

Autor-organizador
REINALDO SALOMÃO

Infectologia

Bases Clínicas e Tratamento



Infectologia

Bases Clínicas e Tratamento



O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

Infectologia

Bases Clínicas e Tratamento

Autor-organizador

Reinaldo Salomão

Professor Titular do Departamento de Medicina da disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Médico pela EPM/Unifesp. Residência Médica, Mestrado e Doutorado em Infectologia pela EPM/Unifesp.

Pesquisador visitante no Instituto Max-Planck de Imunobiologia, em Freiburg, Alemanha, (1988-1990). Atuou como Chefe da disciplina de Infectologia e Coordenador do Programa de Pós-graduação da EPM/Unifesp. Chefe do Departamento de Medicina da EPM/Unifesp (2011-2012).

Pró-reitor de Pós-graduação e Pesquisa da Unifesp (2012-2013). Presidente da Coordenadoria de Ensino e Pesquisa do Hospital São Paulo da EPM/Unifesp (2011-2016).

Pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Supervisor do Serviço de Infectologia do Hospital Santa Marcelina.

Membro Fundador e Presidente do Instituto Latino-americano de Sepse (ILAS) (2013-2016).



- O autor deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora.* Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.
- O autor e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2017 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br
- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik
 - Ficha catalográfica
-

S17i

Salomão, Reinaldo

Infectologia: Bases clínicas e tratamento / Reinaldo Salomão - 1. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

: il.

ISBN: 978-85-277-3261-1

1. Infecção. 2. Infectologia. I. Título.

17-42142

CDD: 616.9

CDU: 616.9

Coautores

Arnaldo Lopes Colombo

Médico Infectologista e Professor Titular da disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Pesquisador IA do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Membro do Conselho Internacional da International Immunocompromised Host Society. Consultor Internacional do Global Action Fund for Fungal Infection (GAFFI) e da Leading International Fungal Education (LIFE).

Antonio Carlos Campos Pignatari

Médico pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) com residência em Clínica Médica e Infectologia pela Unifesp. Professor Livre-docente e Titular da disciplina de Infectologia do Departamento de Medicina da Unifesp.

Celso Francisco Hernandes Granato

Médico pela Universidade de São Paulo (USP) com Residência Médica em Infectologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Mestre em Infectologia pela FMUSP e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor Livre-docente da Unifesp e responsável pelo Laboratório de Virologia Clínica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Marcelo Simão Ferreira

Professor Titular de Infectologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).
Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) de 2010 a 2014.

Ricardo Sobhie Diaz

Professor-associado e Livre-docente da disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).
Residência Médica em Clínica Médica com área de concentração em Infectologia. Mestrado e Doutorado em Infectologia pela EPM/Unifesp. Pós-doutorado em Biologia Molecular no Blood Systems Research Institute pela University of Berkeley, Berkeley, Califórnia, EUA.

Colaboradores

Adauto Castelo Filho

Médico pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) com Residência Médica em Clínica Médica e em Infectologia pela Unifesp. Mestre em Epidemiologia Clínica pela Universidade McMaster, Ontário, Canadá. Doutor em Infectologia pela Unifesp. Pós-doutorado na Universidade da Pensilvânia, EUA. Professor-associado da Unifesp.

Adriana Macêdo Dell'Aquila

Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) com Residência Médica em Infectologia pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), São Paulo. Mestre e Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médica Infectologista da Unifesp. Membro da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da European Bone and Joint Infection Society.

Aércio Sebastião Borges

Médico pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Residência Médica em Clínica Médica pela UFU e em Infectologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Mestre em Doenças Infecciosas pela FMRP/USP. Professor do Departamento de Clínica Médica da Disciplina de Infectologia da UFU.

Agda do Carmo P. Vinagre Braga

Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Camilo Castelo Branco

(Unicastelo). Supervisora do Setor de Microbiologia do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Alexandre Leite de Souza

Médico pela Universidade de Santo Amaro (Unisa). Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Aluisio Cotrim Segurado

Diretor Técnico da Divisão Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Ana Cristina Gales

Professora Adjunta da disciplina de Infectologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Coordenadora-geral do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (BrCAST). Coordenadora do Comitê de Resistência Bacteriana da Sociedade Brasileira de Infectologia. Pesquisadora IA do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Residência Médica, Mestrado e Doutorado em Infectologia no Departamento de Medicina da EPM/Unifesp.

Ana Maria Passos-Castilho

Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) com Habilitação em Análises Clínicas e Especialização em Hematologia pela UFSC. Mestre em Farmácia e Análises Clínicas pela UFSC. Doutora em Ciências (Infectologia e Virologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-doutorado pela Université du Québec à Montréal (UQAM).

André Mario Doi

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Medicina de Sorocaba, com Residência Médica em Patologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médico do Setor de Microbiologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico-assistente da Seção de Biologia Molecular da Divisão do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutorando da disciplina de Medicina Translacional da Unifesp.

Angel Arturo Escobedo Carbonell

Médico pela Universidad de Ciencias Médicas de La Habana com Especialização em Microbiologia e Parasitologia e Mestrado em Epidemiologia no Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. Mestrado em Jornalismo na Universidad de La Habana. Professor-adjunto do Departamento de Meios Diagnósticos da Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo, Havana, Cuba.

Anna Sara Levin

Professora-associada do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Antonia M. O. Machado

Médica pela Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto. Mestrado e Doutorado em Medicina pela disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora Técnica do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Professora-afiliada da EPM/Unifesp.

Antonio Eduardo Benedito Silva

Médico pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) com Residência Médica em Clínica Médica e Gastroenterologia pela EPM/Unifesp. Mestre em Gastroenterologia e Doutor em Medicina pela EPM/Unifesp. Professor-associado de Gastroenterologia da EPM/Unifesp. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Médica com Residência Médica em Pediatria pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Mestrado e Doutorado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora Livre-docente da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Benedito Antonio Lopes da Fonseca

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência Médica em Infectologia (Moléstias Infecciosas e Parasitárias) pelo Hospital das Clínicas da FMUSP. Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Medicina da Yale University. Professor Livre-docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP/USP).

Camila C. H. Aquino

Médica pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), com Residência Médica e Mestrado em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Clinical Fellowship na University of Toronto (Canadá). Professora de Neurologia da University of Utah School of Medicine (EUA). Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

Carlos Alberto Pires Pereira

Médico pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), com Residência Médica em Clínica Médica e Doenças Infecciosas e Parasitárias pela EPM/Unifesp. Mestre e Doutor em medicina pela EPM/Unifesp e Médico da disciplina de Infectologia da Unifesp.

Carolina Devite Bittante

Médica pela Faculdade de Medicina de Valença com especialização em Infectologia pelo Hospital Santa Marcelina. Médica do Grupo de Infecção em Transplante de Órgãos Sólidos do Hospital Israelita Albert Einstein. Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Marcelina.

Cecilia Helena Vieira Franco de Godoy Carvalhaes

Médica Patologista Clínica. Doutorado em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora Médica do Setor de Microbiologia na disciplina de Medicina Laboratorial da Unifesp.

Claudio Cirenza

Médico pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Residência Médica, Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela Unifesp. Médico-assistente da disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Daisy Maria Machado

Médica com Residência Médica em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Fogarty Fellowship na Universidade da Califórnia, San Francisco (UCSF). Doutora em Medicina pela disciplina de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Unifesp. Pós-doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (Unicamp). Professora-adjunta do Departamento de Pediatria da Unifesp.

Daniel Abensur Athanazio

Médico com Especialização em Patologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre e Doutor em Patologia Humana pela UFBA/Fundação Oswaldo Cruz. Professor da UFBA. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP).

Daniel Wagner de Castro Lima Santos

Médico pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA) com Residência Médica em Infectologia pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) de São Paulo. Mestre em Infectologia e Doutorando pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médico Infectologista do Hospital do Rim da Unifesp. Integrante do Grupo de Micologia Clínica da Unifesp e do Laboratório Especial de Micologia (LEMI). Membro da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Internacional de Micologia Médica e Animal (ISHAM).

Daniela Santoro Rosa

Professora-adjunta do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Disciplina de Imunologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

David Salomão Lewi

Médico pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre e Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias e Professor-associado de Infectologia da Unifesp.

Diogo Boldim Ferreira

Médico com Residência Médica em Infectologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestrando em Infectologia pela EPM/Unifesp.

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

Professor Livre-docente da disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São Paulo da EPM/Unifesp. Pesquisador e Líder do Grupo de Pesquisa de Epidemiologia Hospitalar do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Presidente da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI), gestão 2017–2018.

Eliézer Silva

Diretor de Medicina Diagnóstica e Ambulatorial da Sociedade Beneficente Israelita Albert Einstein. Educação Executiva na Harvard Business School. Livre-docente da Universidade de São Paulo (USP).

Emiliana Pereira Abrão

Doutora pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP) pelo Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Departamento de Bioquímica e Imunologia. Pós-doutorado na Faculté de Medecine Pierre et Marie Curie -Sorbonne Univesités, Paris, França. Pós-doutorado na Nottingham University, Nottingham, Inglaterra.

Erika Ferrari Rafael da Silva

Médica pela Universidade de Santo Amaro (Unisa) com Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Mestre e Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-doutorado pelo Hospital Saint-Louis, Paris, França. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

Fernando Gatti de Menezes

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), *campus*

Sorocaba, com Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Clínica Médica e área de atuação em Urgência pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM). Pós-graduação *lato sensu* em Gestão de Saúde (Certificate in Healthcare Management) pelo Instituto de Ensino Superior em Negócios, Direito e Engenharia (Insper). Mestre em Ciências na disciplina de Infectologia da Unifesp.

Flávia Cristina de Lima Pinto

Neurologista e Neurologista Infantil. Mestrado em Neurologia Infantil pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Flavio de Queiroz Telles Filho

Médico Infectologista. Mestre em Doenças Tropicais pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade São Paulo (USP). Professor-associado do Departamento de Saúde Comunitária do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (ISHAM).

Gilberto Turcato Junior

Médico com Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre e Doutor em Medicina pela disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Clínica da Unifesp. Médico da disciplina de Infectologia da Unifesp. Infectologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Gisele Cristina Gosuen

Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Infectologista da disciplina de Infectologia da Unifesp e do Centro de Referência

e Treinamento em ISTs, AIDS e Hepatites Virais de São Paulo. Membro do Comitê de Comorbidades da Sociedade Brasileira de Infectologia.

Guilherme de Sousa Ribeiro

Médico pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) com Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre em Epidemiologia pela Harvard School of Public Health e Doutor em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pelo Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (IGM/Fiocruz). Professor-associado do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA) e Pesquisador em Saúde Pública do IGM/Fiocruz. Pesquisador nível II do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Guilherme Henrique Campos Furtado

Médico com Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará (UFC) e em Infectologia pelo Hospital São José da Escola de Saúde Pública, Fortaleza, Ceará. Mestre e Doutor em Infectologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Pós-doutorado pelo Center for Anti-infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, CT, EUA. Médico-assistente e Professor do curso de Pós-graduação da disciplina de Infectologia da EPM/Unifesp. Infectologista do Hospital do Coração (HCor).

Gustavo Henrique Johanson

Médico pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) com Residência Médica em Infectologia pela Unifesp. Mestre em Medicina Tropical e Saúde Internacional pela London School of Hygiene and Tropical Medicine da Universidade de Londres. Especialista em Clínica Médica e Medicina de Urgência pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Especialista em Medicina Tropical e Higiene pelo Royal College of Physicians of London. Especialista em Medicina de Viagem pela Sociedade Internacional de

Medicina de Viagem.

Hélio Rodrigues Gomes

Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Serviço de Doenças Infecciosas do Sistema Nervoso do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Responsável pelo Laboratório de Líquido Cefalorraquidiano da Divisão do Laboratório Central do HCFMUSP. Médico do Centro de Investigações em Neurologia (LIM-15) da FMUSP.

Henrique Pott Junior

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) com especialização em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutorando em Infectologia pela Unifesp.

Ieda Maria Longo Maugéri

Professora Associada da disciplina de Imunologia do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Jade Cury-Martins

Médica com Residência Médica em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutora pela Unifesp. Médica-assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e da Sociedade Internacional de Linfomas Cutâneos (ISCL).

James Venturini

Biólogo pela Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* Bauru. Mestre e Doutor em Doenças Tropicais pela Faculdade de

Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/Unesp). Pós-doutorado pela Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH-Aachen), Alemanha. Professor Permanente do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais da FMB/Unesp.

Jorge Figueiredo Senise

Médico Infectologista e Doutor em Medicina Interna da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

José Roberto Mineo

Biomédico e Mestre em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutor em Ciências, área de Microbiologia e Imunologia, pela Universidade de São Paulo (USP). Visiting Professor of Microbiology, Dartmouth Medical School, NH, EUA. Professor Visitante da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Professor Titular de Imunologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Coordenador da área de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (Capes/MEC).

José Salvador Rodrigues de Oliveira

Médico pela Universidade Federal de Goiás. Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestrado e Doutorado em Hematologia e Hemoterapia pela Unifesp. Pós-doutorado em Transplante de Células-tronco Hematopoéticas pelo Fred Hutchinson Cancer Research Center, Universidade de Washington, Seattle, WA, EUA. Professor-associado de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Unifesp.

Julia Maria Costa-Cruz

Biomédica pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), São Paulo. Mestre em Imunologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professora Titular da disciplina de Parasitologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Representante da Sociedade Brasileira de Parasitologia (SBP), Regional Triângulo Mineiro.

Juliana Oliveira da Silva

Médica com Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e em Infectologia Hospitalar pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutoranda pela disciplina de Infectologia da Unifesp. Médica do Hospital Universitário da Unifesp e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Katia Akemi Kiyota

Bióloga pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM). Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Lauro F. S. Pinto Neto

Médico com Residência Médica em Clínica Médica e Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes). Professor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia.

Luci Corrêa

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo com Residência Médica em Clínica Médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestre e Doutora em Doenças Infecciosas pela Unifesp. Especialização em Infectologia pela

Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Médica da disciplina de Infectologia da Unifesp.

Luis Fernando Aranha Camargo

Médico com Mestrado em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (USP). Professor-adjunto da disciplina de Infectologia da Unifesp.

Marcelo N. Burattini

Livre-docente em Infectologia. Professor-adjunto Livre-docente de Infectologia na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) e Professor-associado de Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

Médica pela Universidade de São Paulo (USP) com Residência Médica em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Mestre, Doutora, Professora-associada e Professora Titular de Doenças Infecciosas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT), da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI).

Maria Cristina Carvalho do Espírito Santo

Médica pela Escola de Ciências Médicas do Centro Universitário de Volta Redonda, da Fundação Oswaldo Aranha (Uni-FOA), Rio de Janeiro, com Residência Médica em Clínica Pediátrica pelo Hospital da Companhia Siderúrgica Nacional, Volta Redonda (RJ). Mestre e Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora da disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

da Faculdade de Medicina do Centro Universitário da Fundação Oswaldo Aranha (UniFOA). Membro da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

Maria Daniela Bergamasco

Médica e Infectologista pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestre em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Maria da Conceição Milanez

Médica e Mestre em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes). Professora Aposentada de Patologia da Ufes e da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

Maria Isabel de Moraes Pinto

Médica com Residência Médica em Pediatria pela Universidade de São Paulo (USP) e Especialização em Infectologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Livre-docente pela Unifesp. Professora do Departamento de Pediatria da Unifesp. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Europeia de Infectologia Pediátrica (ESPID)

Maria Lucia Gomes Ferraz

Professora-associada da disciplina de Gastrenterologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Setor de Hepatites da Unifesp.

Maria Luiza Moretti

Professora Titular de Infectologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp). Chefe do Laboratório de Epidemiologia Molecular e Doenças Infecciosas da FCM/Unicamp.

Maura Salaroli de Oliveira

Médica pela Universidade de São Paulo (USP) com Residência Médica em Infectologia e Mestrado em Infectologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar da FMUSP. Gerente Médica da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Sírio Libanês.

Mauricio Mendonça do Nascimento

Médico pela Universidade de São Paulo (USP). Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutorando em Oncologia pelo AC Camargo Cancer Center. Dermatologista do Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Nancy Bellei

Médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Residência Médica em Infectologia pela Unifesp. Mestre e Doutora em Virologia Clínica e Pós-doutorado em Influenza pela Unifesp. Professora-afiliada de Infectologia na Unifesp. Membro da International Society of Influenza.

Otelo Rigato Jr.

Médico com Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre e Doutor em Infectologia pela Unifesp. Médico da disciplina de Infectologia da Unifesp, no Programa de Racionalização do Uso de Antimicrobianos. Infectologista do Hospital Sírio-Libanês. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB em 2004.

Paola Cappellano

Médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) com Residência Médica em Infectologia pela Unifesp. Doutora em Medicina pela Unifesp, com Doutorado Sanduíche na Università degli Studi di Genova, Itália. Médica da disciplina de Infectologia na EPM/Unifesp.

Paulo José Martins Bispo

Biomédico pela Universidade de Araraquara (Uniarara). Mestre e Doutor em Ciências Básicas pela disciplina Doenças Infecciosas pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Pesquisador-associado nos Departamentos de Oftalmologia, Microbiologia e Imunologia, Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, EUA.

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Professor-afiliado da disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Responsável pelo Ambulatório de HIV e Hepatites Virais. Médico do Centro de Referência e Treinamento em ISTs, AIDS e Hepatites Virais de São Paulo.

Pedro Paulo Chieffi

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Professor Titular de Parasitologia na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Raquel Girardello

Bióloga pela Universidade de Passo Fundo. Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina. Doutorado e Pós-doutorado em Infectologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Regina Célia de Menezes Succi

Professora-associada Livre-docente do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) na disciplina de Infectologia Pediátrica.

Reinaldo Teixeira Ribeiro

Neurologista. Doutorando do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Ricardo de Souza Cavalcante

Médico pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/Unesp). Residência Médica em Infectologia e Doutorado em Doenças Tropicais pela FMB/Unesp. Membro da Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde e do Serviço de Controle e Prevenção de Infecção em Pacientes Imunossuprimidos do Hospital das Clínicas da FMB/Unesp.

Rinaldo Poncio Mendes

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, atual Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista (FMB/Unesp). Especialização em Doenças Tropicais pelo Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Livre-docente pela FMB/Unesp. Professor Titular da disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMB/Unesp. Pesquisador Visitante da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Robert Rosas

Médico pela Universidade Mayor de San Simón, Bolívia, com título revalidado pela Universidade de São Paulo (USP). Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Hospital Heliópolis. Mestre em Doenças

Infeciosas e Parasitárias e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor do Centro Universitário São Camilo.

Roberto Martinez

Médico pela Universidade de São Paulo (USP), com Especialização em Clínica Médica e Infectologia. Livre-docente pela USP e Professor-associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP).

Rodrigo Cayô da Silva

Biólogo pela Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Mestrado, Doutorado e Pós-doutorado em Ciências Básicas pela disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Supervisor e Pesquisador-associado do Laboratório ALERTA/Unifesp.

Ronaldo Cesar Borges Gryscek

Professor-associado do Departamento de Moléstias Infeciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Laboratório de Investigação Médica (LIM-06) em Imunopatologia da Esquistossomose do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Responsável pela Seção de Helmintologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Membro da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT) e da American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Rosana Richtmann

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos (Fundação Lusíadas). Residência Médica em Infectologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO) de São Paulo. Doutora em Medicina

pela Universidade de Freiburg, Alemanha. Membro do Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia. Membro do Comitê Técnico-assessor em Imunização (CTAI) do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde. Médica Infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Presidente da CCIH do Hospital e Maternidade Santa Joana e da Maternidade Pro Matre Paulista.

Sandro Luiz de Andrade Matas

Médico, Mestre e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor-afiliado da disciplina de Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da Unifesp. Chefe do setor de Moléstias Infecciosas da disciplina de Neurologia Clínica da Unifesp

Sender J. Miszputen

Professor-associado da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Residência Médica em Clínica Médica e Gastreenterologia e Doutor em Gastreenterologia pela EPM/Unifesp. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastreenterologia e do Grupo de Estudos das Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil. Membro Honorário Nacional da Academia Nacional de Medicina.

Sergio Barsanti Wey

Médico com Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestrado, Doutorado e Livre-docência pela EPM/Unifesp. Professor Livre-docente da Unifesp.

Sergio Cimerman

Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Médico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), gestão 2017–2018.

Shirley Shizue Nagata Pignatari

Médica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialização em Fellowship em Otorrinolaringologia pela University of Iowa, EUA. Mestrado e Doutorado em Medicina (Otorrinolaringologia), Pós-doutorado e Residência Médica pela Unifesp. Professora-adjunta da Unifesp.

Silvia Maria Di Santi

Bióloga pelo Instituto de Biologia Médica da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* Botucatu. Especialização em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp (FMB/Unesp). Mestre em Parasitologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP). Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).

Silvio Alencar Marques

Médico com Residência Médica em Dermatologia pela Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (FCMBB). Mestre em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Livre-docente em Dermatologia e Professor Titular de Dermatologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/Unesp) e Membro Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

Simone Tenore

Médica pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes) com Residência Médica em Clínica Médica e em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre em Ciências da Saúde pela Unifesp. Doutoranda pela

Universidade de São Paulo (USP). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

Sylvia Cardoso Leão

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) com Residência Médica em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Gastreenterologia Clínica pela USP. Doutora em Ciências (Microbiologia e Imunologia) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Professora Titular do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da EPM/Unifesp.

Thaís Guimarães

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Residência Médica em Infectologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO) de São Paulo. Mestre e Doutora em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Infectologia pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HSPE-FMO e do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Thiago Zinsly Sampaio Camargo

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) com Residência Médica em Infectologia pelo Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER). Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutorando no Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Professor convidado da disciplina de Microbiologia da FCMSCSP. Médico do Grupo de Suporte em Infecção do CTI-A do Hospital Israelita Albert Einstein.

Thor Oliveira Dantas

Médico pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Infectologista com área de atuação em Hepatologia. Mestre e Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade de Brasília (UnB). Professor da Universidade Federal do Acre (UFAC). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT).

Vinicius Ponzio

Médico Infectologista do Grupo de Micologia Clínica e Infecção em Transplante da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestre em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Dedicatória

Para Ronaldo Salomão

Este livro é dedicado a todos os pacientes que padecem de doenças infecciosas e aos médicos e profissionais de saúde que os assistem, amparando-os na dor de uma doença muitas vezes evitável e que ainda traz a carga da desigualdade e do estigma.

Aos mestres que nos antecederam e mostraram o caminho de ensino, assistência e pesquisa que hoje trilhamos.

À minha família, de onde tudo vem e para onde tudo volta.

Agradecimentos

Aos coautores, fundamentais no delineamento, no planejamento e na realização do livro.

Aos colaboradores de cada capítulo, essência do livro, por sua disponibilidade em colaborar e transmitir seu conhecimento às novas gerações de profissionais com competência e generosidade.

Ao sr. Ramilson Almeida, incentivador incansável.

A toda equipe da Editora Guanabara Koogan: ao sr. Aluísio Affonso, pela confiança e o apoio, e a todos os que participaram nas diferentes fases de elaboração do livro, entre eles, Renata Giacon, Ana Paula Oliveira Aquino e Thiago Gregolin, pelo profissionalismo e comprometimento envolvidos na realização desta obra.

Prefácio

As doenças ou moléstias infecciosas constituem um dos mais fascinantes campos da Medicina. Resultado da interação de seres vivos, o patógeno e o hospedeiro, tais doenças têm fisiopatologia complexa, na qual mecanismos de virulência e evasão dos microrganismos se contrapõem ao excepcionalmente desenvolvido sistema de defesa do hospedeiro. Curiosamente, nosso convívio com microrganismos é fundamental para a vida e a saúde, como ilustram informações recentes de que somos 10 vezes mais microrganismos do que células: somos um microbioma.

Desde tempos remotos, as doenças infecciosas, endêmica e epidemicamente, fizeram parte da nossa história, muitas vezes sendo os eventos centrais dela. Hanseníase (lepra nos tempos históricos), cólera, peste e, mais recentemente, a gripe espanhola deixaram suas marcas. Em muitos casos, essas doenças são demarcadas geograficamente, como é o caso da malária; em outros, socialmente, como a tuberculose. Esses exemplos de doenças milenares ainda respondem por um número de mortes inaceitavelmente alto no mundo. Novas epidemias, como a da AIDS, revelam o preparo e o despreparo da nossa sociedade para lidar com o novo: nunca se viu tamanho acúmulo de conhecimento científico em tão pouco tempo; por outro lado, as mesmas reações de isolamento e preconceito afloraram imediatamente. Novos patógenos emergem a todo o momento, e o impacto de cada nova doença passa a ser respondido em tempo real. Outros patógenos, outrora causadores de grandes epidemias, rondam nossas lacunas de desenvolvimento científico e social, apresentando recrudescências; doenças emergentes e reemergentes estão sempre no horizonte.

Dois aspectos da vida moderna, entre muitos outros, mudaram o campo das

doenças infecciosas: a mobilidade e as novas técnicas para tratamento de doenças graves. A mobilidade coloca sociedades separadas geograficamente, em áreas distantes do planeta, a um voo de distância, permitindo a rápida propagação de doenças e expondo cidadãos de determinadas regiões a patógenos tipicamente causadores de doenças em outras localidades. As modernas técnicas de tratamento médico, como transplantes de órgãos sólidos e medula óssea, bem como a maior sobrevivência de pacientes com doenças autoimunes e degenerativas expõem os pacientes a infecções por microrganismos pouco patogênicos, mas que, nesses casos, causam infecções devastadoras.

Neste livro, buscamos trazer esse universo da Infectologia para o leitor. Pode um livro almejar ser lido tanto por estudantes quanto por professores, por médicos generalistas e especialistas, por outros profissionais de saúde, fundamentais na assistência multiprofissional ao paciente, e pesquisadores básicos, que tantos avanços de conhecimentos nos oferecem? Nosso objetivo é que esta obra seja útil a todos eles. Para isso, foram convidados autores-colaboradores com vivência clínica, além de experiência de ensino e pesquisa, para escreverem os capítulos, os quais apresentam de modo claro e direto, mas com a densidade necessária, as informações para as diferentes expectativas de leitura. Os coeditores foram fundamentais nesse processo.

Para o constante aprimoramento do livro, é fundamental recebermos críticas e sugestões dos leitores. Contamos com sua colaboração para isso.

Desejamos a todos uma boa leitura e que os conhecimentos adquiridos sejam importantes para sua atividade prática, beneficiando, em última instância, o paciente.

Reinaldo Salomão

Material Suplementar

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Ilustrações da obra em formato de apresentação (restrito a docentes cadastrados).

O acesso ao material suplementar é gratuito. Basta que o docente se cadastre em nosso *site* (www.grupogen.com.br), faça seu *login* e clique em GEN-IO, no *menu* superior do lado direito.

É rápido e fácil. Caso haja alguma mudança no sistema ou dificuldade de acesso, entre em contato conosco (gendigital@grupogen.com.br).



GEN-IO (GEN | Informação Online) é o repositório de materiais suplementares e de serviços relacionados com livros publicados pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, Atlas, LTC, E.P.U. e Forense Universitária. Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.

