da década de 1990, os agentes Gram-positivos vêm contribuindo para aumento no número de casos, sendo atualmente responsáveis por mais de 50% destes, destacando-se o *Staphylococcus aureus* e o *S. epidermidis*, como os mais freqüentes.

Na gênese do processo tais microrganismos proliferam-se em determinados sítios do organismo do hospedeiro, alcançando posteriormente a circulação sangüínea, onde podem liberar diversas substâncias com poder antigênico. Tais substâncias podem ser o ácido lipoteicóico ou ácido teicóico derivado dos estafilococos, as endotoxinas (LPS) oriundas das bactérias Gram-negativas, as exotoxinas liberadas por alguns Gram-positivos responsáveis pela síndrome do choque tóxico e o lipoarabinomanan, que faz parte da constituição das micobactérias.

A resposta imunológica do hospedeiro quando infectado por Gram-negativos consiste numa seqüência de eventos análogos à cascata de coagulação. O LPS, cuja principal fração é o lipídio A, conjuga-se a uma proteína ligadora de LPS (LBP). Tal complexo formado irá conectar-se a um receptor de membrana celular denominado CD14, o qual é expresso em vários tipos celulares, a exemplo dos macrófagos, polimorfonucleares (PMN), linfócitos B, hepatócitos, fibroblastos e células da micróglia (SNC). O CD14 também pode ser encontrado na forma solúvel (síntese hepática), permitindo que o complexo LPS + LBP exerça sua ação em células que não expressam este receptor, como as endoteliais e epiteliais. Todavia, o CD14 não possui uma porção transmembrana ou intracelular, a qual poderia produzir um sinal no interior da célula. Assim, quando está conjugado ao complexo LPS + LBP, sua função limita-se a promover a ativação de outro receptor, o *toll-like* 4. Este possui uma fração intracelular cuja ação é

Tabela 61.1
Critérios Propostos para Diagnóstico de Sepse em Adulto

Suspeita ou comprovação de infecção, somada a alguns dos seguintes itens.
Parâmetros gerais:
Febre (temperatura > 38,3°C)
Hipotermia (temperatura < 36°C)
Freqüência cardíaca > 90 bpm ou > 2 SD (desvio-padrão) acima dos valores normais
Taquipnéia: > 30 irpm
Comprometimento do nível de consciência
Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 mL/kg em 24 h)
Hiperglicemia (> 110 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias:
Leucocitose (> 12.000/µL)
Leucopenia (< 4.000/µL)
Contagem de leucócitos com mais de 10% de células jovens
Proteína C reativa plasmática > 2 SD (desvio-padrão) acima dos valores normais
Procalcitonina plasmática > 2 SD (desvio-padrão) acima dos valores normais
Variáveis hemodinâmicas:
Hipotensão arterial (pressão sistólica < 90 mmHg, pressão média < 70 ou uma queda da pressão sistólica > 40 mmHg em adultos ou > 2 SD [desvio-padrão] sobre os valores normais para a idade)
Saturação venosa mista > 70%
Índice cardíaco > 3,5 L/min/m²
Variáveis de disfunção de órgãos:
Hipoxemia arterial (PaO_2/FiO_2 < 300)
Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 mL/kg/h)
Aumento da creatinina de 0,5 mg/dL
Alterações da coagulação (INR > 1,5 ou TTPa > 60 s)
Íleo paralítico (ausência de ruídos hidroaéreos)
Trombocitopenia (< 100.000/µL)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL ou 70 mmol/L)
Variáveis de perfusão tecidual:
Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)
Lentificação do enchimento capilar ou perfusão cutânea

Adaptado de Levy et al.*, 2001.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

deflagrar os eventos intracelulares, os quais irão sinalizar para a transcrição do DNA, a fim de que ocorra a síntese de citocinas (Fig. 61.1).

As citocinas são responsáveis pelos principais fenômenos inflamatórios ocorridos no paciente séptico. Atualmente, sabe-se, através de inúmeros trabalhos, que existe uma correlação entre os elevados níveis de citocinas e uma evolução clínica desfavorável. As ações fundamentais das citocinas na sepse são:

- ativação do sistema complemento;
- ativação dos fatores Va e VIIIa da cascata de coagulação, facilitando a formação de trombina e fibrina, podendo culminar em CIVD (coagulação intravascular disseminada);
- propiciar a síntese de outros mediadores, como leucotrienos e prostaglandinas;
- efeito inibitório sobre a proteína C reativa, a qual deixa de desempenhar sua ação antiinflamatória e anticoagulante;
- contração do citoesqueleto da célula endotelial, criando orifícios na parede dos vasos sangüíneos, além de fragilizar a homeostase endotelial para síntese de óxido nítrico, gerando fenômenos de vasodilatação;
- efeito depressor nas células miocárdicas.

Vários estudos vêm expandindo a compreensão dos complexos elos da cascata inflamatória da sepse, objetivando desenvolver terapias que possam atuar em diferentes níveis dessa cadeia, a fim de reduzir a mortalidade desses doentes.

A resultante dessas interações determinará a evolução clínica dos doentes.

TERAPÊUTICA

Medidas Fundamentais

Objetivos Precoces a Serem Atingidos (Fig. 61.2)

Em 2001, Rivers *et al*. observaram que a monitoração hemodinâmica fundamentada no exame físico, sinais vitais, pressão venosa central (PVC) e diurese é incapaz de revelar a existência de hipóxia tecidual persistente. Assim, estes autores propõem determinadas metas a serem alcançadas precocemente: otimização da pré-carga (PVC entre 8 e 12 mmHg), pós-carga (PAM – pressão arterial média = 65 mmHg e = 90 mmHg) e da contratilidade cardíaca (saturação de oxigênio do sangue venoso misto [SvO_2] = 70%). Tais medidas visam a restabelecer um equilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio. Desta forma, dentro de seis a oito horas (*golden hours*) após o diagnóstico de sepse esta abordagem já deve estar em curso, incluindo reposição volumétrica vigorosa a cada 30 minutos, a fim de se atingir uma PVC entre 8 e 12 mmHg. O emprego de vasopressores deve ser instituído quando a PAM for = 65 mmHg, e os vasodilatadores, quando a PAM for = 90. Se depois de obtida estabilização hemodinâmica houver persistência de uma SvO_2 menor ou igual a 70%, preconiza-se a transfusão de concentrado de hemácias, almejando-se um hematócrito (Ht) mínimo de 30%.

Se, após otimização da PVC, PAM e Ht houver persistência de uma SvO_2 = 70%, recorrer ao uso de dobutamina em doses crescentes para obter-se uma SvO_2 = 70% ou até que se atinja uma dosagem limite de 20 μg/kg/min. A adequada oferta de oxigênio aos tecidos terá êxito quando os níveis de lactato arterial, déficit de base e pH convergirem para valores de normalidade. O sucesso em se alcançar tais metas de maneira precoce evidenciou redução da disfunção de órgãos e da mortalidade.

Fatores como acidose metabólica, hipotermia, insuficiência de adrenal, hipotireoidismo e existência de cardiopatia podem justificar o comportamento refratário do choque.

As diretrizes do American College of Critical Care Medicine, baseadas na melhor evidência para reposição volumétrica e utilização de drogas vasoativas nos pacientes sépticos, estão detalhadas a seguir.

Recomendações para a Reposição Volêmica

O emprego da reposição volêmica e de drogas vasoativas objetiva reconstituir a perfusão tecidual e sistêmica, restaurando a homeostase do metabolismo celular. Os parâmetros utilizados para a ressuscitação do paciente na sepse são:

- *Hemodinâmicos*: freqüência cardíaca, pressão arterial, PVC, pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO), pressão de pulso no ciclo respiratório (Δpp), débito cardíaco e volume diastólico do ventrículo direito;
- *Oxigenação tecidual*: lactato, saturação central de oxigênio, saturação venosa mista de oxigênio e tonometria gástrica.

A reposição volêmica deve ser o passo inicial no suporte hemodinâmico dos pacientes sépticos (*recomendação 1-nível C*).

Tanto os colóides quanto os cristalóides podem ser utilizados para o ressuscitamento precoce. Estes alcançam a mesma efetividade quando manipulados adequadamente para obtenção dos índices hemodinâmicos e de oxigenação necessários (*recomendação 2-nível C*).

O emprego de monitoramento hemodinâmico invasivo deve ser avaliado quando o paciente séptico não responder às medidas iniciais de ressuscitamento. Edema pulmonar pode ocorrer como complicação da reposição volêmica, necessitando de monitoramento da oxigenação arterial. Para a maioria dos pacientes, a pressão da artéria pulmonar ocluída deverá situar-se entre 12 e 15 mmHg (*recomendação 3-nível D*).

As taxas de hemoglobina deverão ser mantidas entre 8 e 10 mg/dL no choque séptico, principalmente em pacientes com baixo débito cardíaco, baixas taxas de saturação venosa mista de oxigênio, acidose lática e portadores de doença arterial coronariana (*recomendação 4-nível D*).

Recomendações para o Uso de Drogas Vasoativas

A dopamina é o agente de escolha para terapia vasopressora inicial em pacientes com choque séptico que não responderam à vigorosa reposição com fluidos. A ca-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

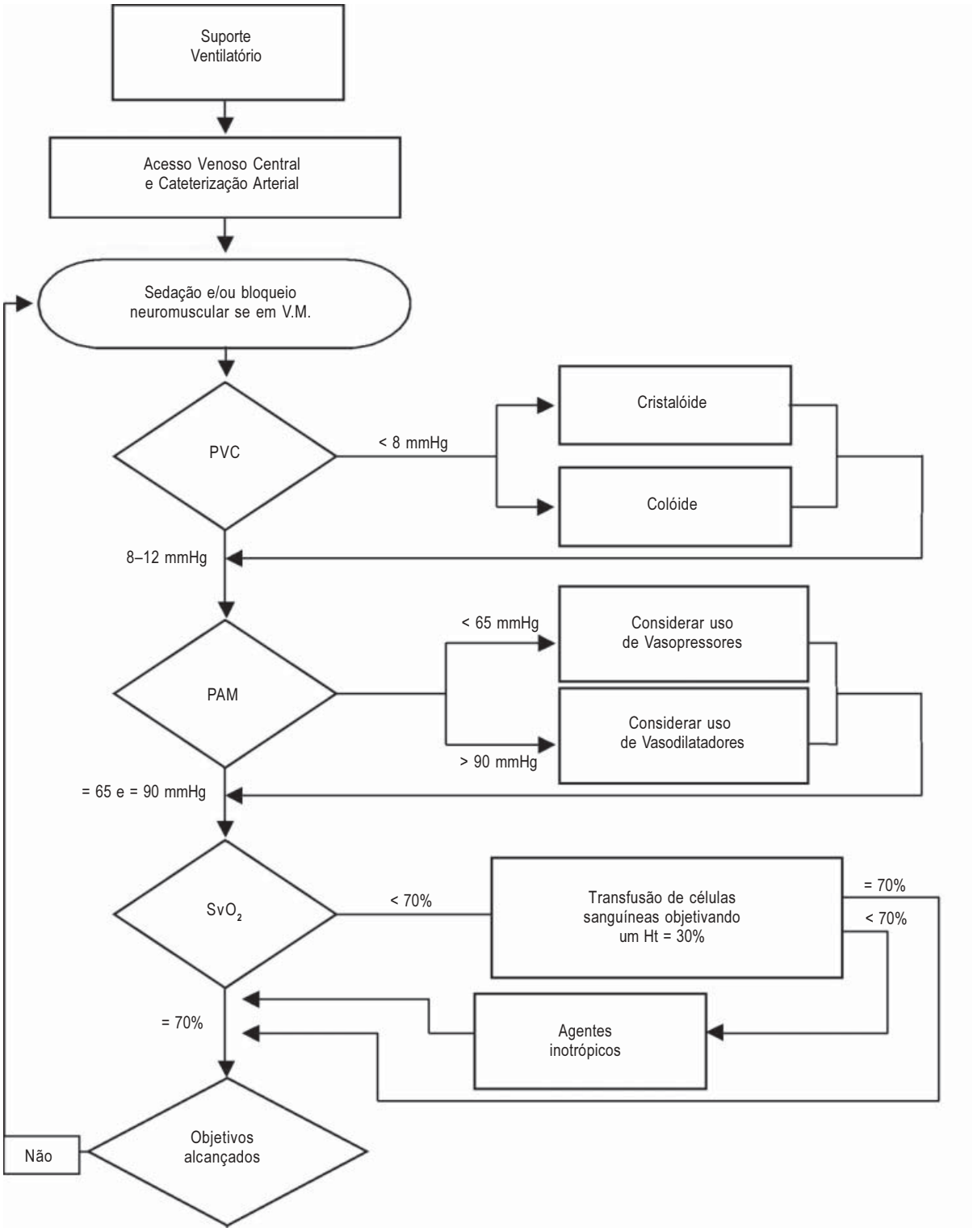


Fig. 61.2 – *Fluxograma com as principais metas a serem efetivadas nas primeiras seis horas após o diagnóstico de sepse severa ou choque séptico. VM = ventilação mecânica; PVC = pressão venosa central; PAM = pressão arterial média; SvO_2 = saturação de oxigênio no sangue venoso misto; Ht = hematócrito. Adaptado de Rivers* et al.*, 2001*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

teterização da artéria pulmonar pode ser útil para monitorização da terapia (*recomendação 1-nível E*).

Noradrenalina e dopamina são igualmente eficazes para restaurar a PAM na sepse, sendo imperativo assegurar-se, previamente, que a reposição volêmica foi adequada (*recomendação 2-nível C*).

Adrenalina deve ser utilizada, quando outros vasopressores falharem em restaurar a PAM (*recomendação 3-nível D*).

Na rotina, não se deve usar doses baixas de dopamina com o intuito de preservar a função renal; contudo quando os pacientes estiverem sendo tratados com noroadrenalina, a dopamina pode otimizar o fluxo renal (*recomendação 4-nível E*).

A dobutamina é o fármaco de escolha em doentes cujo índice cardíaco for inferior a 2,5 L/min/m², após insucesso com adequada ressuscitação volumétrica (*recomendação 1-nível E*).

Abordagem do Foco Infeccioso

Deve-se principiar o tratamento com a remoção de focos (escaras infectadas, empiemas, osteoartrite séptica ou peritonite, por exemplo) ou pela retirada de cateter e corpos estranhos, quando necessário.

A antibioticoterapia empírica deve ser introduzida precocemente, incluindo antibióticos de amplo espectro que podem ser direcionados em função dos dados epidemiológicos e sítio topográfico. Posteriormente, a terapêutica pode ser modificada de acordo com a evolução clínica do doente e isolamento do agente em cultura.

Utilização Ativa de Insulina na Hiperglicemia

Vários estudos clínicos demonstraram que a manutenção dos níveis de glicemia entre 80 e 110 mg/dL resultou em menor mortalidade e morbidade nos indivíduos internados em unidades de terapia intensiva, além de reduzir em 46% os quadros sépticos. Desta maneira, a hiperglicemia, ao contrário de se tratar de um mecanismo adaptativo durante o evento séptico, predispõe a maior número de complicações, elevando a morbidade e mortalidade dos doentes. Uma das explicações é que a função fagocítica dos neutrófilos em ambientes com hiperglicemia torna-se afetada; além disso, o controle da glicemia pode prevenir o fenômeno de apoptose celular.

Moduladores Inflamatórios e da Cascata de Coagulação

Recentemente, o estudo PROWESS (Human Activated *PRO*tein C *W*orldwide *E*valuation in *S*evere *S*epsis) obteve sucesso no tratamento da sepse. Esse estudo duplo-cego empregou a proteína C reativa (PCR) em pacientes sépticos (Tabela 61.2). Após ter sido utilizada em 1.520 doentes, o estudo foi interrompido, devido aos resultados obtidos (24,7% de mortalidade nos doentes que receberam a PCR *versus* 30,8% no grupo placebo [P = 0,005]). A PCR age em duas vias distintas que interagem: a cascata de coagulação e a via das citocinas. Assim, produz uma inativação do fator Va e VIIIa (Fig. 61.3), responsáveis pela formação de trombina (decréscimo nos níveis de D-dímero), além de propiciar a fibrinólise. Simultaneamente, desempenha uma atividade antiinflamatória, bloqueando a produção de citocinas pelos monócitos, inibindo a expressão de moléculas de adesão, ativação plaquetária, recrutamento de neutrófilos, desgranulação de mastócitos e apoptose celular. As principais complicações advindas do uso da PCR são sangramentos, portanto não deve ser indicada em pacientes com menos de 30.000 plaquetas.

Interessante observar que os resultados obtidos com dois outros anticoagulantes – antitrombina III e fator tecidual – não foram promissores para o tratamento da sepse.

Outras medidas empreendidas, com finalidade de modular a resposta imunológica e inflamatória, consistem na utilização dos anticorpos anticitocinas e antiendotoxinas. A Tabela 61.2 ilustra os principais estudos cegos randomizados de imunoterapia na sepse e no choque séptico com seus respectivos resultados. Até o presente momento, tais estudos já envolveram mais de doze mil pacientes, todavia a utilização desses anticorpos (AC) monoclonais ou bloqueadores inflamatórios (AC antibradicinina, antagonista de receptor de IL-1, AC antiprostaglandina, AC anti-PAF, receptor solúvel de TNF, AC anti-TNF) não evidenciou modificação significativa no curso clínico ou na mortalidade dos doentes sépticos. De forma análoga, o uso de AC com a finalidade de antagonizar o poder inflamatório deflagrado pelos derivados da parede bacteriana (AC anti-LPS, AC anti-LBP, AC anti-CD14, proteína bactericida indutora de permeabilidade – BPI) também não demonstrou eficácia clínica significativa.

De maneira equivalente, outros fármacos com atividade moduladora da inflamação, como a amrinona, quando utilizada para este fim, e a pentoxifilina não demonstraram resultados satisfatórios, à exceção de um estudo europeu multicêntrico com pentoxifilina que apresentou decréscimo da mortalidade em neonatos prematuros sépticos.

Esteróides

Diversos estudos prévios evidenciaram que a utilização de altas doses de esteróides não melhorou a sobrevida, além de ter propiciado infecções secundárias, piorando a evolução dos doentes (Tabela 61.2). Um dos mecanismos de ação dos esteróides é seu efeito inibitório na transcrição de TNF-α, no DNA celular. Assim, a utilização dos corticóides visa inibir, ao menos parcialmente, esta síntese de TNF, cujos elevados níveis vinculam-se a prognóstico desfavorável. Outra justificativa para o emprego dos corticoesteróides fundamenta-se no fenômeno de *downregulation*, isto é, há inibição da expressão dos receptores celulares para catecolaminas na sepse. Este fenômeno poderia ser parcialmente minimizado através do uso dos corticóides, otimizando a resposta às catecolaminas. Em 2001 e 2002, dois estudos desenvolvidos por Annane *et al*. revelaram efeitos benéficos de doses "fisiológicas" de corticóides. Annane observou em seu trabalho que os pacientes sépticos, que mantinham a necessidade de drogas inotrópicas e ventilação mecânica, podiam se beneficiar de doses "fisiológicas" de esteróides. Posteriormente, em 2002, concluiu que o emprego de hidrocortisona (50 mg, quatro vezes ao dia) somada à fludrocortisona (50 µg por dia) em doentes com choque séptico aumentou significativamente a sobrevida destes em relação ao grupo contro-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 61.2
Principais Estudos Clínicos Realizados com Imunoterapia em Sepse e Choque Séptico

Estudo Clínico	*Número de Estudos Clínicos*	*Número de Pacientes*	*Mortalidade (%) Placebo*	*Terapia*
Antiendotoxina	4	2.010	35	35
Anti-IL-1R	3	1.898	35	31
Antibradicinina	2	755	36	39
Anti-PAF	2	870	50	45
Anti-TNF	8	4.132	41	40
TNF-Rs	2	688	38	40
PCR	1	1.520	31	25
Esteróides	9	1.267	35	39
NSAIDs	3	514	40	37

Antiendotoxina = anticorpo (AC) antiendotoxina (LPS); Anti-IL-1R = AC anti-receptor de interleucina-1; Antibradicinina = AC antibradicinina; Anti-PAF = AC antifator ativador plaquetário; Anti-TNF = AC antifator de necrose tumoral; TNF-Rs = receptor solúvel de TNF; PCR = Proteína C reativa; NSAIDs = antiinflamatórios não-esteroidais.
Adaptado de Astiz et al.*,1998.*

le. Contudo, outros estudos clínicos não evidenciaram os mesmos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham E. for the Norsept II Study Group. Double-blind, randomized, controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. Lancet 1998; 351:929–933.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepse and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepse. Crit Care Med 1992; 20:864-874.
3. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871.
4. Annane D. Corticosteroids for septic shock. Crit Care Med 2001; 29:Suppl:S117-S120.
5. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. Lancet 1998; 351: 1501-5.
6. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.
7. Bone RC, Balk RA, Fein AM, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a prospective, multicenter, randomized, clinical trial. Crit Care Med 1995; 23:994–1006.
8. Bone RC. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. Clin Microbiol Rev 1993; 6:57-68.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States, 1979 –1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39:31–34.
10. Dunn DL. History repeats itself: connections and causality in the study of surgical infections. Arch Surg 1994; 129:21-26.
11. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia: a phenomenon in geriatric patients. JAMA 1982; 248:1478-1481.
12. Hotchkkiss R S, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348:138-150.
13. Lauterbach R, Pawlik D, Danuta K, Wieslaw K, Ewah K, Marek Z. Effect of immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo controlled, double-blind trial. Crit Care Med 1999; 27:807-14.
14. Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, Yeh T, Kim SS, Cafaro DP, Scannon PJ, Giroir BP. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet 2000 Sep 16;356(9234): 961-7.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Int Care Med 2003; 29:530-38.
16. Panati C. The Browser's Book of Beginnings: Origins of Everything Under, and Including, the Sun. New York, NY: Penguin Books 1998.
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.
18. Silva E, Pedro MA, AMCB Sogayar, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES): preliminary results. Crit Care 2002; 6:S110.
19. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Pratice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Crit Care Med 1999; 27:639-660.
20. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 379-414.
21. Verbon A, Dekkers PE, ten Hove T, Hack CE, Pribble JP, Turner T, Souza S, Axtelle T, Hoek FJ, van Deventer SJ, van der Poll T. IC14, an anti-CD-14 antibody, inhibits endotoxin-mediated symptoms and inflammatory responses in humans. J Immunol 2001;166:3599-605.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Exposição Ocupacional a Material Biológico Potencialmente Contaminado

62

Alcyone Artioli Machado
Iris Ricardo Rossim

INTRODUÇÃO

Embora o risco de adquirir um agente infeccioso através de cuidados dispensados a um paciente portador de um microrganismo qualquer (vírus, bactérias e outros agentes) ou pelo contato com o sangue e outros fluidos corporais fosse bem conhecido e sempre existisse, foi somente após a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) como o causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e o conhecimento do seu principal modo de transmissão que importantes esforços foram realizados no sentido de reduzir os acidentes de exposição ao sangue (AES).

O risco de se adquirir um agente infeccioso através de um acidente ocupacional é dependente de uma série de fatores, desde a fase evolutiva da infecção no paciente-fonte, tipo de cepa que ele possua, até em que circunstâncias o acidente ocorreu, se foi em pele lesada ou não, em mucosa, se ocorreu com objetos cortantes ou perfurantes e se havia o uso de barreiras protetoras.

Dentre os fluidos corporais, tem-se reconhecido o sangue como o mais importante veículo de transmissão ocupacional dos vírus da hepatite B (VHB), do vírus da hepatite C (VHC) e em especial do vírus da imunodeficiência humana (HIV), entre outros. Assim abordaremos neste texto apenas o risco de contaminação pelo HIV, VHB, VHC e respectivas medidas profiláticas e de prevenção.

EPIDEMIOLOGIA

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam, desde 1987, que todos os hospitais tenham uma comissão de controle de infecção. Nesse sentido foram criadas Normas de Precauções Universais (NPU) para prevenção destes acidentes, que incluem: o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) e dispositivos para descarte de materiais perfurocortantes. Em 1996, o CDC publicou uma atualização das práticas de controle de infecções hospitalares, englobando a categoria de isolamento de substâncias corporais e as Precauções Universais no conceito de "Precauções Básicas ou Precauções-padrão", mais abrangentes que Precauções Universais. Estas medidas diminuiriam a possibilidade da infecção, porém não a eliminaram, sendo necessárias a padronização de condutas no tratamento de material contaminado e medidas profiláticas pós-exposição, que, se aplicadas em tempo hábil e de maneira eficaz, reduzem o risco de infecção ocupacional. Todo profissional da saúde deveria assumir que qualquer doente é potencialmente contaminado e, ao contato com sangue ou outros fluidos corporais deste, pode haver transmissão de agentes infecciosos e perigosos à saúde, advogando o uso de luvas quando do contato com mucosas ou pele não intacta de todo paciente, devendo-se proteger previamente, com barreiras adequadas, quando da manipulação de qualquer fluido corporal. Apesar dessas normas, muitos profissionais não as utilizam, sob diferentes pretextos. É estimado que 20 a 37% dos AES poderiam ser evitados se as vítimas tivessem observado as precauções universais.

O estudo sistemático da ocorrência de exposições ocupacionais a materiais potencialmente infectantes é de extrema importância para a adoção de medidas efetivas para o controle das doenças que acometem os profissionais da saúde, bem como o seguimento clínico e laboratorial daqueles potencialmente infectados, visando identificar precocemente a infecção e tratá-la quando indicado. Independentemente do nível de complexidade em que os profissionais da saúde estejam envolvidos, a instituição de medidas preventivas e de biossegurança tornou-se obrigatória.