Sumário

Parte 1 Bases de Infectologia

1 Mecanismos Imunológicos na Relação Parasito-Hospedeiro e Evasão da Resposta Imune

Ieda Maria Longo Maugéri ■ Daniela Santoro Rosa

2 Diagnóstico Laboratorial em Infectologia

Celso Francisco Hernandez Granato

Parte 2 Agentes Etiológicos e Doenças Infecciosas

Seção 2.1 Infecções Causadas por Vírus

3 Aspectos Gerais

Celso Francisco Hernandez Granato

Seção 2.2 Infecções Causadas por Bactérias

4 Aspectos Gerais

Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Ana Cristina Gales

5 Cocos Gram-Positivos

Paulo José Martins Bispo ■ Antonio Carlos Campos Pignatari

6 Bacilos Gram-Positivos

Rodrigo Cayô da Silva ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Ana Cristina Gales

7 Cocos e Bacilos Gram-Negativos

Cecilia Helena Vieira Franco de Godoi Carvalhaes ■ Rodrigo Cayô da Silva ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Ana Cristina Gales

8 Anaeróbios

Antonia M. O. Machado ■ André Mario Doi ■ Agda do Carmo P. Vinagre Braga

9 Outras Bactérias de Relevância Clínica

André Mario Doi ■ Raquel Girardello ■ Katia Akemi Kiyota ■ Antonio Carlos Campos Pignatari

10 Micobactérias

Sylvia Cardoso Leão

Seção 2.3 Infecções Causadas por Fungos

11 Aspectos Gerais

Flavio de Queiroz Telles Filho ■ Arnaldo Lopes Colombo

12 Criptococose

Maria Luiza Moretti

13 Histoplasnose

Roberto Martinez

14 Aspergilose

Thaís Guimarães ■ Arnaldo Lopes Colombo

15 Paracoccidioidomicose

Rinaldo Poncio Mendes ■ Ricardo de Souza Cavalcante ■ James Venturini

16 Zigomicose

Robert Rosas

17 Feo-hifomicose

Flavio de Queiroz Telles Filho ■ Daniel Wagner de Castro Lima Santos

18 Candidemia e Candidíase Invasiva

Thaís Guimarães ■ Arnaldo Lopes Colombo

Seção 2.4 Infecções e Doenças Causadas por Parasitos

19 Aspectos Gerais

Marcelo Simão Ferreira

20 Doença de Chagas

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

21 Malária

Aluisio Cotrim Segurado ■ Silvia Maria Di Santi

22 Leishmanioses

Marcelo Simão Ferreira

23 Toxoplasmose

Aércio Sebastião Borges ■ José Roberto Mineo

24 Protozooses Intestinais

Sergio Cimerman ■ Alexandre Leite de Souza ■ Angel Arturo Escobedo Carbonell

25 Esquistossomose

Ronaldo Cesar Borges Gryscek ■ Maria Cristina Carvalho do Espírito Santo

26 Hidatidose Unilocular e Policística

Marcelo Simão Ferreira

27 Síndrome de *Larva Migrans* Cutânea e Visceral

Pedro Paulo Chieffi

28 Helmintíases Intestinais

Marcelo Simão Ferreira ■ Julia Maria Costa-Cruz

29 Neurocisticercose

Hélio Rodrigues Gomes ■ Julia Maria Costa-Cruz

- 30** Ectoparasitoses
Silvio Alencar Marques

Parte 3 Infecções Classificadas por Sistemas

Seção 3.1 Sistema Nervoso Central

- 31** Meningites Agudas
Sandro Luiz de Andrade Matas
- 32** Meningites Crônicas
Sandro Luiz de Andrade Matas ■ Flávia Cristina de Lima Pinto
■ Camila C. H. Aquino
- 33** Abscessos e Empiomas do Sistema Nervoso Central
Sandro Luiz de Andrade Matas ■ Reinaldo Teixeira Ribeiro
- 34** Encefalites
Sandro Luiz de Andrade Matas ■ Reinaldo Teixeira Ribeiro

Seção 3.2 Sistema Respiratório

- 35** Infecções das Vias Respiratórias Superiores
Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Shirley Shizue Nagata Pignatari
- 36** Infecções das Vias Respiratórias Inferiores
Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

Seção 3.3 Sistema Gastrointestinal

- 37** Diarreias Infeciosas
Sender J. Miszputen
- 38** Vírus da Hepatite A e E
Celso Francisco Hernandes Granato
- 39** Vírus da Hepatite B
Paulo Roberto Abrão Ferreira
- 40** Vírus da Hepatite C

Maria Lucia Gomes Ferraz ■ Antonio Eduardo Benedito Silva

41 Vírus da Hepatite D

Thor Oliveira Dantas

Seção 3.4 Sistema Musculoesquelético

42 Infecções Osteoarticulares

Adriana Macêdo Dell'Aquila

43 Infecções de Partes Moles

Luci Corrêa ■ Carolina Devite Bittante ■ Antonio Carlos Campos Pignatari

Seção 3.5 Sistema Urinário

44 Infecções do Sistema Urinário

Fernando Gatti de Menezes ■ Luci Corrêa ■ Sergio Barsanti Wey

Seção 3.6 Sistema Cardiovascular

45 Endocardite Infecçiosa

Luis Fernando Aranha Camargo ■ Claudio Cirenza

Parte 4 Síndromes Clínicas

46 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Vírus e Mecanismos da Doença

Ricardo Sobhie Diaz

Tratamento Antirretroviral

Simone Tenore ■ Ricardo Sobhie Diaz

Resistência aos Antirretrovirais

Ricardo Sobhie Diaz ■ Simone Tenore

Imunizações em Pacientes Portadores do HIV ou com AIDS

Rosana Richtmann

Infecções Oportunistas em Pacientes Infectados pelo HIV

Gisele Cristina Gosuen ■ David Salomão Lewi ■ Gilberto Turcato Junior

Comorbidades Relacionadas à Infecção pelo HIV

Erika Ferrari Rafael da Silva ■ Gisele Cristina Gosuen

AIDS e Neoplasias

Lauro F. S. Pinto Neto ■ Maria da Conceição Milanez

HIV e Gestação

Adauto Castelo Filho ■ Henrique Pott Junior ■ Jorge Figueiredo Senise

AIDS em Crianças e Adolescentes

Daisy Maria Machado ■ Regina Célia de Menezes Succi

47 Síndrome Exantemática

Maria Isabel de Moraes Pinto

48 Síndrome da Mononucleose Infecciosa | Aspectos Clínicos e Diagnóstico Laboratorial

Celso Francisco Hernandez Granato ■ Ana Maria Passos-Castilho

49 Citomegalovírus

Celso Francisco Hernandez Granato ■ Ana Maria Passos-Castilho

50 Febre de Origem Indeterminada

Thiago Zinsly Sampaio Camargo ■ Sergio Barsanti Wey

51 Sepsis

Eliézer Silva ■ Otelo Rigato Jr. ■ Reinaldo Salomão

52 Leptospirose

Daniel Abensur Athanazio ■ Guilherme de Sousa Ribeiro

53 Tuberculose | Aspectos Atuais do Tratamento

Henrique Pott Junior ■ Jorge Figueiredo Senise ■ Adauto Castelo Filho

54 Gripes e Resfriados

Nancy Bellei

55 Principais Doenças Causadas por Arbovírus

Dengue

Benedito Antonio Lopes da Fonseca ■ Emiliana Pereira Abrão

Febre Amarela e Outras Febres Hemorrágicas da América do Sul

Marcelo N. Burattini

Febre Chikungunya

Celso Francisco Hernandes Granato

Zika Vírus e Manifestações Clínicas Correlatas

Marcelo N. Burattini

Parte 5 Infecção no Paciente Imunocomprometido

56 Transplante de Órgãos Sólidos

Luis Fernando Aranha Camargo ■ Vinicius Ponzio

57 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Maria Daniela Bergamasco ■ Paola Cappellano ■ José Salvador Rodrigues de Oliveira

58 Neutropenia Febril

Carlos Alberto Pires Pereira ■ Diogo Boldim Ferreira ■ Paola Cappellano

59 Imunodeficiência Primária

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Parte 6 Infecções Sexualmente Transmissíveis

60 Infecções Sexualmente Transmissíveis

Mauricio Mendonça do Nascimento ■ Jade Cury-Martins

Parte 7 Medicina do Viajante

61 Infecções do Viajante

Gustavo Henrique Johanson

Parte 8 Terapia Antimicrobiana

62 Terapia Antifúngica

Arnaldo Lopes Colombo ■ Flavio de Queiroz Telles Filho

63 Antimicrobianos

Ana Cristina Gales ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Guilherme Henrique Campos Furtado ■ Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

64 Terapia Antiviral

Nancy Bellei

65 Mecanismos de Resistência e suas Implicações na Terapia Antimicrobiana

Ana Cristina Gales ■ Maura Salaroli de Oliveira ■ Anna Sara Levin

Parte 9 Infecção Hospitalar

66 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros ■ Sergio Barsanti Wey ■ Guilherme Henrique Campos Furtado ■ Juliana Oliveira da Silva

Infectologia

Bases Clínicas e Tratamento

PARTE

1

Bases de Infectología



1

Mecanismos Imunológicos na Relação Parasito-Hospedeiro e Evasão da Resposta Imune

Ieda Maria Longo Maugéri ▪ Daniela Santoro Rosa

■ Introdução

Um dos aspectos mais estudados e que tem suscitado importantes avanços na saúde da população mundial são os mecanismos relacionados com a interação parasito-hospedeiro, tornando possível o desenvolvimento de novas vacinas ou medicamentos.

Há muitas descrições sobre os patógenos que acometem os seres humanos e suas diferentes maneiras de provocar infecções e doenças, muitas vezes coexistem por longos períodos no hospedeiro, tornando-se latentes ou crônicos. Por outro lado, o hospedeiro sempre responde no sentido de eliminar o patógeno ou regular sua infectividade, evitando maior dano aos tecidos ou órgãos. Esta resposta, que confere resistência e proteção ao hospedeiro, é uma das mais fascinantes propriedades do sistema imune e depende da indução de mecanismos inespecíficos e específicos de defesa, que compreendem, respectivamente, a resposta imune inata e a adaptativa.

O conhecimento a respeito destes mecanismos e suas interações celulares e moleculares tem sido, em grande parte, demonstrado em experimentos com animais cujas linhagens podem ser naturalmente suscetíveis ou resistentes a determinados patógenos. Além disso, com todos os avanços das técnicas de biologia molecular, é possível estabelecer linhagens resistentes e suscetíveis a determinados patógenos, por manipulação gênica, como transfecção (animais

transgênicos), deleção ou silenciamento dos genes (animais *knockout*).

Os patógenos que acometem o ser humano podem ser classificados em 5 tipos:

- Bactérias extracelulares
- Bactérias intracelulares
- Vírus
- Fungos
- Protozoários e parasitos pluricelulares.

Apesar das diferenças entre os tipos de patógenos, o que determina o estabelecimento de uma infecção e que mecanismos do hospedeiro serão efetores para erradicá-la depende de uma série de fatores tais como: número de partículas infectantes, via de entrada, colonização dos tecidos, disseminação e escape dos mecanismos imunes pelo patógeno. Tais características determinam o seu grau de patogenicidade. Assim, os microrganismos podem se multiplicar em diferentes locais de nosso organismo como nos espaços extracelulares, nos fluidos corpóreos ou dentro de células e, portanto, podem provocar doença por mecanismos distintos (Tabela 1.1).

A lesão tecidual pode ocorrer por efeito direto do patógeno tal como: a liberação de exotoxinas, sendo exemplos as toxinas tetânica, diftérica, botulínica entre outras, por endotoxinas como o lipopolissacarídeo (LPS) presente na superfície da maioria das bactérias Gram-negativas, que atua como potente indutor da síntese de citocinas pelas células do hospedeiro, que, se não forem controladas, pode levar ao choque endotóxico, ou pelo efeito citopático direto induzido pela maioria das infecções virais.

Os mecanismos de lesão tecidual que também podem ser provocados indiretamente pela resposta imune do hospedeiro ao patógeno são: (a) resposta inflamatória induzida no local da multiplicação do patógeno, que pode afetar tecidos normais adjacentes, como nas infecções por bactérias piogênicas; (b) formação de imunocomplexos (interação antígeno-anticorpo), que podem se depositar no endotélio vascular, ou no glomérulo renal como, por exemplo, as

glomerulonefrites pós-estreptocócicas; (c) anticorpos com reatividade cruzada devido à homologia entre estruturas do microrganismo e do hospedeiro, como exemplo a miocardite pós-estreptocócica; (d) por destruição celular mediada por linfócitos T citotóxicos ou células *natural killer* (NK) como ocorre na maioria das viroses, por exemplo, na hepatite viral comprometendo a função hepática por destruição de hepatócitos.

Os patógenos que acometem o ser humano precisam ultrapassar diversas barreiras para estabelecer a infecção.

■ Importância dos epitélios e das secreções seromucosas

A principal porta de entrada da maioria dos microrganismos é representada pelas superfícies epiteliais. Portanto, a pele e os epitélios de revestimento dos tratos respiratório, digestório e geniturinário são importantes barreiras mecânicas, assim como o movimento das pálpebras na proteção do globo ocular e o epitélio ciliar que reveste as vias respiratórias superiores, impedindo que a massa de partículas inaladas, geralmente com inúmeros microrganismos, alcance os alvéolos pulmonares. A função protetora da pele fica claramente demonstrada com a ocorrência de proliferação bacteriana em ferimentos não cuidados devidamente, ou mesmo a alta incidência de morte por infecções em indivíduos que sofreram queimaduras graves.

Tabela 1.1 Mecanismos imunológicos envolvidos na relação parasito-hospedeiro e evasão da resposta imune.

Patógeno	Exemplo	Mecanismo efetor		Mecanismo de evasão
		Imunidade inata	Imunidade adaptativa	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		Anticorpos neutralizantes	Inibição da ativação do
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		IgM e IgG	

<p>Bactérias extracelulares</p>	<p><i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Pneumococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p>	<p>Fagocitose Ativação do complemento</p>	<p>ativadoras do complemento Fagocitose mediada por Fc de imunoglobulina</p>	<p>complemento Variação antigênica Resistência à fagocitose</p>
<p>Fungos</p>	<p><i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i></p>	<p>Ativação do complemento Fagocitose</p>	<p>T CD4+ perfil Th1 T CD8+ citotóxico</p>	<p>Inibição da fagocitose pelo tamanho, da atividade do sistema complemento e da produção de óxido nítrico Alteração do tráfego intracelular</p>
<p>Helmintos</p>	<p><i>Schistosoma mansoni</i> <i>Fasciola hepatica</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Ancylostoma duodenale</i></p>	<p>Degranulação de eosinófilos</p>	<p>Anticorpos IgE ADCC</p>	<p>Troca e substituição do tegumento Inibição da atividade do fagócito Produção de proteases capazes de clivar imunoglobulinas</p>
				<p>Inativação das espécies reativas</p>

Bactérias intracelulares	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Lysteria monocytogenes</i>	–	T CD8+ citotóxico	do oxigênio (ROS) Rompimento da membrana do fagossomo/escape para o citoplasma
Vírus	Influenza Vírus da imunodeficiência humana Herpes simples Citomegalovírus Epstein-Barr Poxvírus, Vaccínia	Interferona tipo 1 Atividade de células <i>natural killer</i>	Anticorpos neutralizantes T CD4+ perfil Th1 T CD8+ citotóxico	Varição antigênica Varição antigênica e infecção de células imunocompetentes Inibição do processamento antigênico Bloqueio do transportador (TAP) Remoção das moléculas de classe I Produção de citocinas imunossupressoras (IL-10) Produção de homólogos do receptor de citocinas

Protozoários	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Atividade de	Anticorpo	Varição antigênica
	<i>Plasmodium falciparum</i>	células <i>natural killer</i>	T CD4+ perfil Th1	Produção de citocinas imunossupressoras (IL-10)
	<i>Leishmania amazonensis</i>	Fagocitose	T CD8+ citotóxico	

ADCC: citotoxicidade celular dependente de anticorpos; IgM: imunoglobulina M; IgG: Imunoglobulina G; IL: interleucina.

As secreções seromucosas apresentam diversos fatores solúveis que contribuem para evitar a invasão por um patógeno, como os ácidos graxos e láctico presentes nas secreções sudoríparas e sebáceas deixando o pH do local ácido, o que impede a sobrevivência de um microrganismo por muito tempo.

A enzima lisozima presente abundantemente na saliva, na lágrima e nos grânulos de fagócitos tem potente efeito bactericida e seu mecanismo de ação ocorre por ruptura de peptidoglicanos (PS-PG) presentes, principalmente, na superfície de bactérias Gram-positivas.

O suco gástrico que confere pH ácido no estômago, a pepsina e os peptídeos antibacterianos presentes no intestino, como as criptidinas, são barreiras químicas importantes.

Além disso, a própria flora associada aos epitélios, representada principalmente por bactérias e fungos comensais, age como barreira física eficaz que impede, por competição, a fixação de outro microrganismo no mesmo local ou como barreira química por inibir a multiplicação do patógeno liberando substâncias como ácido láctico, que altera o pH local, ou a colicina liberada por *Escherichia coli* não patogênica que atua como potente inibidor da colonização de patógenos no intestino.

Recentemente, tem sido descrita em estudos experimentais e clínicos, a importância da flora no direcionamento da resposta imune local e sistêmica, incluindo os conceitos de resistência e suscetibilidade.

Uma vez ultrapassadas estas barreiras, os microrganismos podem colonizar

tecidos ou invadir células. Neste momento, vários fatores solúveis e células serão ativados e iniciarão os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adquirida.

Neste capítulo serão abordados os mecanismos imunológicos protetores e efetores desencadeados de acordo com o tipo de patógeno e sua localização e os mecanismos pelos quais o microrganismo evade dessa resposta.

■ Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a bactérias extracelulares

A maioria dessas bactérias se multiplica na superfície dos epitélios, nos espaços intersticiais, nos fluidos corpóreos tais como sangue e linfa e podem induzir doença por produção de toxinas ou pela resposta inflamatória local.

Mecanismos de imunidade inata

Os mecanismos efetores da imunidade natural, responsáveis pela eliminação de bactérias extracelulares e que são desencadeados nas primeiras horas após o estabelecimento de uma infecção, são a ativação das proteínas do sistema complemento e a fagocitose que desenvolve o processo inflamatório.

Ativação do sistema complemento pela via alternativa ou pela via das lectinas

Assim que o microrganismo se fixa nos tecidos, várias proteínas plasmáticas presentes no líquido intersticial começam a ser ativadas como as do sistema complemento. Este sistema é composto por um conjunto de proteínas, muitas com atividade enzimática, que se encontram na forma inativada no líquido intersticial e em circulação.

A via alternativa do complemento é ativada a partir do componente C3 deste sistema, que está em níveis elevados na circulação e sofre hidrólise espontânea, formando o complexo C3bBb, e se liga a peptídeo-glicanos presentes na superfície de bactérias Gram-positivas ou ao LPS em bactérias Gram-negativas. A ligação desses complexos à bactéria faz com que atuem como C3 convertase e

clivem moléculas de C3 em C3b e C3a. As moléculas C3b ficam ligadas à superfície da bactéria formando o complexo C3b2Bb convertase para outra proteína deste sistema, o componente C5. Ao se ligar, C5 é clivado em C5b e C5a. O C5b ligado à superfície do patógeno inicia a ativação de outras proteínas do sistema que constituem a via lítica C5b, C6, C7, C8, C9 chamado complexo de ataque à membrana (MAC). O componente C9, quando se liga à superfície do microrganismo, polimeriza e forma um canal na membrana, promovendo lise osmótica, e conseqüentemente sua eliminação. Tem sido demonstrado que a deficiência em determinados componentes facilita o estabelecimento de algumas infecções, como por exemplo, as por bactérias do gênero *Neisseria* quando animais são deficientes para os componentes C5, C6, C7, C8.

A ativação do complemento, pela via alternativa, tem importância também pela atividade biológica dos seus subprodutos de ativação C3a e C5a que participam na indução do processo inflamatório. Estes subprodutos têm propriedade quimiotática, que atraem leucócitos para o local da infecção, e propriedade de anafilatoxina ligando-se a mastócitos teciduais que liberam aminas vasoativas como histamina, prostaglandinas e leucotrienos induzindo o aumento da expressão de moléculas no endotélio vascular que alteram sua permeabilidade e facilitam a migração de leucócitos para o tecido infectado.

Outra via de ativação do complemento é a via da lectina, proteínas plasmáticas que aumentam seus níveis em decorrência de uma infecção e fazem parte das chamadas proteínas de fase aguda. Estas proteínas ligam-se a resíduos de manose na superfície dos patógenos e tornam-se sítios de ligação do componente C1 do complemento (um complexo molecular) que, ao se ligar, expõem o componente C1q, possibilitando a ligação do substrato C4 a outro componente que cliva em C4b ligado ao patógeno e C4a, que semelhante a C3a e C5a tem atividade de anafilatoxina e se liga em mastócitos. Após a ligação de C4b é formado o local de ligação para o substrato C2 que é clivado em C2b e C2a. Neste momento, na superfície do patógeno existe um complexo molecular C4bC2a que tem atividade de convertase para C3 e semelhante ao descrito para via alternativa a ativação se completa até a ligação de C9 levando à lise do patógeno.

Fagocitose e resposta inflamatória

Macrófagos são os fagócitos mononucleares mais abundantes encontrados nos tecidos e recebem diferentes nomes, como células de Kupffer no fígado, macrófagos alveolares nos pulmões, histiócitos no tecido conjuntivo, células mesangiais no rim, osteoclastos nos ossos e células microgлияis no sistema nervoso central. O processo de diferenciação dessas células se inicia a partir da linhagem mieloide na medula óssea (encontradas no sangue como monócitos) e termina nos tecidos; também são conhecidas como macrófagos residentes.

Apresentam atividade fagocítica e são capazes de exercê-la logo no início de uma infecção, por expressarem receptores de superfície e internalizados, que podem se ligar ao patógeno ou a seus componentes, serem ativados e eliminar o microrganismo pelo mecanismo de fagocitose.

Os macrófagos expressam em sua membrana os receptores semelhantes a Toll, ou TLR que reconhecem padrões moleculares comuns aos patógenos (PAMPs), como lipopeptídeos bacterianos (TLR1 e TLR2 ligados ou TLR2 TLR6), peptidoglicano bacteriano (TLR2), lipopolissacarídeo (TLR4) e flagelina bacteriana (TLR5). Estes receptores podem estar localizados no interior das células (TLR3, 7, 8 e 9) expressos no retículo endoplasmático ou no endossomo e reconhecem ácidos nucleicos como DNA não metilado (CpG) (TLR9), ou RNA fita dupla sintetizado nas infecções virais (TLR3) e RNA fita simples (TLR7 e TLR8).

Outros receptores citoplasmáticos também encontrados nesta célula, que possibilitam sua ativação e destruição do patógeno ou indução da inflamação, são os receptores semelhantes a NOD (NLR). Estes receptores reconhecem estruturas comuns a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas como o dipeptídeo muramil (NOD2). Existe uma subfamília destes receptores que, quando ativada em conjunto com outras proteínas citoplasmáticas, forma o complexo inflamossoma o qual ativa a via da caspase 1 e, diferentemente de outras caspases que levam à morte celular por apoptose, induz a síntese e liberação de interleucina (IL)-1 β e IL-18, citocinas importantes no processo

inflamatório.

Além dos NLR, os receptores RIG, importantes em infecções virais, são encontrados no citoplasma. Eles reconhecem RNA de fita simples ou transcritos de RNA e DNA que induzem a síntese das chamadas interferonas (IFN) do tipo 1. Na superfície dos macrófagos encontramos os receptores do tipo *scavenger* e várias moléculas. Um receptor de grande importância também expresso por estas células e que torna o mecanismo de fagocitose mais eficiente é o receptor CD11b/CD18 que se liga à molécula C3b do complemento que está ancorada na superfície do patógeno quando este sistema é ativado, facilitando o processo fagocítico.

Uma vez fagocitado, o microrganismo fica confinado a uma vesícula chamada fagossomo, que se funde ao lisossomo e começa o seu processo de digestão por enzimas proteolíticas com intensa atividade bactericida como o lisozima e hidrolases lácticas. Neste processo também são formados metabólitos extremamente tóxicos ao microrganismo como derivados do oxigênio: peróxido de hidrogênio (H_2O_2), superóxido (O_2^-) e do nitrogênio: óxido nítrico (NO).

Além deste processo, a simples adesão do microrganismo à superfície da célula pelos diferentes receptores é capaz de deflagrar uma cascata de ativação que culmina com a síntese de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF)- α , IL1 β , IL-6, IL-8, IL-12 que têm efeitos locais e sistêmicos.

A indução do processo inflamatório, tanto pela fagocitose como por ativação do complemento, ocorre por alteração nas células do endotélio vascular, que irriga o tecido infectado, por síntese de moléculas que auxiliam no aumento do diâmetro do vaso e possibilitam o extravasamento de líquidos e células para o tecido.

A síntese de moléculas é induzida pelas citocinas que se ligam a células do endotélio ou por mediadores liberados pelos macrófagos ou subprodutos do complemento e mediadores liberados pelos mastócitos que também se encontram no tecido infectado. A molécula de P-selectina é sintetizada pelas células do endotélio logo após a exposição aos leucotrienos, prostaglandinas e C5a. A selectina-E é sintetizada após algumas horas da interação com o LPS ou

TNF- α , que se ligam, principalmente, a glicoproteínas de neutrófilos e iniciam o processo de adesão celular. O TNF- α e a IL-1 β são responsáveis por ativar a síntese de outras moléculas que completam a transmigração celular e assim tornam possível que leucócitos alcancem o tecido infectado.

Dessa maneira, ocorre a migração dos polimorfonucleares e mononucleares para o local da infecção, permanecendo retidos no tecido pela ação de quimiocinas liberadas por macrófagos como IL-8, MCP-1 (proteína quimiotática para monócitos, linfócitos T e eosinófilos) e RANTES.

Os neutrófilos migram precocemente devido à síntese de selectinas e da IL-8. Estas células exercem função fagocítica semelhante à descrita para macrófagos e também têm os mesmos receptores de superfície. O papel protetor de neutrófilos fica bem demonstrado nas imunodeficiências primárias, como na síndrome de Chédiak-Higashi. Pacientes com esta patologia apresentam, por defeitos genéticos, a função dos neutrófilos comprometida, caracterizada por diminuição na quimiotaxia, fagocitose e ausência de enzimas lisossomais. O quadro clínico configura infecções recorrentes e muitas vezes graves, a maioria por bactérias piogênicas.

Os monócitos chegam ao local da infecção e terminam seu processo de maturação por ação de citocinas locais liberadas por macrófagos ativados, fibroblatos e células endoteliais diferenciando-se em macrófagos e aumentando o número dessas células no tecido.

Outra importante população celular envolvida no processo fagocítico e que também está presente em pequeno número em todos os tecidos e órgãos de nosso organismo, aumentando com o processo inflamatório, são as células dendríticas que também recebem denominações diferentes e se encontram em estágios menos diferenciados quando chegam aos tecidos ou em circulação. Os patógenos que invadem tecidos cutâneos também são capturados por estas células conhecidas por células de Langerhans que têm os mesmo receptores descritos para macrófagos, e após capturarem o microrganismo migram para órgãos linfoides secundários, terminando o seu processo de maturação diferenciando-se em células dendríticas maduras.

As células dendríticas nos tecidos têm alta capacidade fagocítica, porém, quando migram para órgãos linfoides adjacentes e terminam o processo de maturação, perdem esta capacidade e tornam-se células apresentadoras de antígeno, expressando uma série de moléculas de superfície que tornam possível seu contato com os linfócitos T. Estas células são as principais apresentadoras de antígenos bacterianos de natureza proteica para linfócitos T em uma infecção primária, sendo um dos mais importantes componentes de ligação entre a resposta imune inata e adaptativa.

Os mecanismos efetores da resposta imune inata a bactérias extracelulares (fagocitose e ativação do complemento), que desencadeiam o processo inflamatório, conseguem eliminar o patógeno ou, na maioria das vezes, controlar sua proliferação, tornando possível que mecanismos da imunidade adaptativa sejam ativados, processo que ocorre somente entre 72 e 96 h após o estabelecimento de uma infecção.

Devemos ressaltar que todo o processo ocorrido na resposta imune inata age rapidamente iniciando-se na primeira hora do estabelecimento da infecção, porém não confere ao indivíduo imunidade duradoura.

Por outro lado, este mecanismo de controle do processo infeccioso com contenção do patógeno no local da invasão é fundamental, pois se esta invasão for disseminada (sepse), atingir órgãos e tecidos com ativação expressiva de macrófagos, principalmente por LPS de bactérias Gram-negativas com aumento nos níveis de TNF- α , IL-1 β , pode levar o indivíduo a um quadro grave chamado choque endotóxico. Estas citocinas atuam sistemicamente em diferentes locais, como, por exemplo, no fígado, aumentando a síntese de proteínas de fase aguda, proteínas do complemento; no hipotálamo induzindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, alterando os centros reguladores da temperatura e assim junto com a IL-6 são conhecidas como pirogênios naturais ou endógenos. O TNF- α também altera a cascata de coagulação, o que explica a participação desta citocina no choque endotóxico. Animais tratados com LPS em doses elevadas apresentam sinais clínicos semelhantes aos observados no choque endotóxico e morrem por coagulação intravascular disseminada. O tratamento

desses animais com anticorpos para TNF (anti-TNF) previne a síndrome. A participação do TNF também foi demonstrada em animais *knockout* para o gene que codifica essa citocina, por serem resistentes ao choque quando tratados com LPS.

Como citado anteriormente, os mecanismos envolvidos na imunidade inata controlam o processo infeccioso e muitas vezes eliminam o patógeno, porém é a resposta imune adaptativa que irá conferir ao indivíduo a resposta protetora e duradoura.

Mecanismos de imunidade adaptativa

Dentre os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta imune específica a patógenos extracelulares, o mais eficaz é desempenhado pela imunidade humoral, caracterizada pela síntese de imunoglobulinas específicas para os antígenos bacterianos. Ao contrário da resposta imune inata, este tipo de resposta depende do reconhecimento e da expansão de clones celulares antígeno-específicos, que ocorre somente após 3 a 5 dias ao estabelecimento de uma infecção.

Os linfócitos B são as células responsáveis pela imunidade humoral e têm a propriedade de diferenciarem em plasmócitos que liberam as imunoglobulinas específicas ou anticorpos. Estas células sofrem o processo de maturação na medula óssea e migram pela circulação para órgãos linfoides secundários como linfonodos, baço, tecidos linfoides associados a mucosas como placas de Peyer, tonsilas, apêndice cecal, entre outros. Nos linfonodos, os linfócitos B se concentram na região cortical e centros germinativos. No baço, aparecem na região folicular e centro germinativo. Esta especificidade de localização nos órgãos depende da expressão de moléculas de adesão conhecidas como *homing*. Quando os linfócitos B são ativados, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos, deixam de expressar algumas moléculas e são capazes de migrarem para outras regiões do órgão linfoide ou atingem novamente a medula óssea, liberando o anticorpo específico deste local.

O contato do linfócito B com a bactéria vai depender da sua entrada nos

órgãos linfoides secundários, pois em uma infecção primária somente um pequeno número de linfócitos B chega ao local da infecção pelo processo inflamatório e a resposta primária específica só ocorre dentro dos órgãos linfoides secundários.

Os antígenos solúveis liberados pela bactéria (exo ou endotoxinas), ou o próprio patógeno, durante o processo de bacteriemia, atingem os órgãos linfoides via corrente sanguínea ou linfa. Os antígenos bacterianos também podem ser transportados para estes órgãos pelas células dendríticas imaturas que, como mencionado anteriormente, terminam seu processo de maturação nesse local.

A ativação de linfócitos B vai depender da natureza dos antígenos. Para antígenos não proteicos, o linfócito B é capaz de reconhecer, proliferar, transformar-se em plasmócito e liberar anticorpo, como por exemplo, as respostas ao LPS de bactérias Gram-negativas ou peptidoglicanos presentes na superfície de Gram-positivas, lipídios e ácidos nucleicos. O LPS é capaz de promover os dois sinais necessários para a célula entrar em mitose; por outro lado, ácidos nucleicos ou peptidoglicanos precisam da presença de citocinas liberadas por macrófagos, células dendríticas, para o 2º sinal ser deflagrado.

Por outro lado, se o antígeno for de natureza proteica, para entrar em proliferação o linfócito B precisa da interação com linfócitos-T CD4+, os linfócitos T *helper* que promoverão o segundo sinal para o linfócito B entrar em mitose. Nesta resposta são produzidos os clones específicos de células de memória.