É sabido que a freqüência de AES em profissionais da saúde varia de acordo com a ocupação, os procedimentos realizados e as medidas preventivas efetuadas.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Vários sistemas de vigilância de acidentes ocupacionais com material biológico foram iniciados em diferentes países principalmente após a epidemia da AIDS, no início dos anos 1980. O primeiro sistema de vigilância de exposição a material biológico entre profissionais de saúde foi criado pelo CDC em 1983 – "*The CDC cooperative needlestick surveillance group*". Aproximadamente 100 serviços participaram durante o período de 1983 a 1998. O sistema foi encerrado tendo em vista a criação do NaSH (National Surveillance System for Hospital Health Care Workers) pelo CDC em 1995, com o intuito de ser um sistema de vigilância mais abrangente, incluindo diferentes aspectos de saúde de ocupacional dos profissionais de saúde como vacinações e exposições a doenças imunopreveníveis.

Um outro programa de vigilância nacional dos hospitais americanos foi iniciado em 1992, com a implantação do sistema padronizado denominado EPINet® – Exposure Prevention Information Network, um sistema amplamente utilizado nos EUA e adaptado para diversos outros países.

No Brasil, não há estabelecido, até o momento, nenhum sistema de vigilância de acidentes de trabalho com material biológico em nível nacional. Somente a partir do ano de 1998, a transmissão ocupacional do HIV, por exemplo, como categoria de exposição específica, foi incluída na ficha de notificação de casos de AIDS.

Alguns trabalhos têm sido conduzidos no sentido de verificar quais as categorias profissionais mais expostas ao risco de acidentes durante o exercício de suas funções.

Vários estudos apontam o acidente perfurocortante, em especial pelo reencape de agulha, como a principal causa de AES.

A subnotificação ocorre não só para acidentes em pele, mas também em mucosa e percutânea, por diferentes fatores, fazendo com que os dados do sistema de vigilância não reflitam adequadamente a extensão da transmissão ocupacional, o que representa a maior limitação dos estudos de soroprevalência em profissionais da saúde.

Deve ser lembrado que o potencial contagiante de um paciente é máximo quando da primoinfecção, e nesse período podem não haver quaisquer sintoma e/ou sinal ou informação sorológica detectáveis. Por vezes, ele pode recorrer a cuidados de um profissional da saúde e, eventualmente, ser um paciente índice de acidente ocupacional.

RISCO PARA AQUISIÇÃO OCUPACIONAL DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A possibilidade de transmissão do HIV através de acidente ocupacional com material potencialmente contaminado teve profundo impacto sobre a rotina dos trabalhadores nos meios de assistência à saúde e hoje constituem um grave problema de saúde pública.

Desde o primeiro caso documentado, em 1984, de infecção pelo HIV após acidente ocupacional, vários outros casos de sorococonversão no contexto da exposição ocupacional a sangue foram reportados ao CDC, sendo que em 1995 foi publicado o primeiro estudo mostrando a diminuição do risco de transmissão com o uso de zidovudina (AZT). Com base nesse estudo, o Serviço de Saúde Pública dos EUA recomenda, desde 1996, o uso de anti-retrovirais (ARV) como profilaxia, com duas ou três drogas, dependendo da situação e conforme o tipo de exposição.

Em estudos prospectivos com profissionais da saúde determinou-se que o risco de contaminação com HIV após exposição percutânea a material biológico contendo sangue é de 0,3% (95% de intervalo de confiança, 0,2 a 0,5) e após a exposição de membrana mucosa é de 0,09% (95% de intervalo de confiança, 0,006 a 0,5). Apesar da transmissão através de pele intacta já ter sido documentada, estima-se que tal risco é menor que o da exposição das membranas mucosas, bem como o risco de transmissão via fluidos ou tecidos que não o sangue contaminado.

Apesar do risco de se adquirir o HIV por acidente ocupacional não ser elevado, ele não é desprezível. O panorama mundial dos casos de infecção pelo HIV entre os profissionais da saúde, segundo dados disponíveis até dezembro de 2001, era de 264 casos, 94 deles documentados e 170 considerados como de possível transmissão ocupacional. Dentre os casos documentados, a grande maioria, 55,4%, ocorreu nos Estados Unidos, sendo 57 documentados e 138 possíveis, 11,7% na França, 4,2% na Inglaterra, 4,4% na Austrália, 5,3% na Itália, 5,3% na Espanha, 3,2% na África do Sul e o restante distribuídos por outros países (disponível em http://www.cdc.gov/ncidod/hip/BLOOD/hivpersonnel.htm).

O primeiro caso de AIDS ocupacional relatado no Brasil ocorreu em 1994, com uma auxiliar de enfermagem, sendo reconhecido pelo Ministério do Trabalho do Brasil conforme ofício n.º 141/99 da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Diversos fatores relacionam-se à maior probabilidade de transmissão, são eles: material com sangue visível do paciente-fonte; procedimento que envolve material diretamente introduzido em veia ou artéria do paciente-fonte; ferimento profundo; e paciente-fonte que morre após dois meses da exposição (refletindo provavelmente maior carga viral ou outros fatores como cepas indutoras de sincício do HIV) (Tabela 62.1).

Cabe lembrar que é possível a transmissão do HIV mesmo de indivíduos com carga viral indetectável, visto que este teste detecta somente vírus livres no plasma e há células com infecção latente que podem transmitir a infecção.

Um estudo demonstrou que acidentes profundos e com maior quantidade de sangue oferecem mais risco que a magnitude da carga viral em si.

MEDIDAS PROFILÁTICAS

As medidas específicas para a profilaxia da aquisição do HIV incluem a recomendação de quimioprofilaxia com anti-retrovirais (ARV) pós-exposição ocupacional). A indicação do uso de ARV deve ser baseada em uma avaliação criteriosa acerca do risco de transmissão do HIV, considerando as circunstâncias e o tipo de acidente, o esperado benefício e eventuais efeitos colaterais da medicação instituída e que a cepa infectante seja suscetível ao regime terapêutico utilizado.

Os benefícios da profilaxia pós-exposição (PEP) são inferidos por evidências indiretas, seja por recentes estu-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 62.1
Fatores de Risco de Transmissão do HIV em Caso de Acidente de Exposição ao Sangue em Profissionais da Saúde

Fatores de Risco	*OR Ajustadas**	*I.C. a 95%*
Lesão profunda	16,1	6,1 a 44,6
Sangue visível sobre o material	5,2	1,8 a 17,7
Ferimento com agulha que estava inserida na veia ou artéria do paciente	5,1	1,9 a 14,8
Paciente-fonte com doença terminal	6,4	2,2 a 18,9
Uso de AZT	0,21	0,06 a 0,57

**OR* = odds ratio *(todas significantes); I.C. = intervalo de confiança.*
Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention[6].

dos em animais, demonstrando que o uso de ARV como PEP nestes modelos, durante 28 dias, pode prevenir a infecção pelo vírus da imunodeficiência símea (SIV), seja através de estudos clínicos de transmissão perinatal do HIV em que se usou profilaxia com ARV. Embora os dados sejam encorajadores, é claro que mesmo que haja benefício com o tratamento pós-exposição, a proteção não é absoluta, sendo reportados casos de soroconversão embora tenha havido uso de PEP. Vários fatores podem ter contribuído para a falha do tratamento, desde falta de eficácia da medicação ARV até provável resistência do vírus às drogas.

Os critérios de gravidade na avaliação do risco do acidente dependem do volume de sangue e da quantidade de vírus presente, sendo considerados graves os acidentes que envolvem juntos grande volume de sangue (lesão profunda, agulha oca utilizada em artéria ou veia) e sangue com alto título de HIV (paciente-fonte em fase aguda ou de AIDS).

O Ministério da Saúde do Brasil, para tratamento do profissional da saúde acidentado, divide o risco baseado no material envolvido em:

- *Material biológico de risco*: sangue ou qualquer fluido orgânico contendo sangue, secreção vaginal, sêmen e tecidos;
- *Material biológico de risco indeterminado*: líquidos de serosas (pleura, peritônio e pericárdio), líquido amniótico, líquor, líquido articular e saliva (em ambientes odontológicos). Estes casos requerem avaliação de forma individual;
- *Material com quantidade concentrada do HIV*: laboratórios de pesquisa com culturas de vírus em grande quantidade. Estes casos requerem avaliação clínica para definir a necessidade de quimioprofilaxia;
- *Mordedura*: considerada de risco se envolver sangue;
- *Material biológico sem risco de transmissão*: suor, lágrima, fezes, urina, saliva (exceto em ambientes odontológicos). Nestes casos não se recomenda nem profilaxia nem acompanhamento sorológico.

O intervalo entre o começo da viremia e a detecção de anticorpos contra o HIV, com o uso dos rotineiros testes imunoenzimáticos (ELISA) para HIV existentes, é no máximo de alguns dias. Assim, se o resultado do teste para HIV do paciente-fonte for negativo, supõe-se que o risco de transmissão é zero, a menos que o paciente tenha fatores de risco para infecção pelo HIV ou os achados clínicos sejam compatíveis com infecção aguda (febre, faringite, linfoadenopatia, lesões maculopapulares e indisposição, por exemplo). Em situações que envolvam acidentes com paciente-fonte com sorologia anti-HIV desconhecida ou paciente-fonte desconhecido (material encontrado no lixo, em áreas de expurgo ou outros) levando em consideração a origem do material (áreas de risco como serviços de emergência, centro cirúrgico, diálise, entre outros) deve ser avaliada a possibilidade de risco ao HIV.

O uso do teste rápido pode reduzir o tempo necessário para excluir infecção pelo HIV para alguns minutos. Geralmente este teste tem boa sensibilidade e especificidade, esta última mais baixa que a primeira, devendo ser usado unicamente para o paciente-fonte, uma vez que resultado falso-positivo pode ocorrer. Embora tenha uma boa correlação com o ELISA, jamais prescindir a sua realização. Os testes rápidos são interessantes na medida em que minimizam o uso de ARV e a conseqüente exposição aos seus efeitos colaterais e diminuem a ansiedade do profissional de saúde em se imaginar contaminado até o resultado final do ELISA. Os testes rápidos não são definitivos para o diagnóstico da infecção no paciente-fonte, devendo o resultado final ser fornecido apenas após a realização do teste anti-HIV (ELISA). Não está indicada quantificação do RNA viral (carga viral) para diagnóstico de infecção pelo HIV no paciente-fonte, pois estes testes não foram validados para este fim.

Agulhas de sutura não são consideradas fontes de infecção, mas infecção ocupacional pelo HIV tem sido reportada em cirurgiões. Exposição de pele intacta a sangue contaminado não tem sido identificada como risco para transmissão do HIV. Risco associado à mordida não é quantificado, mas a vítima e aquele que a causou devem ser avaliados para a possibilidade de infecção. O risco nesses casos é extremamente baixo, a não ser que haja sangue na saliva de quem causou a mordida. O acidente pode ser considerado como exposição de mucosa se houver picada ou furo causados pela mordida.

Segundo recomendações do Ministério da Saúde, em relação à exposição ocupacional a material biológico, quando a quimioprofilaxia for indicada, deverá ser iniciada, preferencialmente, nas primeiras duas horas após o acidente, tendo duração de quatro semanas, ou até que se tenha o resultado da sorologia do paciente-fonte.

Considerando os critérios de gravidade, o Ministério da Saúde do Brasil preconiza um fluxograma para a avaliação do acidente e conseqüente indicação para a quimioprofilaxia do HIV.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Na hipótese de ser indicada a quimioprofilaxia, o trabalhador acidentado deverá receber informações quanto à possibilidade dos medicamentos causarem efeitos colaterais.

Cerca de 50% dos profissionais que fazem uso de ARV em PEP relatam efeitos adversos, e cerca de um terço interrompem o uso como resultado disto. Muitos desses efeitos não são graves e podem ser manejados. Na maioria são náuseas e vômitos, sendo mais graves quando do uso do regime expandido (três drogas). Nefrolitíase, hepatite, hiperglicemia, pancitopenia e erupções cutâneas têm sido relatadas. Das drogas, a nevirapina tem demonstrado provocar efeitos mais graves, não sendo atualmente recomendada em PEP. O efavirenz (EFV) não deve ser instituído durante a gravidez devido ao risco de teratogeni-cidade. O indinavir (IND) não é recomendado para uso em final de gestação devido ao risco de hiperbilirrubine-mia para o recém-nascido.

Ocorrência de 30% de afastamentos ao trabalho devido aos efeitos colaterais do inibidor de protease usado no regime profilático para o HIV foi registrado em estudo recente, no qual 13 de 28 profissionais necessitaram mudar ou interromper o uso da terapia devido à intolerância.

O trabalho de Staszewski *et al*., 1999, mostrou uma melhor eficácia do regime zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC), EFV em relação ao regime AZT, 3TC, IDN em indivíduos infectados pelo HIV-1, salientando especialmente a descontinuidade do tratamento, devido aos efeitos colaterais nos pacientes em uso do regime que incluía IDN, quando comparado ao regime com EFV (43% e 27%, respectivamente). O uso de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, como o EFV, talvez possa ser uma alternativa nos casos da terapia profilática pós-acidente com material potencialmente contaminado pelo HIV.

É importante ressaltar que, embora poucos estudos tenham sido conduzidos no sentido de avaliar a adesão e o seguimento proposto para profilaxia ARV após exposição acidental, pelo profissional de saúde, tem sido mostrado que a adesão é geralmente baixa. Talvez isso se deva ao fato de que, após o pânico inicial gerado no momento do acidente ser superado, abre-se caminho para uma nova construção dos sentimentos anteriores ao acidente.

Recentemente tem sido relatada resistência aos ARV, em especial em pacientes com progressão clínica da doença, aumento quantitativo de título de RNA viral em plasma e declínio na contagem de células CD_4+. Infelizmente apenas estes dados não são suficientes para confirmar resistência ao vírus e dados de fenotipagem e genotipagem são raramente disponíveis em tempo para guiar a decisão da terapia profilática. Se há informação recente sobre resistência aos ARV (genotipagem, por exemplo) podemos ajustar a PEP para incluir ao menos duas drogas às quais o vírus seja suscetível. Se a informação não for disponível podemos, em último caso, instituir para o profissional acidentado a terapia que o paciente-fonte estiver usando no momento.

RISCO PARA AQUISIÇÃO OCUPACIONAL DO VÍRUS DA HEPATITE B

Não é somente o HIV que pode ser transmitido quando da ocorrência de um AES. Entre os diferentes agentes, o vírus da hepatite B (VHB) ocupa um lugar de destaque, uma vez que é 100 vezes mais transmissível que o HIV, sendo o único prevenível através da vacinação. A probabilidade de infecção pelo VHB após exposição percutânea pode atingir até 40% em exposições em que o paciente-fonte apresente sorologia HBsAg reativa. O VHB sobrevive no sangue seco à temperatura ambiente, em superfícies ambientais, por pelo menos uma semana. O contato direto de mucosas e pele não íntegra pode transmitir o vírus.

No Brasil, a vacina para hepatite B é recomendada para todo profissional da saúde. É uma vacina extremamente eficaz, havendo 90 a 95% de resposta vacinal em adultos imunocompetentes, e não apresenta toxicidade, tendo como possíveis redutores da eficácia o aumento da idade, a obesidade, o sexo masculino e o hábito de fumar. Os efeitos colaterais são raros; na grande maioria das vezes dor discreta no local da aplicação, febre e, excepcionalmente, fenômenos alérgicos. São recomendadas para adultos doses de 10 a 20 μg (1 mL) de HBsAg/mL, via intramuscular, no deltóide. O intervalo entre as doses deverá ser de zero, um e seis meses. Profissionais que tenham interrompido o esquema após a primeira dose deverão realizar a segunda dose logo que possível e a terceira dose com intervalo de pelo menos dois meses da dose anterior. Se o profissional interrompeu o esquema após a segunda dose, deverá realizar a terceira tão logo seja possível. É recomendada a realização de teste sorológico (anti-HBsAg) após a vacinação, com um a dois meses após a última dose, e para aqueles profissionais com esquemas incompletos, com um a seis meses após a última dose, para confirmação da presença de anticorpos protetores. Gravidez e lacta-ção não são contra-indicações para a vacinação.

A questão da duração da imunidade após vacina de hepatite B foi motivo de numerosos estudos desde seu licenciamento em 1982. O declínio nos títulos do anticorpo da superfície do vírus (anti-HBsAg) ocorre e foi bem quantificado em vários trabalhos: em geral é mais rápido após 12 meses da terceira dose e depois a queda é gradual. Entre adultos vacinados o declínio do anti-HBsAg para títulos inferiores a 10 UI/mL é de 7 a 50% após cinco anos, e de 30 a 60% após nove a 11 anos. Porém, nenhum estudo reportou casos de hepatite B entre vacinados respondedores, apesar de alguns detectarem infecção assintomática por testes sorológicos, que reverteu totalmente. Acredita-se que esta infecção clinicamente inaparente não leva à infecção persistente. Estas exposições, que podem ocorrer após a vacinação quando o título caiu abaixo de 10 UI/mL seriam abortadas pela excelente resposta anamnéstica observada após a reexposição. Deste modo, hoje é um consenso que, após uma série completa de vacinação, tendo apresentado resposta comprovada (título de anti-HBsAg = 10 mL/U), não é necessário repetir sorologias periódicas nem tampouco revacinação. Se o profissional não respondeu à primeira série de vacina, deve realizar uma segunda série, com chance de resposta de até 60%. Caso persista a falta de resposta, não é recomendada a revacinação. Nesta situação, caso o profissional venha a sofrer um AES com fonte sabidamente positiva para VHB (HbsAg), devem ser administradas duas doses da imunoglobulina humana contra hepatite B, com intervalo de um mês entre as doses.

Quando de exposição percutânea ou mucosa a sangue ou material contendo sangue com paciente-fonte sabida-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mente positivo para VHB (HbsAg) ou desconhecido com risco (politransfundido, com cirrose, em hemodiálise, soropositivo para HIV, usuário de droga), se o profissional for não vacinado ou vacinação incompleta, aplica-se uma dose (0,06 mL/kg, IM) de imunoglobulina humana contra hepatite B e inicia-se ou completa-se a vacinação. Se o profissional é vacinado porém não sabe sua resposta vacinal, deve-se proceder ao teste anti-Hbs; havendo resposta adequada, não imunizar; sem resposta, aplicar uma dose (0,06 mL/kg, IM) de imunoglobulina humana contra hepatite B e revacinar. Se não for possível realizar o teste, indica-se uma dose de imunoglobulina e uma dose de vacina contra hepatite B.

A Tabela 62.2 especifica as situações e condutas frente a exposição com risco para hepatite B.

RISCO PARA AQUISIÇÃO OCUPACIONAL DO VÍRUS DA HEPATITE C

O risco para a hepatite C é da ordem de 1% a 10%. A exposição de mucosa é rara e ainda não foram identificados casos de transmissão pela pele mesmo não íntegra. Dados epidemiológicos sugerem que a contaminação ambiental com sangue não apresenta risco de transmissão, com exceção dos centros de hemodiálise. O risco de transmissão por outros fluidos não está quantificado, mas é aparentemente baixo.

Deve ser lembrado que não há, até o momento, qualquer tratamento ou vacina para o VHC, restando apenas o uso adequado de EPI.

Caso o paciente-fonte seja positivo para o VHC, o profissional acidentado deverá realizar seguimento clínico e sorológico por um ano. Deve-se monitorizar o nível de anticorpos para o vírus C e as enzimas hepáticas (aspartatoaminotransferase, alaminaminotransferase), realizando com 45 dias, três meses, seis meses e um ano do acidente da exposição. Caso o profissional apresente alterações desses parâmetros, devemos investigar a presença do vírus através de métodos moleculares (reação de cadeia de polimerase-PCR); se positivo, o profissional deverá realizar seguimento com especialista para avaliação e eventual início de terapia específica.

Não há necessidade de restringir as atividades do profissional exposto.

CONDUTAS ADICIONAIS

Durante o período de seguimento no profissional cuja fonte do acidente tiver sido positiva para HIV e/ou VHB e/ou VHC, deve ser feita prevenção através do uso de preservativos nas relações sexuais, ele não deverá doar sangue, órgãos, sêmen, tecidos, fluidos biológicos nem compartilhar seringas ou agulhas. No caso de mulheres que estejam amamentando, esta atividade deverá ser suspensa, dado o risco de contaminação da criança através do leite materno, e a profissional ainda ficará "impedida" de engravidar durante este período de observação. Essa medidas devem ser instituídas até a demonstração de que não houve soroconversão no período de até seis meses. Paralelo a isto, há os efeitos colaterais dos medicamentos necessários para inibir a contaminação pelo HIV.

As ocorrências de acidentes devem ser notificados através de cadastramento, que pode ser feito via Internet, por meio do documento denominado Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT). O preenchimento da CAT é de extrema importância e deve ser feito pelo setor de pessoal da empresa ou pelo empregador. Na falta da comunicação por parte da empresa, o próprio segurado acidentado, seus dependentes ou o médico que o atendeu podem preencher a CAT. Para cadastrar a Comunicação de Acidente de Trabalho – CAT no INSS, basta que o responsável pelo preenchimento da CAT acesse a página da Previdência na Internet (www.previdenciasocial.gov.br, http://www.previdenciasocial.gov.br), clique no link "Serviços", opção "Empresas" e, em seguida, em "Comunicação de Acidente de Trabalho – CAT" (http://www.dataprev.gov.br/servicos/cat/cat.shtm).

Tabela 62.2
Recomendações para Profilaxia de Hepatite B após Exposição Ocupacional a Material Biológico

Profissional de Saúde Exposto	*Paciente-fonte HbsAg Positivo ou Desconhecido com Risco*	*Paciente-fonte HbsAg Desconhecido sem Risco*	*Paciente-fonte HbsAg Negativo*
Não vacinado ou vacinação incompleta	Uma dose de IGH, iniciar ou completar vacinação	Iniciar ou completar vacinação	Iniciar ou completar vacinação
Vacinado com resposta conhecida e adequada*	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Vacinado sem resposta adequada**	Uma dose de IGH e revacinar ou duas doses de IGH	Revacinar	Revacinar
Vacinado com resposta não conhecida	Fazer anti-HBs***, com resposta adequada* não imunizar; sem resposta adequada**: uma dose de IGH e revacinar; duas doses de IGH****	Fazer anti-HBs; com resposta adequada* não imunizar; sem resposta adequada** revacinar	Nenhuma medida específica

*IGH: imunoglobulina humana contra hepatite B; *anti-HBsAg ≥ 10 UI/mL; ** anti-HBsAg ≤ 10 UI/mL *** Na impossibilidade de indicar o teste anti-HBs fazer uma dose de IGH + uma dose de vacina contra a hepatite para o profissional acidentado; ****Para profissionais que mesmo revacinados continuam sem resposta adequada: intervalo entre as doses de um mês.*
Adaptado Brasil - Ministério da Saúde[4] e Centro de Vigilância Epidemiológica[8].

COMENTÁRIOS FINAIS

O episódio de acidente com material biológico é sempre um evento que envolve estresse, dada a possibilidade de se adquirir um vírus ou doença muitas vezes letal. O indivíduo que prestar o primeiro atendimento ao acidentado deve ter a sensibilidade de perceber isto e procurar tranqüilizar o profissional. Há relatos de casos de suicídio após AES, e quadros psiquiátricos prévios podem ser exacerbados pelo evento.

Muitas das subnotificações são devidas à angústia de se declarar contaminado, mas, muitas vezes, é pelo não conhecimento da existência da possibilidade de um tratamento.

A falta de informação, a angústia da incerteza da contaminação, o medo de ser "rotulado" de soropositivo e com isso ser excluído do meio social e/ou demitido levam o profissional de saúde a não seguir adequadamente o tratamento quando este é prescrito.

Provavelmente, aqueles que já se acidentaram se aproximam um pouco mais do universo de representação do papel do profissional do ponto de vista do paciente, e então fica mais clara a importância deste papel para a manutenção do vínculo com a vida, principalmente nos primeiros momentos. Neste sentido é preciso pensar em quais as possíveis repercussões negativas do acidente, tanto no que se refere aos aspectos práticos (exames, medicamentos, profilaxias em geral) quanto a toda sua implicação psicológica e social.

As reações dos profissionais que se acidentam demonstram o impacto do acidente no ambiente familiar, não penalizando apenas o profissional, mas havendo uma extensão à esfera familiar, aumentando seu sofrimento.

A educação continuada, o treinamento, a mudança de prática de trabalho e o acesso a dispositivos de segurança factíveis e práticos (a exemplo dos contentores de agulhas) são alguns dos aspectos que devem ser cada vez mais reforçados.

A aplicação de medidas universais e a aquisição de materiais de proteção não são suficientes para garantir a segurança. Faz-se necessária a aceitação por parte do profissional de uma estratégia preventiva, que implica notadamente uma reflexão sobre seus gestos e as causas de acidentes, ou seja, de uma organização satisfatória do trabalho.

Há a crença de que a pressa pode ser uma das causas de acidentes ocupacionais; contudo esta contingência parece estar associada a outras dificuldades verificadas no *setting* de trabalho, como o número insuficiente de funcionários, a negligência dos equipamentos de proteção em função do tempo, a conduta inadequada no descarte de materiais e as dificuldades do trabalho em equipe, contingências essas observadas por Rissi. Cabe ressaltar que o uso correto e sistemático das Precauções Universais (PU), assim como do Equipamento de Proteção Individual (EPI) é de suma importância para que o acidente seja evitado.

Atualmente estão disponíveis na Internet várias páginas que possuem grupos de discussão ou espaço para esclarecimento de dúvidas e que oferecem também extensa literatura: http://www.riscobiologico.org, http://www.nedlestick. mednet.ucla.edu, http://www.cdc.gov/hepatitis.

SUGESTÃO DE ROTEIRO DE COMO PROCEDER EM CASO DE ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO POTENCIALMENTE CONTAMINADO

Para o profissional de saúde acidentado:

1. Mantenha a calma, o seu acidente pode ser de baixíssimo risco, em especial se não estiver envolvido sangue ou for com pele íntegra ou usando luvas.
2. Não esprema o local ou coloque material abrasivo, não escove, isso poderá facilitar penetração do material/agente que tenha entrado em contato com a pele. Lave o local com água e sabão. Se for mucosa lave com água ou soro fisiológico em abundância.
3. Procure o serviço mais próximo do seu local de trabalho onde possa ser avaliado o tipo de acidente e o real risco. Geralmente isso pode ser prestado no próprio local onde você trabalha ou na unidade básica.

Para o médico que prestará a assistência ao acidentado:

1. Tranqüilize o profissional. A grande maioria dos acidentes envolve risco baixo de contaminação.
2. Avalie se o profissional estava portando algum equipamento de proteção individual (luvas, óculos), se possui a vacina para hepatite B e sabe seu estado de imunidade.
3. Busque saber se houve paciente-fonte e se este possuía algum risco de ser portador do HIV, VHB e/ou VHC.
4. Existindo paciente-fonte, ver a possibilidade de colher uma amostra de sangue para dosagem de anticorpos contra o HIV, VHB e VHC. Ver as condições do paciente para as doenças provocadas por esses vírus (Estágio terminal? Carga viral para o HIV alta? Politransfundido? Faz hemodiálise?).
5. Se houver teste rápido para o HIV, em seu local de atendimento, proceda a realização deste no sangue do fonte, jamais no do acidentado, enquanto você conversa com o profissional e procura saber as circunstâncias do acidente.
6. Não havendo teste rápido, o sangue do paciente-fonte deverá ser encaminhado para realização de teste imunoenzimático (ELISA).
7. Avalie as circunstâncias do acidente, se foi perfurocortante, se a pele estava íntegra ou não, se houve envolvimento com sangue ou outro fluído.
8. Colha amostras de sangue do profissional da saúde para realização da quantificação de anticorpos contra HIV e VHC. Se o profissional for não vacinado para hepatite B ou vacinado, mas não sabe seu estado de imunidade, colher também sorologia para quanti-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ficação de anticorpos contra VHB (HbsAg). Se vacinado sem resposta adequada verificar o paciente-fonte: se positivo ou de risco aplicar no profissional acidentado 0,06 mL/kg, via intramuscular, de imunoglobulina humana contra hepatite B e vacinar. Se o paciente-fonte for negativo ou desconhecido sem risco, revacinar o profissional. Caso o profissional saiba não ser respondedor à vacina, aplicar duas doses da imunoglobulina humana contra hepatite B, com intervalo de um mês entre elas.

9. Se as circunstâncias indicarem necessidade de medicação ARV, verifique se devem ser dadas duas ou três drogas, avaliando as condições do paciente-fonte.
10. Explique os efeitos colaterais das medicações que você prescreveu e como proceder caso ocorram.
11. Se profissional for sabidamente não respondedor à vacina da hepatite B, disponibilizar a imunoglobulina humana específica.
12. Marque retorno curto para avaliar os resultados dos diferentes exames solicitados para o paciente-fonte e profissional acidentado. Avalie também nesse retorno a aceitação e efeitos colaterais da medicação.
13. Lembre-se: se a fonte for desconhecida deve ser avaliado o local de procedência do material causador do acidente, se de baixo risco para HIV não deve ser dada terapia ARV. Se o paciente-fonte negar-se a colher exames para avaliação sorológica, mesmo após aconselhamento com informações sobre a natureza do teste, o significado dos seus resultados, e as implicações para o profissional da saúde envolvido no acidente, considerar como fonte desconhecida e tratar o caso como tal.
14. Oriente o(a) profissional sobre o uso de preservativo, em qualquer tipo de sexo; não amamentar, não engravidar, não doar sangue, órgãos, tecidos, sêmen e não compartilhar seringas e agulhas durante o período de monitoramento.
15. Oriente o profissional para proceder ao preenchimento da CAT.
16. Notifique o caso ao serviço de notificação de seu município.

BIBLIOGRAFIA

1. Boletim Epidemiológico. CRT-DST/AIDS-CVE. Vigilância de acidentes com material biológico em profissionais de saúde no Estado de São Paulo, ano I número 1, outubro 2002; 3-19.
2. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS. Ano IX, n. 6, p.10- 22, março 1997.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. – Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica. Brasília 1998. 17p.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS. Manual de Condutas: exposição ocupacional a material biológico: Hepatite e HIV. Brasília 2002. Disponível em http://www.AIDS.gov.br/manuais.htm
5. Cardo DM, Bell DM. Bloodborne pathogen transmission in healthcare workers – risks and prevention strategies. Inf Dis Clin North Am 1997; 11(2): 330-46.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Case control study of HIV soroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood. France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. MMWR 1995; 44 (50): 929-33.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Human Immu- nodeficiency Virus infection in health care workers exposed to blood of infected patients. MMWR 1984; 36 (19): 285-89.
8. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo. Guia de orientações técnicas. Hepatites B e C. 2002; 1-49.
9. Chiarello L, Cardo D, Panlilio A. The NaSH Surveillance Group. Preventability of percutaneous injuries (PIs) involving needles used for blood collection (Pc). In: International Conference on Occupational Health for Health Care Workers, 4, Montreal 1999. Abstracts (W6 - C).
10. Gerbeding JL. Occupational exposure to HIV in health care settings. N Engl. J Med 2003; 348(9): 826-33.
11. Gir E, Costa FPP, Silva AM. A enfermagem frente a acidentes de trabalho com material potencialmente contaminado na era do HIV. Rev Esc. Enf USP 1998; 33(3): 262-72.
12. International Health Care Worker Safety Center – Exposure Prevention Information Network. Disponível em www.med.virginia.edu/medcntr/centers/epinet/epinet4.htm.
13. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, Pugliese G, Wispelwey B, Tereskerz PM et al. Prevention, Management & Chemoprophylaxis of Occupational Exposure to HIV. 1 ed. Virginia, International Health Care Workers Safety Center, 1997. 109p.
14. Jagger J, Hunt EH, Brand-Elnaggar J, Pearson RD. Rates needlestick injury caused by various devices in a university hospital. N Engl J Med 1988; 319: 284-8.
15. Machado AA, Castro G, Abduch R, Figueiredo JFC, Martinez R. Surveillance of accidental HIV-1 contamination among health care workers in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Epidemiology and Prevention, Monduzzi Editore, International Proceedings Division 1998; 3: 163- 6.
16. Machado AA, Martinez R, Haikal AA, Rodriguez da Silva MCV. Advantages of the rapid HIV-1 test in occupational accidents with potentially contaminated material among health workers. Rev Inst Med Trop S Paulo 2001; 43 (4): 199-201.
17. Marcus R. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. Surveillance of health care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodeficiency virus. New Engl J Med 1988; 319: 1118-23.
18. McCray E The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers. N Engl J Med 1986; 314: 1127-32.
19. Oliveira Jr FI, Abreu ES, Arruda JMF, Feijó RDF, Silva AMC, Ramalho M. Suicídio após acidente ocupacional de baixo risco com exposição a fluidos biológicos – relato de caso. In: VIII Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, setembro 2002.
20. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. Lancet 2000; 355: 722-3.
21. Pedrosa TMG, Couto RC. Prevenção das infecções nosocomiais ocupacionais. In: Couto RC, Pedrosa TMG, No-

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

gueira JM. Infecção hospitalar: epidemiologia, controle, gestão para a qualidade. Rio de Janeiro: Medsi 1999; cap. 35, 585-611.

22. Rissi MRR. Profissionais da saúde e AIDS: um estudo diferencial frente a ocorrência de acidente ocupacional com material biológico potencialmente contaminado. Ribeirão Preto 2001. 124p. Tese (Mestrado). Faculdade Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP.
23. São Paulo. Secretaria do Estado da Saúde. Programa DST/AIDS. Ofício n.º 141/99, de 29 de setembro de 1999.
24. Souza M. Acidentes ocupacionais e situações de risco para equipe de enfermagem: um estudo em cinco hospitais do Município de São Paulo. São Paulo, 1999, 163. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
25. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudin, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999; 341(25): 1865-73.
26. Update U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50 (RR-11): 1-52.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

63 Fasciite Necrotizante

Mauro José Costa Salles
José Maria Cardoso Salles

INTRODUÇÃO

As infecções necrotizantes de partes moles já eram conhecidas desde a Antigüidade, descritas por Hipócrates, Galeno e Avicena, entre outros.

Apesar das referências de surtos epidêmicos de febre escarlatina no decurso do século XIX, ocorridos na Irlanda e Estados Unidos, as infecções necrotizantes de partes moles começaram a adquirir evidência e interesse científico a partir de 1871, durante a guerra civil americana, graças aos relatos precisos do cirurgião do exército confederado Joseph Jones sobre ferimentos graves que evoluíam com destruição extensa da pele e tecidos subjacentes e culminavam com a morte, em curto tempo.

No seguimento da cronologia histórica, em 1883, Jean Alfred Fournier, um dermatologista francês, descreveu um tipo de infecção necrotizante que atingia especificamente as partes moles genitais do homem, dando o nome de gangrena fulminante e que mais tarde seria conhecida como gangrena de Fournier.

No início do século XX, em 1924, Meleney chamou a atenção para uma forma de gangrena mais generalizada, que atingia tecidos superficiais e profundos, relacionando-a ao estreptococo hemolítico, chamando-a mesmo de gangrena estreptocócica.

Entre os termos que se seguiram, coube a Wilson, em 1952, utilizar pela primeira vez o nome fasciite necrotizante, baseando-se em suas próprias observações sobre os casos de infecções necróticas fulminantes que atingiam a gordura subcutânea, o fáscias e a pele.

Mesmo que restrita ao domínio médico, em função do aparecimento simultâneo de casos graves seguidos de alta mortalidade, em diversos países, a fasciite necrotizante passou a merecer artigos sensacionalistas na imprensa mundial, especulando sobre a possível existência de uma nova bactéria "comedora de carne".

A fasciite necrotizante é uma infecção grave, de rápida progressão, que atinge o fáscia superficial e profundo, tecido subcutâneo e a pele, caracterizando-se por extensa necrose, sinais sistêmicos de toxicidade e elevada mortalidade.

Sem predileção por raça ou cor, pode acometer indivíduos de ambos os sexos, obedecendo a uma proporção de 2:1 homens/mulheres, ocorrendo em qualquer idade, com maior incidência de casos na faixas de 35 a 45 anos.

Em função da sua localização anatômica e do perfil microbiano, a fasciite necrotizante pode ser dividida em:

- *Fasciite necrotizante 1*, de etiologia polimicrobiana, envolvendo aeróbios e anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. Este tipo compreende a gangrena de Fournier, ou síndrome de Fournier, que se assesta especificamente nas regiões perineal, genital e perianal, acometendo indistintamente homens e mulheres.
- *Fasciite necrotizante 2*, que engloba as infecções causadas pelo estreptococos β-hemolítico do grupo A (GABHS). Neste grupo de infecções necrotizantes inclui-se a síndrome do choque tóxico estreptocócico.

Esta simples divisão mostrou-se de grande utilidade, na medida em que passou a reunir, sob o rótulo único de fasciite necrotizante, as infecções invasivas de partes moles que apresentavam semelhança etiopatogênica, clínica e terapêutica.

EPIDEMIOLOGIA

Após as observações iniciais de Wilson, em 1952, seguiu-se um longo período de redução dos índices de morbidade e mortalidade relacionados às infecções invasivas de partes moles na Europa e nos Estados Unidos, provavelmente em decorrência da melhoria das condições de vida dos países desenvolvidos e do momento de gran-

de atividade dos antibióticos, ocupando-se a literatura com os casos de erisipela e escarlatina, esta já menos freqüente.

Contudo, a partir de 1980, o estreptococo do grupo A inexplicavelmente emerge como um dos mais importantes patógenos, respondendo por um aumento dos casos de doença reumática, das bacteremias e das doenças invasivas necrotizantes de partes moles, atingindo inclusive crianças.

Em 1987 começam a ser relatados na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá os primeiros casos de uma enfermidade grave, de grande letalidade, semelhante à síndrome do choque tóxico, ligada à ação da toxina C pirogênica do *Staphylococcus aureus.*

Apesar de sua raridade, um aumento na incidência da fasciite necrotizante tem sido detectado nos últimos anos nos Estados Unidos. Em 1999, o CDC registrou um número anual de 9.400 casos e 10.600 no ano 2000, estimando para 2001 um acréscimo na ordem de 20%.

Não sendo uma doença de notificação compulsória em vários estados daquele país, a maior fonte de informações provém de pacientes hospitalizados, em estado grave, pouco sabendo-se sobre as ocorrências na comunidade.

Na Espanha, os organismos centrais de saúde informam uma incidência de dez a 15 casos por 100.000 habitantes, com um predomínio da síndrome de Fournier.

No Canadá, onde o estudo desta enfermidade tem merecido atenção especial, estimou-se uma ocorrência anual de 90 a 200 casos, com uma grande parcela de crianças como alvo, sendo que em 30% dos pacientes havia a associação a uma forma semelhante a da síndrome do choque tóxico.

Excetuando-se descrições isoladas mencionadas na literatura, envolvendo principalmente casos da síndrome de Fournier, se desconhece qualquer estudo sobre o percentual de casos da fasciite necrotizante no Brasil.

Não obstante os recursos da terapia antimicrobiana e os procedimentos cirúrgicos postos em prática na atualidade, a mortalidade global da fasciite necrotizante oscila entre 60 a 80%. Este índice está diretamente associado a uma série de variáveis importantes, como idade avançada, o local da infecção, notadamente na face, nas regiões cervical e perineal, a existência de condições patológicas prévias e determinantes de incompetência imunológica. A positividade de hemoculturas, a demora em estabelecer o diagnóstico e iniciar o tratamento são fatores decisivos.

ETIOLOGIA

As investigações bacteriológicas que têm acompanhado todas as avaliações sobre a fasciite necrotizante permitem uma clara visão sobre o seu perfil etiológico.

Tomando-se por base a classificação adotada, esta patologia associa-se ao estreptococo β-hemolítico do grupo A, isoladamente ou em combinação com o *Staphylococcus aureus*, podendo ainda ser de natureza polimicrobiana, como acontece em 60% dos casos, reunindo *Clostridium, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus,* entre os anaeróbios e *Enterococcus, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa*, como os aeróbios mais freqüentemente isolados.

Nas infecções cuja porta de entrada se situa em áreas colonizadas por flora mista, é comum a presença da *Escherichia coli e* do *Bacteroides fragilis.*

Em um caso de fasciite necrotizante ocorrido recentemente em um hospital da Califórnia, o agente etiológico isolado foi uma cepa de *Streptococcus pneumoniae*, penicilino-resistente, o que indubitavelmente representa um acontecimento inusitado.

A par do agente causal, a grande maioria dos pacientes que desenvolve fasciite necrotizante já apresenta condições desfavoráveis que contribuem para aumentar o risco de infecção e de resistência aos antibióticos. A Tabela 63.1 enumera estes fatores.

São ainda importantes as lesões traumáticas, as queimaduras, as infecções da coxa, das regiões inguinal, urogenital, anorretal e perineal e os ferimentos abertos do abdome, todos relacionadas ao aparecimento da síndrome de Fournier.

Nas infecções necrotizantes que acometem crianças, cujo agente responsável é o estreptococo β-hemolítico do grupo A, a varicela tem sido implicada como uma causa de grande risco, principalmente nas crianças abaixo de dez anos. A invasão por um clone virulento do estreptococo se faria através de lesões da boca, via respiratória e da pele.

Alguns investigadores aventam a hipótese dos antiinflamatórios não-esteróides também aumentarem o risco de fasciite necrotizante em crianças, notadamente em concomitância com a varicela. Mesmo que se encontre alguma lógica nesta idéia, na medida em que essas drogas reduzem a função dos granulócitos, incluindo a quimiotaxia e a fagocitose, em nenhum estudo caso-controle foi obtida a confirmação.

Em um percentual mínimo de casos, a fasciite necrotizante se instala em indivíduos aparentemente sadios, sem a identificação evidente de um foco inicial apesar do isolamento do estreptococo β-hemolítico no orofaringe.

FISIOPATOLOGIA

Após prévia aderência, qualquer tipo de alteração da barreira mecânica representada especialmente pelo estrato córneo permite a penetração dos organismos ofensores, que mediante os efeitos de suas toxinas e enzimas invadem as camadas mais profundas, iniciando uma cascata de eventos, que culmina com a destruição tecidual.

No caso do estreptococo β-hemolítico do grupo A, o seu potencial de virulência está representado principal-

Tabela 63.1
Fatores de Risco Associados a Fasciite Necrotizante

Idade avançada
Desnutrição
Obesidade
Diabetes mellitus
Insuficiência renal
Doenças cardiopulmonares crônicas
Cirrose hepática
Leucemias
Púrpuras
Isquemia vascular periférica

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

mente pela proteína M, que parece ser o determinante mais importante nas infecções invasivas. Seus sorotipos 1, 3 e 18 desempenham uma potente ação antifagocítica principalmente sobre os macrófagos.

Além disso, certas cepas do estreptococos β-hemolítico do grupo A segregam uma peptidase específica para C5a, um fator que, gerado durante a ativação do complemento, tem a capacidade de atrair os macrófagos para a área de invasão bacteriana. Desta forma, livre da fagocitose e protegida da ativação do complemento, a bactéria passa a invadir tecidos.

Outro fator de virulência é uma exotoxina pirogênica que engloba três sorotipos, SpeA, SpeB, SpeC e que tem a propriedade de estimular linfócitos CD_4+. O sorotipo A, que atua como um superantígeno, é considerado um forte indutor da síntese de citocinas, principalmente FNT, interleucinas 1 e 6 e interferon, responsáveis pelos sintomas desta variante da síndrome do choque tóxico ligada à toxina do estafilococo. Em que pese o encontro freqüente desses dois sorotipos, não existem estudos que permitam associar de forma clara características fenotípicas predominantes dos estreptococos do grupo A, produtores de infecções invasivas, necrotizantes.

No que diz respeito a fasciite necrotizante do tipo 1, de etiologia polimicrobiana e mista, compreendendo a síndrome de Fournier, os produtos tóxicos liberados inicialmente ocasionam lesão endotelial com grande perda de fluidos, redução do suprimento sangüíneo, seguida de invasão maciça de microrganismos para o subcutâneo. Estes, por sua vez, são responsáveis pela trombose dos pequenos vasos, hipóxia tecidual e necrose.

Por serem mais adaptáveis ao ambiente e dispondo da glicose como um farto nutriente, os aeróbios proliferam inicialmente. Posteriormente, em decorrência do próprio metabolismo, é produzido um acúmulo de CO_2, o que torna o meio mais favorável aos aeróbios facultativos, como enterobactérias, por exemplo, que se encarregam de consumir o oxigênio dos tecidos.

Assim sendo, a diminuição da atividade dos polimorfonucleares determinada pela hipóxia, somada à redução do potencial de oxi-redução tecidual, criam todo um substrato ideal para a proliferação dos anaeróbios, que, mediante suas próprias enzimas, tais como lecitinase e colagenase, com grande habilidade para digerir fáscias, aceleram e estendem a destruição tecidual.

Como resultado desta combinação sinérgica entre aeróbios e anaeróbios, são produzidos gases como hidrogênio, nitrogênio e metano, que se acumulam nos tecidos, provocando crepitação.

Sintomatologia

Muito embora a fasciite necrotizante possa incidir em qualquer sítio do organismo, incluindo a face, o pescoço e a parede torácica, em ordem de freqüência, as extremidades, o períneo, a região genital, glútea e a parede abdominal são os locais mais afetados.

Na maioria das vezes a infecção está associada a traumatismos significativos, ferimentos penetrantes, incisões cirúrgicas, queimaduras, podendo, entretanto, desenvolver-se a partir de pequenos abscessos, simples abrasões, lacerações cutâneas e picadas de insetos ou por agulhas hipodérmicas, como sói acontecer com os usuários de drogas injetáveis.

As infecções da região perineal que caracterizam a síndrome de Fournier mais freqüentemente se instalam a partir de abscessos isquiorretais, fístulas anais e traumas genitourinários. Em uma parcela mínima de casos, a fasciite necrotizante acomete indivíduos sadios.

Quanto aos sintomas, a dor no local afetado é a queixa primariamente referida pelos doentes, cuja intensidade se mostra desproporcional a lesão cutânea inicial, sempre representada por uma área de edema, acompanhada de eritema e calor, lembrando uma celulite.

À medida que a infecção se dissemina, aumentam o endurecimento dérmico e o eritema, ocorrendo liquefação parcial da gordura, do subcutâneo e do fáscia superficial, com conseqüente necrose que rapidamente se estende para áreas adjacentes normais da pele.

Em virtude da trombose da microvasculatura e destruição de terminações nervosas superficiais, a dor praticamente desaparece, sendo substituída por anestesia da zona comprometida. A pele torna-se mais vermelhada passando em seguida para o azul, havendo a instalação de flictema e posterior gangrena com a formação de bolhas e crepitação, por ação dos anaeróbios (Fig. 63.1).

Novos focos idênticos de infecção se processam, estendendo-se para áreas adjacentes e normais, formando um só conjunto de gangrena, com abundante exsudação purulenta e extremamente fétida. Uma linha de demarcação é bem definida; a pele e o tecido subcutâneo desaparecem, separados da fáscias (Fig. 63.2).

Em decorrência do hipercatabolismo presente, há sinais de franca toxemia, hipertermia, taquicardia, hipotensão arterial, alterações do nível da consciência e, nos estados mais avançados, choque séptico e insuficiências orgânicas.

Na síndrome de Fournier, a complexa anatomia da genitália masculina externa influencia a instalação e progressão da infecção, que atinge as fácias superficial e profunda.

Após alguns prôdromos, representados pela elevação da temperatura, calafrios e letargia, semelhante a um quadro inicial gripal, há o aparecimento da dor localizada, acompanhada de prurido e edema da bolsa escrotal, que se apresenta hiperemiada e aumentada consideravelmente no seu diâmetro.

Segue-se a invasão dos planos profundos, instalação de necrose e gangrena com crepitação, que por sua vez atinge a região peniana, parede do abdome inferior ou porção superior das coxas (Fig. 63.3).

Nas mulheres, considerando a espessura das camadas subcutâneas que revestem o períneo e os grandes lábios, a síndrome de Fournier se desenvolve como a fasciite necrotizante.

Tendo como origem infecções dentárias e do orofaringe, a fasciite necrotizante pode atingir o couro cabeludo, as regiões peri-orbitária e palpebral, bem como o pescoço (Fig. 63.40).

Pela própria anatomia desses sítios e o envolvimento de todos os planos, os quadros costumam evoluir de uma forma severa, podendo comprometer a parede torácica, deter-

minando complicações graves e de grande mortalidade, como mediastinite, derrames pleural e pericárdico, erosão arterial, tromboflebite da jugular e choque tóxico, entre outras.

DIAGNÓSTICO

A progressão da necrose para tecidos sadios, o aprofundamento da toxemia e do iminente risco de sepse e do conseqüente choque séptico exigem que a fasciite necrotizante seja rapidamente diagnosticada ou pelo menos suspeitada no seu início, permitindo a imediata e decisiva intervenção terapêutica, especialmente cirúrgica, que possivelmente representará a chance de sobrevivência do paciente. Em muitos casos, dada a pobreza inicial de sintomas e sinais e a confusão com outras infecções menos severas, este reconhecimento só acontece no momento da cirurgia, em uma fase avançada da doença.

Fundamentalmente o diagnóstico da fasciite necrotizante baseia-se na história clínica e no quadro de sintomas.

Muito embora não seja patognomônico, a intensidade da dor referida pelo paciente em presença de uma lesão mínima pode ser o primeiro sinal de alerta.

A identificação de uma porta de entrada para a infecção e a confirmação da existência de fatores de risco, especialmente idade avançada e *diabetes melittus*, servem de reforço.

Talvez o maior problema seja a imediata diferenciação entre um quadro de erisipela ou celulite e a fasciite necrotizante.

A célere progressão da necrose tecidual, o aparecimento de enfisema subcutâneo com creptação, indicando a presença de gás, somados ao comprometimento agressivo do estado geral do paciente, indicam a hipótese de fasciite necrotizante.

Ainda que não sejam específicos, os exames complementares em conjunto com os dados clínicos permitem uma melhor avaliação, alertando para o aparecimento de complicações.

O hemograma costuma revelar leucocitoses acima de 20.000 células, às vezes caracterizando uma reação leucemóide, acompanhando-se de desvio para a esquerda, presença de granulações tóxicas. Há anemia e plaquetopenia com número de plaquetas inferior a 100.000.

Outros testes são necessários, tais como as dosagens de uréia, creatinina, glicemia, tempo de protrombina, a ativação parcial da tromboplastina e o nível do fibrinogênio, que detectam a insuficiência renal, *diabetes mellitus* e processos tromboembólicos.

Algumas vezes, os valores obtidos nas dosagens de CPK e LDH podem sugerir comprometimento muscular.

Visando à identificação dos patógenos responsáveis, devem ser coletadas amostras de sangue para hemoculturas e material de lesões abertas e/ou por punção, para esfregaços e posterior cultura e isolamento. Levando em conta a freqüência de anaeróbios, esta tarefa necessitará de todos os cuidados de técnica para a colheita.

Quanto aos exames por imagem, a radiografia simples do segmento atingido poderá demonstrar a presença de enfisema subcutâneo, reforçando o diagnóstico.

Tanto a ultra-sonografia como a tomografia computadorizada têm acrescentado grande contribuição ao diagnóstico, permitindo a identificação de acúmulos mínimos de gás nos tecidos moles e de coleções fluidas ao longo dos fáscias. A ressonância magnética apesar de fornecer mais detalhes sobre os tecidos afetados, pouco acrescenta em relação aos exames anteriores.

Como tentativa para um diagnóstico mais pronto, foi introduzida a realização à beira do leito, de biópsias de tecidos superficiais e profundos da zona afetada, para exames histopatológicos por congelamento, bem como para culturas. O padrão histológico para o diagnóstico de fasciite necrotizante compreende:

1. Necrose da fáscia superficial;
2. Infiltração da derme e fáscia por polimorfonucleares;
3. Trombose das artérias e veias subcutâneas;
4. Angeíte e necrose fibrinóide das paredes dos vasos;
5. Presença de microrganismo após coloração pelo Gram;
6. Ausência de comprometimento muscular.

TRATAMENTO

A instituição de um tratamento imediato e agressivo representa a única forma de reduzir a mortalidade e a morbidade da fasciite necrotizante.