Além de auxiliarem a resposta de células B a antígenos proteicos, os linfócitos T CD4+, quando apresentados a antígenos proteicos pelas APCs (células apresentadoras de antígenos), podem ser polarizados em 3 subtipos: (a) Th1 responsável pela síntese principalmente de IFN- γ , citocina responsável por ativar e incrementar diversas funções dos macrófagos e, conseqüentemente, promover inflamação, e ainda responsável pelo *switch* de classe para IgG; (b) Th2 sintetizam principalmente IL-4 que é importante no início da proliferação de linfócitos B e promove *switch* de classe para IgE. A IL-5 ativa eosinófilos e a IL-13 age na reposta de mucosas, induz células epiteliais a produzir muco e também

está envolvida no *switch* de classe para IgE; (c) mais recentemente foi descrito um terceiro subtipo de linfócitos T CD4+ denominado Th17. Este subtipo se caracteriza pela produção de IL-17 e IL-22. Em uma infecção bacteriana por patógenos extracelulares este tipo de resposta aumenta o recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, promovendo a inflamação. Os efeitos destas células têm sido intensamente estudados nos diferentes modelos de resposta imune.

Em uma infecção primária, a primeira imunoglobulina a ser detectada é a IgM, que atinge altos níveis, seguida de níveis moderados de IgG. Em uma segunda ou seguintes exposições ao mesmo antígeno, os níveis elevados e predominantes serão de IgG. A detecção de IgM específica em um indivíduo significa infecção aguda e, muitas vezes, determina o diagnóstico; o achado de IgM em recém-nascido para *Treponema pallidum*, por exemplo, atesta diagnóstico de sífilis neonatal.

Uma característica da resposta imune humoral específica é o aumento de afinidade dos anticorpos com o antígeno de natureza proteica todas as vezes que se repetir o contato do indivíduo com este antígeno.

Quando a resposta imune ocorre nos tecidos linfoides ligados à mucosa, em que muitas bactérias invadem via células, como as células M da mucosa intestinal, os plasmócitos serão distribuídos por via sanguínea para a lâmina própria no intestino, glândulas salivares, sudoríparas, lacrimais, mamárias, e sintetizam principalmente IgA. Esta imunoglobulina é a mais abundante nas secreções, bloqueando a invasão de muitos patógenos.

A interação das imunoglobulinas com os seus antígenos específicos ocorrerá no local da infecção com ligação direta ao microrganismo ou em outros locais com patógenos ou antígenos circulantes.

Destas interações (antígeno-anticorpo), os seguintes mecanismos são desencadeados:

- Neutralização: toxinas bacterianas são neutralizadas pela ligação com o seu anticorpo específico, impedindo sua ligação com a célula-alvo, sendo esse o

princípio dos anticorpos induzidos na vacina contra tétano e difteria. Os anticorpos também neutralizam o efeito patogênico de uma bactéria por inibir seu metabolismo e impedir sua proliferação

- Ativação das proteínas do sistema complemento pela via clássica: imunoglobulinas da classe IgM ou IgG, ao se ligarem no patógeno, modificam a conformação de sua cadeia pesada expondo um local na porção Fc que torna possível a ligação de moléculas C1q do complemento. A partir desta ligação, toda a cascata é ativada, culminando com a formação do complexo de ataque à membrana, conforme descrito anteriormente (via lectina) para resposta imune inata. Assim, além de promover a lise do patógeno também irá potencializar a resposta inflamatória local por todos os subprodutos do complemento citados anteriormente como C3a, C4a e C5a, que têm atividade quimiotática e de anafilatoxina
- Oponização e potencialização da fagocitose: as imunoglobulinas da classe IgG são capazes de se ligar ao patógeno via porção Fab, revestindo-o, processo conhecido como opsonização. Esta ligação do anticorpo ao patógeno expõe a região Fc do anticorpo. Células como neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas, além dos receptores já descritos neste capítulo, apresentam receptor para a porção Fc e, portanto, também aderem ao patógeno por este mecanismo, iniciando o processo de fagocitose.

Assim, as reações descritas anteriormente e representadas na Figura 1.1 são as principais formas de eliminar bactérias extracelulares, conferindo resposta efetora.

■ Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a bactérias intracelulares

Estes microrganismos têm a propriedade de invadir células multiplicando-se ou no citoplasma, como a *Listeria monocytogenes*, ou em vesículas celulares, como o *Mycobacterium tuberculosis* ou *leprae* e *Salmonella* sp.

A característica destes microrganismos é a sobrevivência em fagócitos, principalmente no interior de macrófagos, por impedirem a ativação dos mecanismos para sua eliminação. As micobactérias, por exemplo, impedem a fusão do fagossomo com o lisossomo inibindo sua acidificação, produzindo um ambiente propício para seu crescimento. O *Mycobacterium leprae* inibe os metabólitos do oxigênio que são tóxicos para sua destruição. A *Listeria monocytogenes* produz uma hemolisina responsável por sua sobrevivência no citoplasma e inibe a ligação de seus peptídeos a moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Dessa maneira, estas infecções geralmente são crônicas e podem coexistir com o indivíduo, sem manifestações clínicas por longos períodos.

Mecanismos de imunidade inata

A maioria dos mecanismos de imunidade inata descritos para bactérias extracelulares são ineficazes para as intracelulares facultativas. Pelo contrário, a ativação do complemento por via alternativa por constituintes bacterianos facilita a invasão em fagócitos via receptor para a molécula C3b.

Componentes bacterianos ou citocinas liberadas por macrófagos infectados como a IL-12 induzem a síntese de IFN por células NK. Esta citocina se liga ao macrófago e ativa os mecanismos de destruição do patógeno. Camundongos que não são capazes de induzir resposta específica ou adquirida por ausência de linfócitos T e B – imunodeficiência combinada grave (IDCG/SCID) – controlam a infecção de *Listeria monocytogenes* pela atividade de células NK, porém, quando depletados desta população, tornam-se suscetíveis.

Foi demonstrada no líquido surfactante no pulmão a existência de proteína D que impede a invasão do *Mycobacterium tuberculosis* via receptor de manose presente no macrófago alveolar.

Apesar destes mecanismos ou fatores da imunidade inata, as infecções por bactérias intracelulares tendem a se tornar crônicas, sendo necessária a ativação dos mecanismos da resposta imune adaptativa.

Mecanismos de imunidade adaptativa

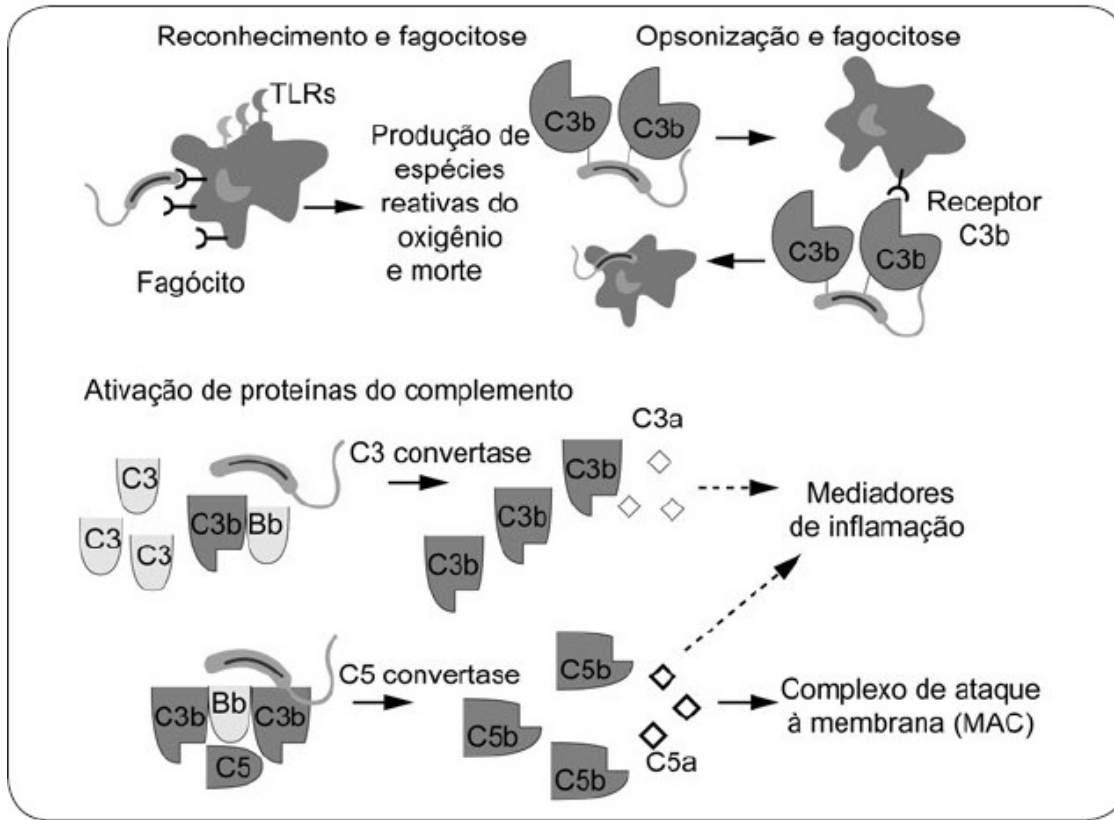
Os mecanismos efetores da resposta imune a bactérias intracelulares facultativas são mediados por linfócitos T. Tanto a resposta de T CD4⁺ como a mediada por linfócitos T CD8⁺ citotóxicos são essenciais na resistência do hospedeiro a estes microrganismos.

Algumas APCs, principalmente células dendríticas, apresentam peptídeos bacterianos ligados a moléculas de MHC-II para linfócitos T CD4⁺. Em geral, tais bactérias induzem a célula apresentadora a liberar IL-12 que polarizará a resposta T CD4⁺ específica em Th1. Estas, por sua vez, liberam e aumentam os níveis de IFN- γ que potencializa as funções microbicidas dos macrófagos que promovem a morte intracelular do patógeno. Além do IFN- γ , as células liberam TNF- α e linfotoxinas que ativarão a inflamação local. Infecções por *Listeria monocytogenes* ou *Mycobacterium tuberculosis* não são controladas em animais *knockout* para IFN- γ ou para o receptor de TNF- α , demonstrando, claramente, a importância destas citocinas na resistência do hospedeiro. A resposta Th1 pode ser detectada em indivíduos nas fases iniciais de tuberculose ou em indivíduos que receberam a vacina BCG. O infiltrado desta reação é predominantemente de células mononucleares e a maioria dos linfócitos presentes são T CD4⁺.

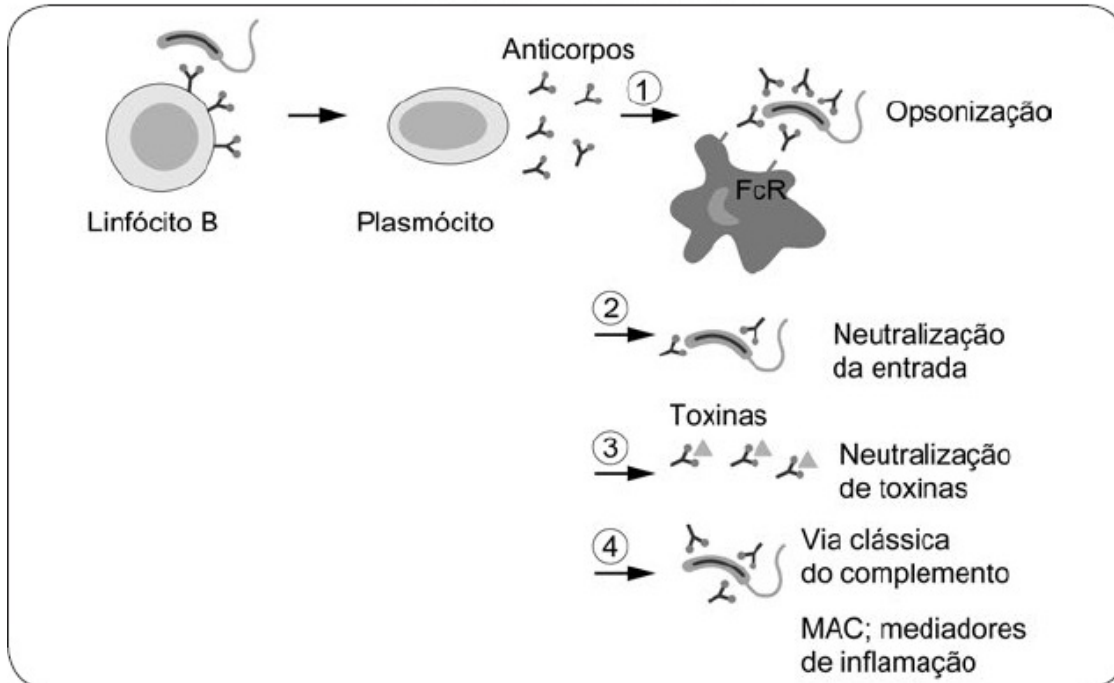
Por outro lado, linfócitos T CD8⁺ (citotóxicos) também são ativados e participam na defesa destes microrganismos. Peptídeos bacterianos escapam do fagolisossoma, como observado em infecção por *M. tuberculosis* ou *M. leprae*, ou por replicação da bactéria livre no citoplasma como na infecção por *L. monocytogenes*. Estes peptídeos são processados e se ligam a moléculas de MHC-I, assim apresentados aos linfócitos T CD8⁺. Estas células são ativadas, tornam-se linfócitos T citotóxicos, migram para o local da infecção e participam da eliminação do patógeno por sintetizar IFN- γ e ativar os mecanismos microbicidas de macrófagos infectados ou por se ligarem aos macrófagos infectados e induzir apoptose, eliminando-os.

As respostas específicas por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ para estas bactérias também geram clones de células de memória, como a observada na reação de hipersensibilidade do tipo tardia ao derivado proteico purificado (PPD).

Resposta imune inata



Resposta imune adaptativa



 Bactéria extracelular

Figura 1.1 Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a bactérias extracelulares (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*).

As infecções por bactérias intracelulares facultativas são geralmente crônicas, ocorrendo estimulação antigênica constante, ativação de macrófagos, expansão de clones de linfócitos T antígeno-específicos com intensa liberação de citocinas inflamatórias como IFN- γ e TNF- α e migração frequente ao local da infecção. Este conjunto de reações promove a formação de granulomas. Histologicamente, os granulomas são caracterizados por formações concêntricas, com a presença de linfócitos T que circundam macrófagos ativados que se fundem e formam células gigantes multinucleadas e se caracterizam, ainda, pela presença de células epitelioides. Esta formação induz lesão tecidual que se caracteriza por necrose como a observada no pulmão na primoinfecção por *M. tuberculosis* (necrose caseosa). A principal função do granuloma, do ponto de vista do hospedeiro, é reter as poucas bactérias viáveis encontradas no seu interior, impedindo sua disseminação. Por outro lado, o patógeno fica protegido do ataque da resposta imune estabelecendo-se uma relação de equilíbrio entre parasito e hospedeiro. Os patógenos podem ser mantidos dessa maneira por longos períodos e qualquer falha na resistência do hospedeiro pode reativar a infecção. Está demonstrado que a formação de granulomas depende de IFN- γ e TNF- α , pois camundongos *knockout* para citocina ou receptor da citocina, respectivamente, não formam granulomas e a infecção por *M. tuberculosis* é disseminada.

Outra forma de resposta como a de anticorpos é ineficaz na proteção a estes patógenos como demonstrado nas infecções por *Mycobacterium leprae*. Existem duas apresentações da doença, sendo uma menos grave, a tuberculoide, em que os indivíduos têm resposta específica de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ (citotóxicos), e a forma mais grave, a lepromatosa, em que o indivíduo apresenta altos títulos de anticorpos para antígenos do patógeno. Tal fato também é observado na tuberculose nos estágios mais avançados da doença, nos quais o indivíduo se torna anérgico ao PPD e a outros antígenos e apresenta títulos elevados de anticorpos para antígenos bacterianos.

Em resumo, o mecanismo efetor que controla eliminando ou impedindo a disseminação de bactérias intracelulares facultativas é mediado por linfócitos Th1 ou T citotóxicos.

A Figura 1.2 demonstra as principais formas de eliminarmos bactérias intracelulares conferindo resposta efetora.

■ Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a vírus

Os vírus são microrganismos essencialmente intracelulares que necessitam da célula do hospedeiro para se replicar. A maioria desses microrganismos resiste por curto período de tempo fora da célula do hospedeiro.

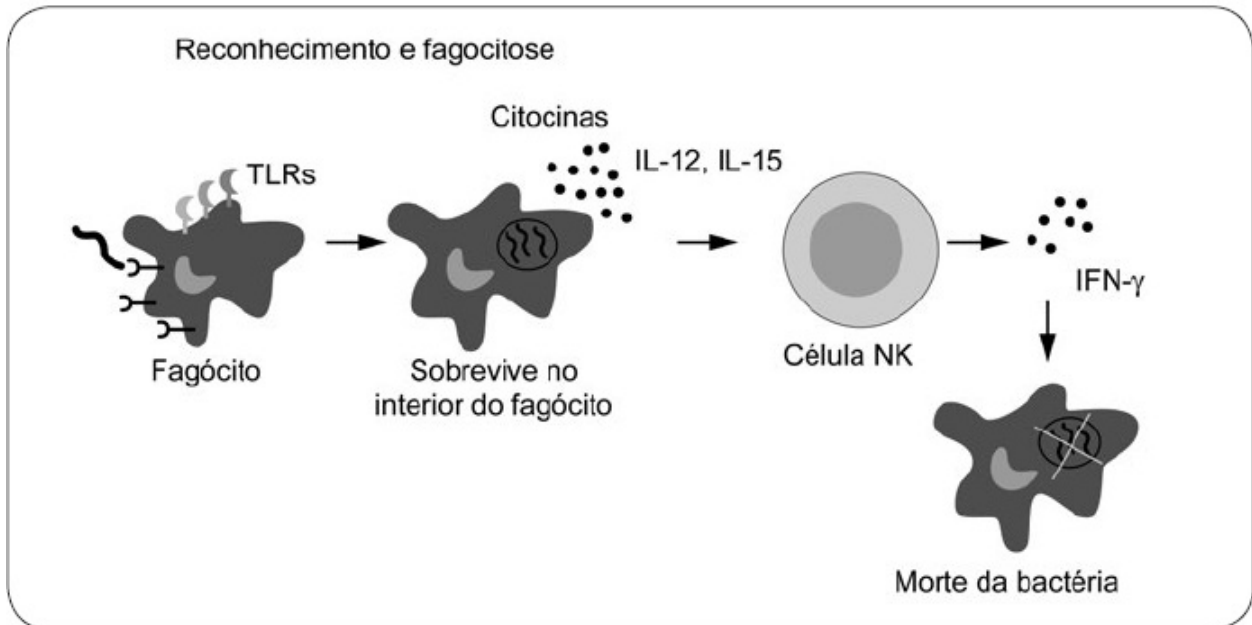
As infecções virais geralmente são adquiridas via mucosas como as causadas por vírus da influenza, parainfluenza, pólio, sarampo, caxumba, rubéola, entre outras, ou podem ser adquiridas por vetores tais como a picada de inseto que transmite a dengue, a febre Chikungunya ou a febre amarela. Outros vírus podem ser transmitidos via secreções e líquidos corpóreos, tais como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as hepatites B e C.

Os vírus se ligam a receptores celulares específicos para invadirem as células. Podemos citar como exemplos as moléculas CD4 e CCR5 para o HIV ou a molécula CD21 em linfócitos B para o vírus Epstein-Barr (mononucleose e linfoma de Burkitt). Ao se replicar, estes microrganismos podem lisar as células do hospedeiro chamados de vírus citopáticos, outros podem permanecer por longos períodos no interior das células como o HIV em macrófagos, ou ainda por inserção do seu ácido nucleico no genoma do hospedeiro e permanecer em estado de latência como o vírus que causa herpes.

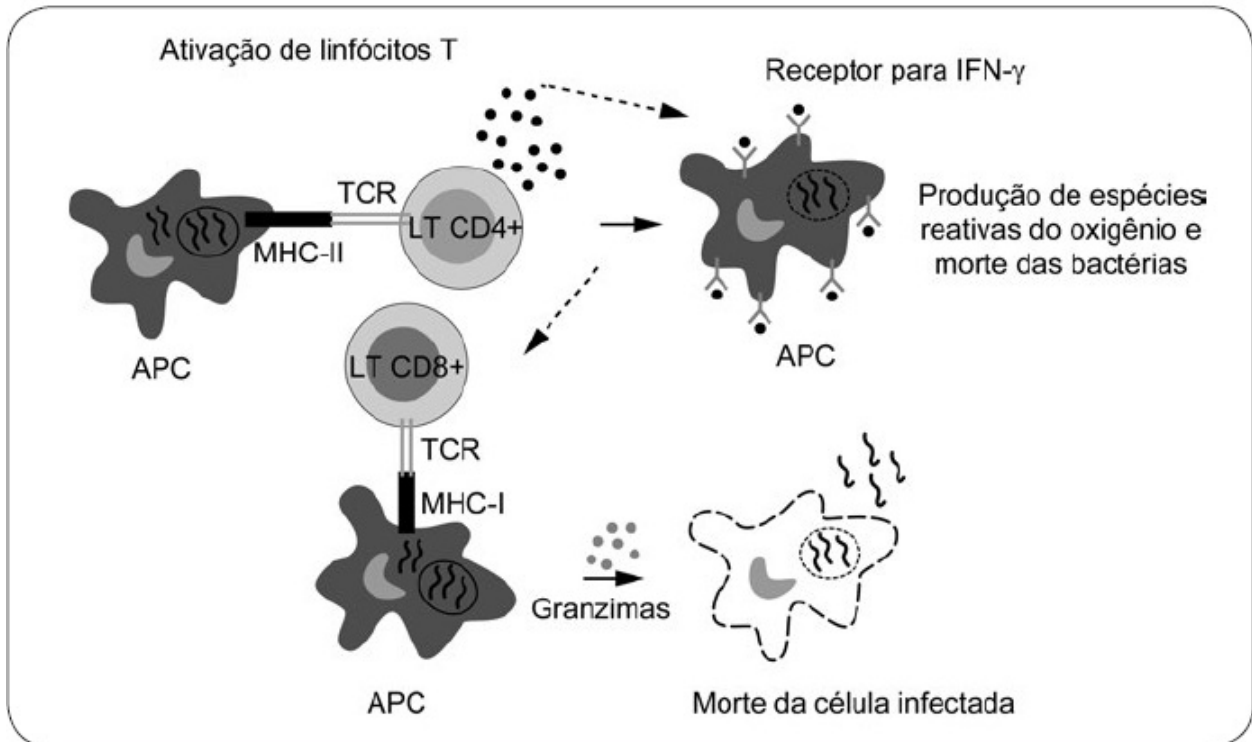
Mecanismos de imunidade inata

Ao penetrar nas células, os vírus as induzem a sintetizarem interferona do tipo 1 (IFN- α e IFN- β). Esta síntese é induzida por RNA de dupla fita que se forma na replicação viral.

Resposta imune inata



Resposta imune adaptativa



 Bactéria intracelular

Figura 1.2 Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a bactérias intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*)

As interferonas de tipo 1 são inibidores diretos da replicação viral e por ação parácrina impedem a infecção de células adjacentes. Estas citocinas também induzem o aumento da expressão de moléculas do MHC-I necessárias para apresentação de peptídeos virais aos linfócitos T citotóxicos.

Outro mecanismo importante da imunidade inata é desencadeado por células NK que têm função citotóxica reconhecendo as células infectadas independente de especificidade antigênica, em geral pela baixa expressão de MHC induzida pelo patógeno. Estes mecanismos, se não eliminam totalmente, são eficientes em controlar a infecção.

Mecanismos de imunidade adaptativa

Os vírus podem alcançar os linfonodos regionais ou o baço como partículas livres, principalmente os vírus citopáticos, que lisam a célula infectada e circulam por via sanguínea (fenômeno de viremia), ou podem atingir a circulação diretamente quando invadem o hospedeiro via vetores, tais como os transmitidos por picada de inseto. Também podem atingir órgãos linfoides via células fagocíticas como macrófagos e células dendríticas. Entre 24 e 72 h após a entrada do vírus ocorre o aumento destes órgãos, produzindo sinais clínicos importantes como linfadenopatia e esplenomegalia.

Para estas infecções, em que as partículas virais podem ser encontradas livres ou no interior de células, tanto os mecanismos mediados por anticorpos como os mediados por linfócitos T efetores são importantes para eliminar o patógeno.

Os linfócitos B presentes nos órgãos linfoides periféricos reconhecem proteínas da superfície do envelope viral como as neuraminidases e hemaglutininas. A síntese de imunoglobulinas ocorrerá com o auxílio de linfócitos T CD4+. Neste processo, como já citado anteriormente, também são produzidos os clones de memória. A maioria das células B antígeno-específicas permanecem nos linfonodos ou migram para a medula óssea como plasmócitos, sendo poucos encontrados no local da infecção. As imunoglobulinas produzidas no início são da classe IgM, mas após um período podem ser detectadas IgG e IgA específicas.

Os anticorpos, em geral, são neutralizantes e impedem que a partícula viral atinja o seu alvo celular. Além disso, os vírus revestidos por IgG são mais facilmente fagocitados via receptor de Fc e destruídos pelo mecanismo de fagocitose. Alguns vírus apresentam um envelope rico em lipídios estimulando a produção de IgM, que ao se ligarem à partícula viral ativam o complemento lisando-a ou facilitando a fagocitose via receptor para a molécula C3b. O papel protetor dos anticorpos é importante antes da entrada do vírus na célula, porém é eficiente e rege o princípio de várias vacinas em induzir anticorpos neutralizantes.

Como os vírus sofrem várias mutações pelo próprio ciclo de replicação, o papel protetor de anticorpos muitas vezes é específico para o tipo sorológico. Assim, algumas vacinas são constituídas pela mistura de tipos sorológicos como a da influenza, pois mesmo sendo capaz de gerar memória imunológica e com certa reação cruzada, precisa ser constantemente alterada e acrescida do tipo sorológico mutado. Estas vacinas são recomendadas anualmente para crianças até 2 anos, idosos e pessoas da área da saúde, porém mesmos indivíduos hígidos capazes de montarem uma resposta imune protetora ao vírus devem ser vacinados em caso de epidemias ou pandemias. Enquanto os anticorpos são eficazes para eliminar partículas livres, somente os mecanismos mediados por linfócitos T eliminam células infectadas.

Todas as células de nosso organismo, exceto hemácias, expressam moléculas de MHC-I, portanto, uma vez infectadas podem apresentar peptídeos formados no processo de replicação viral. Os linfócitos T efetores citotóxicos peptídeo-específicos, que já foram apresentados a antígenos virais em órgãos linfoides secundários, chegam ao local da infecção, reconhecem via seu receptor de antígeno TCR o complexo MHC-I + peptídeo viral e liberam seus grânulos de perforina e granzimas na célula infectada que será eliminada por apoptose. Vale ressaltar que o dano tecidual muitas vezes é causado por esta resposta, como nas hepatites virais.

Os linfócitos T CD4+ antígeno-específicos liberam citocinas como IFN- γ que induzem um estado antiviral nas células adjacentes não infectadas, ativam

células NK e potencializam as funções microbicidas dos macrófagos.

Os mecanismos de expansão clonal de linfócitos T específicos para antígenos virais proteicos induzem células de memória persistentes e importantes nas reinfecções.

A Figura 1.3 demonstra os principais mecanismos de eliminação de vírus conferindo resposta efetora.

■ Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a fungos

Os fungos são agentes encontrados na natureza, seu *habitat* é o solo, o ar e os hospedeiros naturais, vivendo no ser humano e outros hospedeiros, na maioria das vezes em comensalismo como parte da flora. As infecções fúngicas ocorrem quando a relação parasito-hospedeiro é comprometida, facilitando sua invasão e multiplicação. Estas infecções geralmente são endêmicas ou oportunistas.

Alguns fatores influenciam o estabelecimento da infecção fúngica em um indivíduo: (a) idade, sendo a maior incidência em idosos; (b) distúrbios do metabolismo, por exemplo maior suscetibilidade de infecção por *Candida* em diabéticos; (c) uso de quimioterápicos e imunossupressores; ou (d) doenças que comprometem diretamente as funções efetoras da resposta imune como em imunodeficiências primárias (candidíase mucocutânea) ou adquiridas (síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]), em que os pacientes têm maior prevalência de candidíase oral e esofágica, entre outras.

Os fungos podem penetrar no organismo por inalação de modo natural ou como esporos (paracoccidiodomicoses, histoplasmose e coccidiodomicose) ou via mucosas (dermatofitose e candidíase). A invasão pode ocorrer por ligação direta do patógeno à célula, como a glicoproteína (gp43) de superfície do *Paracoccidioides brasiliensis* que se liga à laminina, ou a cândida que invade ligando-se à fibronectina. Estes agentes podem proliferar nos espaços intra e extracelular e induzir infecção local ou sistêmica.

Mecanismos de imunidade inata

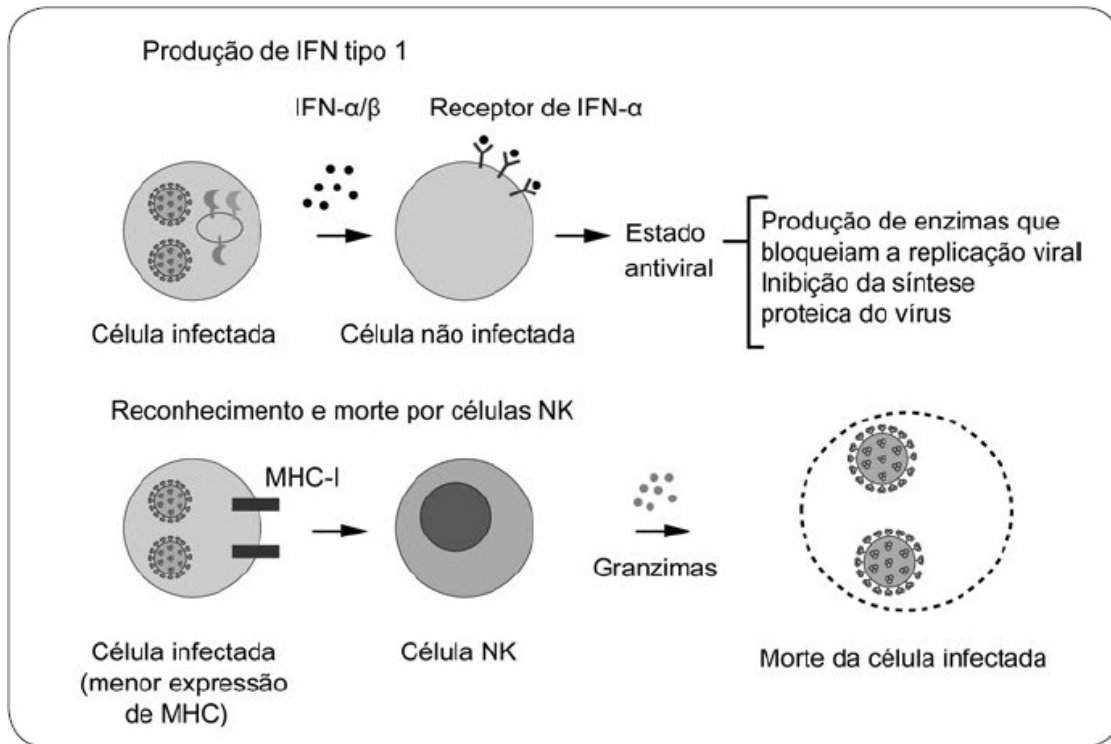
Todas as barreiras naturais dos indivíduos discutidas no início do capítulo são

importantes para bloquear a invasão fúngica.

A fagocitose é um dos mecanismos da imunidade inata mais importantes para conter este tipo de infecção. Em sua superfície, os fungos apresentam diferentes estruturas como lipídios, polissacarídeos e glicoproteínas que podem se ligar aos fagócitos (via TLR, por exemplo) e serem internalizados e destruídos pelo processo de fagocitose. Em animais experimentais, a infecção de *Candida albicans* induzida por inalação produz um infiltrado rico em neutrófilos nos pulmões acompanhado rapidamente da eliminação do patógeno. Em pacientes que apresentam função comprometida de neutrófilos como nas imunodeficiências primárias (p. ex., deficiência de adesão leucocitária [LAD] ou síndrome de Chédiak-Higashi), as infecções fúngicas são recorrentes.

As proteínas do complemento também atuam de modo importante na eliminação do patógeno. Moléculas de manana presentes na superfície dos fungos são substratos importantes para a ligação de C3, ativando o complemento pela via alternativa, podendo levar a lise do patógeno ou facilitando a fagocitose via receptor de C3b. Em estudos experimentais, camundongos deficientes para as moléculas C4 e C5 do complemento são mais suscetíveis e apresentam infecções extremamente graves por *Candida albicans*.

Resposta imune inata



Resposta imune adaptativa

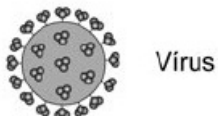
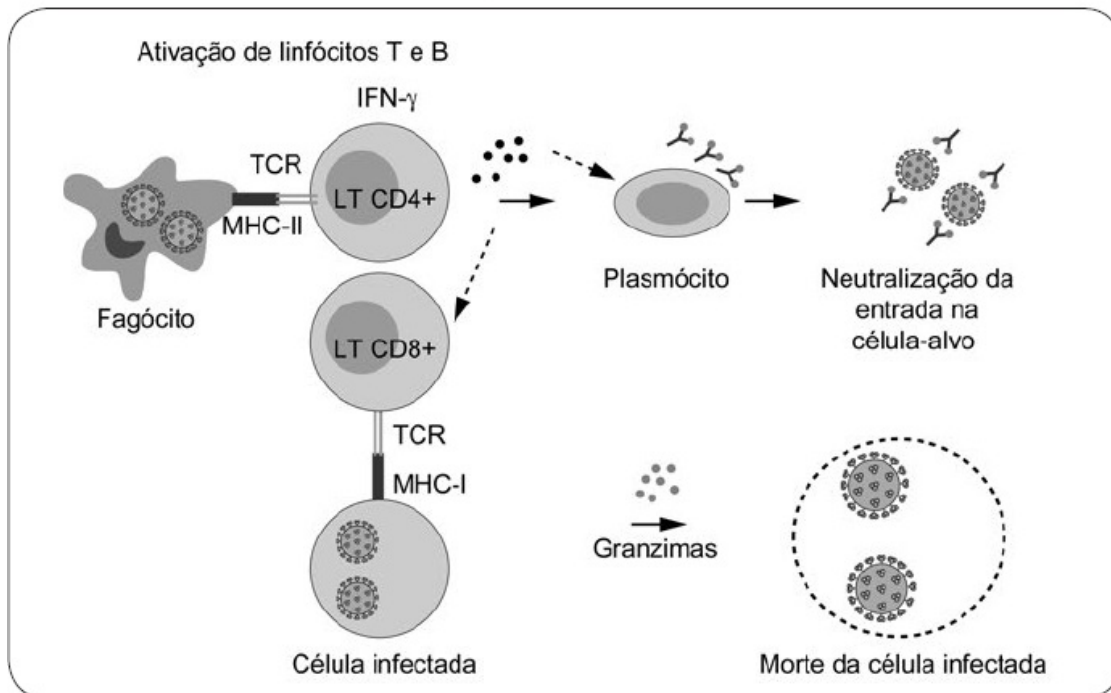


Figura 1.3 Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a vírus (influenza, hepatite, HIV).

Mecanismos de imunidade adaptativa

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado a função das respostas mediadas por linfócitos T CD4⁺ de perfil Th1 na resistência à infecção por fungos. Este tipo de resposta específica a antígenos do fungo induz à síntese e aumenta os níveis de IFN- γ e potencializando funções de macrófagos e eliminando tanto as infecções por fungos extracelulares (*C. albicans*) como os intracelulares (*H. capsulatum*). O predomínio destas respostas em várias infecções fúngicas, por serem crônicas, causa dano tecidual, ocorrendo formação de granulomas, semelhantemente ao observado com micobactérias. Animais suscetíveis a determinadas infecções por fungos não formam granulomas e a infecção é disseminada. Estes animais apresentam resposta de linfócitos T CD4⁺ com perfil Th2, na qual predomina a síntese de IL-4.

A resposta a antígenos fúngicos do tipo Th1 pode ser detectada em indivíduos em testes intradérmicos utilizando extratos antigênicos brutos ou proteínas purificadas do fungo, como candidina, histoplasmina, paracoccidioidina. Os indivíduos apresentam uma reação local de hipersensibilidade tardia (DTH) com infiltrado celular predominantemente de macrófagos e linfócitos. Estas reações avaliam a memória de linfócitos T CD4⁺ e podem ser utilizadas com finalidade diagnóstica nos inquéritos epidemiológicos.

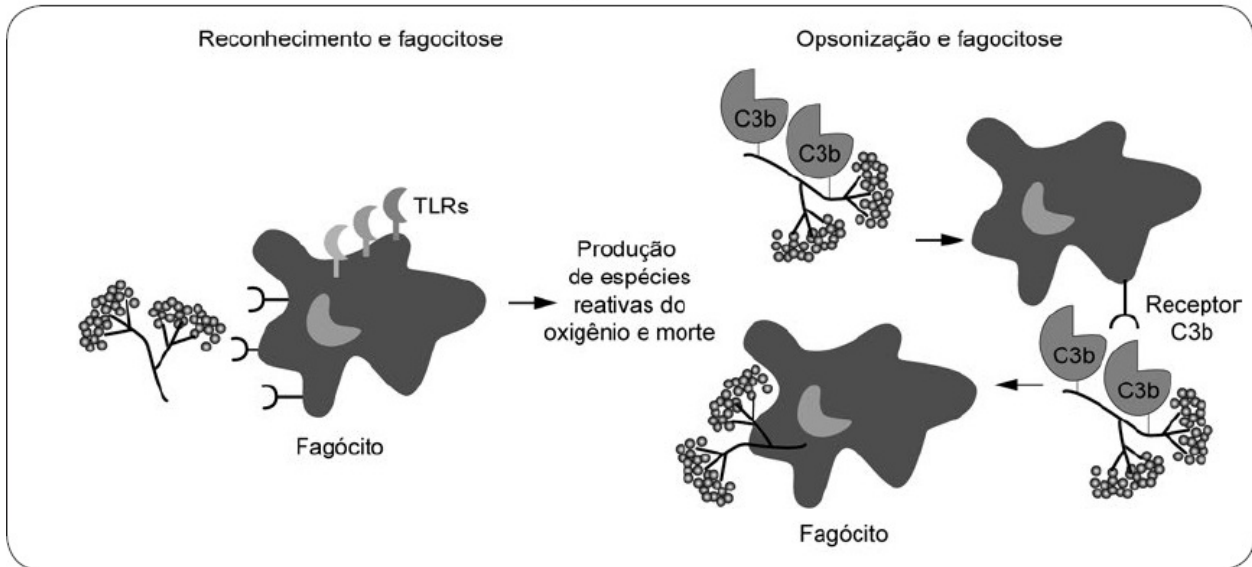
As respostas de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos parecem também participar na resistência às infecções por fungos, uma vez que os fungos fagocitados podem ter peptídeos que escapam do fagolisossoma e são apresentados em moléculas de MHC-I. Estes linfócitos podem eliminar as células infectadas ou liberar IFN- γ que potencializa as funções microbidas dos fagócitos.

Em relação ao papel da imunidade humoral na infecção fúngica, este ainda precisa ser mais bem esclarecido. Na maioria das infecções detectamos anticorpos específicos no paciente, porém sem atividade efetora e cuja função,

muitas vezes, é destinada a uma conclusão de diagnóstico. Nas candidíases temos níveis aumentados de IgA específica, porém a resposta, que é eficaz e protetora na eliminação dos patógenos, é Th1. Por outro lado, a presença de anticorpos específicos para polissacarídeos da cápsula do patógeno, como nas criptococoses, parece fundamental para o controle da infecção, uma vez que a presença da cápsula impede a fagocitose e o mecanismo de eliminação do fungo será por lise mediada por anticorpo e consequente ativação das proteínas do complemento.

A Figura 1.4 demonstra um esquema representativo com as principais respostas imunes efetoras contra fungos.

Resposta imune inata



Resposta imune adaptativa

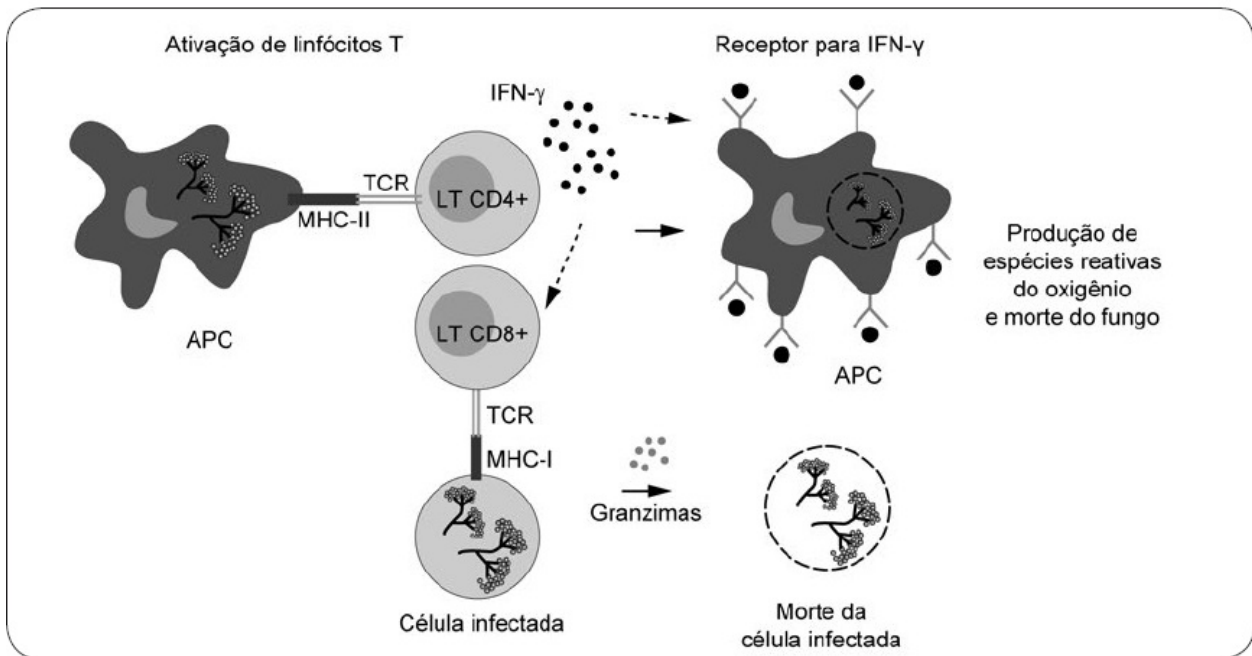


Figura 1.4 Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a fungos (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*).

- Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a

infecções por protozoários e parasitos multicelulares

Parasitos são organismos unicelulares e pluricelulares que compreendem os protozoários, helmintos e ectoparasitos. Muitos desses organismos têm o ser humano como hospedeiro principal e constituem um dos problemas sérios de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

Tanto protozoários como helmintos têm um ciclo de vida complexo com diferentes estágios até chegarem à forma adulta. Reproduzem-se em hospedeiros intermediários ou passam pelo solo ou água e invadem o hospedeiro principal.

O predomínio de algumas parasitoses em determinadas regiões, tornando-as endêmicas, depende das próprias características geográficas que na maioria das vezes favorecem a sobrevivência do hospedeiro intermediário (vetores) como nas regiões tropicais de clima quente e úmido. Dentre os protozoários que acometem o ser humano podemos citar o *Plasmodium* sp., *Trypanosomas* sp., *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Trichomonas*, entre outros. No grupo de helmintos podemos citar os nematodas como *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Wuchereria*, *Onchocerca* e os trematodas do gênero *Schistosoma*.

De acordo com o ciclo de vida, os parasitos podem infectar ser humano por via sanguínea, através da picada de inseto ou pela mucosa, e podem viver livremente nos tecidos ou parasitar diferentes células. Em seus diferentes estágios, um mesmo parasito pode ter tropismo por tipos celulares distintos, como ocorre na malária. Nos estágios iniciais os esporozoítas apresentam tropismo para hepatócitos e, em fases mais tardias, os merozoítas penetram em hemácias. Dessa maneira, em seus diferentes estágios evolutivos o parasito apresenta estruturas antigênicas com alto grau de diversidade, o que tem desafiado muito os pesquisadores na obtenção de vacinas eficazes.

De maneira similar a bactérias intracelulares facultativas e fungos, os parasitos induzem infecções crônicas por: falha dos mecanismos imunes, exposição permanente em regiões endêmicas ou mecanismo de escape do sistema imune do hospedeiro.

Mecanismos de imunidade inata

A resposta imune inata aos parasitos é pouco eficiente, o que é explicado pelo próprio ciclo complexo de vida do parasito. Poucos são os parasitos que são eliminados ou controlados por este tipo de imunidade. Alguns parasitos carregam em sua superfície moléculas do hospedeiro intermediário que são capazes de ativar a via alternativa do complemento, levando à lise do patógeno. Muitos dos parasitos, principalmente protozoários, mesmo resistindo aos mecanismos desencadeados no processo de fagocitose por macrófagos, induzem a célula a secretar citocinas tais como TNF- α , IL-1 β e IL-12 que participam ativamente da resposta inflamatória local.

Nas infecções por helmintos, principalmente nematodas, por serem organismos mais complexos pluricelulares, a ativação do complemento e a fagocitose são ineficazes. Dessa maneira, as infecções por parasitos são facilmente estabelecidas.

Mecanismos de imunidade adaptativa

As diferenças entre estes organismos, bem como os diferentes estágios de seu ciclo evolutivo requerem a participação de vários mecanismos da resposta imune adaptativa.

Para protozoários que parasitam macrófagos a resposta efetora é mediada por linfócitos T CD4⁺ de perfil Th1. A dicotomia entre resposta Th1 e Th2 foi descrita nos anos 1980 no modelo murino de leishmaniose, em que se verificou a relação entre resistência e suscetibilidade com as respostas Th1 e Th2, respectivamente. Em linhagens de camundongos resistentes à infecção por *Leishmania*, a resposta específica detectada é predominantemente Th1 com níveis elevados de IFN- γ , e nas suscetíveis a resposta detectada é Th2 com níveis elevados de IL-4 e IL-10. A importância destas citocinas provocou uma série de pesquisas mostrando o papel antagônico entre elas, ou seja, o domínio de IL-4 e IL-10 regula negativamente a síntese de IFN- γ . Nestes estudos também ficou claro que, além das citocinas, as células apresentadoras de antígenos, principalmente as células dendríticas e os componentes do patógeno, definem a polarização das respostas T CD4⁺. De maneira similar ao que ocorre no modelo

murino, na leishmaniose humana, os indivíduos que desenvolvem a forma cutânea mais branda da doença têm indução ou predomínio de resposta Th1, enquanto na forma mais grave, a visceral (calazar) ou sistêmica, o predomínio é de resposta Th2.

Protozoários que se multiplicam no interior de células não fagocíticas e que têm características líticas semelhantes aos vírus citopáticos são eliminados por mecanismos efetores mediados por linfócitos T CD8+ citotóxicos. Na malária, por exemplo, em estágios iniciais quando os hepatócitos são invadidos, este mecanismo pode ser eficaz, porém, nas formas mais tardias, quando os parasitos invadem os eritrócitos, esta resposta é ineficiente devido à ausência de moléculas de MHC-I nas hemácias.

A resposta imune humoral ocorre na maioria das infecções por parasitos e a detecção de anticorpos específicos tem sido amplamente utilizada com finalidade diagnóstica, porém sua função protetora dependerá do estágio evolutivo do parasito. Para parasitos intracelulares como os causadores das tripanossomíases e malária, os anticorpos atuam bloqueando os efeitos patogênicos das formas circulantes, impedindo a invasão celular. Anticorpos do isótipo IgG específicos para antígenos dos esporozoítos e merozoítos conferem imunidade temporária quando administrados passivamente em indivíduos normais de regiões endêmicas da malária. Na doença de Chagas, anticorpos específicos para as formas tripomastigotas de *T. cruzi* são eficientes na eliminação ou na diminuição de patógenos circulantes. Estes anticorpos medeiam tanto a lise por ativação do complemento como facilitam a fagocitose via receptor de Fc.

A função efetora de determinadas classes de imunoglobulinas também é demonstrada nas infecções por helmintos. Níveis elevados de IgE para antígenos proteicos do parasito têm sido detectados no soro de pacientes com filariose, ascaridíase e esquistossomose. Este aumento é devido à intensa produção de IL-4 por células de perfil Th2, sendo esta citocina responsável pelo *switch* de classe para IgE. Além desta citocina, os linfócitos Th2 também liberam IL-5 que atraem e ativam eosinófilos. Nestas infecções é comum a presença de eosinofilia

nos pacientes.

Os mecanismos produzidos para eliminação do parasito por IgE têm intensa participação de eosinófilos e induzem um tipo de resposta conhecida como citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Os eosinófilos têm receptor para Fc de IgE e a ligação deste anticorpo aos antígenos do parasito e ao eosinófilo promove a alteração na membrana da célula, alterando sua permeabilidade, promovendo a liberação de aminas vasoativas como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que são extremamente tóxicos para o parasito. O processo desencadeado por IgE e eosinófilo é semelhante ao que ocorre nas reações alérgicas de hipersensibilidade tipo I. Muitas vezes, em infecções não controladas com intensa proliferação dos patógenos e ativação constante da resposta imune, como nas ascaridíases, os pacientes apresentam reações urticariformes.

Em resumo, os mecanismos da resposta imune humoral e celular estão presentes na maioria das infecções parasitárias e desempenham papel efetor concomitante ou em diferentes tempos ao longo da infecção.

Por outro lado, a resposta imune induzida pelo parasito muitas vezes pode acarretar dano aos tecidos e órgãos. Na esquistossomose, ocorre a formação de granulomas para conter os ovos do *Schistosoma mansoni* alojados em ramos da veia porta. A intensa resposta de linfócitos Th1 com intensa produção de IFN- γ e ativação de macrófagos induz a formação do granuloma, causando obstrução do vaso, hipertensão portal e consequente fibrose hepática. Na filariose observa-se a formação de linfedema também em decorrência da resposta Th1 nos vasos linfáticos, local de proliferação das filárias.

Doenças causadas por imunocomplexos como glomerulonefrites e vasculites são observadas na malária e esquistossomose. Reações autoimunes, como miocardites e neuropatias observadas na doença de Chagas e na malária, podem ocorrer devido à ativação policlonal por antígenos do parasito ou por homologia entre estruturas do parasito com constituintes do hospedeiro. A Figura 1.5 mostra as principais respostas imunes efetoras contra helmintos.

■ Mecanismos de evasão do sistema imune por patógenos

O sucesso do estabelecimento de uma infecção depende principalmente da sobrevivência do patógeno no hospedeiro. Muitos patógenos desenvolveram, ao longo da evolução, mecanismos de escape da resposta imune, garantindo sua sobrevivência e, portanto, o estabelecimento da infecção. É exatamente a coexistência e a coevolução entre patógenos e seus hospedeiros que levam ao desenvolvimento destes múltiplos mecanismos de evasão. O conhecimento sobre os mecanismos de evasão utilizados torna possível o desenvolvimento de estratégias eficazes para o controle das infecções.

À medida que a complexidade do patógeno aumenta, aumenta também sua capacidade de sobrevivência no ambiente hostil que por vezes o organismo do hospedeiro pode se revelar. Portanto, os patógenos mais virulentos são mais bem adaptados e podem exibir melhor estratégia de evasão da resposta imune, enquanto microrganismos avirulentos podem se mostrar mais suscetíveis à ação do sistema imune.

O mecanismo primário de evasão dos patógenos é a capacidade de infectar um tecido/órgão imunoprivilegiado, como por exemplo, sistema nervoso central, articulações, testículos e placenta. Nestes locais, a circulação de linfócitos é menos intensa, o acesso dos anticorpos é mais restrito, assim como a atuação do sistema complemento. O sistema complemento é um dos alvos preferenciais por ser uma das primeiras linhas de defesa do hospedeiro. Existem diversos tipos de mecanismos de escape sofisticados e alguns serão discutidos nesse capítulo.

Bactérias extracelulares

Algumas bactérias desenvolveram mecanismos específicos e têm um conjunto de genes que contribuem para o estabelecimento de uma infecção crônica. A persistência da bactéria normalmente é estabelecida após um período de infecção aguda que acarreta ativação tanto do sistema imune inato quanto adaptativo. Infecções bacterianas persistentes podem envolver a invasão de um tecido ou órgão em particular, ou modificação do microambiente das células eucarióticas. Como exemplos de bactérias extracelulares que causam patologia podemos citar:

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium tetani*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*.

A presença de cápsulas em bactérias extracelulares é capaz de inibir a ação de vários mecanismos do sistema imune inato, tais como a fagocitose. O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria extracelular Gram-positiva que pode ser encontrada como comensal da pele/mucosas ou em vários tecidos e no sangue e causar várias infecções localizadas ou sistêmicas. Devido ao uso indiscriminado de antibióticos, diversas cepas de *S. aureus* desenvolveram resistência aos antimicrobianos mais utilizados na clínica. Essas observações, juntamente com evidências produzidas a partir de experimentos em animais, demonstram que esse patógeno não é capaz de gerar uma imunidade protetora duradoura e infecções recorrentes acontecem com frequência.

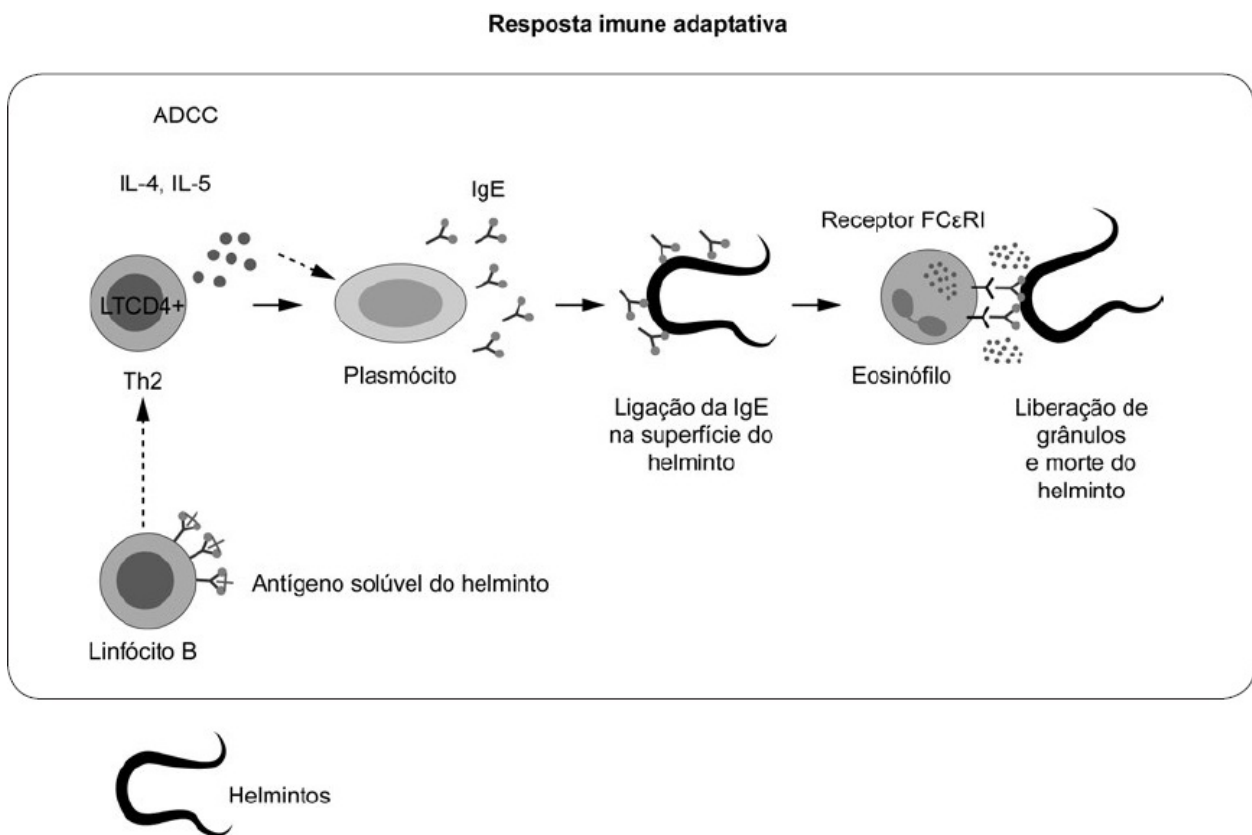


Figura 1.5 Mecanismos imunológicos envolvidos na resistência a helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma mansoni*).

A ampla distribuição de infecções causadas pelo *S. aureus* sugere que este

desenvolveu diversos atributos que auxiliam na evasão da resposta imune desencadeada no hospedeiro. O *S. aureus* produz numerosas moléculas de superfície que têm potencial para: (a) inibir a ativação ou deposição de proteínas do complemento; (b) inibir a quimiotaxia dos neutrófilos; (c) produzir substâncias que lisam os neutrófilos e que (d) neutralizam peptídeos antimicrobianos produzidos pelo hospedeiro (p. ex., defensinas). Além disso, esse patógeno tem a capacidade de sobreviver nos fagossomos, expressar polissacarídeos que inibem a opsonização por anticorpos e complemento e é importante notar que sua parede celular é resistente à lisozima. Uma vez que a fagocitose por neutrófilos é um mecanismo importante da imunidade protetora contra infecção por *S. aureus*, a sobrevivência após a fagocitose pode estar ligada à capacidade de produzir polipeptídeos com atividade lítica para os neutrófilos. Assim, a lise de neutrófilos após a fagocitose é um processo potencialmente importante na patogênese da infecção por *S. aureus* multirresistentes a antibióticos.

Do ponto de vista de saúde pública, infecções causadas por bactérias extracelulares são bastante relevantes. O choque séptico, por exemplo, decorrente da infecção por bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus*, ou Gram-negativas, como *Escherichia coli* enteropatogênica, que atuam por liberação de entero e exotoxinas, respectivamente, leva à produção de TNF- α , a principal citocina envolvida neste processo. Assim, a grande produção de TNF- α , em vez de controlar a infecção, colabora na indução do quadro de choque. Além disso, algumas outras toxinas bacterianas denominadas superantígenos (enterotoxina de *S. aureus* e proteína A estafilocócica) são capazes de induzir uma ativação policlonal de linfócitos T ou B, desencadeando a produção de diferentes citocinas pró-inflamatórias que resulta em um quadro patológico semelhante ao choque séptico.

A variação antigênica é um fenômeno no qual os patógenos são capazes de alterar rapidamente as suas características antigênicas e estruturais de determinados componentes em um curto período de tempo, não alterando a estabilidade de outros componentes. A troca de antígenos de superfície tem como única imposição a pressão seletiva exercida pela resposta imune do

hospedeiro. A bactéria Gram-positiva *Streptococcus pneumoniae*, por exemplo, apresenta polissacarídeos capsulares antígenicamente distintos. Já foram identificados 84 sorotipos que previnem a deposição de anticorpo e complemento na superfície bacteriana.

Fungos

O principal mecanismo de resposta imune contra os fungos é por meio de fagócitos que utilizam a enzima óxido nítrico sintase (NOS) e outros mediadores. Por esse motivo, os fungos são capazes de evitar a detecção pelo sistema imune inato mascarando padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como carboidratos presentes na superfície celular, e, uma vez detectados, várias espécies interferem com fagócitos e tráfego intracelular reprimindo produtos antimicrobianos como o NO. Na maioria dos casos, o mecanismo molecular envolvido em tais processos não é conhecido.