Esta tarefa torna-se mais difícil para os indivíduos que são atendidos nas fases críticas da doença, quando o comprometimento tecidual já é extenso e os sinais de sepse são evidentes. Infelizmente estes representam a grande maioria.

Para os casos mais graves, após a monitorização dos sinais vitais, obtenção de acesso venoso em local afastado da área comprometida, sondagem vesical e outros procedimentos gerais, medidas de ressuscitação devem ser adotadas, restaurando-se a volemia mediante a administração agressiva de soluções cristalóides e/ou colóides, visando à correção de possível insuficiência renal e manutenção do débito cardíaco.

Quando a terapia com fluidos isoladamente não consegue corrigir a perfusão, a utilização de drogas inotrópicas é benéfica, empregando-se de preferência a dopamina, que tem a vantagem de restaurar os fluxos sangüíneos renal, coronário e cerebral.

A manutenção da saturação arterial de oxigênio é de suma importância. Nos pacientes com função respiratória funcionante, administra-se o oxigênio por cateter nasal ou máscara. Naqueles sem autonomia respiratória por SARA ou outra complicação pulmonar, impõe-se a intubação e a ventilação mecânica.

Após a colheita de sangue, exsudatos ou outro material para culturas, inicia-se de imediato a antibioticoterapia, com o objetivo de evitar que novos tecidos sejam atingidos, adotando-se um critério empírico para a escolha das drogas, baseado no conhecimento do local da infecção, da duração do processo, da presença de microrganismos revelados na bacterioscopia pelo Gram. A existência de bolhas e o pus com odor fétido são indicativos da participação de anaeróbios.

Considerando que na grande maioria dos casos de fasciite necrotizante a infecção é polimicrobiana e mista,

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

são preferidos os antibióticos com potente efeito bactericida para aeróbios Gram-positivos e negativos e anaeróbios, com características farmacocinéticas favoráveis. Devem ser aplicados sempre pela via endovenosa, permitindo, entre outras vantagens, o uso de doses elevadas.

Os esquemas mais freqüentemente recomendados incluem de preferência a combinação de penicilinas de amplo espectro com inibidores de beta-lactamases, principalmente tazobactam + piperacilina. Um inconveniente desta droga é a falta de cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria que pode fazer parte do inóculo da infecção.

São igualmente preferidas as prescrições que incluem uma cefalosporina de 3ª ou 4ª geração, tipo ceftazidime ou cefepime, mais um aminoglicosídeo, como a amicacina, ou ainda um monobactâmico, associados a clindamicina ou metronizadol.

Ante a possibilidade de resistências precoces, principalmente por desrepressão, em princípio a utilização isolada do imipenem ou meropenem, não é recomendada, deixando-se estes carbapenêmicos como fármacos de reserva, para uma fase posterior, após o conhecimento dos resultados das culturas.

Em um percentual bem menor de pacientes com fasciite necrotizante, o estreptococos β-hemolítico do grupo A tem sido identificado como o patógeno responsável. Nesta eventualidade, segundo a experiência geral, a associação da penicilina G com a clindamicina é considerada ideal.

Entretanto, apesar da sensibilidade quase constante do *Streptococcus pyogenes* à penicilina, é obrigatório lembrar a possibilidade da presença de estafilococos como co-infectantes, capazes de produzir betalactamases. Além disso, em virtude da intensa contaminação que acontece na fasciite necrotizante, o próprio efeito inóculo interfere na eficácia da penicilina, concorrendo para o seu fracasso terapêutico. Nesta eventualidade, a opção por outros antimicrobianos como vancomicina e quinolonas injetáveis ativas para Gram-positivos se justifica.

Não obstante o espectro ampliado dos antibióticos atuais, a sua participação na terapêutica da fasciite necrotizante é limitada. A desorganização da área comprometida, a vascularização reduzida e a quantidade de tecidos mortos são empecilhos para a difusão e ação destas drogas.

Assim sendo, o tratamento cirúrgico precoce, representa, sem nenhuma dúvida, a medida mais eficaz para se chegar à cura. Desbridamentos são realizados, objetivando a eliminação das áreas com necrose, podendo ser repetidos na medida da necessidade. Nos locais com zonas de inflamação e enfisema subcutâneo, praticam-se incisões aliviadoras em extensão suficiente para promover ampla drenagem dos planos envolvidos.

Face a anatomia da região, pela falta de gordura subcutânea entre a epiderme e a aponeurose, a conduta cirúrgica é mais difícil na síndrome de Fournier. Em determinadas situações, quando a área de descolamento é grande, atingindo a parede abdominal, a realização de colostomia é indicada, evitando a perpetuação da infecção.

Além do desbridamento operatório, a oxigenoterapia hiperbárica está incluída entre os procedimentos complementares empregados no tratamento. Apesar das opiniões contraditórias a respeito, sua indicação baseia-se no fato de que a saturação tecidual de oxigênio aumenta a fagocitose, limita a toxemia e a ação dos anaeróbios. Alguns autores advogam a instituição simultânea da cirurgia e da câmara hiperbárica nas primeiros momentos do tratamento.

Entre outras alternativas terapêuticas, citam-se a aplicação local de carvão ativado e de soluções com óleo de girassol ozonizado, que parecem facilitar a formação de rede neovascular, redução da infecção e da zona lesada.

PROGNÓSTICO

Apesar das medidas terapêuticas empregadas no momento, o prognóstico da fasciite necrotizante é sempre considerado sombrio, pela rápida evolução da afecção e alta virulência dos patógenos responsáveis, concorrendo com altas taxas de mortalidade.

A melhora do prognóstico e a possibilidade de cura estão diretamente associadas com o diagnóstico precoce e instituição imediata do tratamento clínico e cirúrgico, em uma fase inicial ainda sem sepse.

BIBLIOGRAFIA

1. Ballon-Landa GR, Gherard G, Beal B et al. Necrotizing fasciitis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: case repor and review of the literature. J Infecet Dis 1995; 42: 272-277.
2. Beck HJ, Salassa JR, MacCaffrey TV et al. Life threatning soft-tissue infections: obstacles in diagnosis. Laryngoscope 1994; 94: 354-362.
3. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD et al. Staphylococcal and streptococcal pyogenic toxins envolved in toxic shock syndrome and related ilnesses. Critical Review in Microbiol 1990; 17(4): 251-272.
4. Bosch T, Riera M, Galmes M et al. Infecciones invasoras por streptococcos Del grupo A: características clínicas y analisis microbiológica de 31 casos. Enfermedades infecciosas y microbiologia clínica 2001; 19(8): 1-6.
5. Bosshardt TL, Henderson VJ, Claude H Jr. Necrotizing soft-tissue infections. Archives Surgery 1996; 13(8): 846-854.
6. Davies HD. Flesh eating disease: a note on necrotizing fasciitis. Canadian J Infecet Dis 2001; 12(3): 1-7.
7. Davies HD. Necrotizing fasciitis: a possible fatal varicella complication. Pediatrics Child Healt 2002; 7(3): 142-145.
8. De Moura AJ, Andrews J, Ferreira LM et al. Síndrome de Fournier: reparação cirúrgica. Rev Paul Méd Cirurg 1982; 109: 15-24.
9. Diazgranados CA. Clues to the early diagnosis of necrotizing fasciitis. Infect Med 2001; 18(4): 198-206.
10. Elliot D, Kufira JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing fasciitis soft-tissue infections. Am J Surg 2000; 179: 361-365.
11. Ericksson BK, Anderson J, Norgren M. Epidemiological aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic syndrome. Clin Infect Dis 1998; 27: 1428-1436.
12. Fiorini CM, Fiorine JE, Macedo SB et al. Síndrome de Fournier: relato de um caso tratado com ozonioterapia tópica. Rev Brás Clin Terap 2002; 28(5): 185-187.
13. Gillen PB. Necrotizing fasciitis: Early recognition and aggressive treatment remain important. J Wound and Ostomy Care Nursing 1995; 22(5): 219-221.
14. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic syndrome. JAMA 1993; 269: 384-389.

15. Holmes JA, Gjorn H. Necrotizing fasciitis and toxic shock-like syndrome. South Med J 2000; 93(11): 1096-1098.
16. Jarret P, Rademarker M, Duffill M. The clinical spetrum of necrotizing fasciitis: a review of 15 cases. Aust NZ J Med 1997; 27: 29-34.
17. Kats AR, Morens DM. Severe streptococcal infections in historical perspective. Clin Infect Dis 1992; 14: 298-307.
18. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B et al. Invasion group A streptococcal infection and non-steroidal antiinflamatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics 2001; 107(5): 1108-1115.
19. Neal AH, Abramson JS, Chesney PJ et al. Necrotizing fasciitis. American Academy of Pediatrics 1998; 101(1): 1-7.
20. Pess ME, Howard RJ. Necrotizing fasciitis. Surg Gynecol Obstet 1985; 161: 357-361.
21. Schilievert PM. The role of superatigens in human disease. Emerg Infect Dis 2000; 5(2): 1-8.
22. Schmid MR, Karsmann T, Duewll S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulites using MR imaging. Am J Roentgenology 1998; 170: 615-620.
23. Sean TL, Sato TT, Loren HE et al. Necrotizing soft-tissue infections: obstacles in diagnosis. J Am Coll Surg 1996; 182: 7-11.
24. Sharkawy A, Low DE, Saginur R et al. Severe group A streptococcal soft-tissue infections in Ontario. 1992-1996. Clin Infect Dis 2002; 34: 454-460.
25. Walker M, Hall M. Necrotizing fasciitis. The Howard University Hospital experience. J Natl Med Assoc 1993; 75: 159-163.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Acidentes por Animais Peçonhentos 64

Rui Seabra Ferreira Júnior
Benedito Barraviera

INTRODUÇÃO

Os principais animais peçonhentos que podem causar acidentes são as serpentes, as aranhas, os escorpiões, as abelhas, as vespas, as lacraias e as lagartas venenosas.

SERPENTES

As serpentes peçonhentas de interesse médico encontradas no Brasil pertencem aos gêneros *Crotalus, Micrurus, Lachesis* e *Bothrops* (Figs. 64.1 a 64.4). Este último inclui os novos gêneros *Bothriopsis* e *Porthidium* (*Bothriopsis bilineata, Bothriopsis taeniata* e *Porthidium hyoprora*). Com exceção das *Lachesis*, *Porthidium* e *Bothriopsis* encontradas com mais freqüência na região Amazônica, as demais podem aparecer nas outras regiões do Brasil.

A maioria dos acidentes é causada pelas serpentes do gênero *Bothrops* (87,33%), seguido pelo *Crotalus* (7,43%), *Lachesis* (1,37%), *Micrurus* (0,41%) e não peçonhentas (3,46%).

Os venenos das serpentes (Fig. 64.5) possuem várias frações, responsáveis pelas alterações nos acidentados. Essas frações são de natureza e concentração diferentes nos diversos gêneros de serpentes.

O conhecimento dos efeitos por elas produzidos auxilia o diagnóstico, permitindo a indicação terapêutica mais adequada. A Tabela 64.1 resume as principais manifestações clínicas, decorrentes da ação das diferentes frações de veneno.

ACIDENTE BOTRÓPICO

Esse acidente é causado por serpentes do gênero *Bothrops*, dentre as quais destacam-se a *Bothrops jararaca* (jararaca), *Bothrops neuwiedi* (jararaca do rabo branco), *Bothrops erythromelas* (jararaca da seca), *Bothrops moojeni* (caiçaca), *Bothrops jararacussu* (jararacuçu), *Bothrops alternatus* (urutu cruzeiro), *Bothrops atrox*, entre outras.

O veneno botrópico possui principalmente as frações proteolítica, coagulante e vasculotóxica, que determinam manifestações precoces, em geral uma a três horas após o acidente. A ação proteolítica caracteriza-se por edema local firme, acompanhado de dor que pode variar de discreta a intensa, bolhas, necroses e abscessos (Figs. 64.6 e 64.7). A fração vasculotóxica manifesta-se por hemorragias devido a lesão vascular, equimoses e sangramentos, tais como epistaxe e gengivorragia. A ação coagulante manifesta-se por alteração no tempo de coagulação (TC). Nos casos de inoculação de grande quantidade de veneno pode ocorrer choque, por liberação de bradicinina.

O tratamento específico deve ser realizado com o soro antibotrópico, ou pela fração específica do soro antibotrópico-crotálico ou antibotrópico-laquético, sendo que a dose deve ser de acordo com a gravidade clínica (Tabela 64.2).

A indicação do teste alérgico de sensibilidade para soro heterólogo ainda é controversa no Brasil. Assim, o Manual do Ministério da Saúde para o tratamento de acidentes por animais peçonhentos desaconselha a realização do teste. Por outro lado, o Manual Técnico do Instituto Pasteur para a profilaxia da raiva humana indica a sua realização antes da aplicação do soro antirrábico. Vários estudos têm sido realizados e a maioria deles concluiu pela contra-indicação e perda de tempo precioso, uma vez que o teste não é preditivo nem suficientemente sensível. Se porventura o teste for realizado, isto deve ser feito antes do uso de anti-histamínicos e/ou corticosteróides.

Deve ser salientado que as reações adversas à soroterapia podem ser precoces e tardias. As reações precoces ocorrem nas primeiras 24 horas e podem se manifestar desde a forma leve até a extremamente grave. Existem pelo

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

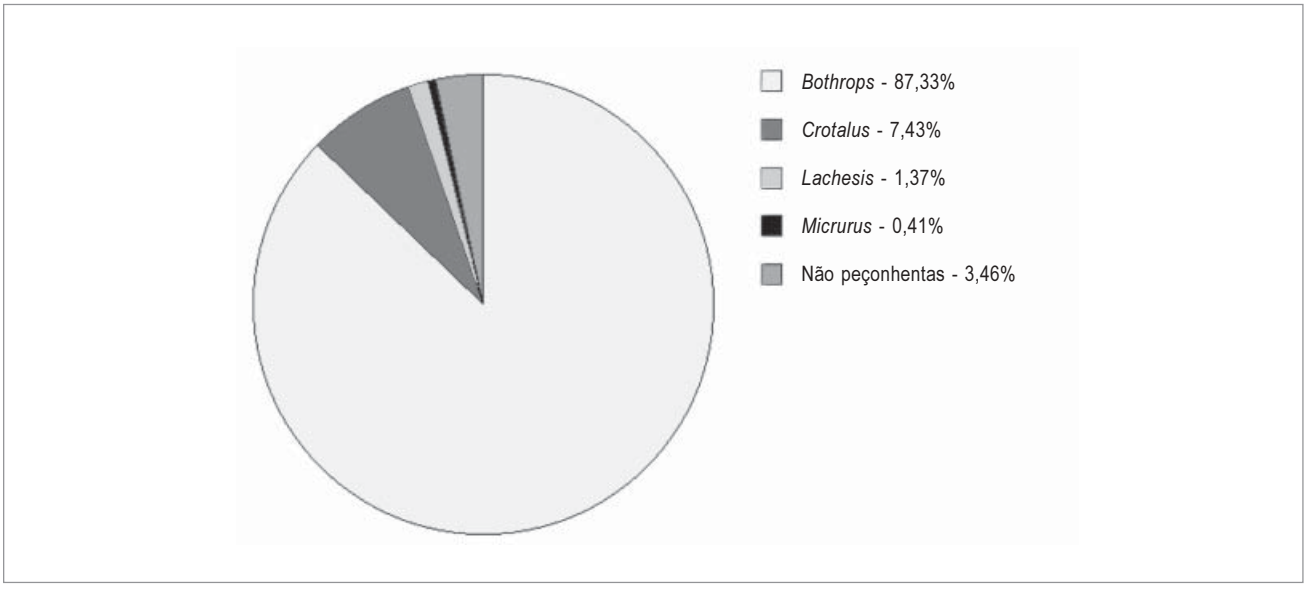


Fig. 64.5 – *Distribuição dos acidentes ofídicos segundo o gênero da serpente peçonhenta.*

Tabela 64.1
Quadro Clínico dos Acidentes Causados por Serpentes dos Gêneros *Bothrops*, *Lachesis*, *Micrurus* e *Crotalus*

Gênero da Serpente	*Ações do Veneno*		*Sintomas e Sinais (até seis Horas após o Acidente)*	*Sintomas e Sinais (12 Horas após o Acidente)*
Bothrops (*)	Proteolítica Coagulante Hemorrágica	Alterações locais evidentes	Dor, edema, calor e rubor imediatos no local da picada. Aumento do tempo de coagulação (TC). Hemorragias e choque nos casos graves	Bolhas, equimoses, necrose, oligúria e anúria (insuficiência renal aguda)
Lachesis	Proteolítica Coagulante Hemorrágica Neurotóxica		Poucos casos estudados; manifestações clínicas semelhantes aos acidentes por *Bothrops*, acrescidas de sinais de excitação vagal (bradicardia, hipotensão arterial e diarréia)	
Micrurus	Neurotóxica		Ptose palpebral (fácies miastênico – "neurotóxica"), diplopia, oftalmoplegia, sialorréia, dificuldade de deglutição e insuficiência respiratória aguda de instalação precoce	
Crotalus	Coagulante Miotóxica Neurotóxica	Alterações locais discretas ou ausentes	Aumento do TC Mialgia generalizada Alterações visuais: diplopia, anisocoria, ptose palpebral, dores musculares (fácies neurotóxico de Rosenfeld)	Urina cor de "água de carne". Evolui com mioglobinúria, anúria e insuficiência renal aguda

**Incluem os gêneros* Porthidium e Bothriopsis. *Deve-se salientar que os acidentes causados por filhotes de* Bothrops *(< 40 cm) podem apresentar como único elemento diagnóstico a alteração do tempo de coagulação (TC).*

menos três mecanismos conhecidos na produção das reações precoces: o pirogênico, o anafilático e o anafilactóide.

A reação pirogênica é causada pela interação do soro ou de endotoxinas bacterianas existentes no soro, com os macrófagos do doente. Estes por sua vez acabarão por liberar interleucina-1 (IL-1), que irá atuar sobre o hipotálamo anterior produzindo febre. Clinicamente o doente manifesta inicialmente arrepios de frio e posteriormente calafrios, culminando com a febre.

A reação anafilática é mediada pela imunoglobulina do tipo E (IgE) e ocorre em indivíduos previamente sensibilizados aos produtos derivados do cavalo, entre eles a carne, o pêlo e os próprios soros heterólogos. É possível detectar esta reação, pelo menos teoricamente, pela prova intradérmica.

A reação anafilactóide não implica sensibilização anterior. Por isso, pode surgir com a aplicação da primeira dose de antiveneno. Seu mecanismo está relacionado com

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 64.2
Acidente Botrópico: Classificação quanto à Gravidade e Soroterapia Recomendada

Manifestações e Tratamento (*)	*Classificação da Gravidade*		
	Leve	*Moderada*	*Grave*
Manifestações locais (dor, edema, equimose)	Discretas	Evidentes	Intensas
Manifestações sistêmicas (hemorragia grave, choque, anúria)	Ausentes	Ausentes ou presentes	Evidentes
Tempo de coagulação (TC) (**)	Normal	Normal ou alterado	Alterado
Quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	100	200	300
Uso de garrote	Ausente	Ausente e/ou presente	Ausente e/ou presente
TA (****) (horas)	< 6	6	> 6
Soroterapia (número de ampolas de soro) (SAB, SABC, SABL) (***)	2 a 4	4 a 8	8 a 12
Via de administração	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa

**O doente deve ser mantido internado e a classificação da gravidade é feita no momento da chegada ao hospital. Este processo é evolutivo e pode mudar durante a internação.*
***TC normal: até dez minutos; TC prolongado: de dez a 30 minutos; TC incoagulável: > 30 minutos.*
****SAB = soro antibotrópico, SABC = soro antibotrópico-crotálico, SABL = soro antibotrópico-laquético.*
***** TA = tempo decorrido entre o acidente e o atendimento médico em horas.*
***Observação**: A determinação do TC (tempo de coagulação) tem sido usada como parâmetro de eficácia da dose de antiveneno. Se após 24 horas do início do tratamento o sangue estiver incoagulável, está indicada dose adicional de duas ampolas de antiveneno.*

a ativação do sistema complemento pela via alternativa, sem a presença de anticorpos. Nesse caso, ocorre a liberação de C3a e C5a, denominados anafilatoxinas, que são capazes de desgranular mastócitos e basófilos, por meio de receptores específicos. A conseqüência é a liberação dos mesmos mediadores farmacológicos, responsáveis pela instalação de um quadro clínico semelhante ao da reação anafilática. A reação anafilactóide não é detectada pela prova intradérmica.

O tratamento da reação pirogênica deve seguir a seguinte seqüência:

- *Diminuir* o gotejamento do soro ou parar a infusão, dependendo da gravidade da reação;
- *Verificar* se o doente não está recebendo outro tipo de soro concomitante que eventualmente possa estar contaminado com toxinas bacterianas;
- *Administrar* dipirona (Novalgina®) 2 a 4 mL pela via intravenosa. Em crianças utilizar 10 a 15 mg por quilo de peso corporal.

O tratamento das reações anafiláticas ou anafilactóides deve seguir o esquema adiante:

- *Adrenalina aquosa a 1:1.000:* é a única medida eficaz e imediata. Deve ser usada na dose de 0,3 a 1 mL (0,01 mg/kg de peso) pela via subcutânea. Em caso de parada cardíaca, utilizar as vias intravenosa e/ou intracardíaca;
- *Anti-histamínicos do tipo prometazina* (Fenergan®): utilizar 0,1 a 0,5mg/kg de peso, pelas vias intramusculares e/ou intravenosa;
- *Aminofilina:* nos casos de broncospasmos, utilizar 7 mg/kg de peso (0,3 mL/kg de peso). Além disso, deve-se instalar cateter de oxigênio para amenizar a hipóxia;
- *Corticosteróides do tipo hidrocortisona* (Solu-Cortef®): utilizar 7 mg/kg de peso corporal diluídos em 100 mL de solução glicosada a 5% e aplicar pela via intravenosa a cada seis horas.

Em estudo realizado no Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, concluiu-se pela não realização prévia do teste de sensibilidade e também pela não aplicação de drogas com o objetivo de se prevenir as reações imediatas.

Por outro lado, o Manual do Ministério da Saúde para o tratamento dos acidentes por animais peçonhentos preconiza que se deve ter um bom acesso venoso, deixar preparado laringoscópio, frasco de solução fisiológica, adrenalina (1:1.000) e aminofilina. A pré-medicação, que deve ser aplicada cerca de dez a 15 minutos antes da soroterapia, com o objetivo de se prevenir as reações imediatas, é a seguinte:

- *Dextroclorfeniramina* (Polaramine®): utilizar 0,05 mg/kg de peso por via intramuscular (máximo = 5,0 mg)

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ou prometazina (Fenergan®) na dose de 0,5 mg/kg de peso via intramuscular (máximo = 25 mg);

- *Hidrocortisona* (Solu-Cortef®): aplicar 10 mg/kg de peso (máximo = 1.000 mg) pela via intravenosa;
- *Cimetidina* (Tagamet®): utilizar 10 mg/kg de peso (máximo = 300 mg) ou *ranitidina* (Antak®) na dose de 3 mg/kg de peso (máximo = 100 mg) pela via intravenosa.

A seguir o soro antipeçonhento deve ser aplicado pela via intravenosa, sem diluição, durante 15 a 30 minutos, sob vigilância contínua da equipe médica assistente. A equipe deve manter preparadas as drogas citadas anteriormente para o eventual tratamento das reações imediatas (anafiláticas e anafilactóides).

As reações tardias, também conhecidas como "doença do soro", ocorrem cinco a 24 dias após o emprego da soroterapia heteróloga. Os doentes podem apresentar febre, artralgia, linfoadenomegalia, urticária e proteinúria. O tratamento é sintomático à base de aspirina nas doses de 4 a 6 g/dia para os adultos e 50 a 100 mg/kg de peso para as crianças. As reações urticariformes podem ser tratadas com dextroclorofeniramina (Polaramine®) nas doses de 6 a 18 mg/dia para os adultos e 0,2 mg/kg de peso nas crianças. Nos casos graves pode-se usar a prednisona (Meticorten®) nas doses de 20 a 40 mg/dia para adultos e 1 a 2 mg/kg de peso nas crianças. A recuperação ocorre em geral sete a 30 dias após o início do tratamento.

O tratamento complementar para o acidente botrópico consiste em internar sempre o doente e colocá-lo em repouso e na posição de drenagem postural, para remissão mais rápida do edema. Para isso, deve ser mantido em decúbito dorsal horizontal e o membro afetado elevado, de tal forma que permaneça acima do plano que tangencia o precórdio. Quando necessário, deve ser feito o tratamento local das lesões com banhos de anti-sépticos, do tipo permanganato de potássio a 1:40.000, além do uso de antibióticos, analgésicos e vacina antitetânica. O antibiótico mais utilizado no Serviço de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, é a cefuroxima (Zinnat®) nas doses de 250 mg, via oral, duas vezes ao dia para os indivíduos adultos e 15 mg/kg de peso corporal, pela via oral, duas vezes ao dia para crianças. O soro antitetânico deverá ser indicado quando ocorrer acidente grave com extensas áreas necrosadas de acordo com as indicações da Tabela 64.3.

As principais complicações locais são principalmente a síndrome compartimental, abscessos e necroses especialmente quando a picada acomete extremidades (dedos). Nestes casos pode haver seqüela permanente. As complicações sistêmicas são o choque e a insuficiência renal aguda e ambos têm patogenia multifatorial.

Os exames laboratoriais que podem ser feitos são: o tempo de coagulação, hemograma, exame de Urina I e dosagem de creatina fosfoquinase (CPK). O tempo de coagulação tem sido repetido 24 horas após o acidente e usado como parâmetro de evolução clínica do doente.

Acidente Laquético

Este acidente é causado pelas serpentes do gênero *Lachesis*, encontradas em florestas da zona trópico-equatorial e conhecidas por surucucu. A fisiopatologia do veneno deste tipo de serpente se assemelha muito com a do gênero *Bothrops*, uma vez que ambas apresentam as frações proteolítica, coagulante e vasculotóxica. As serpentes deste gênero inoculam grande quantidade de veneno; por isso

Tabela 64.3
Guia para Profilaxia do Tétano em Caso de Ferimento*

História de Imunização com o Toxóide Tetânico (DPT, dT, DT, TT) *Tipo de Ferimento*	*Menos de Três Doses ou Ignorada*	*Três ou Mais Doses*
Leve, não contaminado (originado por ofídio elapídico e não-peçonhento)	Aplicar toxóide tetânico • Em menor de sete anos, aplicar DPT, completando três doses, com intervalos de dois meses entre as doses • Sete anos ou mais: aplicar toxóide tetânico (TT) ou dupla (dT), completando três doses com intervalos de dois meses entre as mesmas Não aplicar soro antitetânico (SAT)	Só aplicar toxóide tetânico após decorridos mais de dez anos da última dose Não aplicar soro antitetânico (SAT)
Todos os outros ferimentos, inclusive puntiformes (originados por ofídio botrópico, laquético e/ou crotálico)	Aplicar toxóide tetânico • Em menores de sete anos, aplicar DPT, completando três doses, com intervalos de dois meses entre as mesmas • Sete anos ou mais: aplicar toxóide tetânico (TT) ou dupla (dT), completando três doses com intervalos de dois meses entre as mesmas Aplicar soro antitetânico (SAT) em caso de necroses extensas • Administrar 5.000 unidades, via intramuscular, ou usar imunoglobulina antitetânica (IGAT), via intramuscular, 250 unidades	Só aplicar toxóide tetânico após decorridos mais de cinco anos da última dose Não aplicar soro antitetânico (SAT)

DPT = vacina tríplice bacteriana, dT = vacina dupla adulto, DT = vacina dupla infantil, TT = vacina antitetânica, SAT = soro antitetânico.
**Adaptado de Centers for Disease Control – Diphtheria, tetanus and pertussis: guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Annals of Internal Medicine 1985; 103:896-905.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

preconiza-se o uso de dez a 20 ampolas de soro antilaquético ou antibotrópico-laquético, pela via endovenosa. O tratamento complementar e os cuidados que devem ser tomados são os mesmos da terapia antibotrópica. A Tabela 64.4 a seguir descreve a orientação para o tratamento deste acidente.

Acidente Elapídico

As serpentes do gênero *Micrurus*, que são as corais verdadeiras e venenosas, causam este tipo de acidente. A ação neurotóxica deste veneno manifesta-se precocemente e determina casos graves. As manifestações clínicas caracterizam-se por ptose palpebral bilateral, diplopia, anisocoria, mialgia, sialorréia, dispnéia e paralisia respiratória. O óbito é causado por insuficiência respiratória aguda.

O bloqueio da junção mioneural pode ocorrer de maneira pré ou pós-sináptica. A reversão do bloqueio pós-sináptico é possível, portanto, com o uso de anticolinesterásicos. Evidências experimentais indicam que o veneno de algumas espécies encontradas no Brasil (*Micrurus frontalis, Micrurus lemniscatus*) atuam pós-sinapticamente.

Dessa forma, o tratamento da insuficiência respiratória aguda, quando presente, poderá ser tentado com anticolinesterásicos (edrofônio e neostigmina), enquanto o paciente é removido para centros médicos que disponham de recursos de assistência ventilatória mecânica.

O tratamento específico antielapídico deve ser aplicado à base de dez ampolas de soro por via intravenosa conforme descrito na Tabela 64.5.

O tratamento geral, quando há manifestações clínicas de insuficiência respiratória, deve ser feito com oxigenoterapia e intubação endotraqueal.

O tratamento da insuficiência respiratória aguda deve ser feito com o teste da neostigmina na dose de 0,05 mg/kg em crianças ou uma ampola no adulto pela via intravenosa. A resposta é rápida havendo melhora evidente em torno de dez minutos. A terapia de manutenção, se houver melhora com o teste citado, deve ser feita aplicando-se neostigmina na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg via intravenosa, a cada quatro horas. Cada administração de neostigmina deve ser precedida de uma injeção intravenosa de 0,5 mg de sulfato de atropina (Atropina®, 1 mL = 0,25 mg), para obter-se aumento de freqüência de pulso, na ordem de 20 batimentos por minuto.

O prognóstico desses doentes é sempre favorável se tanto a soroterapia quanto a assistência ventilatória forem aplicados precoce e adequadamente.

Acidente Crotálico

Esse acidente é causado pelas serpentes do gênero *Crotalus*, conhecidas popularmente por cascavéis. O veneno possui ações neurotóxica, miotóxica e coagulante.

As manifestações clínicas deste acidente são precoces, surgindo em torno de uma a três horas após a picada. Caracterizam-se por "fácies neurotóxica" com ptose palpebral bilateral, diplopia e anisocoria (Fig. 64.8). Ao mesmo tempo, surgem as alterações devidas à ação miotóxica do veneno, isto é, a urina do doente inicialmente passa a ter cor de "água de carne", tornando-se a seguir cor de "Coca-cola", podendo ser acompanhada de oligúria, anúria e de insuficiência renal aguda. Pode haver incoagulabilidade sangüínea com aumento evidente do tempo de coagulação (TC).

O tratamento específico é realizado com soro anticrotálico, ou pela fração específica do soro antibotrópico-crotálico, de acordo com o preconizado na Tabela 64.6. Devem ser adotados os mesmos cuidados referidos para a soroterapia antibotrópica, quando da administração do soro anticrotálico.

O tratamento complementar, a fim de evitar a insuficiência renal aguda, consiste em hiperidratar o doente pela via endovenosa com solução fisiológica. A seguir induzir a diurese com solução de manitol a 20%, na dose de 10 a 12 mL/kg de peso corporal, via endovenosa. Para os indivíduos adultos utilizar 100 mL de manitol a 20% a cada seis horas, pela via intravenosa. Caso persista a oligúria pode-se tentar o uso de furosemida na dose de 1 mg/kg/dose na criança e 40 mg/dose no adulto pela via intravenosa. Deve-se também usar bicarbonato de sódio 1 a 2 mEq/kg de peso, dose/hora, para alcalinizar a urina e evitar as lesões renais favorecidas pelo pH ácido. Para os indivíduos adultos utilizar bicarbonato de sódio a 5%, 50 mL, via oral, a cada seis horas. O tratamento com manitol e o bicarbonato de sódio deve ser mantido por pelo menos cinco dias.

Se após essas intervenções persistir a anúria, avaliar a função renal pela dosagem de uréia, creatinina e *clearance* de creatinina, bem como os níveis eletrolíticos de sódio e potássio. Constatada a insuficiência renal aguda, promover a hemodiálise e/ou diálise peritoneal, de acordo com a gravidade clínica.

Tabela 64.4
Acidentes Laquético e Elapídico: Orientação para o Tratamento Específico

Tipo de Acidente	*Orientação para o Tratamento*	*Soroterapia (Ampolas)*	*Via de Administração do Soro*
Laquético	Poucos casos estudados. Gravidade avaliada pelos sinais locais e intensidade das manifestações vagais (bradicardia, hipotensão arterial, diarréia)	10 a 20*	Intravenosa
Elapídico	Acidentes raros. Pelo risco de insuficiência respiratória aguda devem ser considerados graves	10	Intravenosa

**ASL = soro antilaquético ou SABL = soro antibotrópico-laquético.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 64.5
Esquema Terapêutico Indicado para Adultos e Crianças

Medicamento	*Crianças*	*Adultos*
Atropina (ampola 0,25 mg)	0,05 mg/kg IV	0,5 mg IV
Neostigmina (ampola 0,5 mg)	0,05 mg/kg IV	0,05 mg/kg IV
Tensilon (ampola 10 mg)	0,25 mg/kg IV	10 mg IV

Observação: *cloridrato de edrofônio (Tensilon®, 1 mL = 10 mg) é um anticolinesterásico de ação rápida. Apesar de não ser disponível comercialmente no Brasil, é mais seguro e pode substituir o uso da neostigmina como teste.*

Os exames complementares que se mostram elevados nestes acidentes são a creatina fosfoquinase (CPK), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotrans-ferase (ALT) e desidrogenase láctica (DHL) decorrente da rabdomiólise. O tempo de coagulação (TC) em geral encontra-se aumentado e o hemograma apresenta-se com leucocitose, neutrofilia e desvio à esquerda. No exame de urina tipo I pode haver proteinúria, hematúria e mioglobinúria.

Além disso, deve-se internar sempre o doente, a fim de verificar a evolução clínica. Após 24 horas de internação, reavaliar o tempo de coagulação. Se este ainda se encontrar alterado, suplementar a soroterapia anticrotálica na dose de duas ampolas. As manifestações clínicas neurológicas e renais observadas nestes doentes são reversíveis, não deixando seqüelas. A Tabela 64.7 resume as manifestações causadas pelas serpentes venenosas.

Acidente por Serpentes Consideradas Não-peçonhentas

As serpentes consideradas "não-peçonhentas" pertencem a duas famílias: *Colubrídeos* e *Boídeos*. Estas últimas não possuem veneno e alimentam-se matando a presa por constricção. As principais espécies são a jibóia (*Boa constrictor*), a sucuri (*Eunectus murinus*) e a cobra papagaio (*Corallus caninus*). Estas serpentes possuem dentição do tipo áglifa (dentes iguais e ausência de presas inoculadoras de veneno) e a mordida deixa múltiplos sinais com trajeto em arco.

A família *Colubridae*, entre elas as espécies *Philodryas olfersii* (cobra-verde), *Philodryas patagoniensis* (parelheira) e *Clelia clelia* (cobra-preta ou muçurana), possui dentes inoculadores do tipo opistóglifa (dois ou mais dentes posteriores com sulco na parte anterior ou lateral) e têm sido relatados acidentes com manifestações clínicas. Ao que se conhece, o veneno destas serpentes possui atividades hemorrágica, proteolítica e fibrinogenolítica, podendo ocasionar edema local importante, equimose e dor.

A conduta nestes casos consiste em se fazer uma avaliação clínica cuidadosa do doente, à procura de sinais e sintomas que poderiam ajudar no diagnóstico, tais como avaliação do tempo de coagulação (TC), presença de fácies neurotóxica e mioglobinúria. A ausência destas alterações sugere o diagnóstico de acidente por serpente considerada não-peçonhenta.

O tratamento é sintomático, embora tenha sido relatado na literatura o emprego do soro antibotrópico. Esta conduta ainda é controversa.

ARANHAS

Os três gêneros de importância médica são: *Phoneutria, Loxosceles* e *Latrodectus*. Os acidentes com *Lycosa* e caranguejeiras são destituídos de maior importância.

Acidente por *Phoneutria*

Este acidente é causado pelas aranhas do gênero *Phoneutria* (Fig. 64.9), conhecidas por aranhas armadeiras, que se refugiam nas residências e seus arredores, bananeiras e folhagens de jardim.

Tabela 64.6
Acidente Crotálico. Classificação quanto à Gravidade e Soroterapia Preconizada

*Manifestações e Tratamento**	*Classificação da Gravidade*		
	Leve	*Moderada*	*Grave*
Fácies miastênica/visão turva	Ausente ou tardia	Discreta ou evidente	Evidente
Mialgia	Ausente ou discreta	Discreta	Intensa
Urina vermelha ou marrom	Ausente	Pouco evidente ou ausente	Presente
Oligúria/anúria	Ausente	Ausente	Presente ou ausente
Tempo de coagulação (TC)	Normal	Normal ou alterado	Alterado
Quantidade aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	100	200	300
Soroterapia (número de ampolas de soro) (SAC, SABC)**	5	10	20
Via de administração	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa

**O doente deve ficar sempre internado.*
***SAC = soro anticrotálico, SABC = soro antibotrópico-crotálico.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 64.7
Resumo Geral das Manifestações Causadas por Serpentes Venenosas

Gênero da Serpente	*Manifestações*			
	Reações Locais	*Fácies Neurotóxico*	*Mioglobinúria*	*Incoagulabilidade Sangüínea*
Bothrops	++++	-	-	++++
Crotalus	+	++++	++++	+++
Micrurus	-	++++	-	-
Lachesis	++++	-	-	+++

O acidente causa dor local intensa, geralmente irradiando para a raiz do membro acometido. Outras manifestações são edema, eritema, parestesia e sudorese no local da picada. Em crianças é possível ocorrer choque neurogênico após a picada. A Tabela 64.8 descreve a classificação do foneutrismo de acordo com a gravidade e as manifestações clínicas.

O tratamento consiste na analgesia, pela infiltração local, ao redor da picada, de aproximadamente 4 mL de anestésico do tipo lidocaína a 2%, sem vasoconstritor. Para as crianças usar entre 1 e 2 mL do anestésico. Se necessário, repetir a mesma dose uma a duas horas após.

Caso sejam necessárias mais de duas infiltrações, e desde que não haja alterações do sistema nervoso central, recomenda-se o uso cuidadoso de meperidina (Dolantina®), nas seguintes doses: crianças 1,0 mg/kg de peso via intramuscular, e adultos 50 a 100 mg pela mesma via. O tratamento complementar da dor local pode ainda ser feito com banho de imersão em água morna ou pelo uso de dipirona.

A soroterapia específica tem sido indicada nos casos com manifestações sistêmicas principalmente em crianças e em todos os acidentes graves. Nestes casos interna-se o doente e, além do emprego da analgesia, aplica-se o soro antiaracnídico de acordo com a Tabela 64.8.

Os mesmos cuidados referidos para a soroterapia antibotrópica devem ser tomados quando da administração do soro antiaracnídico.

Acidente por *Lycosa*

O acidente é causado por aranhas do gênero *Lycosa*, conhecidas como aranhas de jardim, de grama ou tarântula. Apresentam como característica um desenho negro em forma de ponta de flecha no dorso do abdome. São aranhas errantes, vivem em gramados junto às residências e não são agressivas.

O quadro clínico é em geral pouco importante e o tratamento restringe-se ao curativo local. Não há necessidade de soroterapia específica.

Acidente por *Loxosceles*

Este acidente é causado pelas aranhas do gênero *Loxosceles*, conhecidas por aranha-marrom (Fig. 64.10). São aranhas pequenas, com aproximadamente 1 cm de corpo, de hábitos noturnos, podendo viver no interior das residências, atrás de móveis, em porões, sótãos e quartos de despejo. Não são agressivas, picando quando comprimidas contra a roupa.

As ações proteolítica e hemolítica do veneno dessas aranhas manifestam-se tardiamente, em torno de 12 a 24 horas após o acidente.

O quadro clínico cutâneo caracteriza-se por edema, eritema, dor local semelhante a queimadura. Quando há comprometimento cutaneovisceral, observamos febre, mal-estar generalizado, anemia, icterícia, equimose, vesículas, bolhas, necrose e ulceração (Fig. 64.11). A urina torna-se escura, cor de "Coca-cola". Pode evoluir para oligúria, anúria e insuficiência renal aguda, semelhante ao que ocorre no acidente crotálico.

O tratamento específico, para os casos moderados e graves, é feito com o soro antiaracnídico com ou sem a prednisona de acordo com a Tabela 64.9. O tratamento complementar consiste na limpeza local com anti-sépticos (permanganato de potássio a 1:40.000) e hidratação do doente de maneira semelhante ao preconizado para o acidente crotálico. A vacinação antitetânica está indicada. Os antibióticos devem ser utilizados quando houver infecção secundária de maneira semelhante ao preconizado no acidente botrópico. O tratamento cirúrgico das áreas necrosadas pode ser necessário no tratamento das úlceras e correção das cicatrizes. O emprego do soro específico deve ser feito até 36 horas após o acidente.

Acidente por *Latrodectus*

Este acidente é causado pelas aranhas do gênero *Latrodectus*, conhecidas popularmente por viúva-negra, aranha ampulheta ou flamenguinha. O veneno é neurotóxico central e periférico causando quadro clínico no local da picada e no sistema nervoso central. Além da dor intensa no local da picada, o doente pode ainda apresentar mialgia intensa, contraturas musculares generalizadas, podendo levar a convulsões tetânicas. O tratamento deve ser intensivo, utilizando-se analgésicos potentes para o alívio das dores musculares e abdominais. Podem ser realizados bloqueios anestésicos regionais à base de lidocaína sem vasoconstritor. Os relaxantes musculares à base dos benzodiazepínicos, além do gluconato de cálcio, podem ser utilizados para alívio das contrações espasmódicas, tremores e cãimbras musculares. O tratamento com o soro específico é obrigatório, sendo que atualmente este soro é importado pelo sistema de saúde do Brasil. As Tabelas 64.10 e 64.11 classificam os acidentes de acordo com a gravidade e sugere esquemas de tratamento.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 64.8
Foneutrismo – Classificação quanto à Gravidade, Manifestações Clínicas e Tratamento Geral e Específico

Classificação	*Manifestações Clínicas*	*Tratamento Geral*	*Tratamento Específico*
Leve	Dor local na maioria dos casos, eventualmente taquicardia e agitação	Observação até 6 horas + analgesia	-
Moderado	Dor local intensa associada a: sudorese e/ou vômitos ocasionais e/ou agitação e/ou hipertensão arterial	Internação + analgesia	duas a quatro ampolas de SAAr* (crianças) Via intravenosa
Grave	Além das anteriores, apresenta uma ou mais das seguintes manifestações: sudorese profusa, sialorréia, vômitos freqüentes, hipertonia muscular, priapismo, choque e/ou edema pulmonar agudo	Unidade de cuidados intensivos + analgesia	cinco a dez ampolas de SAAr* Via intravenosa

**SAAr-soro antiaracnídico: 1 ampola = 5 mL (1 mL neutraliza 1,5 doses mínimas mortais).*

Deve-se garantir suporte cardiorrespiratório e os pacientes devem permanecer internados pelo menos 24 horas.

Acidente por *Pamphobeteus* e *Grammostola*

Estas aranhas são conhecidas popularmente por aranhas caranguejeiras e não são venenosas. Sua importância médica está no fato de elas poderem lançar pêlos urticantes, situados no dorso do abdome. Esses pêlos podem causar reações de hipersensibilidade, com prurido cutâneo, mal-estar, tosse, dispnéia, broncospasmo. O tratamento é feito à base de pomada de corticosteróides. Quando ocorre reação de hipersensibilidade, com manifestações clínicas sistêmicas, está indicado o uso de anti-histamínicos, como a prometazina, uma ampola por via intramuscular. Para crianças, utilizar 0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal.

ESCORPIÕES

Os escorpiões do gênero *Tytius* são os causadores deste tipo de acidente. As principais espécies são o *Tytius bahiensis* (escorpião marrom), *Tytius stigmurus* e *Tytius serrulatus* (escorpião amarelo) (Figs. 64.12 e 64.13). Este último é atualmente causador do maior número de mortes, principalmente quando acomete crianças abaixo de sete anos de idade. A Tabela 64.12 resume a classificação e o tratamento do escorpionismo.

O tratamento, na maioria dos casos, consiste na infiltração local de 2 a 4 mL de anestésico do tipo lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Repetir este procedimento mais duas vezes se necessário, com intervalos de uma hora. Caso a dor persista, está indicada a soroterapia específica com soro anties-corpiônico ou antiaracnídico, na dose de duas a três ampolas para os casos moderados e quatro a seis ampolas para os casos graves. A soroterapia está sempre indicada em crianças menores de sete anos e em adultos com dor persistente.

Os pacientes com manifestações sistêmicas, especialmente as crianças, devem ser mantidas em regime de observação continuada objetivando o diagnóstico e o tratamento precoce de possíveis desvios das funções vitais.

Tabela 64.9
Loxoscelismo – Classificação dos Acidentes quanto à Gravidade, Manifestações Clínicas e Tratamento

Classificação	*Manifestações Clínicas*	*Tratamento*
Leve	• *Loxosceles* identificada como agente causador do acidente • Lesão incaracterística • Sem comprometimento do estado geral • Sem alterações laboratoriais	*Sintomático:* Acompanhamento até 72 horas após a picada*
Moderado	• Com ou sem identificação da *Loxosceles* no momento da picada • Lesão sugestiva ou característica • Alterações sistêmicas (*rash* cutâneo, petéquias) • Sem alterações laboratoriais sugestivas de hemólise	*Soroterapia:* Cinco ampolas de SAAr** via intravenosa e/ou *Prednisona:* Adultos 40 mg/dia Crianças 1 mg/kg/dia durante cinco dias
Grave	• Lesão característica • Alteração no estado geral: anemia aguda, icterícia • Evolução rápida • Alterações laboratoriais indicativas de hemólise	*Soroterapia:* Dez ampolas de SAAr via intravenosa e *Prednisona:* Adultos 40 mg/dia Crianças 1 mg/kg/dia durante cinco dias

**Pode haver mudança de classificação durante este período.*
***SAAr = soro antiaracnídico.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

ABELHAS E VESPAS

Os acidentes por picadas de abelhas e vespas apresentam manifestações clínicas distintas, dependendo da sensibilidade do indivíduo ao veneno e do número de picadas. O acidente mais freqüente é aquele no qual um indivíduo não-sensibilizado ao veneno é acometido por poucas picadas. Nestes casos, o quadro clínico limita-se à reação inflamatória local, com pápulas eritematosas, dor e calor. Na maioria das vezes esta situação é resolvida sem a participação médica.

Outra forma de apresentação clínica é aquela na qual o indivíduo previamente sensibilizado a um ou mais componentes do veneno manifesta reação de hipersensibilidade imediata. É ocorrência grave, podendo ser desencadeada por apenas uma picada e exige a intervenção imediata do médico. O quadro clínico em geral manifesta-se por edema de glote e broncospasmo acompanhado de choque anafilático.

A terceira forma de apresentação deste tipo de acidente é a de múltiplas picadas. Geralmente o acidente ocorre com as abelhas do gênero *Apis*, quando o doente é atacado por um enxame – em geral no campo. Nesse caso ocorre inoculação de grande quantidade de veneno, devido às múltiplas picadas, em geral centenas ou milhares. Em decorrência, manifestam-se vários sinais e sintomas, devido à ação das diversas frações do veneno. Este tipo de acidente é raro. O quadro clínico decorre da ação das diferentes frações do veneno. Entre elas podemos citar: apamina, fosfolipases A e B, peptídeos da família melitina, peptídeos desgranuladores de mastócitos (MCD), além de histamina, bradicinina e substâncias de reação lenta.

Ao darem entrada no hospital, os doentes em geral apresentam dor generalizada, prurido intenso e agitação, podendo posteriormente evoluir para estado torporoso. A utilização combinada de anti-histamínicos, corticosteróides e meperidina contribui para controlar a dor, o prurido e a

Tabela 64.10
Latrodectismo – Classificação dos Acidentes quanto à Gravidade, Manifestações Clínicas e Tratamento

Classificação	*Manifestações Clínicas*	*Tratamento*
Leve	• Dor local • Edema local discreto • Sudorese local • Dor nos membros inferiores • Parestesia em membros • Tremores e contraturas	• *Sintomático*: analgésicos, gluconato de cálcio, observação
Moderado	• Além dos acima referidos • Dor abdominal • Sudorese generalizada • Ansiedade/agitação • Mialgia • Dificuldade de deambulação • Cefaléia e tontura • Hipertermia	• *Sintomático*: analgésicos, sedativos e • *Específico*: SALatr* uma ampola via intramuscular
Grave	• Todos os acima referidos e • Taqui/bradicardia • Hipertensão arterial • Taquipnéia/dispnéia • Náuseas e vômitos • Priapismo • Retenção urinária • Fácies latrodectísmica	• *Sintomático*: analgésicos, sedativos e • *Específico*: SALatr* uma a duas ampolas via intramuscular

**SALatr = soro antilatrodéctico.*

Tabela 64.11
Latrodectismo – Drogas Utilizadas no Tratamento Sintomático

Medicamento	*Crianças*	*Adultos*
Benzodiazepínicos do tipo diazepam	1 a 2 mg/dose intravenosa a cada quatro horas se necessário	5 a 10 mg intravenosa a cada quatro horas se necessário
Gluconato de cálcio a 10%	1 mg/kg intravenosa lentamente a cada quatro horas se necessário	10 a 20 mL intravenosa lentamente a cada quatro horas se necessário
Clorpromazina	0,55 mg/kg/dose intramuscular a cada oito horas se necessário	25 a 50 mg intramuscular a cada quatro horas se necessário

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tabela 64.12
Acidentes Escorpiônicos – Classificação quanto à Gravidade, Manifestações Clínicas e Tratamento Específico

Classificação	*Manifestações Clínicas*	*Soroterapia (N.º de ampolas)***
Leve*	Dor e parestesias locais	-
Moderado	Dor local intensa associada a uma ou mais manifestações, como náuseas, vômitos, sudorese, sialorréia discretos, agitação, taquipnéia e taquicardia	2 a 3 intravenosa
Grave	Além das citadas na forma moderada, presença de uma ou mais das seguintes manifestações: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, sialorréia intensa, prostração, convulsão, coma, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque	4 a 6 intravenosa***

**Tempo de observação das crianças picadas: seis a 12 horas.*
***SAEEs = soro antiescorpiônico, SAAr = soro antiaracnídico.*
****Na maioria dos casos graves, quatro ampolas são suficientes para o tratamento, visto que neutralizam o veneno circulante e mantêm concentrações elevadas de antiveneno circulante por pelo menos 24 horas após a administração da soroterapia.*

agitação. A insuficiência respiratória pode instalar-se precocemente, sendo em geral acompanhada de edema de glote, broncospasmo e edema generalizado das vias aéreas. Estas alterações são causadas pela histamina liberada em decorrência da ação de frações do veneno, entre elas os peptídeos da família melitina, a fosfolipase A e principalmente os peptídeos desgranuladores de mastócitos. A utilização de anti-histamínicos, corticosteróides e adrenalina, assim como a traqueostomia e/ou a intubação endotraqueal, seguida de ventilação artificial, contribui sobremaneira para controlar a insuficiência respiratória.

Hemólise intensa é freqüente, acompanhada de insuficiência renal. É causada pela ação da apamina, pelos peptídeos da família melitina e pela fosfolipase A sobre a membrana eritrocitária. Os doentes podem evoluir também com hipertensão arterial, decorrente possivelmente da hiperatividade simpática.