A inibição da fagocitose pode ocorrer devido ao tamanho de determinados fungos. Por exemplo, as hifas multinucleadas de *C. albicans* e *Cryptococcus neoformans* não são eficientemente internalizadas pelos fagócitos. Outras estratégias de escape utilizadas pelos fungos são a resistência à ação das espécies reativas do oxigênio (ROS)/nitrogênio (RNS) e inibição da atividade do sistema complemento. Ambas espécies são capazes de se ligar a reguladores do complemento e inibir a produção de C3b. Além disso, alguns fungos como a *C. albicans* e o *Aspergillus fumigatus* são capazes de degradar diretamente proteínas do complemento e da matriz extracelular. Vários fungos patogênicos como *C. albicans*, *C. neoformans*, *Blastomyces dermatitidis* são capazes de inibir a produção do NO pelos macrófagos e esse fenômeno acontece devido à diminuição do mRNA. Alguns fungos intracelulares, como *H. capsulatum* e *C. neoformans*, têm capacidade de manipular o tráfego intracelular ou o microambiente do fagolisossomo.

Helmintos

A capacidade dos helmintos em modular o sistema imune alicerça a sua

longevidade no hospedeiro vertebrado. Na grande maioria dos casos, as infecções por helmintos permanecem mesmo com uma resposta imune induzida pelo hospedeiro mostrando que eles desenvolveram estratégias para subvertê-la.

De maneira geral, a infecção por helmintos está associada à baixa responsividade a alergênicos e autoantígenos e esse fenômeno é observado em humanos e em modelos murinos. Além disso, linfócitos T de pacientes infectados com *Schistosoma mansoni* ou *Brugia malayi* apresentam baixa responsividade a antígenos específicos do patógeno.

Geralmente os helmintos apresentam superfícies espessas e são muito grandes para serem fagocitados. Assim, a ação dos macrófagos fica limitada à liberação de substâncias tóxicas que visam lesar a membrana dos helmintos. Além disso, alguns helmintos têm a capacidade de trocar de tegumento quando está recoberto por moléculas do complemento ou imunoglobulinas. A modulação do sistema imune pelos helmintos é feita, principalmente, por meio da liberação de mediadores solúveis que se ligam, degradam ou interagem com células e moléculas do sistema imune.

O *Schistosoma mansoni*, agente etiológico da esquistosomose, desenvolveu diversas estratégias de escape ao longo do tempo, como por exemplo: (a) produção de proteases capazes de clivar imunoglobulinas; (b) inibição do sistema complemento; (c) troca e substituição do tegumento; (d) utilização de antígenos do hospedeiro para recobrir sua membrana plasmática e evitar o reconhecimento como não próprio; (e) desencadeamento de respostas do tipo Th2 com produção de IL-4, inibindo a atividade de fagócitos.

Evidências recentes mostram que genes altamente conservados que codificam citocinas estão presentes em helmintos e seus produtos podem ser reconhecidos por receptores nas células imunes do hospedeiro. Por exemplo, *B. malayi* e *A. ceylanicum* expressam homólogos do fator inibitório de migração de macrófagos (MIF), que é uma citocina pró-inflamatória e desempenha importante função no choque séptico.

Bactérias intracelulares

Doenças infecciosas causadas por bactérias intracelulares são bastante comuns e variam quanto a sua gravidade e significância. Bactérias intracelulares desenvolveram a capacidade de sobreviver ao processo de fagocitose pelas células do sistema imune e causam doenças de caráter crônico e de difícil tratamento, visto que se encontram protegidas da ação do sistema imune humoral e da ação de muitos antibióticos. Podemos citar como exemplos: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e *Listeria monocytogenes*.

Mycobacterium tuberculosis infecta macrófagos e o sucesso dessa infecção é atribuído diretamente à capacidade de manipular o fagossomo no qual reside e impedir a maturação dessa organela. Ao longo do tempo *M. tuberculosis* desenvolveu mecanismos de escape frente à resposta imune do hospedeiro, tais como: (a) modulação da maturação do fagossomo; (b) inibição da fusão do fagossomo com lisossomo; (c) escape frente à ação de radicais livres dentro dos fagócitos; (d) secreção de ESAT-6 e CFP-10, que são antígenos necessários para a virulência e patogenicidade da bactéria; e (e) participação da lipoproteína de 19 kDa na inibição da expressão de MHC-II. Além disso, a ativação via receptor semelhante a Toll 2 (*Toll-like receptor* – TLR2) pode induzir a síntese de IL-10, levando à hiporresponsividade do macrófago ao IFN- γ . A resposta imune e a consequente formação do granuloma induzida pelo *M. tuberculosis* são benéficas para o hospedeiro, pois impedem a disseminação da infecção. Todavia, considera-se a formação do granuloma como um mecanismo de escape, uma vez que os linfócitos capazes de liberar citocinas que ativam os macrófagos ficam restritos à superfície desse granuloma.

A bactéria intracelular Gram-negativa *Salmonella typhimurium* é capaz de utilizar células dendríticas como veículo para disseminar a infecção no hospedeiro e evadir o reconhecimento pelos linfócitos T. Trabalhos recentes têm mostrado que células dendríticas infectadas com *Salmonella* são incapazes de apresentar peptídeos bacterianos no contexto de moléculas de MHC classe I ou II para linfócitos T *naïve* e esse fenômeno pode ser uma consequência da redução na produção das espécies reativas de oxigênio.

Vírus

Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios e dependentes das células hospedeiras para replicação viral. Portanto, a evolução dos vírus ocorreu concomitantemente com a de seus hospedeiros, e por isso os vírus desenvolveram diversas estratégias para escaparem do sistema imune.

A infecção de células que não são alvo do sistema imune (por exemplo, os neurônios) é um mecanismo de evasão utilizado pelo vírus da raiva. Alguns vírus têm a habilidade de infectar e destruir células do sistema imune; um dos mais conhecidos é o HIV.

Os vírus têm glicoproteínas de superfície que são reconhecidas pelos anticorpos e a variação desses antígenos é uma das principais estratégias virais para evadir a resposta imune do hospedeiro. A variação antigênica foi uma das primeiras estratégias de evasão descritas. Devido à baixa fidelidade da RNA polimerase, os genomas virais de RNA compreendem um conjunto de quais espécies com mutações aleatórias que podem evadir o reconhecimento por anticorpos neutralizantes. Os principais mecanismos de variação antigênica são as mutações pontuais e os rearranjos dos genomas de RNA levando, respectivamente, à deriva antigênica (*antigenic drift*) e ao desvio antigênico (*antigenic shift*). No caso do vírus influenza, os dois tipos de variação antigênica podem ocorrer. No caso da deriva antigênica (*antigenic drift*) os principais antígenos-alvo são a hemaglutinina e a neuraminidase. O desvio antigênico (*antigenic shift*) ocorre quando os vírus influenza que normalmente habitam diferentes espécies recombina-se nas células do hospedeiro gerando um vírus distinto, tal como o vírus da gripe aviária ou vírus da gripe suína. A principal consequência da variação antigênica é a resistência dos vírus à imunidade gerada na população por infecções prévias. As pandemias de influenza que ocorreram no século 20 são um exemplo de deriva antigênica e a pandemia de H1N1 ocorrida em 2009 foi causada por uma cepa na qual as fitas do RNA do genoma foram rearranjadas entre as cepas de suínos, aves e humanos (desvio antigênico). Outros vírus, como o HIV também têm uma grande capacidade de sofrer variações antigênicas. A variabilidade genética tem a possibilidade de produzir

sequências peptídicas que podem ser novos antígenos ou antígenos que não são mais capazes de se ligarem a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

Outros mecanismos de evasão utilizados pelos vírus são a produção de proteínas homólogas às proteínas regulatórias do complemento que bloqueiam sua ativação. O vírus *cowpox*, por exemplo, produz uma proteína reguladora de inflamação (*inflammation modulatory protein* – IMP) que impede o dano tecidual no local da infecção presumidamente por meio da inibição da produção dos fatores quimioatraentes de macrófagos como C3a e C5a.

Os vírus desenvolveram mecanismos específicos que possibilitam inibir a ativação das células NK. A inibição das células NK pode ocorrer pela modificação da expressão dos ligantes na superfície das células infectadas por meio do aumento da expressão de ligantes inibitórios ou diminuição de ligantes ativadores (p. ex., HIV e citomegalovírus), assim como inibição da produção de citocinas como IFN- γ e IL-18 (p. ex., papilomavírus humano – HPV) e da liberação de moléculas efetoras como a perforina e granzimas.

Alguns vírus produzem moléculas imunossupressoras como o vírus Epstein-Barr que produz uma proteína homóloga à citocina IL-10, inibindo a ativação de macrófagos e de células dendríticas. Os poxvírus (p. ex., vírus vaccínia) codificam moléculas que, quando secretadas pelas células infectadas, se ligam a várias citocinas como IFN- γ , TNF, IL-1 e IL-18, podendo atuar como antagonistas das citocinas. Os poxvírus, adenovírus, vírus influenza, vírus da hepatite C e HPV também codificam moléculas que bloqueiam a ação das interferonas do tipo 1 (α , β) e 2 (γ), uma vez que esses são os principais mecanismos antivirais utilizados pelo sistema imune. Outros vírus bloqueiam a síntese de citocinas que são necessárias para a produção de IFN- γ , como IL-12 e IL-18.

Como visto anteriormente, a resposta efetora citotóxica dos linfócitos T CD8+ desempenha um importante papel na detecção e eliminação de células infectadas por vírus. Por esse motivo, muitos vírus desenvolveram estratégias capazes de alterar desde o processamento dos antígenos virais até a montagem e

expressão na membrana desses peptídeos ancorados à molécula de MHC classe I. O citomegalovírus produz uma proteína que impede o processamento de suas proteínas pelo proteossomos e, conseqüentemente, a apresentação de peptídeos virais pelas moléculas de MHC classe I. Já o herpes-vírus produz uma proteína (ICP47) que bloqueia a entrada dos peptídeos virais no retículo endoplasmático (RE). O bloqueio do transporte das moléculas de MHC maduras contendo peptídeos antigênicos do RE para o complexo de Golgi é uma estratégia também utilizada pelo citomegalovírus (p. ex., proteínas US2 e US11). O HIV codifica proteínas que levam à endocitose das moléculas de MHC-I (Nef), repressão do promotor do gene de MHC-I (Tat) e inibição de TAP (transportador associado ao processamento de antígenos).

Estudos de infecção crônica em camundongos com o vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) mostraram que esse vírus pode levar à ativação das vias inibitórias de linfócitos T, inclusive a via PD-1. As respostas reduzidas dos linfócitos T resultantes da infecção pelo HIV também podem dever-se, em parte, à falta de responsividade dos linfócitos T mediadas por PD-1. Portanto, os vírus podem ter evoluído para explorar os mecanismos normais da regulação imunológica e para ativar essas vias em linfócitos T. Este fenômeno é chamado exaustão, o que implica que as respostas imunológicas contra vírus são iniciadas, mas interrompidas prematuramente.

Protozoários

Os protozoários são uma das principais causas de doenças infecciosas no mundo. Estes patógenos evoluíram com o sistema imunológico dos vertebrados e normalmente produzem infecções crônicas e de longa duração. São patógenos que apresentam ciclo biológico complexo, muitas vezes envolvendo mais de um hospedeiro e com variabilidade de formas/estágios com capacidade para infectar diferentes tecidos e células do hospedeiro. Do ponto de vista da resposta imune, a complexidade do ciclo de vida desses patógenos dificulta o desenvolvimento de uma resposta protetora eficaz, e é por isso que até hoje não existe vacina contra doenças parasitárias humanas. Sendo assim, alguns protozoários

(*Leishmania* sp., *Plasmodium* sp., *Trypanosoma cruzi* e *Toxoplasma gondii*) conseguem estabelecer infecções crônicas e repetidas com replicação mínima. O protozoário *Toxoplasma gondii* também pode infectar locais imunoprivilegiados tais como o cérebro e a retina, evitando o reconhecimento e a eliminação pelas células do sistema imune do hospedeiro.

Um passo crítico na interação parasito/hospedeiro é a evasão de resposta imune inata. A capacidade de evitar a ação das enzimas lisossomais e metabólitos tóxicos e os mecanismos efetores humorais, como lise pelo complemento, é de particular importância para a fase extracelular do ciclo de vida dos protozoários, enquanto na fase intracelular devem resistir à morte por enzimas lisossomais e metabólitos tóxicos. Os protozoários fazem isso remodelando o fagossomo e interferindo com as vias de sinalização que levam à ativação celular. Além disso, há evidências de que os protozoários modificam a apresentação de antígenos e funções das células dendríticas, um processo que facilita a evasão tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. A *Leishmania* consegue se manter no interior dos macrófagos sem sofrer danos; o *T. cruzi* também consegue sobreviver pois escapa dos fagossomos e o *T. gondii*, ao invadir as células ativamente, forma o vacúolo parasitóforo se protegendo.

Existem várias estratégias de evasão e alguns protozoários se utilizam da localização anatômica privilegiada para favorecer seu crescimento. O *T. cruzi*, por exemplo, persiste no músculo cardíaco formando ninho de amastigotas. Alguns protozoários conseguem se alojar em locais em que o sistema imune não é capaz de detectar, como exemplo, os causadores da malária (*Plasmodium* sp.). Este patógeno tem uma fase assexuada no interior de eritrócitos, que não são capazes de produzir e expressar MHC de classe I em sua superfície, garantindo que a presença deste microrganismo não seja anunciada ao sistema imune na forma de complexos peptídeo-MHC.

A variação antigênica também é uma estratégia utilizada por protozoários, como por exemplo, espécies de *Trypanosoma* que apresentam genes que codificam para glicoproteínas de superfície (VSG) e podem variar a sua expressão durante o curso da infecção. Dessa maneira, quando ocorre a produção

de anticorpos específicos para determinado antígeno, o parasito deixa de expressá-lo, garantindo sua sobrevivência. Diferentes espécies de *Plasmodium* possuem no genoma os antígenos variantes de superfície (VSAs) dentre os quais, a mais amplamente estudada e clinicamente relevante é a família *var*, que codifica aproximadamente 60 proteínas expressas na superfície dos eritrócitos conhecidas como proteína 1 da membrana de eritrócito de *P. falciparum* (PfEMP1). Durante a infecção, a expressão dos genes *var* é alterada, possibilitando que o patógeno escape da resposta imune induzida e estabeleça uma infecção crônica.

Protozoários como *T. gondii*, *P. falciparum* e *Leishmania* induzem a secreção de citocinas reguladoras como a IL-10, que atua diminuindo os efeitos produzidos por IL-12, TNF e óxido nítrico. Dessa maneira, o processo inflamatório é contido, tornando possível a permanência do parasito no hospedeiro.

■ Bibliografia

- Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- Alcami A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Immunol Today*. 2000; 21:447-55.
- Allred DR. Antigenic variation in babesiosis: is there more than one ‘why’? *Microbes Infect*. 2001;3:481-91.
- Allred DR. Molecular technology and antigenic variation among intraerythrocytic hemoparasites: do we see reality? *Vet Parasitol*. 2001;101:261-74.
- Babu S, Blauvelt CP, Kumaraswami V, Nutman TB. Cutting edge: diminished T cell TLR expression and function modulates the immune response in human filarial infection. *J Immunol*. 2006;176:3885-9.
- Boros DL, Whitfield JR. Enhanced Th1 and dampened Th2 responses synergize to inhibit acute granulomatous and fibrotic responses in murine schistosomiasis mansoni. *Infect Immun*. 1999; 67:1187-93.
- Bueno SM, Riedel CA, Carreno LJ, Kalergis AM. Virulence mechanisms

- displayed by Salmonella to impair dendritic cell function. *Curr Med Chem.* 2010;17:1156-66.
- Bueno SM, Wozniak A, Leiva ED, Riquelme SA, Carreno LJ, et al. Salmonella pathogenicity island 1 differentially modulates bacterial entry to dendritic and non-phagocytic cells. *Immunology.* 2010;130:273-87.
- Chinen T, Qureshi MH, Koguchi Y, Kawakami K. Candida albicans suppresses nitric oxide (NO) production by interferon-gamma (IFN-gamma) and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated murine peritoneal macrophages. *Clin Exp Immunol.* 1999;115:491-7.
- Collette JR, Lorenz MC. Mechanisms of immune evasion in fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14:668-75.
- Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol.* 2001;9:113-4.
- Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61:97-108.
- Dell'Oste V, Gatti D, Giorgio AG, Gariglio M, Landolfo S, De Andrea M. The interferon-inducible DNA-sensor protein IFI16: a key player in the antiviral response. *New Microbiol.* 2015;38(1):5-20.
- Denkers EY, Schneider AG, Cohen SB, Butcher BA. Phagocyte responses to protozoan infection and how Toxoplasma gondii meets the challenge. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002794.
- Dhariwala MO, Anderson DM. Bacterial programming of host responses: coordination between type I interferon and cell death. *Front Microbiol.* 2014;28(5):545.
- Eldridge MJ, Shenoy AR. Antimicrobial inflammasomes: unified signalling against diverse bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 2015;23C:32-41.
- Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol.* 2007;37:457-64.
- Flynn JL, Chan J. Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the enemy. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:450-5.
- Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:948-58.
- Fraenkel S, Bergman Y. Variability and exclusion in host and parasite: epigenetic regulation of Ig and var expression. *J Immunol.* 2006;177:5767-74.

- Frech C, Chen N. Variant surface antigens of malaria parasites: functional and evolutionary insights from comparative gene family classification and analysis. *BMC Genomics*. 2013;14:427.
- Gantt KR, Schultz-Cherry S, Rodriguez N, Jeronimo SM, Nascimento ET, et al. Activation of TGF-beta by *Leishmania chagasi*: importance for parasite survival in macrophages. *J Immunol*. 2003;170:2613-20.
- Geisbrecht BV. Staphylococcal complement inhibitors: biological functions, recognition of complement components, and potential therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:221-36.
- Graves SF, Kobayashi SD, DeLeo FR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* immune evasion and virulence. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:109-14.
- Hansen-Wester I, Hensel M. *Salmonella* pathogenicity islands encoding type III secretion systems. *Microbes Infect*. 2001;3:549-59.
- Hussaarts L, Yazdanbakhsh M, Guigas B. Priming dendritic cells for Th2 polarization: lessons learned from helminths and implications for metabolic disorders. *Front Immunol*. 2014;20(5):499.
- Kawakami K, Zhang T, Qureshi MH, Saito A. *Cryptococcus neoformans* inhibits nitric oxide production by murine peritoneal macrophages stimulated with interferon-gamma and lipopolysaccharide. *Cell Immunol*. 1997;180:47-54.
- Kenneth M. In: Neumann S, Maadidi SE, Faletti L, Haun F, Labib S, Schejtman A, et al. *Imunobiologia de Janeway*. 8. ed. 2014.
- Kim HK, Cheng AG, Kim HY, Missiakas DM, Schneewind O. Nontoxic protein A vaccine for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in mice. *J Exp Med*. 2010;207:1863-70.
- Kobayashi SD, Musser JM, DeLeo FR. Genomic analysis of the emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio*. 2012;3.
- Kotwal GJ. Poxviral mimicry of complement and chemokine system components: what's the end game? *Immunol Today*. 2000;21:242-8.
- Li C, Sanni LA, Omer F, Riley E, Langhorne J. Pathology of *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection and mortality in interleukin-10-deficient mice are ameliorated by antitumor necrosis factor alpha and exacerbated by antitransforming growth factor beta antibodies. *Infect Immun*. 2003;71:4850-46.

- Lightowlers MW, Rickard MD. Excretory-secretory products of helminth parasites: effects on host immune responses. *Parasitology*. 1988;96(Suppl):S123-66.
- Luo S, Blom AM, Rupp S, Hipler UC, Hube B, et al. The pH-regulated antigen 1 of *Candida albicans* binds the human complement inhibitor C4b-binding protein and mediates fungal complement evasion. *J Biol Chem*. 2011;286:8021-9.
- Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:733-44.
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol*. 2001;55:77-104.
- Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):149-78.
- Muraille E, Leo O, Moser M. TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? *Front Immunol*. 2014;26(5):603.
- Murphy K, Trovers P, Walpor M. *Imunobiologia de Janeway*. 7 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2010.
- Neumann S, Maadidi SE, Faletti L, Haun F, Labib S, Schejtman A, et al. How do viruses control mitochondria-mediated apoptosis? *Virus Res*. 2015 Feb 28;S0168-1702(15):00116-1.
- Orange JS, Fassett MS, Koopman LA, Boyson JE, Strominger JL. Viral evasion of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2002;3:1006-12.
- Oviedo-Boyso J, Bravo-Patiño A, Baizabal-Aguirre VM. Collaborative action of Toll-like and NOD-like receptors as modulators of the inflammatory response to pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm*. 2014;2(014):432-785.
- Perez-Mazliah D, Langhorne J. CD4 T-cell subsets in malaria: TH1/TH2 revisited. *Front Immunol*. 2015;12(5):671.
- Peterson RA. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):186-204.
- Rocco NM, Carmen JC, Klein BS. *Blastomyces dermatitidis* yeast cells inhibit nitric oxide production by alveolar macrophage inducible nitric oxide synthase. *Infect Immun*. 2011;79:2385-95.
- Rooijackers SH, Ruyken M, Roos A, Daha MR, Presanis JS, et al. Immune

- evasion by a staphylococcal complement inhibitor that acts on C3 convertases. *Nat Immunol.* 2005;6:920-7.
- Rooijackers SH, Van Kessel KP, Van Strijp JA. Staphylococcal innate immune evasion. *Trends Microbiol.* 2005;13:596-601.
- Russell DG. Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection. *Immunol Rev.* 2011;240:252-68.
- Sacks D, Sher A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. *Nat Immunol.* 2002;3:1041-47.
- Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control Mycobacterium tuberculosis infection. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:374-80.
- Schorey JS, Cheng Y, Singh PP, Smith VL. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions. *EMBO Rep.* 2015;16(1):24-43.
- Silverman GJ, Goodyear CS. Confounding B-cell defences: lessons from a staphylococcal superantigen. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:465-75.
- Vermeire JJ, Cho Y, Lolis E, Bucala R, Cappello M. Orthologs of macrophage migration inhibitory factor from parasitic nematodes. *Trends Parasitol.* 2008;24:355-63.
- Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, et al. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2005;202:1199-212.
- Yewdell JW, Hill AB. Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol.* 2002;3:1019-25.

2

Diagnóstico Laboratorial em Infectologia

Celso Francisco Hernandez Granato

Levando em conta que as etapas iniciais do processo diagnóstico já tenham sido cumpridas (história clínica, dados epidemiológicos e o cuidadoso exame físico), estabelecem-se as hipóteses diagnósticas iniciais e parte-se para os exames laboratoriais e de imagem do diagnóstico.

Didaticamente, divide-se essa fase em duas etapas. Na primeira delas, costumam-se realizar exames laboratoriais de caráter mais geral, com o objetivo de estabelecer índices de saúde geral, na maior parte das vezes, não característicos ou típicos para uma ou outra doença, mas que podem nos ajudar a definir as etapas subsequentes de investigação laboratorial ou de imagem.

Nessa fase do processo costumam-se incluir o hemograma e dosagens de proteínas de fase aguda ou de avaliação de processo inflamatório geral pois, embora relativamente inespecíficos, costumam trazer informações úteis a respeito da natureza do processo nosológico (presença ou não de infecção, que tipo de agente infeccioso envolvido, entre outros).

O quadro hematológico nas doenças infecciosas de caráter agudo pode se comportar de maneiras muito variadas, podendo, inclusive, ser até mesmo aparentemente normal. Regra geral, a série vermelha não costuma apresentar grandes alterações, exceto em algumas situações como a máalaria, a infecção por eritrovírus, por exemplo. Pode-se, eventualmente, encontrar pequeno grau de anemia e microcitose, mais como um caráter reacional do que de outra natureza. As alterações no leucograma costumam ser bem mais comuns. O

comportamento da série branca pode dar indicações de acometimento por agentes bacterianos ou virais, de maneira mais sugestiva.

Desde a fase inicial das doenças bacterianas, são frequentemente observadas elevações na contagem de leucócitos (leucocitoses), mais comumente à custa de neutrofilia, tanto relativa como absoluta, muitas vezes acompanhadas de aumento do número e do percentual de formas mais jovens de granulócitos (mieloblastos, promielócitos, mielócitos, metamielócitos) a que se denomina desvio à esquerda. Podem ainda ser observados quadros de leucopenia absoluta, com neutropenia, especialmente em infecções por bactérias Gram-negativas, mas também em tuberculose, brucelose e nas fases iniciais de algumas infecções virais (HIV, hepatites, citomegalovírus [CMV], vírus Epstein-Barr [EBV], sarampo, rubéola e varicela); nesses casos, podem ou não ser acompanhadas de desvio à esquerda. Podem, ainda, ser descritas granulações tóxicas nos neutrófilos, em graus variados.

Nas infecções causadas por vírus, a leucocitose ocorre frequentemente à custa de linfocitose relativa e absoluta. Nesse momento é frequente a descrição de graus variados de atipia linfocitária. Esses linfócitos atípicos, que representam formas ativadas de linfócitos T, podem ser distinguidos pelo bom hematologista de linfócitos atípicos encontrados em outras condições nosológicas, tais como as leucoses. Habitualmente o grau de atipia linfocitária fornece alguns indícios com relação à etiologia, uma vez que níveis de 10 a 20% são bastante inespecíficos, enquanto níveis de 50 a 80% sugerem infecção pelo EBV e, mais raramente, CMV, dengue e hepatite A.

Por outro lado, deve-se ter em mente que existem outros processos/situações associados a neutrofilias, tais como queimaduras, período pós-operatório (12 a 36 h), infarto agudo do miocárdio, crise de gota, glomerulonefrite aguda, vacinação, entre outras. Com relação a causas não infecciosas de neutropenia, são citados o uso de medicamentos (medicamentos anticonvulsivantes, antitireoidianos, antibióticos, antipsicóticos) e fenômenos autoimunes.

Um índice que tem sido empregado, particularmente nos processos infecciosos neonatais, simples e disponível assim que o resultado do hemograma

estiver em mãos é o índice I/T. Trata-se do produto da divisão do número de formas imaturas de neutrófilos pelo número total de neutrófilos. A determinação seriada desse índice teria um elevado valor preditivo negativo, ainda que o valor preditivo positivo não seja útil na mesma medida.

A partir desse momento e, frequentemente paralelo a ele, faz-se a dosagem das chamadas proteínas de fase aguda (PFA). Recebem essa denominação proteínas cuja síntese aumenta de modo exponencial e rapidamente bem no início do processo infeccioso. Regra geral, os índices observados tendem a ser inespecíficos, embora, em situações mais particulares, possa ser identificados predomínio de uma ou outra PFA. Essas oscilações de produção das PFA refletem processo inflamatório, não obrigatoriamente infeccioso, mas ajudam no estabelecimento de um raciocínio etiológico mais definido.

A proteína C reativa (PC-R) já é usada há várias décadas com finalidade prognóstica em diversas situações clínicas. A síntese de PC-R ocorre no fígado e refere-se um aumento de 1.000 até 10.000 vezes poucas horas após o início do processo inflamatório. Atualmente considera-se que, mais importante do que o valor isolado da dosagem da PC-R, seria a curva de variação desse índice, com a dosagem seriada trazendo valor preditivo muito melhor do que a isolada.

Outro marcador sorológico bastante empregado nos últimos anos foi a procalcitonina (PCT). Há uma infinidade de trabalhos na literatura, incluindo metanálises, que tentam demonstrar a importância dessa determinação quantitativa. O conceito mais atual parece indicar que o valor dessa determinação está mais relacionado ao valor preditivo negativo, isto é, valores pouco alterados de PCT têm mais serventia para a exclusão de um processo infeccioso do que valores mais alterados sugiram infecção.

Referem-se, ainda, como marcadores de fase aguda a ferritina e o fibrinogênio, este como agente pró-inflamatório, mas novamente, ressalte-se a superposição que se identifica entre valores alterados e normais, e entre processos inflamatórios e infecciosos, razão pela qual, nesse momento, esses marcadores devam ser usados muito criteriosamente.

Novamente, todos esses exames iniciais não têm a pretensão de fazer o

diagnóstico isoladamente. Entretanto, por serem de rápida obtenção, amplamente disponíveis e de baixo custo, habitualmente, podem guiar as etapas subsequentes do diagnóstico, particularmente a sorologia, as culturas e as técnicas moleculares, visando ganhar tempo e reduzir custos dos procedimentos diagnósticos mais específicos.

■ Diagnóstico laboratorial específico

Nesse tema, cabe lembrar que o diagnóstico laboratorial específico pode ser feito pelo emprego de duas abordagens:

- Diagnóstico direto: emprega-se esse termo toda vez que a pesquisa do agente etiológico se faz com o uso de técnica que detecta o próprio agente infeccioso, seja qual for a técnica, seja qual for o agente, seja qual for o material clínico investigado. Assim, exemplos de técnicas diretas são hemocultura para bactérias, fungos, isolamento viral em culturas de células, pesquisa de antígenos bacterianos, fúngicos ou virais, técnicas moleculares para identificação do DNA ou do RNA bacteriano, fúngico ou viral. Enfim, qualquer técnica cujo produto seja algum componente do agente infeccioso, total ou parcial, enquadra-se na definição de diagnóstico direto
- Diagnóstico indireto: emprega-se esse termo quando se faz a pesquisa de uma reatividade do organismo infectado face à presença do agente infectante. Regra geral, isso é praticamente sinônimo de pesquisa de anticorpos, independentemente do material biológico em que se faz essa pesquisa, do tipo de imunoglobulina pesquisada e da técnica utilizada. Assim, exemplos de técnicas indiretas são pesquisa de IgM para toxoplasmose no soro pela quimioluminescência; pesquisa de IgG para herpes simples no liquor (embora a rigor não se trate de “sorologia”, esse termo é rotineiramente usado), pela técnica imunoenzimática ou outras.

No campo do diagnóstico direto, é importante ter em mente alguns detalhes que podem ter impacto na efetividade do procedimento diagnóstico. Assim, podem-se citar a escolha do material biológico (sangue total, liquor, secreção,

líquido cavitário); o momento da coleta frente a uma medicação já instituída (pico da concentração sérica de um antibiótico, por exemplo); o tempo transcorrido depois do início das manifestações clínicas; o meio de cultura apropriado; o tipo de célula para possibilitar isolamento viral; a estabilidade da amostra (temperatura ambiente, refrigerada a 4°C ou congelada); o tempo de transporte, dentre inúmeros outros. Ao conjunto desses fatores que antecedem a realização dos exames propriamente ditos costuma-se denominar fatores pré-analíticos.

No diagnóstico indireto também são muito importantes o material biológico, o tipo de imunoglobulina pesquisada em função do tempo de início dos sintomas, a estabilidade do analito, dentre inúmeros outros detalhes.

Assim, no momento em que se listarem os exames específicos a serem solicitados, é importante lembrar sempre das condições particulares de cada caso, o tipo de exame que pode esclarecer melhor esse diagnóstico, a disponibilidade desse exame no local onde se trabalha e, se for o caso, se é possível encaminhá-lo a outro local (estabilidade).

Para questões mais específicas e detalhadas sobre as técnicas empregadas nas diversas situações clínicas abordadas neste livro, por favor, refira-se a cada doença nos capítulos correspondentes.

■ Bibliografia

Ferraz MLG, Lemes C, Orgs. Medicina diagnóstica. 1. ed. Barueri, SP: Manole; 2011.

Nisalak A. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 Suppl 1:55-76. Review.

Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Jan;84(1):22-33. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009. Review.

PARTE

2

Agentes Etiológicos e Doenças Infecciosas





SEÇÃO 2.1

Infecções Causadas por Vírus

3

Aspectos Gerais

Celso Francisco Hernandes Granato

Os vírus representam um grupo extremamente importante de patógenos dentro da nosologia humana. Não apenas como causadores de grande diversidade de doenças infecciosas, de elevadíssima prevalência e gravidade, mas também por refletir uma interação importante com o setor veterinário, com as implicações sociais e econômicas daí decorrentes.

Durante muitas décadas, as doenças causadas por vírus foram relegadas a um papel secundário em relação às doenças causadas por outros patógenos. Isso se deveu, em grande parte, ao fato de as doenças virais requererem uma estrutura laboratorial mais complexa para o diagnóstico. Como sabemos, os vírus constituem microrganismos que dependem totalmente de células para a sua sobrevivência e a completude de seu ciclo biológico. É frequente encontrarmos vírus que não têm o conjunto completo de enzimas para a replicação de seu material genético; além disso, vírus não têm mitocôndrias e, portanto, não podem produzir por si mesmos a energia para as várias funções biológicas. Assim, contrariamente às bactérias e fungos, que são capazes de sobreviver em meios adequados, isolados e independentes, os vírus precisam da adaptação a alguns tipos de células, nas quais possam penetrar e usar os mecanismos internos

para a produção de seus próprios componentes, além de produzir energia para que as diferentes etapas do processo se completem. A própria demonstração do processo de multiplicação viral pode ser complexa, pois vários vírus replicam lentamente e, por vezes, sem provocar a formação de efeitos citopáticos ou requererem recursos sofisticados para que isso seja feito.

Ao longo da história houve necessidade do desenvolvimento de técnicas de cultivo celular, de microscopia eletrônica e de biologia molecular para que se documentasse a presença de vírus.

Outra característica das doenças causadas por vírus que colaborou para um relativo esquecimento desses agentes foi a ideia errônea de que essas doenças eram autolimitadas, evoluíam de forma benigna e não deixavam sequelas. Estudos têm demonstrado cada vez mais que as doenças virais muitas vezes requerem tratamentos prolongados e de difícil aderência, podendo evoluir para lesões carcinogênicas ou degenerativas com sequelas graves. Assim, se considerarmos que eram doenças de difícil diagnóstico laboratorial, com uma expectativa de cura espontânea, sem evolução crítica, foi razoável imaginar que não se desenvolvessem medicamentos para o tratamento e, assim, todo o processo diagnóstico ficou blindado por muitos anos.

Com o desenvolvimento tecnológico, começou a ficar claro que as doenças causadas por vírus eram muito mais comuns do que se imaginava. Muitas doenças de origem desconhecida, até então, foram associadas a vírus; as consequências dessas doenças, muitas vezes graves e protraídas, puderam ser identificadas e, então, passou-se a dar muito mais valor a essas doenças, bem como aos agentes que as causam. Foram então desenvolvidos métodos diagnósticos, medicamentos para seu tratamento, melhores vacinas foram comercializadas, ao lado da descrição de inúmeras outras doenças desconhecidas e, emergentes, reemergentes e pandêmicas.

Novos vírus foram descritos nas últimas décadas, vários deles com características clínicas e biológicas extremamente curiosas, tais como o HIV-1, o HTLV-1, os Norovírus, os Papilomavírus, os Polyomavirus, os vírus das hepatites C e E, os herpes-vírus tipos 6, 7 e 8, novos Coronavírus, além de

variantes já conhecidas, mas que não tinham efeito patogênico conhecido sobre os seres humanos (influenzavírus H5, H7 e H9). Basta consultar a lista de ganhadores de prêmios Nobel na área médica para ver a importância que se tem dado aos vírus ou a aspectos relacionados à sua biologia.

A biologia molecular teve papel preponderante nesse aspecto. Por serem agentes bastante simples do ponto de vista constitutivo, formados basicamente de ácido nucleico (DNA ou RNA), proteínas estruturais (que constituem a partícula viral madura ou vírion) e proteínas não estruturais (que participam do processo de replicação viral, mas não estão presentes no vírion), os vírus representam um candidato natural para exploração pela biologia molecular, seja para elucidar funções gênicas, seja como ferramenta de estudo em outras áreas da microbiologia.

Do ponto de vista epidemiológico, os vírus poderiam ser agrupados em 3 grandes setores:

- Vírus que acometem na natureza preponderantemente ou exclusivamente os seres humanos. Constituem exemplos desse grupo os vírus da varíola, do sarampo, da caxumba, da poliomielite, dentre outros. Por essa característica, são agentes cujo controle é factível, especialmente se houver uma vacina preventiva eficaz à disposição e se fizer bom uso dela
- Vírus que têm parte de seu ciclo biológico no ser humano, parte em outro grupo de animais ou insetos. São exemplos desse grupo os arbovírus, parte dos vírus influenza, o rotavírus, dentre outros. Do ponto de vista de controle, esses vírus representam dificuldades enormes em relação ao grupo anterior
- Vírus que acometem na natureza, preponderantemente, outros animais e que o ser humano representa um hospedeiro eventual. São exemplos desse grupo o vírus rábico, o vírus Hendra, parte dos influenzavírus (H5, H7, H9), dentre outros. Esses vírus também representam um risco potencial muito grande, na medida em que são de difícil controle, habitualmente resultam em doenças graves para o ser humano e podem representar custos elevados para criadores.

Ainda no aspecto epidemiológico, com implicações relevantes na prática clínica, os modernos recursos terapêuticos aplicados a inúmeros setores da medicina têm possibilitado a sobrevivência de pacientes com doenças neoplásicas, metabólicas e mesmo infecciosas, em frequência e extensão muito maiores do que há 30 ou 40 anos. Esses pacientes evoluem com limitações da resposta imune, particularmente a celular, fazendo com que vírus, especialmente, mas não exclusivamente, constituam importantes patógenos para esses pacientes. Desenvolveu-se, então, uma área muito rica da infectologia, qual seja, a das doenças em pacientes com comprometimentos da resposta imune, nas quais os vírus têm importante função e exigem até mesmo subespecializações.

Ainda no aspecto clínico, os vírus também apresentam algumas características peculiares. Vírus de famílias completamente distintas do ponto de vista microbiológico podem provocar síndromes clínicas absolutamente superponíveis. Exemplo de situação dessa natureza são as hepatites virais, nas quais vírus tão distintos como o vírus da hepatite A (RNA), o vírus da hepatite B (DNA) e o vírus da hepatite C (RNA) provocam síndromes clínicas completamente indistinguíveis uma da outra. Concomitantemente, o mesmo agente viral pode ser associado a manifestações clínicas totalmente distintas, mesmo caso se considerem pacientes imunocompetentes. Exemplos dessa situação são as infecções pelos herpes-vírus do tipo 1 ou 2, capazes de provocar lesões vesicobolhosas em pele e mucosas, mas também causar encefalites.

Dessa maneira, quando se analisa um paciente e se estabelecem as prováveis hipóteses diagnósticas, frequentemente serão incluídos agentes virais como etiologia do quadro apresentado (Tabela 3.1). Deve-se lembrar dessas premissas com relação à associação que não é biunívoca entre vírus e síndromes clínicas e da variedade e diversidade de expressões clínicas associadas a cada vírus.

No momento atual, as doenças causadas por vírus estão ocupando um espaço cada vez maior na mídia. Uma série de acontecimentos parece estar contribuindo para que as viroses estejam acometendo maior número de pessoas, seja em consequência das viagens aéreas em número nunca antes visto, seja pela velocidade de deslocamento, o que faz com que as pessoas possam atravessar o

mundo em menos de 24 h, ainda durante o período de incubação de muitas dessas doenças, além, é claro, do grau de alerta que as autoridades da saúde estabeleceram desde o aparecimento de novos vírus respiratórios no final do século passado, na Ásia.

Tabela 3.1 Agentes virais o e doenças associadas.

Tipo de ácido nucleico	Família do vírus	Nome do vírus	Doença associada
DNA	<i>Hepadnaviridae</i>	Vírus da hepatite tipo B	Hepatite
	<i>Papilomaviridae</i>	HPV	Verruga genital
	<i>Herpesviridae</i>	Herpes simples tipo 1	Gengivoestomatite
		Herpes simples tipo 2	Úlcera genital
		Varicela-zóster	Catapora (varicela)
		Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
		Citomegalovírus	Síndrome da mononucleose infecciosa
		HHV 6	Exantema súbito
		HHV 7	Exantema súbito
	<i>Parvoviridae</i>	Eritrovírus humano	Exantema infeccioso
	<i>Adenoviridae</i>	Adenovírus	Síndrome respiratória aguda

RNA	<i>Retroviridae</i>	HIV-1	Síndrome da imunodeficiência adquirida
		HIV-2	Síndrome da imunodeficiência adquirida
		HTLV-1	Paraparesia espástica tropical
	Leucemia de linfócitos T do adulto		
	<i>Togaviridae</i>	Vírus da rubéola	Rubéola
		Chikungunya	Febre Chikungunya
	<i>Reoviridae</i>	Rotavírus	Diarreia aguda
	<i>Flaviviridae</i>	Vírus da febre amarela	Febre amarela
		Vírus da hepatite C	Hepatite
		Vírus dengue	Dengue
	<i>Bunyaviridae</i>	Hantavírus	Febre hemorrágica
	<i>Myxoviridae</i>	Vírus influenza	Gripe
	<i>Paramyxoviridae</i>	Vírus respiratório sincicial	Síndrome respiratória aguda
		Vírus do sarampo	Sarampo

<i>Arenaviridae</i>	Vírus da coriomeningite linfocitária	Meningite asséptica
<i>Picornaviridae</i>	Enterovírus	Encefalite
	Vírus da poliomielite	Poliomielite
<i>Rhabdoviridae</i>	Vírus da raiva	Encefalite rábica
<i>Flaviviridae</i>	Vírus do oeste do Nilo (<i>West Nile virus</i>)	Encefalite

Está ficando frequente lidarmos com doenças que faziam parte da história da medicina e que julgávamos extintas, como a dengue, por exemplo, e que passaram a acometer dezenas de milhões de pessoas anualmente, em todo o mundo. Vírus com nomes exóticos passaram a frequentar as manchetes de jornais, em lugares do mundo totalmente insuspeitados, como o Chikungunya na Europa, dengue nos EUA e West Nile, em Nova York.

É, portanto, imprescindível que todos os profissionais de saúde estejam familiarizados com terminologias; recursos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos tanto para orientar seus pacientes como para a sua própria proteção e de suas famílias.

Considerando as características das doenças causadas por vírus, ora predominando as lesões em órgãos-alvo, como no caso das hepatites virais, ora o aspecto sistêmico ou sindrômico de suas manifestações, o leitor encontrará nas seções específicas deste livro a inserção das diversas apresentações das infecções causadas por vírus, assim como sua profilaxia e abordagem terapêutica.

■ Bibliografia

Brainard J, Pond K, Hooper L, Edmunds K, Hunter P. Presence and persistence of ebola or marburg virus in patients and survivors: a rapid systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Feb 29;10(2):e0004475. doi:

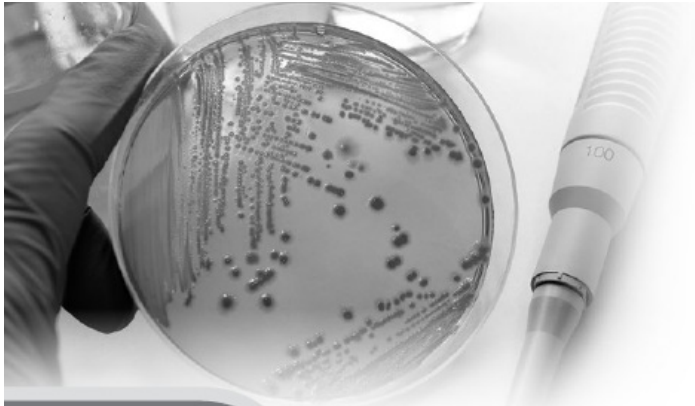
10.1371/journal.pntd.0004475. eCollection 2016 Feb.

Cummins NW, Badley AD, Kasten MJ et al. Twenty years of human immunodeficiency virus care at the Mayo Clinic: Past, present and future. *World J Virol.* 2016 May 12;5(2):63-7. doi: 10.5501/wjv.v5.i2.63

Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1570-81. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1570

Steel J, Lowen AC. Influenza A virus reassortment. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;385:377-401. doi: 10.1007/82_2014_395.

Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):e119-26. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30010-X. Epub 2016 Jun 6.



Seção **2.2**

Infecções Causadas por Bactérias

4

Aspectos Gerais

Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Ana Cristina Gales

As bactérias foram provavelmente os primeiros microrganismos a habitarem a Terra, há mais de 3,5 bilhões de anos, e desempenham uma função inigualável na manutenção da vida no nosso planeta que envolve desde a fixação do nitrogênio por plantas até o estabelecimento do equilíbrio no nosso organismo. Um ser humano de 70 kg possui, em média, 100 trilhões de micróbios no intestino, valor 10 vezes superior ao número de células do corpo humano. Assim, as bactérias comensais e fungos que habitam vastamente nosso corpo superam nossas células humanas e, por meio de uma relação simbiótica, auxiliam no estabelecimento do equilíbrio do organismo humano.

Embora a grande maioria das bactérias não cause qualquer dano à saúde humana, aproximadamente 1% destas são patogênicas aos seres humanos e animais. As próprias bactérias que constituem a microbiota humana podem se tornar patogênicas, quando ocorre a ruptura das barreiras anatômicas, ou quando há comprometimento da resposta imune do hospedeiro. Por outro lado, o ser humano também pode entrar em contato com bactérias do ar, solo e água, que carregam fatores de virulência capazes de causar doenças graves, como o *Clostridium botulinum*, produtor da toxina botulínica. Recentemente, com o

aumento da população de pacientes imunocomprometidos, da realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos, aliados ao desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular, é cada vez maior o número de espécies bacterianas reconhecidas como patogênicas.

Neste capítulo abordaremos as principais infecções causadas por bactérias. Para fins didáticos, a presente seção foi dividida em: infecções causadas por cocos e bacilos Gram-negativos, cocos e bacilos Gram-positivos, anaeróbios, micobactérias e outras bactérias de relevância clínica. Destacaremos a relevância clínica destes agentes nas infecções bem como classificação morfológica, métodos diagnósticos, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e mecanismos de resistência dos principais patógenos.

► **Cocos e bacilos Gram-positivos (CGP e BGP).** Dentre o grupo dos CGP de maior relevância clínica destacaremos: *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo), *Streptococcus* spp. principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo *viridans* e *Streptococcus* grupo A, e *Enterococcus* spp. Em relação aos bacilos Gram-positivos destacaremos a crescente incidência de infecção por este grupo que muitas vezes já foram considerados contaminantes, dentre eles o gênero *Bacillus* e *Corynebacterium*.

► **Cocos e bacilos Gram-negativos (CGN e BGN).** Em relação aos cocos Gram-negativos abordaremos os gêneros *Moraxella* e *Neisseria* e suas implicações em infecções em humanos. Devido à importância clínica dos bacilos e cocobacilos Gram-negativos, reservamos abordagem e destaque especiais para estes agentes que estão entre os principais agentes infecciosos tanto em ambiente de assistência à saúde como na comunidade. Descreveremos importância clínica, incidência e principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos presentes neste grupo de bactérias, um problema mundial que interfere diretamente no tratamento das infecções causadas por estes patógenos.

► **Bactérias anaeróbias.** As bactérias anaeróbias fazem parte da microbiota usual e, devido à melhoria dos métodos diagnósticos das infecções bacterianas, têm se destacado como importantes patógenos de infecções de corrente

sanguínea, infecções intra-abdominais e infecções de próteses osteoarticulares. Abordaremos as principais bactérias anaeróbias de interesse clínico, bem como métodos diagnósticos e sensibilidade aos antimicrobianos.

► **Micobactérias.** O aumento da incidência de infecções por micobactérias nos últimos anos, principalmente em pacientes imunodeprimidos, tem colocado estes patógenos em destaque. Neste capítulo abordaremos as micobactérias de crescimento rápido, principalmente em infecções de pele e partes moles, bem como as micobactérias de crescimento lento, especialmente o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Neste grupo também estudaremos os principais mecanismos de resistência associados à falência terapêutica.

► **Outras bactérias de relevância clínica.** Reservamos um capítulo especial para um grupo de bactérias que, apesar de apresentarem menor incidência de infecções, tem relevância clínica e cujo diagnóstico constitui um desafio, uma vez que muitas delas são bactérias não cultiváveis, necessitando de métodos diagnósticos alternativos para sua detecção e identificação. Abordaremos neste capítulo os espiroquetas, as rickettsias e os gêneros *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Ureaplasma*. Destacaremos importância clínica, métodos diagnósticos e tratamento.

■ Bibliografia

Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet. 2012 Mar 13;13(4):260-70.

Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:151-70.

NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009 Dec;19(12):2317-23.

Stevens DL, Bryant AE, Berger A, von Eichel-Streiber C. Clostridium. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G et al. (eds). Manual of clinical microbiology, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM), 2011; p.834-57.

Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk H, van Belkum A. *Moraxella catarrhalis*:

from emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev. 2002 Jan;
15(1):125-44.

5

Cocos Gram-Positivos

Paulo José Martins Bispo ■ Antonio Carlos Campos Pignatari

■ Introdução

Os cocos Gram-positivos incluem um grupo de bactérias amplamente distribuídas na natureza e na microbiota animal e humana, incluindo pele, mucosas, trato gastrointestinal e outros locais do corpo. Apresentam como características em comum o formato esférico e a capacidade em se corar positivamente pela coloração de Gram, devido à espessa parede de peptidoglicano que compõe a parede bacteriana, e ausência de membrana externa constituída por lipopolissacarídeos (LPS) encontrada em microrganismos Gram-negativos. Por serem amplamente encontrados no ambiente e na microbiota humana, o isolamento de cocos Gram-positivos a partir de amostras biológicas coletadas de pacientes com suspeita clínica de algum processo infeccioso deve ser interpretado criteriosamente juntamente com os sinais e sintomas específicos para cada processo infeccioso. Dessa maneira, para que o diagnóstico de tais infecções seja cuidadosamente feito, é importante não apenas o conhecimento da patogenia dos processos infecciosos bacterianos que acometem os seres humanos, mas também todos os aspectos microbiológicos relacionados a esse grupo heterogêneo de microrganismos.

Embora os bacilos Gram-negativos sejam, coletivamente, as bactérias mais frequentemente isoladas a partir de amostras clínicas humanas pelos laboratórios de microbiologia clínica, os cocos Gram-positivos ocupam o segundo lugar em frequência de isolamento. Isso se deve à capacidade de produzirem uma grande variedade de infecções que podem ser adquiridas tanto na comunidade como em ambiente hospitalar. Além da capacidade de se multiplicarem local ou

sistemicamente causando infecções, alguns cocos Gram-positivos apresentam a capacidade de produção de exotoxinas que podem atuar em locais distantes a um processo infeccioso localizado.

A produção da enzima catalase é o ponto central para a subdivisão dos cocos Gram-positivos. As catalases são citocromo oxidases que catalisam a conversão do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em água e oxigênio gasoso. O teste da catalase é simples e feito rapidamente nos laboratórios de microbiologia clínica, por meio da aplicação de uma gota de solução de peróxido de hidrogênio em uma colônia isolada de um microrganismo Gram-positivo, que apresentará a formação de bolhas (oxigênio sendo formado pela reação) em microrganismos catalase-positivos. Esse teste feito na rotina laboratorial possibilita a separação dos principais gêneros de cocos Gram-positivos reconhecidos como agentes etiológicos de infecções humanas que são catalase-positivos (*Staphylococcus* e *Micrococcus*) dos gêneros catalase-negativos (*Streptococcus* e *Enterococcus*) que serão discutidos neste capítulo.

■ Gênero *Staphylococcus*

O gênero *Staphylococcus* (nome originado do grego *Staphyle* – cacho de uva), incluído recentemente na nova família Staphylococaceae, é composto por cocos Gram-positivos com padrão de crescimento que se assemelha a cachos de uva, com tamanho que varia entre 0,5 e 1,5 μm de diâmetro, imóveis, anaeróbios facultativos, catalase-positivos e capazes de crescer em meio contendo alta concentração de sal e em temperaturas variando entre 18° e 40°C. O gênero atualmente é constituído por mais de 40 espécies, sendo a grande maioria negativas para a produção da enzima coagulase, principal modo de diferenciação entre os *Staphylococci* coagulase-negativos (SCN) e *S. aureus* (coagulase-positivo). Grande parte das espécies de *Staphylococcus* é encontrada colonizando a pele e as membranas mucosas dos animais e seres humanos. Algumas espécies preferem locais específicos do corpo para colonização, como *S. aureus* nas narinas, *S. haemolyticus* e *S. hominis* em regiões próximas às glândulas apócrinas (axila, região inguinal e perineal), *S. capitis* nas glândulas

sebáceas da fronte, *S. auricularis* no canal auditivo e *S. saprophyticus* na região urogenital. *S. epidermidis* é a espécie de SCN mais comumente encontrada colonizando a pele humana, narinas, axila, fronte e conjuntiva.

Estafilococos são patógenos importantes para os seres humanos e podem causar diversas infecções que variam em gravidade de acordo com o local infeccioso e a espécie causadora. A Tabela 5.1 resume as principais espécies de estafilococos de importância clínica, seus fatores de virulência e doenças. As espécies mais comumente associadas a infecções humanas incluem *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* e *S. saprophyticus*. Em geral, a identificação das espécies de estafilococos é feita rotineiramente, com base na produção da enzima coagulase, produzida por *S. aureus*, sendo as outras espécies incapazes de produzir essa enzima classificadas em conjunto como *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN). *S. epidermidis* é a espécie de SCN mais frequentemente associada a infecções humanas. Características individuais das espécies de maior relevância clínica serão apresentadas a seguir.

Tabela 5.1 Principais espécies de *Staphylococcus*, habitat no ser humano e síndromes clínicas mais comuns.

Espécies	Localização preferencial para colonização		Principais fatores de virulência	
		Doenças	Fator de virulência	Função
			<i>Estruturais</i>	
			Cápsula	Proteção contra fagocitose
			Proteína A	Liga-se à porção Fc da IgG
			Peptideoglicano	Piogênico e quimioatraente

<i>S. aureus</i>	Narina anterior	<p>Intoxicações alimentares</p> <p>Infecções de pele e partes moles: carbúnculo, furúnculo, síndrome da pele escaldada, impetigo bolhoso e feridas</p> <p>Pneumonia</p>	Ácido teicoico	Liga-se à fibronectina e liberado se liga a proteínas do complemento
			Camada limosa	Adesão a corpos estranhos
			Adesinas de superfície	Conjunto de adesinas que medeiam adesão a superfícies abióticas e componentes da matriz extracelular
			<i>Enzimas</i>	
			Coagulase	Converte fibrinogênio em fibrina
			Fibrinolisina	Solubiliza os coágulos de fibrina
			Hialuronidase	Hidrólise do ácido hialurônico do tecido

Bacteriemia		conjuntivo
Síndrome do choque tóxico	Lipases	Hidrólise de lipídios
	Nucleases	Degrada DNA
Endocardite	<i>Toxinas</i>	
Artrite	Citotoxinas (alfa, beta, delta, gama e leucocidina de Panton-Valentine)	Danificam a membrana de diversas células
	Enterotoxinas	Superantígenos que estimulam a proliferação de linfócitos T e liberação de citocinas
	Toxina esfoliativa	Cliva as pontes de ligação das células do estrato granuloso da epiderme
	Toxina da síndrome	Superantígeno que estimula liberação de citocinas e

		do choque tóxico	proliferação de linfócitos T. Causa danos às células endoteliais	
<i>S. epidermidis</i>	Distribuídos pela pele e mucosas	Infecções associadas à inserção de cateteres e outros dispositivos médicos, bacteriemia	Adesinas	Diversas moléculas que medeiam a adesão a superfícies abióticas e bióticas (proteínas da matriz extracelular)
			<i>icaADBC locus</i>	Polissacarídeo extracelular que forma a matriz do biofilme
			Bhp, Aap e Embp	Proteínas envolvidas na formação matriz extracelular do biofilme
			Proteases	Algumas relacionadas à resistência a peptídeos antimicrobianos e outras de

				função desconhecida
			Modulinas solúveis em fenol	Citolisinas com ação pró-inflamatória
<i>S. hominis</i>	Áreas da pele próximas a glândulas apócrinas (axila, regiões inguinal e perineal) e regiões mais secas e irritadas da pele	Bacteriemia em pacientes com imunossupressão e neonatos e outras infecções oportunistas	Possivelmente produção de biofilme	–
<i>S. haemolyticus</i>	Áreas da pele próximas a glândulas apócrinas (axila, regiões inguinal e perineal)	Endocardite, infecções osteoarticulares, geniturinárias e de feridas, bacteriemia	Protease	Hidrólise de proteínas
			Lipase	Hidrólise de lipídios
			Liase	Clivagem do ácido siálico
Endocardite, artrite,			DNase	Degrada DNA
			Fator de agregação	Promove adesão intercelular
				Produz uma camada extracelular que

<i>S. lugdunensis</i>	Distribuídos pela pele e mucosas	osteomielite crônica, infecções urinárias e de feridas cirúrgicas, bacteriemia	Glicocálice extracelular	interfere na fagocitose e auxilia na colonização tecidual
			Hemolisina	Semelhante a delta-hemolisina de <i>S. aureus</i>
			Lipase	Hidrólise de lipídios
			Protease	Hidrólise de proteínas
<i>S. saprophyticus</i>	Regiões perineal e urogenital	Infecção do trato urinário	Adesina (UafA)	Aderências às células epiteliais da uretra
			Proteínas de transporte	Adaptação a mudanças osmóticas e de pH
			Urease	Permite o crescimento na urina

Staphylococcus aureus

Uma característica notável do *S. aureus* é sua capacidade de causar várias infecções que variam desde aquelas de pele com baixa gravidade a infecções

graves e fatais. Sua habilidade adaptativa a diferentes nichos e ecologias promove a persistência de determinadas cepas em ambientes hospitalares, mas também garante sua permanência na comunidade. O *S. aureus* pode ser encontrado colonizando a narina anterior de aproximadamente 30% da população saudável. Infecções adquiridas na comunidade em geral envolvem a pele e os tecidos subcutâneos (carbúnculo, furúnculo, síndrome da pele escaldada e impetigo bolhoso, foliculite) e, em menor frequência, o trato respiratório inferior, incluindo pneumonia necrosante grave. Infecções adquiridas em ambiente hospitalar geralmente são causadas por cepas resistentes a múltiplos antimicrobianos e geralmente se desenvolvem como uma bacteriemia que pode evoluir para síndrome do choque tóxico e/ou resultar em infecções metastáticas tais como pneumonia (hematogênica), endocardite, artrite e osteomielite. Pneumonia causada por *S. aureus* também pode ocorrer após aspiração de secreções orais (pneumonia aspirativa). Artrite e osteomielite possivelmente resultem de origens não hematogênicas como em indivíduos que recebem injeções intra-articulares ou que sofreram trauma, respectivamente. No Brasil, *S. aureus* é o agente mais prevalente em infecções de corrente sanguínea adquiridas no hospital e uma alta porcentagem desses isolados são de *S. aureus* resistentes à metilcolina (oxacilina) (MRSA).

A habilidade em causar uma diversa gama de infecções está associada ao fato de que *S. aureus* apresenta um vasto repertório de fatores de virulência, relacionados com sua capacidade de colonização tecidual, evasão da resposta imunológica, invasão e dano tecidual direto (Tabela 5.1). Muitos desses fatores de virulência são codificados por genes presentes em elementos genéticos móveis e podem ser transferidos entre diferentes cepas. Alguns desses fatores de virulência são classificados como toxinas, moléculas secretadas pelo patógeno e que atuam diretamente no tecido hospedeiro causando dano. Determinadas doenças causadas por *S. aureus* são, primariamente, o resultado da produção de algumas toxinas. A síndrome da pele escaldada é causada pela ação esfoliativa das toxinas ETA e ETB (toxinas esfoliativas), que clivam as pontes intercelulares da camada granulosa da epiderme. A síndrome do choque tóxico resulta da produção de uma exotoxina termoestável conhecida pela sigla TSST-1. É uma

doença grave e potencialmente fatal, conhecida pelos surtos associados ao uso de tampões hiperabsorventes em mulheres, na década de 1980. *S. aureus* pode produzir um grupo de enterotoxinas que provocam intoxicação alimentar. Essas toxinas são resistentes ao aquecimento e à hidrólise por enzimas gástricas e do jejuno. Assim, o aquecimento brando de alimentos contaminados por essas toxinas não surtirá efeito protetor. *Staphylococcus aureus* pode produzir um grupo de citotoxinas, incluindo cinco toxinas que danificam a membrana de diversas células (p. ex., eritrócitos, leucócitos, fibroblastos, macrófagos) nomeadas toxinas alfa, beta, delta, gama e leucocidina de Pantón-Valentine (PVL). Além da produção de toxinas, *S. aureus* produz diversos outros fatores de virulência que estão associados à sua patogenicidade e virulência. Esses fatores e suas funções estão resumidos na Tabela 5.1.