O tratamento de poucas picadas de abelhas ou vespas em indivíduo não-sensibilizado deve ser à base de anti-histamínicos sistêmicos e corticosteróides tópicos. Temos dado preferência à dextroclorofeniramina (Polaramine®), na dose de 2 a 6 mg pela via oral, a cada seis ou oito horas. Este tratamento deve ser mantido por três a cinco dias, de acordo com a evolução clínica. Além disso, devemos adicionar corticóides tópicos isoladamente ou associados ao mentol a 0,5%.

O tratamento do indivíduo sensibilizado que evolui com broncospasmo, edema de glote e choque anafilático é o mesmo referido para as reações anafiláticas e anafilactóides, citado anteriormente neste capítulo.

O tratamento do acidente por múltiplas picadas de abelhas ou vespas é sempre uma emergência médica. Infelizmente ainda não se dispõe de um soro específico contra estes venenos, embora já existam pesquisas em desenvolvimento. Devem ser tomadas as seguintes providências imediatamente após o doente chegar ao hospital:

- Injetar, via intramuscular, uma ampola de prometazina (Fenergan®); em crianças utilizar 0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal;
- Injetar, via intramuscular, uma ampola de hipnoanalgésico do tipo meperidina (Dolantina®); em crianças aplicar 1,5 mg/kg de peso/dia;
- Se estiver em estado de choque, injetar, via subcutânea, 0,5 mg/kg a uma ampola de adrenalina aquosa 1:1.000. Em crianças utilizar 0,01 mg/kg de peso corporal;
- Se houver broncospasmo com presença de sibilos, injetar, via intramuscular, uma ampola de aminofilina. Em crianças utilizar 7 mg/kg de peso, o que corresponde a 0,3 mL/kg de peso, seguidos da instalação de cateter de oxigênio. Manter o esquema até o desaparecimento do broncospasmo;
- Cateterizar uma veia central, com posterior instalação de pressão venosa central;
- Administrar, via endovenosa, 1 g de hidrocortisona (Solu-Cortef®). Em crianças utilizar 7 mg/kg de peso corporal. Este esquema deve ser mantido por pelo menos três a cinco dias, de acordo com a evolução clínica;
- Hidratar bem o doente com colóides e cristalóides, induzindo a seguir a diurese osmótica com manitol a 20%, na dose de 100 mL, via endovenosa, a cada seis horas para adultos, e 10 a 12,5 mL/kg de peso corporal para crianças. O manitol deverá ser mantido por pelo menos cinco dias. Deve-se tomar cuidado com uma possível desidratação iatrogênica. Quando o doente apresentar anúria, o manitol está contra-indicado;
- Alcalinizar a urina com solução de bicarbonato de sódio na dose de 1 a 2 mEq/kg de peso/dose a cada seis horas, para prevenir as lesões renais causadas pela hemoglo-binúria. O pH ácido da urina favorece as lesões renais;
- Retirar os ferrões um por um, com o cuidado de evitar a inoculação do veneno neles contido. Deve ser salientado que durante a picada apenas um terço do veneno contido no ferrão é inoculado na vítima. O restante fica no aparelho inoculador, situado na extremidade proximal do ferrão. A retirada incorreta dos ferrões pode ser acompanhada de compressão deste aparelho. Como conseqüência haverá inoculação de grande quantidade de veneno. Para retirá-los, utilizar uma gilete ou um pinça de Halsted aplicada rente à pele;
- Sondagem vesical e nasogástrica;
- Aplicação de permanganato de potássio na diluição de 1:40.000, para anti-sepsia das áreas picadas;

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

- Alimentação enteral com cerca de 2.000 calorias por dia;
- Manutenção dos equilíbrios hidreletrolítico e acidobásico;
- Traqueostomia e/ou intubação orotraqueal, com instalação de reposição assistida, quando indicada;
- Diálise peritoneal e/ou hemodiálise, quando houver insuficiência renal aguda;
- Prevenir a formação de escaras de decúbito; evitar infecções respiratórias secundárias.

LACRAIAS

Os quilópodes, conhecidos popularmente como lacraias e centopéias, possuem corpo quitinoso dividido em cabeça e tronco articulado, de formato achatado, filiforme ou redondo, permitindo fácil locomoção. As lacraias estão distribuídas por todo o mundo em regiões temperadas e tropicais. As lacraias que costumam provocar acidentes com maior freqüência pertencem a três gêneros, a saber: *Cryptops*, *Otostigmus* e *Scolopendra* (Fig. 64.14). Devido à dificuldade em coletar quantidades adequadas de veneno, pouco se conhece sobre o mecanismo de ação, sugerindo-se atividade exclusivamente local.

Na maioria das vezes o quadro clínico é benigno, causando apenas envenenamento local sem maiores conseqüências, caracterizado por dor local imediata em quei-mação, de intensidade variável, acompanhada ou não de prurido, hiperemia, edema e com evolução para necrose superficial. Sintomas gerais eventualmente podem estar presentes, como cefaléia, vômitos, ansiedade, pulso irregular, tonturas, linfadenite e linfangite.

O tratamento deve ser basicamente sintomático, direcionado para o alívio da dor. Podem ser utilizados analgésicos sistêmicos, bloqueio anestésico local ou troncular e calor local. A assepsia com água e sabão é importante para prevenir a ocorrência de infecção secundária local. Quando necessário, indica-se o bloqueio anestésico, no local da picada ou no tronco nervoso, infiltrando-se lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, 3 a 4 mL em adultos e 1 a 2 mL em crianças. Não se recomenda o uso de corticosteróides, antiinflamatórios ou anti-histamínicos.

LAGARTAS VENENOSAS

A ordem *Lepidoptera* possui mais de 100 mil espécies de insetos distribuídos pelo planeta e são conhecidos na forma adulta como borboletas ou mariposas. As formas adultas raramente causam problemas ao homem, exceção a alguns surtos epidêmicos de dermatite. Neste caso o acidente é denominado lepidopterismo. Os acidentes com as formas larvais do inseto (lagartas, taturanas) são denominados erucismo. Estes ocorrem quando há contato entre a pele e os pêlos da lagarta (Fig. 64.15).

As três principais manifestações clínicas são as seguintes: dermatológicas, hemorrágicas e osteoarticulares.

As manifestações dermatológicas ocorrem muito freqüentemente com as lagartas do gênero *Megalopygae*, embora acredite-se que todas as lagartas (*Lonomia*, *Premolis*) provoquem lesão urticante na pele e mucosas após o contato inicial. No momento do acidente o paciente sente dor de leve a muito intensa, acompanhada de eritema, lesões papulares e prurido. As flictenas e as vesículas podem-se formar 24 horas após o acidente com necrose superficial e hiperpigmentação. Mal-estar, sensação febril, náuseas, vômitos, diarréia, lipotimia e outros sintomas podem aparecer.

As manifestações hemorrágicas são causadas principalmente pelas lagartas do gênero *Lonomia*. Estas, quando em contato com a pele humana, produzem queimaduras à semelhança de qualquer outra taturana. Entre duas e 72 horas após o acidente, aparecem hematomas, equimoses, hema-túria, gengivorragia, cefaléia e palidez. Acredita-se que o veneno deste gênero tenha ação fibrinolítica e ação semelhante à coagulação intravascular disseminada. Existe consumo de fatores de coagulação e a insuficiência renal aguda aparece como complicação dos fenômenos hemorrágicos.

As manifestações osteoarticulares ocorrem principalmente nos seringueiros da região Amazônica que entram em contato com as lagartas do gênero *Premolis*. A pararamose, assim popularmente denominada, é considerada doença profissional de natureza inflamatória causada pelo contato acidental com as cerdas destas lagartas. A reação cutânea inicial é semelhante à das outras espécies de lagartas (dor, prurido e eritema). A exposição subseqüente e continuada acaba por levar o paciente a uma artrite crônica deformante.

Tabela 64.13
Classificação da Gravidade e Orientação Terapêutica nos Acidentes por Lagartas do Gênero *Lonomia*

Manifestações e Gravidade	*Quadro Local*	*Tempo de Coagulação*	*Sangramento*	*Tratamento*
Leve	Presente	Normal	Ausente	Sintomático
Moderado	Presente ou ausente	Alterado	Ausente ou presente em pele/mucosas	Sintomático Soroterapia: cinco ampolas de SALon* intravenoso
Grave	Presente ou ausente	Alterado	Presente em vísceras – risco de vida	Sintomático Soroterapia: dez ampolas de SALon intravenoso

**SALon = soro antilonômico.*

No tratamento aos indivíduos recém-acidentados e que apresentam ardor intenso é recomendada infiltração anestésica com lidocaína a 2% em torno da lesão. O bloqueio anestésico diminui sobremaneira os sintomas clínicos. A aplicação de calor local, imediatamente após o acidente, pode reduzir a sintomatologia. Os analgésicos e antiinflamatórios de uso sistêmico ajudam no combate à dor e à inflamação, bem como o uso de corticosteróides tópicos.

Os doentes acometidos pela síndrome hemorrágica devem ser tratados em ambiente hospitalar com correção da anemia pela administração de concentrado de hemácias. O sangue total e o plasma fresco podem acentuar o quadro de coagulação intravascular e por isso são contraindicados. O soro antilonômico (SALon) começa a ser produzido em pequena escala, estando em fase de ensaios clínicos, de utilização restrita. As doses utilizadas no momento estão descritas na Tabela 64.13.

Para as formas osteoarticulares não há conduta terapêutica específica. As formas crôncias com artropatia devem ter acompanhamento especializado.

Finalizando, deve ser salientado que os acidentes por animais peçonhentos constituem emergência médica freqüente em nosso meio, requerendo tratamento adequado e imediato, evitando com isso que muitos doentes evoluam para o óbito.

BIBLIOGRAFIA

1. Barraviera B, Marins LV, Szpeiter N. Vacinas contra vírus. EPUB, Rio de Janeiro 1999; 85p. (inclui CD-ROM).
2. Barraviera B. Ofídios – estudo clínico dos acidentes. EPUB, Rio de Janeiro 1999; 46p. (inclui CD-ROM)
3. Barraviera B. Venenos – aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos. EPUB, Rio de Janeiro 1999; 411p.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional da Saúde 1998; 131p.
5. Ferreira Jr. RS, Barraviera B. Artrópodes de importância médica. EPUB, Rio de Janeiro 1999; 82p. (inclui CD-ROM).
6. Profilaxia da raiva humana. São Paulo, Instituto Pasteur 1999; 33p.(Manual técnico do Instituto Pasteur, n.4)
7. Veronesi R, Focaccia R. Veronesi: tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu 1997; 1803p.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Capítulo 59 — Osteomielite

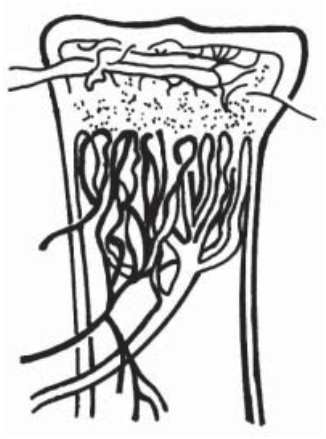


Fig. 59.1 – *Circulação sinusoidal metafisária.*



Fig. 59.3 – *Reação inflamatória inicial caracterizada pela presença de polimorfonucleares.*

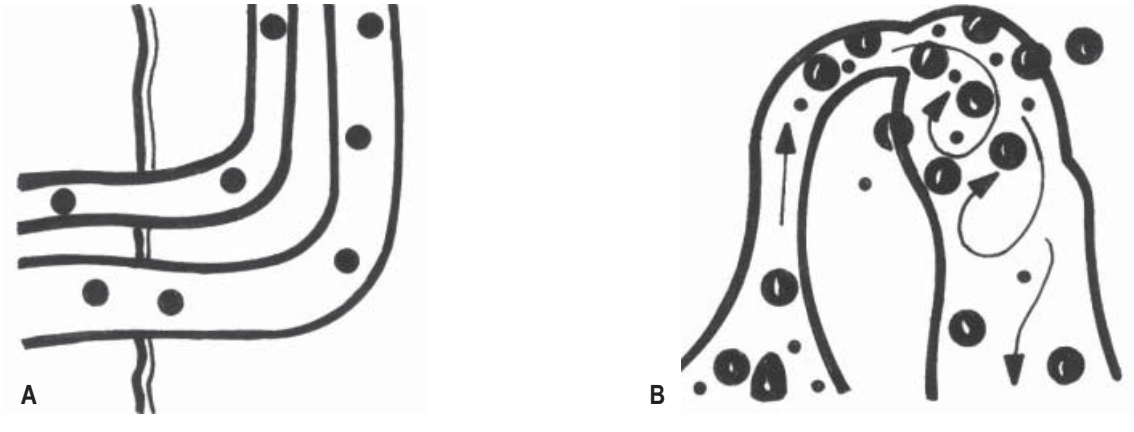


Fig. 59.2 – *Patógeno na circulação e turbilhonamento sangüíneo na união entre a microcirculação venosa e a arterial.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

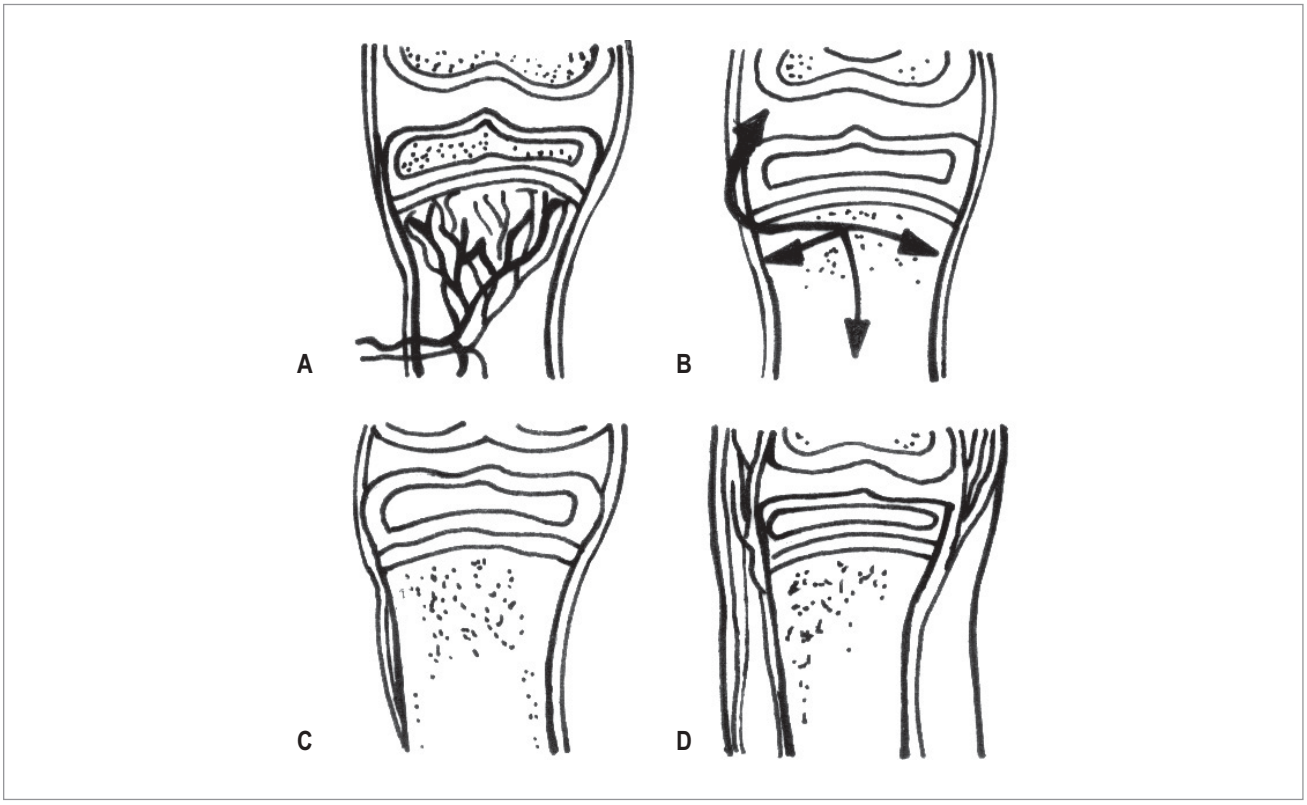


Fig. 59.4 – *Fisiopatogenia da osteomielite: A. abscesso metafisário; B. trajetória da infecção inicial; C. elevação periosteal; D. formação de seqüestro ósseo e fístula.*



Fig. 59.5 – *Osteomielite crônica secundária a infecção de material de síntese em paciente com insuficiência vascular e após desbridamento cirúrgico e retirada do material de síntese. (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Márcio de Oliveira Benincasa – Hospital Municipal do Campo Limpo.)*

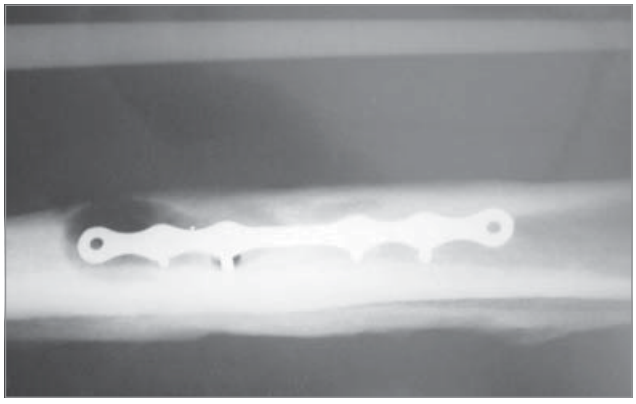


Fig. 59.6 – *Osteomielite crônica secundária a infecção de material de síntese em paciente com insuficiência vascular e após desbridamento cirúrgico e retirada do material de síntese. (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Márcio de Oliveira Benincasa – Hospital Municipal do Campo Limpo.)*



Fig. 59.7 – *Osteomielite crônica secundária a infecção de material de síntese em paciente com insuficiência vascular e após desbridamento cirúrgico e retirada do material de síntese. (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Márcio de Oliveira Benincasa – Hospital Municipal do Campo Limpo.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 59.8 – *Abscesso metafisário de tíbia proximal.*



Fig. 59.9 – *Elevação periosteal de diáfise da tíbia.*



Fig. 59.10 – *Osteomielite crônica em criança de 50 dias.*



Fig. 59.11 – *Fistulografia na osteomielite crônica de fêmur. (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Márcio de Oliveira Benincasa – Hospital Municipal do Campo Limpo.)*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

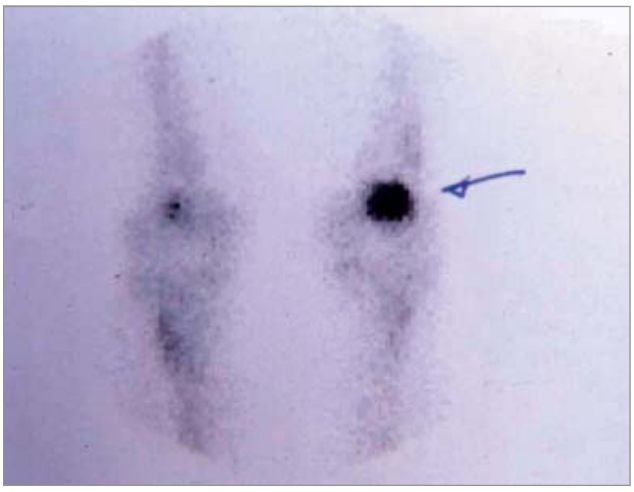


Fig. 59.12 – *Hipercaptação de Tc-99m na osteomielite de fêmur distal.*

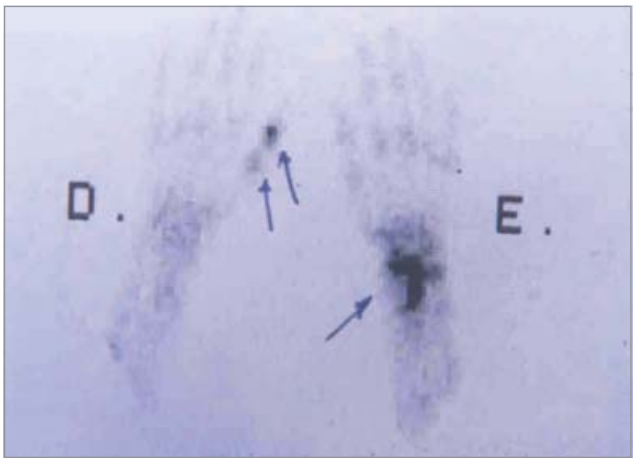


Fig. 59.13 – *Hipercaptação de Tc-99m na osteomielite de punho esquerdo e mão direita.*

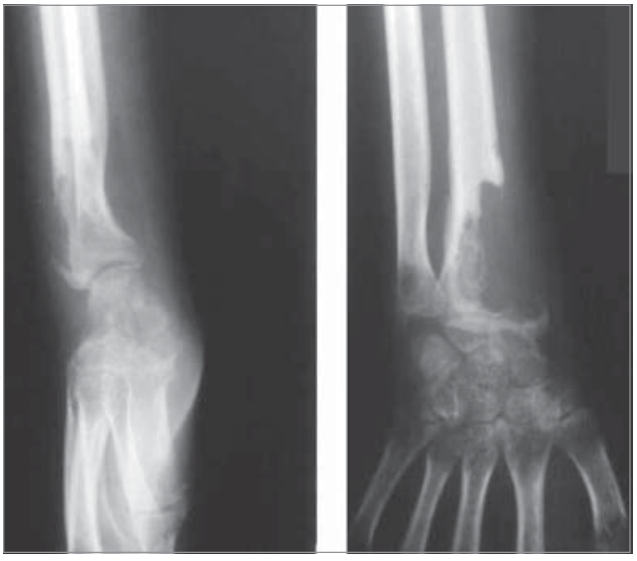


Fig. 59.14 – *Osteólise por* Bartonella quintana *em punho de paciente com AIDS.*



Fig. 59.15 – *Osteólise por* Bartonella quintana *em fêmur de paciente com AIDS.*

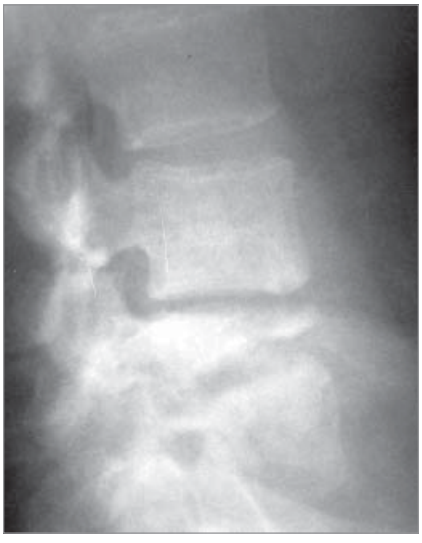


Fig. 59.16 – *Achatamento vertebral na tuberculose óssea.*



Fig. 59.17 – *Tratamento antibiótico local com pérolas intra-ósseas de vancomicina na osteomielite de tíbia.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

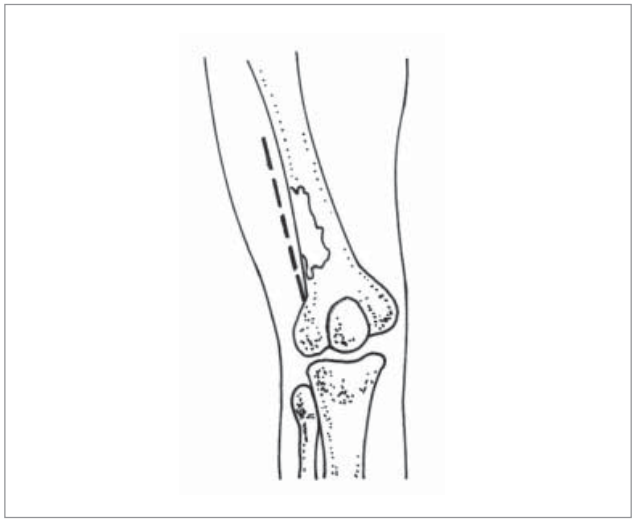


Fig. 59.18 – *Via de acesso para drenagem óssea em fêmur distal.*

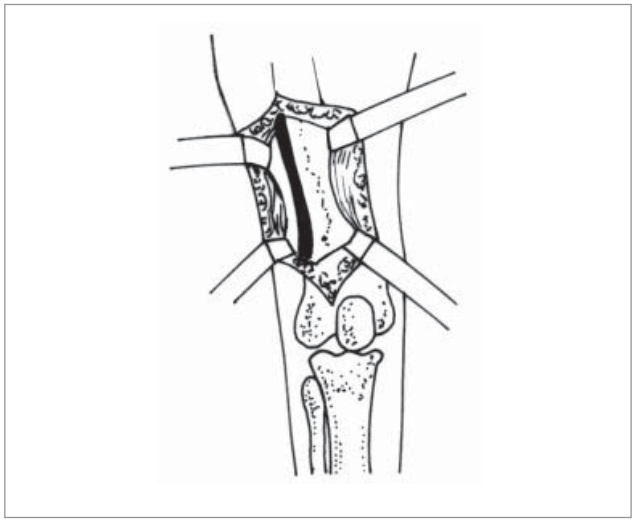


Fig. 59.19 – *Visualização da infecção óssea.*

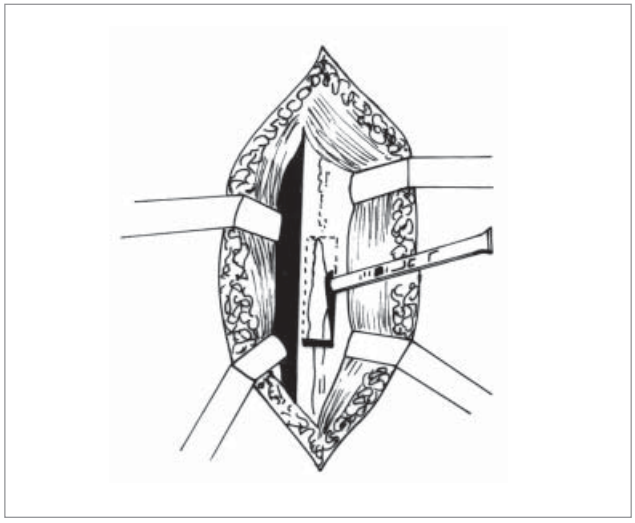


Fig. 59.20 – *Abertura de janela óssea com formão.*

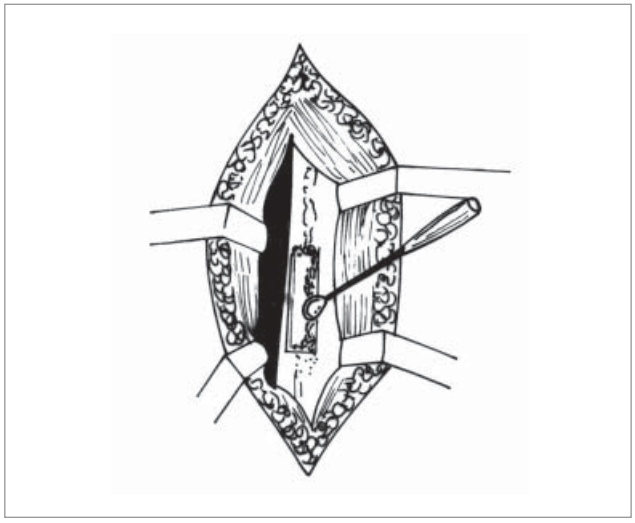


Fig. 59.21 – *Curetagem e drenagem de material necrótico.*

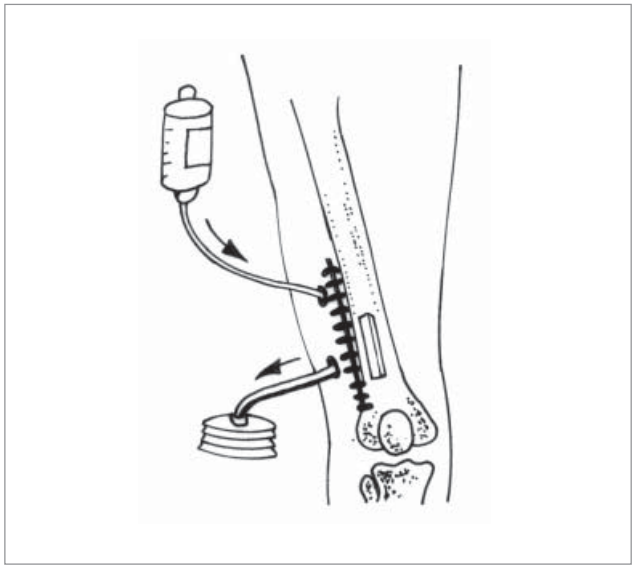


Fig. 59.22 – *Lavagem contínua com soro fisiológico e tubo de sucção distal.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