A disseminação do *S. aureus* é facilitada pelo fato de poder colonizar a pele e a nasofaringe de indivíduos saudáveis, por um mecanismo mediado por diversas adesinas de superfície bacteriana. A colonização é ainda maior em indivíduos hospitalizados, com doença de pele, usuários de drogas ilícitas, e aqueles que utilizam agulhas regularmente por motivos médicos, incluindo diabéticos dependentes de insulina e pacientes em hemodiálise. Apesar de serem sensíveis ao tratamento com agentes desinfetantes e antissépticos, podem sobreviver por longos períodos em superfícies secas e ser transferidos facilmente por fômites. A capacidade de formação de biofilme possibilita sua permanência em diversos dispositivos utilizados na prática clínica (p. ex., cateteres), que podem ser contaminados pelo manuseio da equipe médica ou por cepas da microbiota do próprio paciente.

O *S. aureus* cresce rapidamente em meio não seletivo em atmosfera aeróbia ou anaeróbia. Após 24 h de incubação, as colônias se apresentam grandes, de coloração branco-amarelada, e podem apresentar zona de hemólise quando cultivadas em ágar-sangue de carneiro. O cultivo em ágar-manitol salgado pode ser vantajoso para espécimes clínicos sabidamente contaminados com outras espécies e também para culturas de vigilância, por ser um meio seletivo e diferencial para *S. aureus*, já que o manitol é fermentado somente por *S. aureus* e não pela maioria dos SCN, e a suplementação com 7,5% de cloreto de sódio

inibe o crescimento de vários microrganismos. A identificação laboratorial de *S. aureus* é relativamente simples e normalmente baseada na produção da coagulase ou de nuclease termoestável (DNase). O teste para detecção da proteína A, que recobre toda a superfície do *S. aureus* mas não de SCN, e de fermentação do manitol pode ser utilizado. Testes moleculares para detecção e identificação de *S. aureus* diretamente de amostras clínicas estão comercialmente disponíveis e são utilizados principalmente para triagem de pacientes colonizados por cepas de MRSA.

No passado, a penicilina G era altamente eficaz para o tratamento de infecções estafilocócicas. No início da década de 1940, o uso clínico da penicilina era exclusivamente militar e entre 1942 e 1944 passou a ser amplamente utilizada clinicamente. Devido ao uso generalizado, os primeiros isolados de *S. aureus* resistentes à penicilina foram relatados em 1945. A frequência de isolados resistentes aumentou drasticamente nos anos seguintes e, ao final da década de 1950 e início de 1960, isolados resistentes à penicilina estavam amplamente disseminados principalmente no ambiente hospitalar. Os isolados resistentes codificam uma enzima conhecida como betalactamase, capaz de hidrolisar o anel betalactâmico da penicilina G e outras penicilinas de estrutura similar. O gene responsável pela produção dessa enzima (gene *blaZ*) é carregado por um plasmídeo, o que facilita sua transferência e disseminação entre diferentes cepas de *S. aureus*. Para controlar esse problema, a meticilina, um protótipo das penicilinas semissintéticas resistentes à ação da betalactamase, foi introduzida no mercado em 1959 para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes à penicilina. Entretanto, em 1961 os primeiros casos de infecções causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA) foram relatados. Durante as décadas de 1960 até meados de 1990, cepas de MRSA foram se tornando gradativamente mais frequentes e endêmicas no ambiente hospitalar. Entretanto, no final da década de 1990 os primeiros relatos de casos de infecções adquiridas na comunidade causadas por MRSA foram publicados na Austrália. Atualmente, infecções comunitárias causadas por MRSA são comuns em todo o mundo. É importante ressaltar que as cepas de MRSA tipicamente hospitalares (resistentes a múltiplos antimicrobianos)

continuam sendo prevalentes nesse ambiente, ao passo que clones específicos (diferentes dos hospitalares) emergiram e se disseminaram pela comunidade. Os clones comunitários em geral reservam alguma sensibilidade a outras classes de antimicrobianos (p. ex., clindamicina, trimetoprima/sulfametoxazol e tetraciclina), geralmente não ativos em clones hospitalares, mas podem apresentar maior virulência e causar infecções agudas agressivas. Além da meticilina, outras penicilinas semissintéticas também resistentes à ação da enzima hidrolítica da betalactamase incluem a nafcilina e oxacilina, disponíveis atualmente para o uso clínico (meticilina não é utilizada clinicamente).

O termo MRSA continua sendo utilizado para descrever cepas resistentes a todas as penicilinas semissintéticas (meticilina, nafcilina e oxacilina) e outros betalactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenêmicos. A resistência à oxacilina em *Staphylococcus* spp. (*S. aureus* e SCN) é mediada pela produção de uma proteína ligadora de penicilina alterada (PBP2a) que apresenta baixa afinidade aos antimicrobianos da classe dos betalactâmicos. A produção da PBP2a é mediada pelo gene *mecA*, carregado pelo elemento genético móvel SCC*mec* (do inglês *Staphylococcal Cassete Chromosome mec*). Atualmente são reconhecidos 11 tipos de SCC*mec* identificados em *S. aureus*. Cada tipo de SCC*mec* é relacionado epidemiologicamente com diferentes ambientes. Os clones hospitalares, resistentes a múltiplos antimicrobianos, são geralmente MRSA que carregam SCC*mec* dos tipos II e III, sendo esse último o mais comum em hospitais brasileiros. Isolados de MRSA associados a infecções comunitárias pertencem principalmente ao tipo IV e com menor frequência ao tipo V. Os MRSA do tipo IV comunitários podem expressar a leucocidina de Panton-Valentine (PVL) que agrava drasticamente a gravidade dos casos de infecções de pele e partes moles e pneumonias comunitárias. Apesar de terem sido descritos inicialmente em infecções comunitárias, MRSA dos tipos IV e V também podem ser isolados em infecções associadas ao ambiente hospitalar.

Além da resistência aos betalactâmicos, *S. aureus* pode desenvolver resistência a diversas outras classes de antimicrobianos por meio da aquisição de genes de resistência ou mutações gênicas que são selecionadas pela exposição ao antibiótico. Cepas de MRSA hospitalares (dos tipos II e III) são, em geral,

resistentes aos macrolídeos, clindamicina, aminoglicosídeos, tetraciclinas e fluoroquinolonas. Diferentes mecanismos moleculares são responsáveis pelo desenvolvimento de resistência a essas classes de antimicrobianos.

Macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B (MLS_B) são antimicrobianos com estrutura química diferente, mas com mecanismo de ação semelhante. Essas substâncias se ligam à subunidade maior do ribossomo bacteriano (50S) bloqueando a síntese de proteínas. Entre os antimicrobianos de uso clínico incluídos na classe dos macrolídeos estão eritromicina, claritromicina e azitromicina. A clindamicina é a única lincosamina de uso clínico. Quinupristina é um exemplo de estreptogramina B utilizada clinicamente em associação com a estreptogramina A, dalfopristina. A aquisição de genes que codificam uma metilase ribossômica (genes *ermA*, *ermB* e *ermC*) que altera o local de ação desses antimicrobianos é o principal mecanismo de resistência em *S. aureus*. O mecanismo de resistência pode ser constitutivamente expresso (isolados são resistentes às 3 classes de antimicrobianos) ou induzido pela presença do antimicrobiano.

Para o último caso, isolados podem ser classificados como resistentes aos macrolídeos, mas sensíveis a clindamicina e estreptogramina B. Entretanto, isolados com resistência induzida também podem apresentar resistência a clindamicina e estreptogramina B, e podem ser detectados pelo teste D de disco-difusão. Além disso, *S. aureus* pode apresentar mecanismos específicos de resistência para cada classe desses antimicrobianos por meio da expressão de bombas de efluxo que ejetam da célula bacteriana os macrolídeos e estreptogramina B (gene *msrA*) e a clindamicina (gene *linA*).

A resistência aos aminoglicosídeos é primariamente mediada pela modificação e inativação do antimicrobiano por enzimas que resultam em acetilação, fosforilação ou adenilação da molécula da substância. Resistência às tetraciclinas é mediada pela produção de uma proteína (gene *tetM*) que protege o alvo de ligação do antimicrobiano (subunidade menor do ribossomo – 30S). A expressão do gene *tetM* confere resistência a todas as tetraciclinas utilizadas clinicamente. Expressão de bombas de efluxo codificadas pelos genes *tetK* e *tetL*

também é um mecanismo reconhecido em *Staphylococcus* spp. A expressão de bomba de efluxo sem associação com outro mecanismo de resistência (*tetM*, por exemplo) torna o isolado resistente à tetraciclina mas ainda sensível à minociclina.

As fluoroquinolonas, representadas pelos fármacos ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, entre outros, são amplamente utilizadas na prática clínica e a resistência a esses antimicrobianos é comum e crescente. As 8-metoxifluoroquinolonas (gatifloxacino e moxifloxacino) apresentam melhor atividade contra patógenos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus* spp., e menores taxas de resistência quando comparadas às fluoroquinolonas de gerações anteriores (p. ex., ciprofloxacino). Moxifloxacino e gatifloxacino (não mais disponível para uso clínico) inativam simultaneamente duas enzimas necessárias para replicação do DNA, as topoisomerasas II (DNA girase) e IV, enquanto as fluoroquinolonas anteriores atuam preferencialmente em uma ou outra dessas topoisomerasas. Em *S. aureus*, as fluoroquinolonas de gerações anteriores às 8-metoxifluoroquinolonas atuam primariamente na topoisomerase IV. A resistência a esses antimicrobianos ocorre por meio de mutações nas topoisomerasas que levam à diminuição da afinidade com a molécula da fluoroquinolona. Mutação pontual única é capaz de conferir resistência às fluoroquinolonas mais antigas, enquanto o acúmulo de múltiplas mutações é necessário para o desenvolvimento de resistência às fluoroquinolonas mais novas como gatifloxacino e moxifloxacino. A expressão da bomba de efluxo NorA é associada à resistência de baixo nível, especialmente a norfloxacino e ciprofloxacino. Como as fluoroquinolonas são utilizadas profilaticamente em algumas situações, as taxas de resistência dependem do tipo de infecção, grupo de pacientes e geração da fluoroquinolona. De maneira geral, a taxa de resistência a ciprofloxacino e levofloxacino de *S. aureus* é significativamente maior quando avaliados somente os MRSA.

Os glicopeptídeos, teicoplanina e vancomicina são antimicrobianos que inibem a síntese da parede celular e são utilizados na prática clínica para o tratamento de infecções estafilocócicas causadas por isolados com resistência múltipla aos antimicrobianos. A resistência aos glicopeptídeos em

Staphylococcus spp. é rara mesmo após mais de 50 anos de uso desses antimicrobianos. No entanto, isolados com sensibilidade reduzida à vancomicina (*S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina – VISA) foram identificados na década 1990, no Japão. Cepas de *S. aureus* com esse fenótipo são esporadicamente isoladas em todo o mundo, mas continuam incomuns. A resistência intermediária é conferida por um mecanismo de alterações múltiplas em vias metabólicas relacionadas à síntese de parede de peptidoglicano que levam ao aumento da espessura da parede celular. Com a parede celular mais densa, as porções externas se ligam às moléculas do glicopeptídeo e não possibilitam a atuação dessa substância em camadas mais internas, próximas à membrana citoplasmática, onde o antimicrobiano atuaria inibindo a síntese da parede.

Ainda na década de 1990, os primeiros isolados de *S. aureus* com resistência intermediária heterogênea à vancomicina (hVISA) foram descritos também no Japão. Esses isolados apresentam reação à vancomicina no teste de sensibilidade padrão utilizado rotineiramente nos laboratórios, mas contêm subpopulações que apresentam concentrações inibitórias mínimas (CIM) mais elevadas, no intervalo classificado como resistência intermediária à vancomicina. Essas subpopulações são dificilmente identificadas nos testes de rotina e métodos específicos para detecção de hVISA são trabalhosos e não padronizados para aplicação em laboratórios clínicos. O desenvolvimento de resistência de alto nível à vancomicina por meio da aquisição do gene *vanA* de *Enterococcus* spp. foi descrito em 2002 em poucos isolados de *S. aureus* recuperados de pacientes do norte dos EUA e recentemente detectado em um isolado de hemocultura no Brasil.

A daptomicina é um lipopeptídeo com atividade contra *Staphylococcus* spp. utilizada também para o tratamento de infecções causadas por MRSA. A daptomicina atua na membrana citoplasmática rompendo o potencial de ação. A resistência a esse antimicrobiano é rara, mas já foi descrita em *S. aureus*. Algumas alterações de síntese da parede celular encontradas em hVISA e VISA são relacionadas com a resistência à daptomicina, portanto, cepas com sensibilidade reduzida à vancomicina podem apresentar CIM maiores para

daptomicina. A linezolid, que se liga ao ribossomo bacteriano (subunidade 50S) bloqueando a síntese proteica, é outra opção para o tratamento de infecções causadas por MRSA. Esse antimicrobiano foi o primeiro membro da classe das oxazolidinonas a ser disponibilizado para o uso clínico. A resistência em *S. aureus* continua incomum, mas pode ocorrer por meio de mutações no ribossomo que diminuem a afinidade de ligação com a substância, ou pela metilação do ribossomo conferida pelo produto do gene *cfr*.

Staphylococcus epidermidis

Previamente reconhecido apenas como um microrganismo comensal, presente de maneira permanente e ubiqüitária na microbiota da pele humana, *S. epidermidis* é atualmente visto como um importante patógeno oportunista, principalmente em infecções relacionadas à inserção de dispositivos invasivos. Embora a mortalidade atribuída às infecções causadas por *S. epidermidis* seja inferior quando comparada a outros microrganismos Gram-positivos mais virulentos ou bacilos Gram-negativos, a alta frequência de infecções por *S. epidermidis* associada a seu caráter de persistência e de desenvolvimento de infecções de curso crônico mais difíceis de serem tratadas representa um importante impacto clínico e econômico para os hospitais e sistemas públicos de saúde. Diferente do *S. aureus*, que produz diversas toxinas agressivas aos tecidos, a produção de toxinas em *S. epidermidis* é limitada e expressa diversos fatores que determinam sua persistência tanto como colonizantes da pele, como causadores de infecções, incluindo desde moléculas que possibilitam evasão do sistema imunológico, adesinas a fatores de agregação celular que contribuem para formação de biofilmes.

A formação de biofilme é o principal fator de virulência em *S. epidermidis* que contribui para o seu sucesso como um patógeno oportunista, e é o principal fator relacionado a sua patogenicidade; ainda torna possível a colonização e a proliferação do *S. epidermidis* em próteses e outros dispositivos médicos invasivos, como por exemplo, cateteres central e periférico. Dessa maneira, *S. epidermidis* é o principal agente associado a infecções relacionadas ao uso de

cateter intravascular, próteses ortopédicas, desvio artificial do líquido cefalorraquidiano, dispositivos cardíacos (válvulas e marca-passos), e outros componentes invasivos como lente intraocular, implantes de mama e próteses geniturinárias. O curso dessas infecções é indolente, a terapia antimicrobiana geralmente não é efetiva e frequentemente resulta em necessidade de remoção do dispositivo relacionado à infecção. Além disso, *S. epidermidis* pode causar infecções não relacionadas a dispositivos invasivos como infecção de enxerto vascular, endocardite de válvula nativa e infecções do local cirúrgico.

S. epidermidis pode apresentar resistência a diversas classes de antimicrobianos e, com frequência, isolados com perfil de multirresistência são recuperados de infecções humanas, principalmente em infecções adquiridas no ambiente hospitalar. A resistência à oxacilina (metecilina) é um dos mecanismos centrais de resistência em *Staphylococcus* spp. pois está relacionada com a capacidade de adaptação de cepas diferentes a ambientes distintos e também com a maior probabilidade de desenvolvimento de corresponsividade a antimicrobianos não betalactâmicos. No Brasil, a resistência à oxacilina em SCN (uma grande parcela de *S. epidermidis*) recuperados de episódios de infecção da corrente sanguínea pelo projeto SCOPE é duas vezes mais frequente (86,4%) em relação à taxa de resistência à oxacilina em *S. aureus* (43,7%). Além disso, *S. epidermidis* pode apresentar resistência a vários outros antimicrobianos não betalactâmicos incluindo fluoroquinolonas, rifampicina, macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina e sulfonamida. Resistência à linezolida, embora rara, quando encontrada ocorre geralmente em *S. epidermidis*. Glicopeptídeos são agentes ativos contra isolados de *S. epidermidis*, embora resistência intermediária heterogênea também possa ocorrer com descrito anteriormente para *S. aureus*.

Outros *Staphylococci* coagulase-negativos de relevância clínica

Staphylococcus lugdunensis é uma espécie de SCN que causa infecções similares em gravidade às causadas por *S. aureus*. É a principal espécie de SCN isolada de endocardite de válvula nativa, uma infecção agressiva e com alta

taxa de mortalidade. *S. lugdunensis* pode também ser agente etiológico de outras infecções como artrite, osteomielite crônica, infecções de ferida cirúrgica, infecções urinárias e bacteriemia. É a espécie de SCN que produz o maior número de fatores de virulência incluindo DNase termoestável, fator de agregação celular, glicocálice extracelular, hemolisina, lipase, protease e uma enzima modificadora de ácidos graxos. É capaz de se ligar ao colágeno humano, fibronectina, fibrinogênio, vitronectina, laminina, plasminogênio, trombospondina e IgG humana. Um fator importante na patogênese da endocardite de válvula nativa é a produção de uma proteína que se liga ao fator de von Willebrand, o que torna possível a adesão dos microrganismos em áreas de microlesão endotelial. A identificação de *S. lugdunensis* pode ser problemática na rotina laboratorial e esse microrganismo pode ser facilmente confundido com *S. aureus* se a identificação for baseada em teste de aglutinação fundamentado no fator de agregação, que é produzido por ambas as espécies. A identificação por métodos automatizados tem alta especificidade. A resistência aos antimicrobianos utilizados para o tratamento de infecções estafilocócicas é incomum entre *S. lugdunensis*. Cerca de 25% dos isolados clínicos podem ser resistentes à penicilina e somente 5% são resistentes à metilicina.

Staphylococcus haemolyticus é um importante patógeno humano que pode causar bacteriemia, endocardite, infecções osteoarticulares, geniturinárias e de feridas. Produz alguns fatores de virulência de função não completamente conhecida na patogênese das infecções que incluem proteases, lipase e liase que degrada o ácido siálico e resulta em produtos utilizados para o metabolismo energético. Cepas clínicas são frequentemente resistentes a múltiplos antimicrobianos. Historicamente, *S. haemolyticus* foi o primeiro SCN a exibir sensibilidade reduzida aos glicopeptídeos, principalmente à teicoplanina.

Staphylococcus hominis coloniza a pele dos seres humanos e é encontrado preferencialmente em regiões mais secas ou irritadas da pele. É uma das espécies mais frequentes de SCN isoladas de hemocultura de pacientes com imunossupressão e neonatos. *S. hominis* ssp. *novobiosepticus* é de interesse especial, pois tem sido associada a diversos surtos de infecção de corrente sanguínea adquirida no ambiente hospitalar e geralmente apresenta resistência a

múltiplos antimicrobianos utilizados clinicamente. Resistência a antimicrobianos relativamente novos para o tratamento de infecções estafilocócicas como linezolida e quinupristina/dalfopristina já foi relatada em *S. hominis*.

Staphylococcus saprophyticus é a segunda causa mais frequente (após *E. coli*) de infecção do trato urinário, principalmente em mulheres jovens sexualmente ativas. Os principais fatores relacionados à capacidade de causar infecção do trato urinário são a produção de adesinas responsáveis pela ligação do microrganismo ao epitélio uretral, produção de proteínas de transporte que possibilitam rápida adaptação a mudanças osmóticas e de pH, e produção de urease, tornando possível sua proliferação na urina. Os laboratórios, em geral, utilizam a prova de resistência à novobiocina para identificação dessa espécie de SCN. O tratamento dessas infecções com antimicrobianos é geralmente bem-sucedido, infecções recorrentes não são comuns e raramente são relatadas sequelas da infecção.

■ Gênero *Streptococcus*

O nome do gênero tem origem do grego *Strepto* (retorcido, entrelaçado), e inclui diversos cocos Gram-positivos medindo de 0,5 a 2 μm de diâmetro, que se arranjam aos pares ou em longas cadeias de cocos que se assemelham a um cordão de contas. Ao contrário dos estafilococos, todas as espécies de estreptococos são catalase-negativas. A maioria das espécies necessita da presença de dióxido de carbono e requer meios nutricionalmente ricos para o crescimento adequado. São anaeróbios facultativos e fermentam carboidratos produzindo ácido láctico como resultado.

A classificação inicial dos estreptococos no laboratório de microbiologia clínica é feita de acordo com o padrão de hemólise em ágar suplementado com 5% de sangue de carneiro e inclui três padrões: β -hemólise (completa), α -hemólise (incompleta) e γ -hemólise (ausência de hemólise). A hemólise é utilizada com guia para identificação e também para tratamento. A classificação sorológica baseada em diferenças grupo-específicas de carboidratos da parede celular (classificação de Lancefield) foi originalmente desenvolvida para

diferenciação de estreptococos beta-hemolíticos (A a W). O teste sorológico de Lancefield pode ser utilizado para identificação rápida de *S. pyogenes* (grupo A) em amostras clínicas coletadas da orofaringe de pacientes com faringoamigdalite.

Streptococci beta-hemolíticos

Entre as espécies de estreptococos beta-hemolíticos, *S. pyogenes* (grupo A) e *S. agalactiae* (grupo B) são as duas espécies de maior importância clínica.

S. pyogenes é a causa mais comum de faringite bacteriana e pode causar outras doenças supurativas não invasivas como escarlatina, impetigo, erisipela, celulite e uma forma grave de infecção de pele e partes moles conhecida como fasciite necrosante, que envolve a necrose de tecidos moles profundos incluindo músculos e tecido adiposo. A síndrome do choque tóxico estreptocócico pode ser uma consequência da fasciite necrosante e também de outras infecções de partes moles ou infecções sistêmicas e se assemelha à síndrome do choque tóxico estafilocócico. Além disso, *S. pyogenes* pode estar relacionado com outras doenças invasivas, incluindo sepse e pneumonia. Complicações não supurativas da infecção por *S. pyogenes* de importância médica e com potencial para o desenvolvimento de sequelas graves incluem a febre reumática (envolve alterações nas articulações, cardíacas, vasos sanguíneos, pele e tecidos subcutâneos) e a glomerulonefrite aguda.

O *S. pyogenes* expressa vários fatores de virulência que estão relacionados com sua capacidade de colonizar transitoriamente pele e orofaringe de crianças e adultos jovens saudáveis e principalmente relacionados com a capacidade de provocar uma grande variedade de infecções teciduais localizadas e infecções sistêmicas graves (Tabela 5.2). As infecções geralmente são causadas por cepas adquiridas pouco tempo antes do desenvolvimento da infecção, antes que ocorra a produção de anticorpos específicos. A transmissão ocorre de pessoa a pessoa por meio da disseminação em gotículas aéreas e por isso pode ser aumentada em situações de aglomerações.

O teste para pesquisa do antígeno A na superfície bacteriana é recomendado

para identificação de *S. pyogenes*. No entanto, rotineiramente a identificação presuntiva é realizada por meio da prova de sensibilidade à bacitracina (teste de disco-difusão em ágar-sangue) e reação positiva para presença da enzima PYR (L-pirrolidonil arilamidase), um teste colorimétrico rápido para determinação do resultado (menos de 1 minuto). Algumas outras espécies de *Streptococcus* podem ser positivas para um desses testes, mas não para os dois testes ao mesmo tempo. O teste da antiestreptolisina O (ASO) é utilizado para o diagnóstico de pacientes com febre reumática e glomerulonefrite aguda após infecção recente por *S. pyogenes*.

Streptococcus agalactiae é outra espécie de estreptococos beta-hemolíticos de importância clínica principalmente durante a gravidez, que pode causar infecções em neonatos, incluindo meningite, pneumonia e bacteriemia e infecções em gestantes como endometrite e infecções do trato urinário. O principal fator de virulência reconhecido é a produção de cápsula polissacarídica, que protege o microrganismo contra a fagocitose (Tabela 5.2). São componentes transitórios da microbiota do trato gastrintestinal e geniturinário. Mulheres que apresentam colonização vaginal têm maior risco de desenvolver infecções pós-parto e de transmitir as cepas para o recém-nascido, que se torna colonizado, podendo progredir para infecções de início precoce, até 7 dias após o nascimento, ou infecções de início tardio, que podem ocorrer até o terceiro mês de idade. A transmissão de *S. agalactiae* da mãe para o neonato pode ocorrer durante o parto ou no curso da gravidez, especialmente em mulheres com ruptura prolongada de membranas. Por esse motivo, a triagem para detecção do estado de portador assintomático em mulheres grávidas geralmente é realizada no terceiro mês de gestação por meio de cultura vaginal e anorretal. Além da cultura, existem testes moleculares comercialmente disponíveis utilizados como uma alternativa mais rápida para detecção da colonização vaginal por *Streptococcus agalactiae*.

O *S. agalactiae* é a única espécie de estreptococos que expressa o antígeno do grupo B na parede celular. No entanto, os testes comerciais de aglutinação podem apresentar reação cruzada do antígeno do tipo B com outros estreptococos. A identificação dos estreptococos do grupo B é presuntivamente

realizada pelo teste de CAMP e hidrólise do hipurato. Esses dois testes, associados às características da colônia em ágar-sangue (colônias grandes em relação a *S. pyogenes* e com pequena área de hemólise), são acurados para identificação presuntiva de *S. agalactiae*. A identificação definitiva é feita pelo teste de antígeno da parede celular ou uso de biologia molecular.

Tanto *S. pyogenes* como *S. agalactiae* são sensíveis a penicilina e cefalosporinas. A penicilina é o antimicrobiano de escolha para tratamento de infecções causadas por esses dois microrganismos. No entanto, para *S. agalactiae* a concentração inibitória mínima (CIM) que inibe o crescimento bacteriano é maior quando comparada à CIM de penicilina para *S. pyogenes*. Por esse motivo, associação de aminoglicosídeos e penicilina é comum para o tratamento de infecções graves causadas por *S. agalactiae*. As cefalosporinas são opções para o uso em pacientes com alergia à penicilina para o tratamento de infecções causadas por *S. pyogenes*. A resistência aos macrolídeos é observada para ambas as espécies e pode ser mediada por 3 diferentes mecanismos, incluindo: metilação do ribossomo bacteriano que previne a ligação do antibiótico com o alvo (subunidade 50S do ribossomo bacteriano), determinada pelos produtos dos genes *erm* (metilase); presença de bombas de efluxo codificadas pelos genes *mefA* e *mefE*, que ejetam os antimicrobianos macrolídeos do interior da célula bacteriana logo após seu transporte através do envoltório celular e por um mecanismo mais raro de mutações pontuais em proteínas ribossômicas ou na porção 23S do RNA ribossômico (rRNA). É importante salientar que o mecanismo de resistência aos macrolídeos conferido pelos genes *erm* produz resistência cruzada às lincosaminas e à estreptogramina B (fenótipo MLSb) e pode ser expresso constitutivamente ou induzido após exposição aos macrolídeos e clindamicina. Na América Latina, as taxas de resistência a eritromicina e clindamicina entre *Streptococci* beta-hemolíticos são de aproximadamente 14 e 8%, respectivamente. A resistência à tetraciclina também é comum, sendo que cerca de 57% das amostras isoladas em países latino-americanos são resistentes. O mecanismo de resistência à tetraciclina é mediado pela produção de proteínas codificadas pelos genes *tetM* e *tetO* que protegem o ribossomo e impedem a ligação da molécula do antimicrobiano.

Streptococci beta-hemolíticos são sensíveis à vancomicina, que pode ser utilizada em paciente com alergia à penicilina, e também a daptomicina e linezolida.

Tabela 5.2 Principais fatores de virulência e doenças associadas com *S. pyogenes*, *S. agalactiae* e *S. pneumoniae*.

Espécies	Doenças	Principais fatores de virulência	
		Fator de virulência	Função
<i>S. pyogenes</i>	Supurativas	Proteína M	Inibição da fagocitose, aderência tecidual e invasão celular
	<ul style="list-style-type: none"> • Faringite • Escarlatina 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Impetigo • Erisipela 	Cápsula de ácido hialurônico e C5A peptidase	Inibição da fagocitose
	<ul style="list-style-type: none"> • Fasciite necrosante 	Exotoxinas pirogênicas	Superantígenos que estimulam a proliferação de linfócitos T e liberação de citocinas
	Síndrome do choque tóxico		
<ul style="list-style-type: none"> • Sepses • Pneumonia 	Estreptolisinas S e O	Lise de eritrócitos, leucócitos e plaquetas	
	Sequelas não supurativas	Estreptoquinases A e B	Dissolução de coágulos
	<ul style="list-style-type: none"> • Febre reumática • Glomerulonefrite aguda 		
	Neonatos		

<i>S. agalactiae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Meningite • Pneumonia <p>Mulheres grávidas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endometrite • Infecção de ferida • Infecções do trato urinário <p>Outros adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Pneumonia • Infecções articulares • Osteomielite • Infecções de pele e partes moles 	Cápsula polissacarídica	Proteção contra a fagocitose
		Cápsula polissacarídica	Proteção contra a fagocitose
		Pneumolisina	Citotoxina formadora de poros na membrana celular. Aumenta a resposta inflamatória local

<i>S. pneumoniae</i>			
		Protease IgA	Degrada IgA humana
	Não invasivas	Autolisina	Leva a autólise da célula bacteriana e eliminação de pneumolisina e componentes da parede bacteriana que induzem inflamação
	<ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivite • Otite • Sinusite 	Hialuronidase	Hidrólise do ácido hialurônico do tecido conjuntivo
	Invasivas	Neuraminidases	Cliva os resíduos terminais de açúcares de glicoproteínas, podendo expor o tecido e receptores para adesão do patógeno. Algumas dessas enzimas estão envolvidas com a formação de biofilme
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Bacteriemia • Meningite 	Fatores anticomplemento	Inibem a ligação de fatores com complemento à superfície bacteriana
			Auxiliam na adesão

	Adesinas de superfície	principalmente ao tecido do trato respiratório inferior, permitindo a colonização
--	------------------------	---

Streptococcus do grupo *viridans*

O grupo *viridans* (do latim *viridis* – verde) é formado por um grupo heterogêneo de espécies de estreptococos α -hemolíticos e algumas espécies não hemolíticas. São componentes da microbiota oral e do trato respiratório superior de seres humanos e animais, e podem também ser encontrados colonizando outros ambientes como o trato gastrintestinal, o trato geniturinário feminino e, ocasionalmente, a pele. Algumas espécies são encontradas em produtos lácteos. Existem cerca de 30 espécies de *Streptococcus* incluídas nesse grupo, que pode ser subdividido em 6 subgrupos de acordo com características bioquímicas comuns para cada subgrupo de espécies chamados de *mutans*, *anginosus*, *salivarius*, *sanguinis* e *mitis*. O *Streptococcus pneumoniae* é um membro do subgrupo *mitis* e será discutido separadamente neste capítulo.