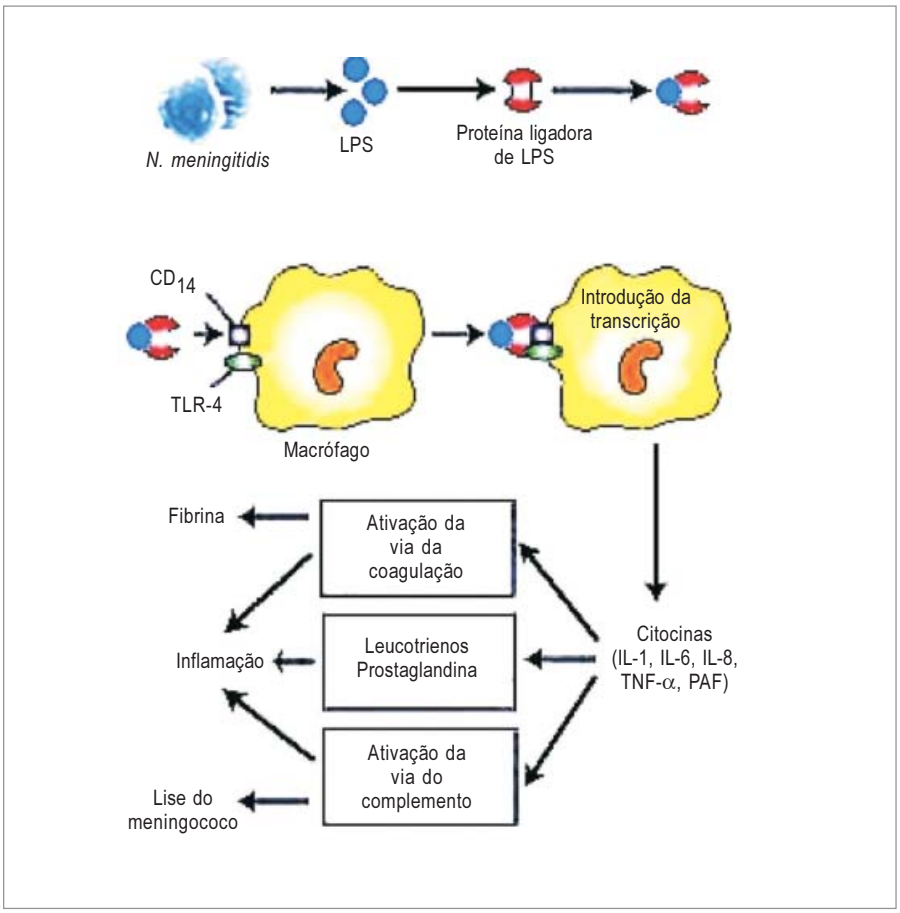


Fig. 61.1 – *A doença meningocócica é freqüentemente utilizada como modelo para estudo de sepse. Os meningococos, durante a divisão celular, sintetizam endotoxinas (lipooligossacárides) em profusão; estas atuam sobre os macrófagos, fazendo com que eles secretem múltiplas citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, PAF). As citocinas, por sua vez, atuam na ativação de três vias distintas: a. cascata de coagulação; b. via dos leucotrienos e prostaglandinas; e c. cascata do complemento. Essas três vias ativadas convergem na amplificação de inúmeros fenômenos inflamatórios, imunológicos e de coagulação no doente. CD14 e TLR-4 são receptores de membrana de diversas células do sistema imune que constituem apenas um elo em toda cascata inflamatória. (LPS: lipooligossacáride. IL-1: interleucina-1; IL-6: interleucina-6; IL-8: interleucina-8; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PAF: fator de ativação plaquetário.)*

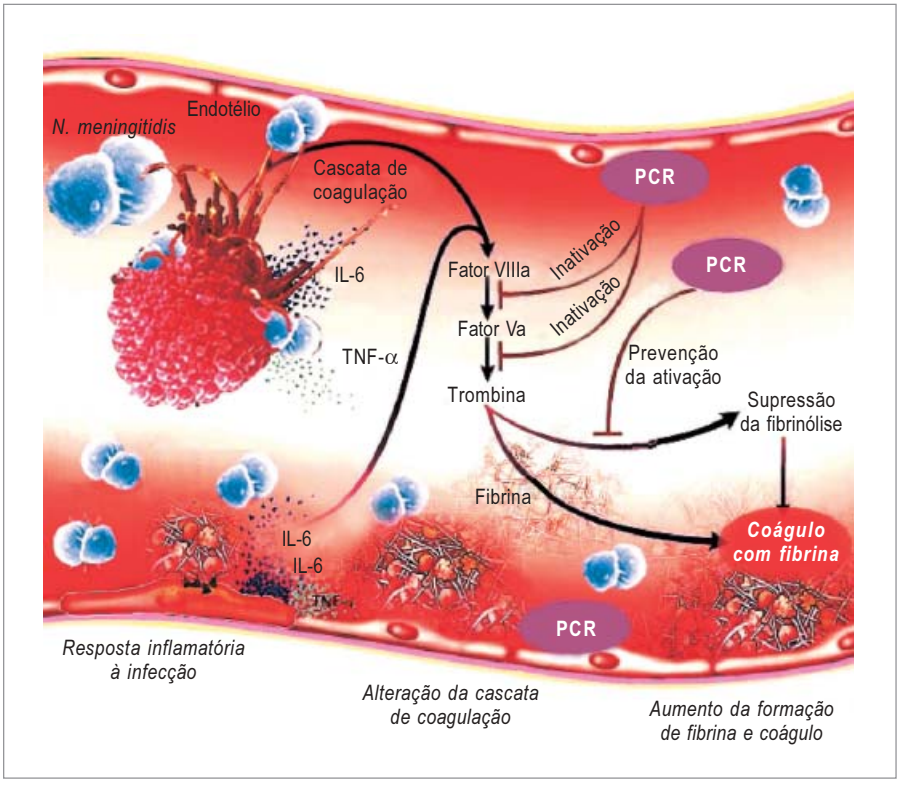


Fig. 61.3 – *A proteína C reativa (PCR) age em duas vias distintas que se interagem, a cascata de coagulação e a via das citocinas. Sua ação se faz pela inibição do fator VIIIa e Va, impedindo a formação de trombina, concomitantemente exerce um efeito inibitório na síntese de algumas citocinas. Todavia, durante a sepse, a PCR tem sua ação minimizada pelos efeitos exacerbados dos mediadores inflamatórios, a exemplo de algumas citocinas. TNF-α = fator de necrose tumoral; IL-6 = interleucina 6. Adaptado de Bernard et al., 2001.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

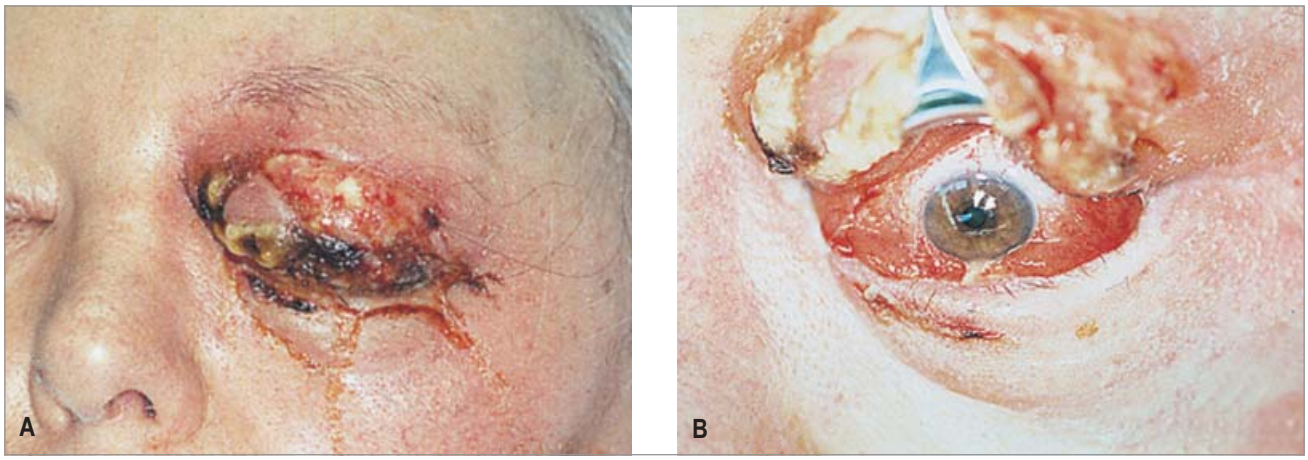


Fig. 63.1 – *Fasciite necrotizante clássica.*



Fig. 63.2 – *Fasciite necrotizante.*



Fig. 63.3 – *Fasciite necrotizante de planos profundos.*



Fig. 63.4 – *Fasciite necrotizante em infecções dentárias e orofaringe.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 64.1 – *Serpente* Crotalus durissus terrificus – *cascavel.*



Fig. 64.2 – *Serpente* Micrurus lemniscatus – *coral verdadeira.*



Fig. 64.3 – *Serpente* Lachesis muta rhombeata – *surucucu.*



Fig. 64.4 – *Serpente* Bothrops jararaca – *jararaca.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 64.6 – *Acidente botrópico – bolhas de conteúdo sero-hemorrágico.*



Fig. 64.7 – *Acidente botrópico – necrose do quinto quirodáctilo.*



Fig. 64.8 – *Acidente crotálico – presença de ptose palpebral bilateral.*



Fig. 64.9 – *Aranha* Phoneutria nigriventer – *aranha armadeira.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 64.10 – *Aranha* Loxosceles laeta – *aranha-marrom.*



Fig. 64.11 – *Acidente loxoscélico – presença de necrose central, circundada por halo isquêmico claro, que por sua vez é circundado por área eritematosa. A lesão entendeu-se por meio da propagação gravitacional.*



Fig. 64.12 – *Escorpião amarelo* – Tityus serrulatus.



Fig. 64.13 – *Escorpião marrom* – Tityus bahiensis.

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte



Fig. 64.14 – *Lacraia* – Scolopendra *sp.*



Fig. 64.15 – *Lagarta venenosa* – Automeris *sp.*

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Índice Remissivo

A

Abscesso(s)
  cerebral, 374
  de Brodie, 575
  dento-alveolar, 539
  esplênico 472
  hepático, 471
  intra-abdominais, 469
  pancreático, 472
  retroperitoneais, 472
Aciclovir, uso de, no tratamento de varicela, 154
Acidentes por animais peçonhentos, 605-616
  abelhas e vespas, 613
  aranhas, 610
    acidente, 610
      por *Latrodectus*, 611
      por *Loxosceles*, 611
      por *Lycosa*, 611
      por *Phoneutria*, 610
  escorpiões, 612
  lacraias, 615
  lagartas venenosas, 615
  serpentes, 605
    acidente, 605
      botrópico, 605
      crotálico, 609
      elapídico, 609
      laquético, 608
Ácido
  para-aminossalicílico, 277
  salicílico, 140
  salpétrico, 141
  tricloroacético, 141
Acrodermatite papular da criança, 162
Actinomicose, 541
Adenite filarial, 299
Adenopatia, 299
Adenosina deaminase, 274
Agranulocitose, 203
AIDS, 55-70
  diagnóstico e tratamento das principais infecções oportunistas, 63
    citomegalovirose, 68
      apresentação clínica, 68
      diagnóstico, 69
      imunologia, 69
      patologia, 69
      prevenção e tratamento, 69
    criptococose, 66
    histoplasmose, 67
      apresentação clínica, 67
      diagnóstico, 67
      patologia, 68
      prevenção e tratamento, 68
    pneumocistose, 63
      apresentação clínica, 63
      diagnóstico microbiológico, 64
      diagnóstico radiológico, 63
    toxoplasmose, 65
      anatomia patológica, 66
      apresentação clínica, 65
      diagnóstico radiológico, 65
      líquido cefalorraquidiano, 65
      prevenção e tratamento, 66
  e osteomielite, 573
  pediátrico, 71-81
    definição, 71
    diagnóstico da infecção pelo HIV, 73
      classificação, 74
      clínico, 73
      laboratorial, 73
    epidemiologia, 71
    etiopatogenia, 71
    prognóstico, 80
    seguimento, 79
    transmissão vertical, 72
    tratamento, 75
      de infecções associadas, 78

mudanças na terapia anti-retroviral, 76
profilaxia para infecções oportunistas, 79
tratamento anti-retroviral em, 55
específico do HIV, 55
modificação no, 62
para pacientes em falha terapêutica, 58
Albendazol, 333
Amantadina, 170
Amebíase, 334
clínica, 334
complicações, 335
diagnóstico laboratorial, 335
tratamento, 336
Ampicilina, 242
Amplificação gênica, 9, 274
Ancilostomíase, 343
Ancylostoma, 343
ceylanicum, 343
duodenale, 343
Anfotericina B, 318, 362, 423
preparações lipídicas de, 426
Angina diftérica, 203
Angiomatose bacilar, 198
definição, 198
diagnóstico
diferencial, 199
epidemiologia, 198
quadro clínico, 198
tratamento, 199
Animais peçonhentos, acidentes por, 605-616
Anticorpos, 6
pesquisa de, por métodos imunológicos ou sorológicos, 6
profilaxia passiva com, 154
Anti-histamínicos, 607
Antivirais, uso de, 508
Antraz, 175-182
clínica, 177
forma, 177
cutânea, 177
gastrointestinal, 178
orofaríngea, 178
pulmonar, 177
controle da infecção e descontaminação, 181
diagnóstico laboratorial, 178
epidemiologia e mecanismos de transmissão, 176
etiopatogenia, 175
quimioprofilaxia, 181
tratamento, 179
vacina, 180
Apendicite, 469
Aranhas, 610
acidente, 610
por *Latrodectus*, 611
por *Loxosceles*, 611
por *Lycosa*, 611
por *Phoneutria*, 610
Arboviroses, 40
Artrite infecciosa, 580-584
bacteriana não-gonocócica, 580
definição, 580
e infecção crônica por *Mycobacterium leprae*, 584
formas diversas de, 583
gonocócica, 582
virais, 582
Ascaridíase, 344
Ascaris lumbricoides, 344
Aspergiloma, 408
Aspergilose, 407-412
diagnóstico da aspergilose invasiva, 410
fatores de risco, 409
formas clínicas, 408
manifestações clínicas da aspergilose invasiva, 410
tratamento e profilaxia, 411
Azitromicina, 242

B

Bacilos
aeróbios Gram-negativos, 449
Gram-negativos, 207
Gram-positivos, 206
Baciloscopia de escarro, 273
Bacteremia, 199
Bactérias, 207
anaeróbicas, 207
filamentosas, 207
Bacteriúria assintomática, 500
Balantidíase, 337
Bartoneloses, 192-201
angiomatose bacilar, 198
definição, 198
diagnóstico, 199
diferencial, 199
epidemiologia, 198
quadro clínico, 198
tratamento, 199
bacteremia, 199
doença da arranhadura do gato, 196
agente etiológico, 196
alterações laboratoriais, 197
apresentações atípicas e complicações, 197
diagnóstico, 197
diferencial, 198
epidemiologia, 196
patologia, 196
quadro clínico, 197
transmissão, 196
tratamento, 197
endocardites, 200
febre das trincheiras, 195
diagnóstico, 196
epidemiologia, 195
quadro clínico, 196
tratamento, 196
histórico, 192
verruga peruana, 193
agente etiológico, 194
complicações, evolução, prognóstico, letalidade, 195
diagnóstico, 195
epidemiologia e mecanismos de transmissão, 193
imunopatogenia e histopatologia, 194
prevenção e profilaxia, 195
quadro clínico, 194
reservatório, 194
tratamento, 195
Blastocistose, 337
clínica, 337
diagnóstico laboratorial, 337
tratamento, 337
Botulismo, 183-191
agente, 183
diagnóstico, 187
epidemiologia, 184
alimentar, 184
do ferimento, 185
do lactente, 185
fisiopatologia, 183
manifestações clínicas, 185

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

prevenção, 189
tratamento, 188
imunização passiva, 188
medidas de suporte, 188
Brodie, abscesso de, 575

C

Campylobacter, infecção por, 519
Cancróide, 557
Candida, infecções por, 359-366
diagnóstico, 360
manifestação clínica, 360
patogênese da infecção nos pacientes HIV, 359
terapêutica, 363
tratamento, 361
Candidíase, 462
esofagiana 360
hematogênica, 361
hepato-esplênica, 364
orofaríngea, 360
urinária, 364
vaginal, 360
Candidose, 542
Cantaridina, 140
Carbúnculo (v. Antraz)
Carcinoma gástrico, 247
Cárie, 533
Caxumba, 48
Cefalosporinas de terceira geração, 242
Celulites, 538, 551
Cetoconazol, 427
Chagas, doença de, 288
Ciclosporíase, 339
Ciclosserina, 277
Cisticercose, 283-287, 462
ciclo vital, 283
etiologia, 283
fisiopatologia, 284
quadro clínico, 284
tratamento, 285
Cistite
comunitária não-complicada em adultos, 497
na criança, 499
na grávida, 498
na idosa e no paciente diabético, 499
Citomegalovirose, 68
apresentação clínica, 68
diagnóstico, 69
imunologia, 69
patologia, 69
prevenção e tratamento, 69
Citomegalovírus, 477
Clamídia, 451
Cloranfenicol, 242
Cocobacilos Gram-negativos, 207
Cocos
Gram-negativos, 206
Gram-positivos, 206
Colecistite
aguda, 470
enfisematosa, 443
Cólera, 49, 515
Colite pseudomembranosa, 521
Condiloma acuminado, 561
Contraimunoeletroforese, 6
Controle de infecção hospitalar, 25-35
comissões de, 26
conhecimento e prática, 28
definição, 25
leis e portarias, 29
modos de transmissão, 25
saúde ocupacional, 27
síndromes mais importantes e sua prevenção, 26
Coprocultura, 240
Corpo estranho, 204
Criptococcus neoformans, 66
Criptococose, 66, 367-375
diagnóstico laboratorial, 370
fatores prognósticos, 371
infecção no sistema nervoso central, 368
manifestações clínicas gerais, 368
mecanismo de aquisição da doença, 367
patogenicidade, 367
situações clínicas de difícil manejo, 373
tratamento, 371
Criptocoma, 374
Criptosporidiose, 338
Cytomegalovirus, 68

D

Dengue, 40, 82-89
a doença, 84
classificação, 84
critérios para o dengue hemorrágico, 84
descrição clínica da febre do dengue, 84
diagnóstico diferencial, 85
graus de severidade da FHD/SCD, 85
síndrome de choque por dengue, 85
controle, 84
diagnóstico virológico, 85
epidemiologia e mecanismos de transmissão, 83
etiopatogenia, 82
tratamento e prognóstico, 86
vírus, 82
Derivados
azólicos, 427
sulfamídicos, 420
Dermatites, 41
Desidrogenase lática do soro, 402
Diarréia(s)
dos viajantes, 38
infecciosas de causa não-parasitária, 510-524
conceitos de estratégia e de diagnóstico, 512
epidemiologia e fatores ambientais, 510
tipos de infecção entérica, 514
por vírus, 522
Difteria, 46, 202-205
diagnóstico, 203
clínico, 203
diferencial, 203
laboratorial, 203
prevenção, 204
profilaxia, 204
tratamento, 204
Discites, 575
Disenterias, 518
Dispepsia funcional, 247
Diverticulite aguda, 470
Doença(s)
da arranhadura do gato, 196
agente etiológico, 196
alterações laboratoriais, 197
apresentações atípicas e complicações, 197
diagnóstico, 197
diferencial, 198
epidemiologia, 196

patologia, 196
quadro clínico, 197
transmissão, 196
tratamento, 197
de Carrión (v. Verruga peruana)
de Chagas (v. Tripanossomíase americana)
de Hansen, 540
de Kawasaki, 161
de Lyme, 459
dos olhos, 308
dos pés, mãos e boca, 545
exantemáticas, 157-163
epidemiologia, 158
etiologia, 157
fisiopatologia, 158
outras doenças, 161
diagnóstico diferencial das doenças, 162
doença de Kawasaki, 161
exantema laterotorácico unilateral, 162
síndrome de Gianotti-Crosti, 162
síndrome luva-meia papular purpúrica, 162
principais doenças, 158
bacterianas, 161
doença de Duke, 159
enteroviroses, 160
eritema infeccioso, 160
exantema súbito, 160
mononucleose, 160
rubéola, 159
sarampo, 158
viroses respiratórias, 160
fúngicas, 10
infecciosas, manifestações bucais das, 533-549
actinomicose, 541
candidose, 542
cárie e pulpite, 533
doença, 540
de Hansen, 540
dos pés, mãos e boca, 545
gengivite, 536
úlcero-necrosante aguda, 536
granuloma periapical, 535
herpes simples, 543
histoplasmose, 543
infecções, 534
endodônticas, 534
odontogênicas, 538
leishmaniose tegumentar americana, 545
lesões orais das doenças infecciosas em pacientes portadores do HIV, 546
osteomielites de origem dentária, 535
papiloma, 545
paracoccidioidomicose, 543
parotidite epidêmica, 544
pericoronarite, 537
periodontite, 536
processos proliferativos não neoplásicos em boca dependentes de contaminação autógena, 548
sarampo, 545
sífilis, 539
sinusite mimetizando odontalgia, 542
tuberculose, 540
varicela zoster, 544
meningocócica, 50, 251
renal, 302
sexualmente transmissíveis, 37, 555-562
cancróide, 557
condiloma acuminado, 561
donovanose, 559
herpes genital, 560
linfogranuloma venéreo, 558
sífilis, 555
adquirida, 555
congênita, 556
diagnóstico, 556
sorologia, 556
tratamento, 557
transmitidas sexualmente, 41
Donovanose, 559
Drogas antifúngicas, 420-436
estudo das drogas, 420
resistência às, 432
Duke, doença de, 159

E

Edema não-inflamatório, 290
Encefalite japonesa, 39
Encefalopatia, 197
Endarterites infecciosas, 206
Endocardite infecciosa, 206-222
ações sociais correlatas, 211
apresentações clínicas e microrganismos relacionados mais freqüentes, 210
classificação, 207
contra-indicação cirúrgica, 220
cuidados preventivos, 211
definição, 206
diagnóstico, 218
anatômico, 206
etiológico, 206
sindrômico, 206
epidemiologia, 208
exame subsidiário, 217
fisiopatologia, 215
história natural, 219
indicação cirúrgica, 220
mecanismos de contágio, 207
momento adequado para operação, 220
patogenia, 212
patologia, 214
profilaxia, 212
prognóstico do tratamento clínico, 219
quadro clínico, 215
situações clínicas de risco, 211
tratamento, 219
cirúrgico, 220
prognóstico do, 221
clínico, 219
Endotelites infecciosas, 206
Enterobacteriose septicêmica prolongada, 313
Enterobíase, 344
Enterobius vermicularis, 344
Enterotest, 331
Enteroviroses, 160
Eosinofilia pulmonar tropical, 303
Epiglotite aguda, 203
Epstein-Barr, vírus de, 479
Equinocandina, 434
Erisipela, 227, 551
Eritema infeccioso, 160
Eritromicina, 226
Escarlatina, 161, 226
Escarro, baciloscopia de, 273
Escherichia coli, 493, 516
Esplenite, 198
Esporotricose, 415-419
clínica, 416

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

diagnóstico, 417
epidemiologia, 415
etiopatogenia, 415
tratamento, 418
Esquistossomose, 345
mansônica aguda, 313
Esteróides, 589
Estreptococcias, 223-238
classificação, 223
do grupo A, 225
do grupo B, 228
do grupo C e G, 237
do grupo D, 235
etiologia, 223
Estreptomicina, 277
Estrongiloidíase, 343
Etambutol, 277
Etionamida, 277
Exame, 331
de fezes, 331
de urina, 497
Exantema laterotorácico unilateral, 162
Exantema súbito, 160
Exposição ocupacional a material biológico potencialmente contaminado, 591-598
condutas adicionais, 595
epidemiologia, 591
medidas profiláticas, 592
risco para aquisição ocupacional, 592
do HIV, 592
do vírus da hepatite, 594
B, 594
C, 595

F

Faringite estreptocócica, 225
Faringoamigdalite, 529
Fasciite necrotizante, 443, 599-604
diagnóstico, 602
epidemiologia, 599
etiologia, 600
fisiopatologia, 600
prognóstico, 603
tratamento 602
Febre
amarela, 37, 51, 90-94
conceito, 90
diagnóstico diferencial e laboratorial, 92
epidemiologia e transmissão, 91
etiologia, 90
patogenia, patologia e imunidade, 91
profilaxia e controle, 83
quadro clínico, 92
tratamento, 83
das trincheiras, 195
diagnóstico, 196
epidemiologia, 195
quadro clínico, 196
tratamento, 196
de Oroya (v. Verruga peruana)
do dengue, descrição clínica da, 84
maculosa, 161
no viajante, 39
arboviroses, 40
dengue, 40
malária, 39
tifóide, 40
tifóide, 39, 239-244
definição, 239
diagnóstico, 240
exames inespecíficos, 242
métodos bacteriológicos, 240
métodos sorológicos, 241
epidemiologia, 239
etiopatogenia, 239
profilaxia, 240
quadro clínico, 240
tratamento da febre, 242
grave, 242
não complicada, 242
Fezes, exame de, 331
Filariose bancroftiana, 296-304
diagnóstico parasitológico, 297
diagnóstico, 299
formas clínicas, 299
generalidades, 296
tratamento antifilarial, 298
Fluconazol, 362, 429
5-fluorcitosina, 422
5-fluorouracil, 141
Fluorquinolonas, 242
Furazolidona, 333
Furúnculos, 550
Furunculose, 550
Fusariose, 412

G

Gasometria arterial, 402
Gastrites agudas e crônicas, 247
Gengivite, 536
úlcero-necrosante aguda, 536
Gengivoestomatite herpética, 203
Gianotti-Crosti, síndrome de, 162
Giardia lamblia, 330
Giardíase, 330
clínica, 330
diagnóstico laboratorial, 331
tratamento, 332
Granuloma, 535
periapical, 535
piogênico, 548
Gripe, 164-172
complicações, 169
definição, 164
diagnóstico, 168
etiologia, 164
etiopatogenia, 167
histórico, 166
prevenção, 169
quadro clínico, 167
transmissão e epidemiologia, 165
tratamento, 170
GUNA (v. Gengivite úlcero-necrosante aguda)

H

Haemophilus influenzae, 449
tipo B, 50
Hansen, doença de, 540
Hanseníase, 465
Hantavirose, 123-132
conceito, 123
diagnóstico, 128
epidemiologia, 123
etiologia, 123
patogenia, 125

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

profilaxia, 130
prognóstico, 129
quadro clínico, 125
tratamento, 130
Helicobacter pylori, 245-250
afecções extradigestivas, 247
características da bactéria, 246
carcinoma gástrico, 247
diagnóstico, 247
dispepsia funcional, 247
e afecções associadas, 246
fatores de patogenicidade, 246
formas especiais de gastrites, 247
gastrites agudas e crônicas, 247
linfoma gástrico, 247
tratamento, 248
úlcera péptica gástrica ou duodenal, 246
Helmintoses, 343-348
ancilostomíase, 343
ascaridíase, 344
diagnóstico e tratamento, 345
enterobíase, 344
esquistossomose, 345
estrongiloidíase, 343
himenolepíases, 344
teníases, 344
tricuríase, 344
Hemocultura, 240
Hemorragia digestiva, 242
Hepatite, 95-122
A, 38
B, 38, 49
risco para aquisição ocupacional do vírus da, 594
C, 113
diagnóstico, 115
esquema terapêutico, 119
história natural, 114
risco para aquisição ocupacional do vírus da, 595
virologia e epidemiologia, 113
granulomatosa, 197
Herpes, 463
genital, 560
simples, 543
vírus do, 477
Herpesvírus humano-6, 479
Herpes-zoster, 479
complicações do, 152
sem *rash*: *sine herpete*, 153
Hialo-hifomicoses, 412
Hidrocele, 300
Himenolepíases, 344
Himenolepis nana, 344
Hipertensão intracraniana, 373
Histoplasma capsulatum, 67, 376
Histoplasmose, 67, 376-383, 543
apresentação clínica, 67
diagnóstico, 67, 378
disseminada, 312, 379
aguda e subaguda, 379
crônica, 379
pulmonar, 378
aguda, 378
crônica, 378
epidemiologia, 377
etiopatogenia, 376
patologia, 68
prevenção e tratamento, 68
tratamento, 381
HIV, risco para aquisição ocupacional do, 592
HTLV, 133-138
diagnóstico da infecção pelos HTLV-I e II, 134
doenças associadas ao, 135
co-infecção HTLV com outras viroses, 136
I, 135
II, 135
epidemiologia da infecção pelos HTLV-I e II no Brasil e no mundo, 133
notificação e deferimento de doadores de sangue, 134
orientação aos portadores, 134
origem e ciclo de vida do, 133
patogenia, 135
tratamento, 136

I

Idoso, infecção no, 489-494
Imiquimod, 141
Imunização(ões), 37
de rotina, 37
princípios da, 43-52
administração simultânea e não-simultânea de vacinas, 45
classificação das vacinas, 44
com antígenos inativados, 45
com antígenos vivos atenuados, 44
recombinantes, 45
imunidade, 43
ativa, 44
passiva, 43
intervalo entre doses da mesma vacina, 46
momento de administração e espaçamento entre vacinas, 45
vacinação do adulto e de gestantes: vacinas recomendadas, 46
caxumba, 48
cólera, 49
doença meningocócica, 50
febre amarela, 51
Haemophilus influenzae tipo B, 50
hepatite B, 49
influenza, 47
pneumococo, 51
poliomielite, 48
raiva, 49
rubéola, 47
sarampo, 47
tétano e difteria, 46
tuberculose, 51
varicela, 48
recomendada em situações especiais, 37
Imunocromatografia, 6
Infecção(ões)
abdominais, 467-473
abscesso, 471
esplênico 472
hepático, 471
intra-abdominais, 469
pancreático, 472
retroperitoneais, 472
apendicite, 469
colecistite aguda, 470
diverticulite aguda, 470
peritonite, 467
causadas pelo *Streptococcus pyogenes*, 225
clínicas do *Enterococcus*, 235
crônica por *Mycobacterium leprae*, 584
do trato urinário, 495-502
definição, 495
diagnóstico, 496
clínico, 496
laboratorial, 497

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

epidemiologia, 496
etiologia, 496
patogenia, 496
tratamento da cistite, 497
em diabéticos, 439-445
alterações imunológicas e diabetes, 439
colecistite enfisematosa, 443
infecções, 440
de cabeça e pescoço, 442
de partes moles, 443
em pacientes neutropênicos, 503-509
abordagem do paciente neutropênico febril, 503
causas da neutropenia, 503
conduta terapêutica, 505
definição, 503
em transplantados, 474-488
bacterianas, 481
fúngicas, 483
outras infecções, 484
tempo de ocorrência das infecções pós-transplante, 475
virais pós-transplante, 477
hospitalar, controle de, 25-35
comissões de, 26
conhecimento e prática, 28
definição, 25
leis e portarias, 29
modos de transmissão, 25
saúde ocupacional, 27
síndromes mais importantes e sua prevenção, 26
no idoso, 489-494
considerações sobre as manifestações clínicas, 489
infecção(ões), 490
do trato urinário, 492
respiratórias, 490
oculares, 458-466
candidíase, 462
cisticercose, 462
doença de Lyme, 459
herpes, 463
leptospirose, 460
mansonelose, 460
meningococcia, 460
Nocardia asteroides, 465
oncocercose, 460
retinite, 464
bacteriana, 465
por citomegalovírus, 464
por rubéola, 464
sífilis, 459
síndrome da histoplasmose ocular presumida, 461
toxocaríase e DUSN, 462
toxoplasmose, 460
tuberculose, 458
uveíte, 458
oportunistas, diagnóstico e tratamento das principais, 63
citomegalovirose, 68
apresentação clínica, 68
diagnóstico, 69
imunologia, 69
patologia, 69
prevenção e tratamento, 69
criptococose, 66
histoplasmose, 67
apresentação clínica, 67
diagnóstico, 67
patologia, 68
prevenção e tratamento, 68
pneumocistose, 63
apresentação clínica, 63
diagnóstico microbiológico, 64
diagnóstico radiológico, 63
toxoplasmose, 65
anatomia patológica, 66
apresentação clínica, 65
diagnóstico radiológico, 65
líquido cefalorraquidiano, 65
prevenção e tratamento, 66
otorrinolaringológicas, 525-532
faringoamigdalite, 529
otites, 528
rinossinusite, 525
por *Candida*, 359-366
diagnóstico, 360
manifestação clínica, 360
patogênese da infecção nos pacientes HIV, 359
terapêutica, 363
tratamento, 361
por *Streptococcus agalactiae*, 228
pulmonar aguda, 378
Infectologia, visão geral do laboratório em, 3-11
diagnóstico etiológico, 4
amostra, 4
especificidade clínica, 4
identificação do agente etiológico, 5
método direto, 5
métodos indiretos, 5
demonstração de metabólitos de agentes infecciosos na amostra clínica, 8
diagnóstico de infecções virais, 10
diagnóstico laboratorial em doenças fúngicas, 10
diagnóstico molecular pela utilização de sondas genéticas, 8
diagnóstico molecular por amplificação gênica, 9
peculiaridades no diagnóstico de infecções bacterianas, 9
pesquisa de anticorpos por métodos imunológicos ou sorológicos, 6
sensibilidade clínica, 4
valor preditivo, 4
negativo, 4
positivo, 4
objetivos, 4
Influenza, 38, 47
Inibidores
da neuroaminidase, 171
de transcriptase reversa, 55
Interferon, 141
Isoniazida, 276
Isosporíase, 339
Itraconazol, 362, 428

K

Kaposi, sarcoma de, 548
Kawasaki, doença de, 161

L

Laboratório, visão geral do, em infectologia, 3-11
diagnóstico etiológico, 4
amostra, 4
especificidade clínica, 4
identificação do agente etiológico, 5
método direto, 5
métodos indiretos, 5
demonstração de metabólitos de agentes infecciosos na amostra clínica, 8
diagnóstico de infecções virais, 10
diagnóstico laboratorial em doenças fúngicas, 10

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

diagnóstico molecular pela utilização de sondas genéticas, 8
diagnóstico molecular por amplificação gênica, 9
peculiaridades no diagnóstico de infecções bacterianas, 9
pesquisa de anticorpos por métodos imunológicos ou sorológicos, 6
sensibilidade clínica, 4
valor preditivo, 4
negativo, 4
positivo, 4
objetivos, 4
Laringite viral, 203
Legionella pneumophila, 450, 485
Lei 9431, 26, 29
Leishmaniose, 311-322
critérios de cura, 320
diagnóstico
clínico da leishmaniose tegumentar americana, 314
clínico da leishmaniose visceral americana, 311
período de estado, 312
período final, 312
período inicial, 311
imunológico, 313
laboratorial da leishmaniose, 313
tegumentar americana, 315
visceral, 313
parasitológico, 314
tegumentar americana, 545
tratamento, 316
Leptospiroses, 460, 563-569
definição, 563
diagnóstico, 565
clínico, 565
diferencial, 567
laboratorial, 566
epidemiologia, 564
etiopatogenia, 563
tratamento, 567
Lesões orais das doenças infecciosas em pacientes portadores do HIV, 546
Linfangiectasia, 300
Linfangite filarial, 300
Linfedema, 301
Linfocintigrafia, 302
Linfogranuloma venéreo, 558
Linfoma
de células T do adulto, 137
gástrico, 247
Listeria monocytogenes, 485
Lyme, doença de, 459

M

Malária, 39, 312, 323-328
ciclo biológico dos plasmódios, 323
manifestações clínicas, 324
profilaxia, 328
tratamento, 325
Mansonelose, 460
Máscara N95 para a equipe, 28
Material biológico potencialmente contaminado, exposição ocupacional a, 591-598
condutas adicionais, 595
epidemiologia, 591
medidas profiláticas, 592
risco para aquisição ocupacional, 592
do HIV, 592
do vírus da hepatite, 594
B, 594
C, 595
Medicina dos viajantes, 36-42
imunizações, 37
de rotina, 37
recomendada em situações especiais, 37
orientação(ões), 36
gerais, 36
pré-viagem, 36
síndromes mais freqüentes entre os viajantes, 38
dermatites, 41
diarréia dos viajantes, 38
doenças transmitidas sexualmente, 41
febre no viajante, 39
arboviroses, 40
dengue, 40
malária, 39
tifóide, 40
Meninges, 254
Meningite, 231, 251-261
bacterianas, 254
as meninges e o líquor, 254
complicações e seqüelas, 260
contágio, 254
cuidados preventivos, 257
definição, 254
diagnóstico clínico, 257
epidemiologia, 254
etiologia, 254
fisiopatologia, 255
mecanismos de transmissão, 254
patogenia, 255
patologia, 255
prognóstico, 260
tratamento, 258
doença meningocócica, 251
Meningococcia, 460
A e C, 38
Metronidazol, 333
Micoplasma, 161
Microbianos, uso de, na prática clínica, 12-24
como empregar o antimicrobiano, 16
administração: biodisponibilidade, 16
antimicrobianos por via oral, 17
antimicrobianos por via parenteral, 17
distribuição: efeito pós-antibiótico, 18
dose: comodidade psicológica, 20
eliminação, 20
conseqüências adversas da terapêutica, 22
custo para o paciente, 22
droga a ser empregada, 14
seleção do antimicrobiano relacionada, 14
à localização e à gravidade do quadro infeccioso, 15
ao agente infeccioso, 14
tempo de uso do antimicrobiano, 21
Microscopia de fluorescência, 403
Microsporidiose, 340
clínica, 340
diagnóstico laboratorial, 341
tratamento, 341
Mielocultura, 240
Miocardite, 290
Miosite, 199
Monilíase, 203
Mononucleose, 160
Mucormicose rinocerebral, 442
Mycobacterium leprae, 540
infecção crônica por, 584
Mycoplasma pneumoniae, 450

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

N

Neurorretinite, 198
Nitazoxanida, 333
Nocardia asteroides, 465

O

Oncocercose, 305-310, 460
  contágio, 306
  cuidados preventivos, 307
  definição, 305
  diagnóstico, 307
    clínico-epidemiológico, 307
    laboratorial, 308
  epidemiologia, 306
  etiopatogenia, 305
  histopatologia, 305
  mecanismos de transmissão, 306
  tratamento, 308
Organismos fúngicos, 207
Orofaringe, 207
Osteomielite, 199, 570-579
  de origem dentária, 535
  diagnóstico, 572
    microbiológico, 572
    radiológico, 572
  e AIDS, 573
  manifestações clínicas, 570
  patogenia e patologia, 570
  profilaxia antibiótica na cirurgia com manipulação óssea, 575
  tratamento, 575
    cirúrgico, 577
    medicamentoso, 575
    suporte pós-cirúrgico, 577
Otite(s), 528
  externa maligna, 443
Oxigenoterapia hiperbárica, 578

P

Papiloma, 545
Papilomavirose, 139-142
  mecanismos de transmissão e contágio, 139
  métodos diagnósticos, 140
  quadro clínico, 139
  tratamento, 140
    imunoterapia, 141
    método, 140
      cirúrgico, 141
      químico, 140
Paracoccidioidomicose, 384-399, 543
  classificação, 384
  critérios de cura, 395
  diagnóstico laboratorial, 386
  exames complementares, 387
  profilaxia, 397
  prognóstico, 396
  tratamento, 388
Paramomicina, 333
Parasitoses intestinais, 329-349
  helmintoses, 343-348
    ancilostomíase, 343
    ascaridíase, 344
    diagnóstico e tratamento, 345
    enterobíase, 344
    esquistossomose, 345
    estrongiloidíase, 343
    himenolepíases, 344
    teníases, 344
    tricuríase, 344
  protozooses intestinais, 329-344
    amebíase, 334
      clínica, 334
      complicações, 335
      diagnóstico laboratorial, 335
      tratamento, 336
    balantidíase, 337
    blastocistose, 337
      clínica, 337
      diagnóstico laboratorial, 337
      tratamento, 337
    ciclosporíase, 339
    giardíase, 330
      clínica, 330
      diagnóstico laboratorial, 331
      tratamento, 332
    isosporíase, 339
    microsporidiose, 340
      clínica, 340
      diagnóstico laboratorial, 341
      tratamento, 341
    parasitoses oportunísticas, 338
      criptosporidiose, 338
Parinaud, síndrome oculoglandular de, 197
Parotidite epidêmica, 544
Paul-Vincent, angina de, 203
PCR, 293
Pé diabético, 444
Peliose, 198
  hepática, 199
Penicilina, 116
Pentamidina, 319
Perfuração intestinal, 243
Pericárdio, 214
Pericoronarite, 537
Periodontite, 442, 536
Peritonite, 467
Pesquisa de antigenúria, 293
Picadas de insetos, 37
Pioderma estreptocócico, 226
Piomiosite, 444
Pirazinamida, 276
Pneumocistose, 63, 400-406
  apresentação clínica, 63
  diagnóstico, 401
    microbiológico, 64
    radiológico, 63
  epidemiologia, 400
  etiopatogenia, 401
  incidência, 400
  prevenção, 404
  tratamento, 404
Pneumococo, 51
Pneumocystis carinii, 63, 484
Pneumonia, 229, 231
  adquirida na comunidade, 446-457
    definição, 446
    diagnóstico etiológico, 452
    etiologia, 448
    patogênese e fatores de risco, 447
    situações específicas, 455
    tratamento, 453
Podofilina, 141
Podofilotoxina, 141
Poliomielite, 39, 48
Portaria 2616, 29

Posaconazol, 431
Prometazina, 607
Protozooses intestinais, 329-344
  amebíase, 334
  balantidíase, 337
  blastocistose, 337
  ciclosporíase, 339
  giardíase, 330
  isosporíase, 339
  microsporidiose, 340
  parasitoses oportunísticas, 338
Prova(s)
  CAMP, 224
  sorológicas, 293
  tuberculínica, 274
Psitacose, 452
Pulpite, 533
Púrpura trombocitopênica, 198

Q

Quilocele, 300
Quilúria, 301
Quinacrina, 333

R

Radiofármacos, uso de, 572
Radiografia de tórax, 274, 402
Raiva, 38, 49, 143-150
  diagnóstico, 144
    clínico, 144
    laboratorial, 145
  tratamento, 145
    conduta no paciente doente por, 149
    profilaxia, 145
      pós-exposição, 145
      pré-exposição, 149
Ravuconazol, 431
Reação
  de imunofluorescência, 6
    direta, 6
    indireta, 352
  de polimerase em cadeia, 335, 403
  de Widal, 241
Retinite, 464
  bacteriana, 465
  por citomegalovírus, 464
  por rubéola, 464
Rifabutina, 277
Rifampicina, 276
Rifapentina, 277
Rimantadina, 170
Rinite diftérica, 203
Rinossinusite, 525
Rubéola, 47, 159

S

Sabin-Feldman, teste de, 352
Salmonella
  não-*typhi*, 518
  spp., 486
  typhi, 517
Salmoneloses, 517
Sarampo, 39, 47, 158, 545
Sarcoma de Kaposi, 548
Secnidazol, 332
Sepse, 585-590
  critérios diagnósticos, 585
  definição, 585
  epidemiologia, 585
  etiologia, 586
  fisiopatologia, 586
  histórico, 585
  terapêutica, 587
Serpentes, 605
  acidente, 605
    botrópico, 605
    crotálico, 609
    elapídico, 609
    laquético, 608
Shigellosis, 518
Sífilis, 459, 539, 555
  adquirida, 555
  congênita, 204, 556
  diagnóstico, 556
  sorologia, 556
  tratamento, 557
Síndrome(s)
  da histoplasmose ocular presumida, 461
  de choque por dengue, 85
  de Gianotti-Crosti, 162
  de Weil, 566
  do choque tóxico estreptocócico, 227
  luva-meia papular purpúrica, 162
  mais freqüentes entre os viajantes, 38
    dermatites, 41
    diarréia dos viajantes, 38
    doenças transmitidas sexualmente, 41
    febre no viajante, 39
      arboviroses, 40
      dengue, 40
      malária, 39
      tifóide, 40
  oculoglandular de Parinaud, 197
Sinusite
  em pacientes imunocompetentes, 408
  mimetizando odontalgia, 542
Sondas genéticas, diagnóstico molecular pela utilização de, 8
Staphylococcus aureus, 449
Streptococcus
  agalactiae, 228
  bovis, 236
  intermedius, 236
  pneumoniae, 231, 448
  pyogenes, 225
  viridans, 237
Strongyloides stercoralis, 343
Sulfametoxazol, 242

T

Taenia
  saginata, 344
  solium, 283
Teníases, 344
Teste
  da captura de IgM, 352
  de aglutinação direta, 353
  de avidez de IgG, 353
  de coaglutinação, 6
  de hemaglutinação, 352
  de Sabin-Feldman, 352
  do barbante, 331
  do látex, 6
  imunoenzimático, 352

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte

Tétano, 46, 262-271
  complicações, 268
  diagnósticos, 263
    diferenciais, 265
  epidemiologia, 262
  etiologia, 262
  exames laboratoriais, 265
  patogenia, 263
  profilaxia, 269
  quadro clínico, 263
  tratamento, 265
    específico, 265
    intensivo, 267
    sintomático, 266
Tiacetazona, 277
Tinidazol, 332
Toxocaríase e DUSN, 462
Toxoplasma gondii, 65, 484
Toxoplasmose, 65, 350-356, 460
  anatomia patológica, 66
  apresentação clínica, 65
  diagnóstico, 351
    radiológico, 65
  prevenção e tratamento, 66
  profilaxia, 355
  tratamento, 354
Transfusão de granulócitos, 508
Transplantados, infecções em, 474-488
  bacterianas, 481
  fúngicas, 483
  outras infecções, 484
  tempo de ocorrência das infecções pós-transplante, 475
  virais pós-transplante, 477
Tretinoína, 140
Trichuris trichiura, 344
Tricuríase, 344
Trimetoprim, 242
Tripanossomíase americana, 288-295
  diagnóstico, 292
    clínico-epidemiológico, 292
    diferencial, 293
    molecular, 293
    parasitológico, 292
  doença de Chagas em imunodeprimidos, 291
  epidemiologia, 288
  patogenia, 289
  patologia, 289
  prevenção, 294
  prognóstico, 294
  quadro clínico, 290
Tromboflebites supurativas, 206
Trypanosoma cruzi, 485
Tuberculose, 51, 272-280, 458, 540
  diagnóstico, 273
  do sistema nervoso central, 275
  epidemiologia, 273
  óssea, 574
  pleural, 275
  quadro clínico, 275
  tratamento, 276
  urinária, 276

U

Úlcera péptica gástrica ou duodenal, 246
Urina, exame de, 497
Urinocultura, 242
Urocultura, 497
Uveíte, 458

V

Vacina(s)
  administração simultânea e não-simultânea de, 45
  antipneumocócicas, 234
  classificação das, 44
    com antígenos, 44
      inativados, 45
      vivos atenuados, 44
    recombinantes, 45
  contra varicela, 154
  intervalo entre doses da mesma, 46
  momento de administração e espaçamento entre, 45
Vacinação do adulto e de gestantes: vacinas recomendadas, 46
  caxumba, 48
  cólera, 49
  doença meningocócica, 50
  febre amarela, 51
  Haemophilus influenzae tipo B, 50
  hepatite B, 49
  influenza, 47
  pneumococo, 51
  poliomielite, 48
  raiva, 49
  rubéola, 47
  sarampo, 47
  tétano e difteria, 46
  tuberculose, 51
  varicela, 48
Varicela, 48, 479
  zoster, 544
Verruga peruana, 193
  agente etiológico, 194
  complicações, evolução, prognóstico, letalidade, 195
  diagnóstico, 195
  epidemiologia e mecanismos de transmissão, 193
  imunopatogenia e histopatologia, 194
  prevenção e profilaxia, 195
  quadro clínico, 194
  reservatório, 194
  tratamento, 195
Vetores da febre amarela, 91
Viajantes, medicina dos, 36-42
  imunizações, 37
    de rotina, 37
    recomendada em situações especiais, 37
  orientação pré-viagem, 36
  orientações gerais, 36
  síndromes mais freqüentes entre os viajantes, 38
    dermatites, 41
    diarréia dos viajantes, 38
    doenças transmitidas sexualmente, 41
    febre no viajante, 39
      arboviroses, 40
      dengue, 40
      malária, 39
      tifóide, 40
Viroses respiratórias, 160
Vírus
  da dengue, 82
  da hepatite, 594
    B, risco para aquisição ocupacional do, 594
    C, risco para aquisição ocupacional do, 595
  da varicela-zoster, 479
  de Epstein-Barr, 479
  diarréias por, 522
  do herpes simples, 477
  respiratórios, 480
  varicela-zoster, 151-156

diagnóstico, 153
patogenia, 151
prevenção, 154
quadro clínico, 151
da varicela, 151
do herpes-zoster, 152
tratamento, 153
Voriconazol, 430

W

Weil, síndrome de, 566
Widal, reação de, 241

Y

Yersinia, 520

Esta obra faz parte do acervo da UNI-RN - Centro Universitário do Rio Grande do Norte