Embora sejam comensais do trato respiratório superior e especialmente da cavidade oral, *Streptococcus* do grupo *viridans* (SGV) podem provocar doenças invasivas graves, associadas a altas morbidade e mortalidade, quando disseminados para locais orgânicos estéreis. As principais infecções invasivas incluem endocardite, infecções intra-abdominais e abscesso cerebral e são mais comuns em pacientes imunocomprometidos ou com anormalidades cardíacas (endocardite). Pacientes neutropênicos podem desenvolver síndrome do choque tóxico, que geralmente é causada por *S. mitis*. Os SGV têm a capacidade de produção de muitos fatores de virulência encontrados em *Streptococcus pneumoniae* como citolisinas, autolisina, hialuronidase e proteases, que provavelmente contribuem de maneira importante para o dano tecidual durante o curso da infecção. A distribuição de tais fatores de virulência depende de cada espécie incluída nesse grupo.

A próxima relação filogenética entre as espécies torna difícil a identificação de espécies tanto por métodos bioquímicos como de biologia molecular. A identificação bioquímica de SGV utilizando métodos de rotina é difícil e geralmente errônea. Os sistemas automatizados não separam alguns grupos de espécies que são intimamente relacionadas.

Todas as espécies incluídas nesse grupo que produzem leucina aminopeptidase são PYR-negativas e não crescem em NaCl 6,5%. Com exceção das espécies incluídas no grupo *salivarius*, as outras são bile-esculina-negativas. A separação clássica de *Streptococcus* α -hemolíticos incluídos no grupo *viridans* e *S. pneumoniae* é feita rotineiramente utilizando o teste de sensibilidade à optoquina e teste de bile-solubilidade, e o resultado da identificação geralmente liberado somente como *Streptococcus* do grupo *viridans*, sem identificação final da espécie.

A resistência aos antimicrobianos tem crescido entre SGV-principalmente para betalactâmicos, tetraciclina e macrolídeos, mas com frequências diferentes entre as espécies. Resistência à penicilina tem sido documentada principalmente entre isolados de *S. mitis*, enquanto espécies dos grupos *anginosus*, *sanguinis*, *salivarius* e *bovis* são mais sensíveis à penicilina. A resistência à penicilina é mediada pela aquisição de mutações ou recombinação homóloga que cria estruturas mosaicas nos genes produtores das proteínas ligadoras de penicilina (PBP), que são alvos de ação dos agentes betalactâmicos e fundamentais para a construção da parede celular bacteriana. A afinidade com a molécula de antimicrobiano diminui à medida que as PBP se alteram, e quanto maior o grau de alteração (acumulação de mutações e áreas de recombinação), maior o nível de resistência. As fluoroquinolonas apresentam atividade variada de acordo com a espécie e o antibiótico. Ciprofloxacino e ofloxacino apresentam baixa atividade e potência contra SGV e *S. pneumoniae*, embora apresentem maiores taxas de sensibilidade para essa última espécie quando comparada com SGV. Levofloxacino e moxifloxacino apresentam melhor atividade *in vitro* contra ambos SGV e *S. pneumoniae*, e são raros os relatos sobre resistência a esses fármacos. A resistência às fluoroquinolonas em estreptococos é conferida pela presença de mutações pontuais nas topoisomerasas bacterianas, alvos dessa

classe de microrganismo. Além disso, a expressão de bombas de efluxo específicas associada às mutações nos genes produtores das topoisomerases pode aumentar o nível de resistência. Devido ao estado de competência natural para aquisição de DNA do ambiente, a transferência horizontal de genes mutados que codificam topoisomerases com menor afinidade às fluoroquinolonas pode ocorrer entre SGV e *S. pneumoniae*. A resistência aos macrolídeos é comum entre os SGV, especialmente para eritromicina. Os mecanismos de resistências são similares aos discutidos para *Streptococcus* beta-hemolíticos, incluindo a expressão de bomba de efluxo (genes *mef*) que é a forma mais frequente, e a metilação do ribossomo (genes *erm*). Da mesma maneira que para outros organismos Gram-positivos, a metilação ribossômica produz resistência cruzada às lincosaminas e estreptogramina B. A resistência à clindamicina é menor em relação à eritromicina, pois o mecanismo de efluxo mediado pelos genes *mef* não confere resistência à clindamicina. Os SGV são sensíveis a vancomicina e linezolida.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae são cocos Gram-positivos arranjados frequentemente aos pares (diplococos) ou também em cadeias, com formato lanceolar, não móveis e em geral envoltos por uma cápsula de polissacarídeo. Além da produção de cápsula, um dos principais fatores de virulência de *S. pneumoniae* pode produzir outros relacionados com a sua capacidade de causar infecções invasivas (Tabela 5.2). Semelhante a outras espécies de *Streptococcus* alfa-hemolíticos, *S. pneumoniae* são componentes naturais da microbiota humana do trato respiratório superior (nasofaringe) em crianças e adultos saudáveis. Aquisição de pneumococos como parte da microbiota da nasofaringe se inicia nos primeiros 6 meses de vida. A colonização é influenciada por vários fatores, incluindo idade, etnia, localização geográfica, tabagismo e contato próximo de crianças em creches e berçários.

As duas principais diferenças que separam *S. pneumoniae* de outros estreptococos alfa-hemolíticos (*Streptococcus* do grupo *viridans*) são a

sensibilidade à optoquina e solubilidade em bile, provas utilizadas em geral para identificação inicial desses agentes em laboratórios de microbiologia clínica. Outros testes bioquímicos, sistemas automatizados e testes moleculares podem ser utilizados para identificação final.

Apesar da existência de programas de vacinação e o amplo uso de agentes antimicrobianos na medicina, as doenças pneumocócicas ainda representam uma significativa causa de mortes em indivíduos com menos de 5 anos de idade e idosos com idade maior ou igual a 65 anos em todo o mundo. As infecções causadas por pneumococos podem variar de infecções moderadas não invasivas tais como otite média, sinusite e conjuntivite, a infecções invasivas graves como pneumonia, meningite e septicemia (Tabela 5.2). É estimada uma taxa de mortalidade de 5% para os casos de pneumonia pneumocócica, 20% para septicemia e 30% para meningite. As taxas de mortalidade associadas à doença pneumocócica são ainda maiores em crianças que vivem em países subdesenvolvidos, principalmente na África e Ásia. Adultos com doenças de base também apresentam maior risco de desenvolvimento de infecções pneumocócicas, especialmente indivíduos com idade igual ou maior a 65 anos. Além disso, nos últimos anos, as taxas de mortalidade associadas a infecções pneumocócicas em adultos com idade entre 50 e 64 anos e 65 anos ou mais, têm sido maiores do que em crianças.

Entre os mais de 90 sorotipos capsulares identificados, aqueles mais prevalentes que causam doença invasiva pneumocócica (DIP) em crianças com menos de 5 anos de idade globalmente incluem os sorotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F. Entre esses, o sorotipo mais comum é o 14, seguido pelos sorotipos 6B e 1 (14). Nos EUA e na América Latina, a distribuição de sorotipos é similar, sendo os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F os mais comumente isolados, envolvidos em mais de 86% das DIP em crianças. Entretanto, a proporção de cada um desses sorotipos é diferente nas Américas Latina e do Norte. Os sorotipos 14, 6B e 23F são respectivamente o primeiro, segundo e quinto sorotipos mais frequentes em ambas as regiões. Os sorotipos 19F e 18C são o terceiro e quarto mais frequentes na América do Norte, respectivamente, enquanto os sorotipos 5 e 1 ocupam a mesma posição em

frequência na América Latina. Na Europa, a distribuição de sorotipos causando DIP é similar à da América do Norte, sendo os sorotipos 14, 6B, 19F e 23F os mais prevalentes. A introdução e o uso extensivo da vacina pneumocócica conjugada heptavalente (PCV7) diminuíram substancialmente os casos de DIP em crianças, entretanto, resultaram na emergência de sorotipos não cobertos pela PCV7, particularmente o sorotipo 19A. Sorotipos não cobertos pela PCV7, incluindo o sorotipo 19A, têm emergido entre pacientes com idade menor que 5 anos e também em pacientes com idade igual ou maior que 65 anos. Acredita-se que a emergência do sorotipo 19A, que apresenta maior taxa de resistência a penicilina, ceftriaxona e macrolídeos, seja um efeito da associação entre a falta de cobertura desse sorotipo pela PCV7 e o perfil de utilização de antimicrobianos.

Desde sua descoberta na década de 1940, a penicilina foi utilizada como antimicrobiano de escolha para o tratamento de diversas doenças pneumocócicas. Entretanto, isolados resistentes à penicilina foram identificados na década de 1960, e alguns clones resistentes se disseminaram logo após. Atualmente, cerca de 50% das cepas de *S. pneumoniae* isoladas de infecções invasivas nos EUA e América Latina são classificadas como não sensíveis à penicilina, utilizando valores de concentração inibitória mínima séricos (não aplicáveis para meningite). Essas taxas podem ser ainda maiores de acordo com o país, podendo ultrapassar 80% na Venezuela e no México. O desenvolvimento de resistência à penicilina é determinado por alterações nas proteínas ligadoras de penicilina (PBP), como descrito anteriormente para *Streptococcus* do grupo *viridans*. Essas alterações são relacionadas com o desenvolvimento de resistência em diferentes níveis para todos os agentes betalactâmicos, incluindo cefalosporinas orais. Existem 6 PBP identificadas em *S. pneumoniae*, incluindo as PBP 1a, 1b, 2a, 2b, 2x e 3, sendo a PBP 2x, 2b e 1a as mais importantes no desenvolvimento de resistência aos betalactâmicos. Alterações na PBP 2x são relacionadas com o desenvolvimento de resistência de baixo nível à penicilina e suficiente para tornar o isolado não sensível às cefalosporinas orais, enquanto alterações na PBP 2b resultam em aumento do nível de resistência à penicilina. Alterações na PBP 1a resultam em resistência de alto nível à penicilina e

resistência às cefalosporinas de espectro ampliado.

Resistência aos macrolídeos, tetraciclina e associação trimetoprima/sulfametoxazol também está se tornando comum em isolados clínicos de *S. pneumoniae*, com taxas de resistência particularmente altas para cepas não sensíveis à penicilina. Macrolídeos têm sido utilizados extensivamente para o tratamento de infecções respiratórias comunitárias em todo mundo, e a resistência a eritromicina e azitromicina tem aumentado substancialmente. Isolados resistentes à penicilina também são frequentemente resistentes aos macrolídeos. A taxa de resistência à eritromicina em *S. pneumoniae* intermediários e resistentes à penicilina é significativamente mais elevada quando comparada com isolados sensíveis à penicilina. Os principais mecanismos associados à resistência aos macrolídeos em *S. pneumoniae* são efluxo ativo da substância mediado pela expressão de bombas de efluxo codificadas pelos genes *mef* (comumente *mefE*), e metilação da subunidade maior do ribossomo bacteriano (50S) mediada pela metilase codificada pelo gene *ermB*, e em menor frequência pelo gene *ermA*. A presença desses genes em *S. pneumoniae* também resulta no fenótipo MLSb (resistência aos macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B), como descrito anteriormente. A resistência à tetraciclina continua sendo frequente em muitos países, principalmente em isolados não sensíveis à penicilina, e é mediada pela produção de proteínas (TetM e TetO) que protegem a subunidade menor do ribossomo bacteriano (30S) impedindo a interação da molécula com o local de ação. O gene *tetM*, que é o mais frequente entre isolados de *S. pneumoniae*, está em geral associado a elementos genéticos móveis (nesse caso transpósons) que frequentemente também carregam o gene *ermB*, auxiliando na persistência da resistência à tetraciclina pela pressão seletiva imposta pela exposição frequente aos macrolídeos. A resistência às fluoroquinolonas continua relativamente baixa em todo o mundo. Antimicrobianos com maior cobertura contra *S. pneumoniae* isolados em centros médicos da América Latina incluem levofloxacino, linezolida, tigeciclina e vancomicina.

■ Gênero *Enterococcus*

Classificados anteriormente como *Streptococcus* do grupo D, pois apresentam o antígeno de parede celular do grupo D de Lancefield, os microrganismos atualmente incluídos no gênero *Enterococcus* foram considerados por muito tempo uma divisão do gênero *Streptococcus*, até o reconhecimento do gênero na década de 1980. Atualmente, mais de 40 espécies são incluídas no gênero *Enterococcus*, sendo poucas espécies patogênicas para os seres humanos. *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* são as espécies mais frequentemente isoladas pelos laboratórios de microbiologia clínica e associadas a infecções humanas. Embora sejam menos frequentes, as espécies *Enterococcus gallinarum* e *E. casseliflavus* são importantes clinicamente por serem intrinsicamente resistentes à vancomicina (Tabela 5.3).

O gênero *Enterococcus* é formado por cocos Gram-positivos, catalase-negativos, anaeróbios facultativos, dispostos tipicamente aos pares ou em pequenas cadeias, que apresentam capacidade de crescimento em uma faixa ampla de temperatura (10° a 45°C) e na presença de concentrações elevadas de NaCl e sais biliares. Apresentam necessidades nutricionais complexas para melhor crescimento, incluindo a necessidade de alguns aminoácidos (valina, leucina, isoleucina, serina, metionina, ácido glutâmico, arginina, histidina e triptofano) e vitaminas do complexo B (biotina, niacina, pantotenato, piridoxina, riboflavina e algumas vezes ácido fólico). Apesar dessas necessidades especiais, as espécies do gênero *Enterococcus* podem crescer em ágar-sangue de carneiro (5%). Após incubação por 24 h, são observadas colônias que variam de 1 a 2 mm (ou menores), em geral não hemolíticas ou α -hemolíticas e raramente beta-hemolíticas. Algumas espécies apresentam pigmentação, incluindo *E. casseliflavus*, *E. gilvus*, *E. mundtii*, *E. pallens* e *E. sulfureus*.

Tabela 5.3 Resistência aos glicopeptídeos em *Enterococcus* spp.

	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>
Tipo de resistência	Adquirida	Adquirida	Intrínseca

Espécies mais frequentes	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
Resistência à vancomicina	Sim	Sim	Sim
Resistência à teicoplanina	Sim	–	–

São microrganismos amplamente distribuídos na natureza, sendo habitantes naturais do trato gastrintestinal dos seres humanos e outros mamíferos, pássaros, répteis e insetos. Podem também, em menor frequência, colonizar o trato geniturinário e a cavidade oral dos seres humanos. Não expressam um grande número de fatores de virulência, o que os caracteriza como microrganismos oportunistas com potencial limitado para causar doença. Os principais fatores de virulência incluem a produção de cápsula, adesina de superfície, substância agregativa, citolisina e gelatinase. No entanto, cepas que apresentam resistência múltipla aos antimicrobianos começaram a emergir a partir das décadas de 1970 e 1980 como importantes patógenos causando infecções relacionadas à assistência à saúde, incluindo infecções de corrente sanguínea, trato urinário e de feridas. Além disso, a capacidade de algumas cepas em causar surtos de infecções hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva, pode ser facilitada pela habilidade dos enterococos em sobreviver por longos períodos em objetos inanimados (fômites). Os primeiros surtos hospitalares de infecções causadas por *Enterococcus* ocorreram na década de 1980 na Europa e EUA. No Brasil, o primeiro relato de um surto causado por cepas de *E. faecalis* e *E. faecium* foi documentado em 1998. Todos os isolados apresentaram resistência à vancomicina mediada pelo gene *vanA*. É interessante observar que o primeiro relato de infecção causada por *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) foi documentado pelo mesmo hospital 1 ano antes do surto, em uma cepa de *E. faecium*, *vanA*-positiva, isolada de um caso de meningite.

Embora seja mais raro, *Enterococcus* spp. também podem causar infecções adquiridas na comunidade. Tanto em infecções relacionadas à assistência à saúde

quanto adquiridas na comunidade, as infecções do trato urinário são as mais frequentes, principalmente em pacientes com anormalidades anatômicas do trato urinário e pacientes hospitalizados em uso de cateter. A espécie *E. faecalis* é mais frequente, seguida de *E. faecium*. Entretanto, a incidência de *E. faecium* causando infecções do trato urinário em ambiente hospitalar vem aumentando, principalmente em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Esses isolados são frequentemente resistentes a vancomina e ampicilina.

A endocardite é a infecção enterocócica mais grave, em geral decorrente de bacteriemia, e apresenta alta taxa de mortalidade. A espécie *E. faecalis* é a mais prevalente nesse tipo de infecção, embora outras espécies, incluindo *E. faecium*, possam causar essa doença. Dados coletados em 16 hospitais brasileiros pelo programa nacional de vigilância de infecções de corrente sanguínea hospitalares (SCOPE Brasil) colocam as *Enterococcus* spp. como o 8º organismo mais frequentemente isolado em hemocultura de pacientes com infecções adquiridas no ambiente hospitalar. Outros tipos de infecções enterocócicas incluem infecções intra-abdominais (salpingite, abscesso pélvico, infecções *peripartum* e do trato biliar) e de feridas (em queimados ou úlceras). No entanto, para essas infecções, os enterococos não são os únicos organismos isolados na maioria dos casos, o que dificulta estimar a sua função na patogênese dessas infecções. Contudo, o tratamento dessas infecções pode falhar se não for incluída cobertura para enterococos no regime terapêutico.

Como os enterococos apresentam resistência intrínseca a diversos antimicrobianos utilizados na prática clínica, incluindo cefalosporinas e oxacilina, e capacidade de desenvolvimento de resistência por mutação ou aquisição de genes de resistência, como por exemplo, para aminoglicosídeos, estreptograminas, glicopeptídeos, linezolida, daptomicina, cloranfenicol, eritromicina e tetraciclinas, o tratamento das infecções se torna complicado.

Habitualmente, a combinação sinérgica de um aminoglicosídeo com um agente inibidor da síntese de parede celular, como ampicilina ou vancomicina, é o tratamento mais utilizado. No entanto, a capacidade de aquisição de elementos genéticos móveis contendo genes que conferem resistência aos

aminoglicosídeos, incluindo a altos níveis de gentamicina e estreptomicina, e também resistência aos glicopeptídeos, pode limitar a utilização combinada desses agentes para o tratamento de infecções enterocócicas. A resistência adquirida aos glicopeptídeos em enterococos é a mais preocupante, já que esses antimicrobianos são utilizados para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos Gram-positivos. Além disso, o principal mecanismo de resistência é por meio da aquisição de genes que promovem a resistência a esses antimicrobianos, principalmente os genes *vanA* e *vanB*, que são mobilizados em elementos genéticos móveis (plasmídeos e transpósons), facilitando a disseminação desses genes entre diferentes cepas de enterococos. O gene *vanC* é encontrado intrinsecamente nas espécies *E. casseliflavus* e *E. gallinarum* e promove resistência de baixo nível à vancomicina, mas não à teicoplanina (Tabela 5.3).

Segundo dados do programa de vigilância SENTRY, *E. faecalis* isolados de diversos locais infecciosos em hospitais brasileiros apresentam entre 25 e 29% de resistência a altos níveis de aminoglicosídeos. As taxas de resistência a ampicilina (1%) e vancomicina (7,7%) são baixas. No entanto, para *E. faecium*, as taxas de resistência a ampicilina (84,3%) e vancomicina (65,7%) são mais altas e quase proibitivas para o uso desses agentes na prática (especialmente ampicilina). Outra opção para tratamento de infecções causadas por enterococos resistentes aos glicopeptídeos e ampicilina incluem linezolida, daptomicina, quinupristina/dalfopristina e algumas fluoroquinolonas. É importante ressaltar que os relatos de resistência à linezolida vêm aumentando e que quinupristina/dalfopristina pode ser utilizada para o tratamento de infecções causadas por *E. faecium*, mas não possui atividade contra *E. faecalis*, a espécie mais frequente de enterococos que causa infecções humanas.

■ Bibliografia

Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. Nat Rev Microbiol. 2009 Sep;7(9):629-41.

Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):613-30.

- Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis*. 2009 Apr;13(2):90-8.
- Gilmore MS, Lebreton F, Van Schaik W. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Feb;16(1):10-6.
- Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013 Nov-Dec;17(6):672-81.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1866-71.
- Mayers DL. Antimicrobial drug resistance. New York: Humana Press; 2009.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
- Otto M. *Staphylococcus epidermidis*-the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Aug;7(8):555-67.
- Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Mar;23(1):73-98.
- Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul;25(3):409-19.

6

Bacilos Gram-Positivos

Rodrigo Cayô da Silva ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■
Ana Cristina Gales

■ Introdução

Os bacilos Gram-positivos compreendem uma vasta gama de microrganismos, e, embora menos frequentemente isolados na rotina laboratorial quando comparados aos cocos Gram-positivos, podem ser importantes causadores de processos infecciosos. Tais microrganismos estão mais associados a infecções comunitárias, muitas dessas de importância histórica, tais como o tétano e a difteria. Os bacilos Gram-positivos necessitam de uma triagem inicial eficiente, principalmente no que concerne à coleta do material clínico com antisepsia rigorosa para evitar possíveis contaminações, lembrando que muitos deles também fazem parte da microbiota humana. Sempre que identificados na rotina laboratorial, atenção especial deve ser dada às amostras isoladas de locais nobres, como sangue e liquor, valorizando o achado em pacientes imunocomprometidos, já que estes são o principal grupo de pacientes a adquirirem infecções por tais microrganismos. Conseqüentemente, é recomendado sempre ter a bacterioscopia do material clínico e verificar se existe o predomínio do bacilo Gram-positivo em questão. Os bacilos Gram-positivos são divididos entre aqueles que são formadores de esporos e os que não são. Tal divisão será utilizada neste capítulo como recurso didático. Os principais gêneros e espécies de bacilos Gram-positivos de importância clínica estão incluídos na Tabela 6.1.

■ Identificação

O crescimento de bacilos Gram-positivos em amostras clínicas deve ser avaliado criticamente, e o microbiologista deve estar apto para considerar a importância da identificação desses microrganismos na rotina laboratorial, levando sempre em consideração o quadro clínico do paciente, antes de liberar o laudo. Inicialmente, a análise do Gram é essencial para a confirmação do bacilo Gram-positivo como o verdadeiro agente causador do processo infeccioso e não apenas uma contaminação ocorrida durante a coleta ou o processamento da amostra clínica. Além disso, como muitos bacilos Gram-positivos fazem parte da microbiota da pele e de mucosas em humanos, podem ocorrer infecções mistas. Nesses casos, deve ser levada em consideração a predominância do bacilo Gram-positivo em detrimento do outro microrganismo isolado. Sendo assim, poucos são os laboratórios que realizam a identificação desses microrganismos, liberando muitas vezes apenas como bacilo Gram-positivo, incluindo uma nota no laudo sobre a possibilidade de o microrganismo em questão ser apenas um contaminante.

Embora a grande maioria dos bacilos Gram-positivos core bem pela metodologia de Gram, é importante realizar também a coloração de Ziehl-Neelsen (a mesma utilizada para micobactérias) ou de Kinyoun, sempre que a suspeita de isolados de *Nocardia* spp. e *Rhodococcus* spp. forem sugeridas, uma vez que tais microrganismos podem apresentar graus variados de álcool-acidoresistência (Tabela 6.2). Entre os bacilos Gram-positivos existe um grupo de bacilos que incluem pelos menos 13 gêneros, cujo arranjo característico visualizado pelo Gram se assemelha a “letras chinesas”, são chamados corineformes. Dentre esses, somente é recomendada a realização de provas bioquímicas para identificação dos gêneros *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Arcanobacterium* e *Rothia*. Além disso, devem ser utilizados meios ricos em nutrientes para o crescimento adequando dos bacilos, como ágar-sangue, tendo o cuidado com o período de incubação, já que algumas espécies necessitam de um tempo de crescimento superior a 48 h. Quando repicados em ágar-sangue, alguns gêneros podem apresentar hemólise, sendo que para isolados de *G. vaginalis*,

para a verificação da beta-hemólise é recomendado semear o material clínico em meio de cultura acrescido de sangue de coelho ou sangue humano a 3%, ao contrário do sangue de carneiro utilizado para os demais bacilos Gram-positivos. Além disso, como alguns bacilos Gram-positivos são anaeróbios estritos (*Clostridium* spp., *Actinomyces* spp. e *Propionibacterium* spp.), a incubação desses microrganismos deve ser obrigatoriamente na presença de CO₂ (estufa de anaerobiose).

Para visualizar a produção de esporos (*Bacillus* spp. e *Clostridium* spp.) e de hifas aéreas nos bacilos ramificados (*Nocardia* spp. e *Rhodococcus* spp.) – características importantes na identificação e diferenciação desses patógenos –, algumas vezes é necessário repicar o isolado em meio pobre em nutrientes para a indução de tais estruturas ou deixar a colônia envelhecer. Para os laboratórios de rotina, a diferenciação entre os gêneros *Rhodococcus* e *Nocardia* muitas vezes é difícil. Entretanto, como os isolados de *R. equi* são sensíveis a vancomicina, gentamicina e eritromicina, esse perfil de sensibilidade pode ser utilizado como uma diferenciação preliminar desse microrganismos do gênero *Nocardia*.

Tabela 6.1 Principais famílias, gêneros e espécies de bacilos Gram-positivos de importância clínica.¹

Morfologia	Formação de esporos	Família	Principais gêneros	Principais espécies
	Esporulados	Bacillaceae	<i>Bacillus</i>	<i>B. anthracis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i>
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	<i>C. perfringens</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. botulinum</i> , <i>C. tetani</i>
		Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	<i>C. aurimucosum</i> , <i>C. diphtheriae</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>C.</i>

Bacilos	Não esporulados			<i>striatum, C. urealyticum</i>
		Bifidobacteriaceae	<i>Gardnerella</i>	<i>G. vaginalis</i>
		Nocardiaceae	<i>Nocardia</i>	<i>N. asteroides, N. braziliensis, N. farcinica</i>
			<i>Rhodococcus</i>	<i>R. equi</i>
		Listeriaceae	<i>Listeria</i>	<i>L. monocytogenes, L. ivanovii</i>
		Actinomycetaceae	<i>Actinomyces</i>	<i>A. naeslundii, A. cardiffensis, A. israelii, A. gerencseriae, A. neuii, A. odontolyticus, A. radingae, A. turicensis, A. urogenitalis</i>
				<i>Arcanobacterium</i>
	Erysipelotrichaceae	<i>Erysipelothrix</i>	<i>E. rhusiopathiae</i>	
	Propionibacteriaceae	<i>Propionibacterium</i>	<i>P. acnes, P. avidum, P. granulosum, P. propionicum, P. acidifaciens</i>	

¹A classificação foi baseada nas informações obtidas do volume 1 do *Manual of Clinical Microbiology* (ASM, 2011).

Tabela 6.2 Principais provas fenotípicas utilizadas na diferenciação e identificação de bacilos Gram-positivos.

Microrganismo	Esporos	Ramificação ¹	Álcool-acidor-resistência	Motilidade	Anaerobiose	Hemólise
<i>Bacillus</i> spp.	(+)	(-)	(-)	Variável	(-)	Variável
<i>Clostridium</i> spp.	(+)	(-)	(-)	ND	(+)	Variável
<i>Corynebacterium</i> spp.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) beta
<i>Nocardia</i> spp.	(-)	(+)	(+)	ND	(-)	(-)
<i>Rhodococcus</i> spp.	(-)	Variável	(+)	(-)	(-)	(-)
<i>Listeria</i> spp.	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+) beta
<i>Actinomyces</i> spp.	(-)	(-)	(-)	ND	(+)	(-)
<i>Arcanobacterium</i> spp.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) beta
<i>Erysipelothrix rhusiopathie</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) alfa
<i>Propionibacterium</i> spp.	(-)	(+)	(-)	ND	(+)	(-)

¹Produção de hifas presente nos bacilos Gram-positivos conhecidos como ramificados. ND: não disponível. Variável: pode estar presente ou ausente.

■ Epidemiologia, significado clínico e resistência aos antimicrobianos

Bacilos Gram-positivos formadores de esporos

Dentre os bacilos Gram-positivos com capacidade de formar esporos, dois gêneros bacterianos se destacam: o gênero *Bacillus* e o gênero *Clostridium*. O gênero *Bacillus* é o maior gênero, que atualmente contempla 162 espécies, das quais apenas poucas espécies apresentam interesse clínico, sendo as mais importantes *B. anthracis*, *B. cereus* e *B. subtilis*. Algumas espécies anteriormente classificadas dentro do gênero *Bacillus* foram acomodadas em novos gêneros, merecendo destaque o *Geobacillus stearothermophilus*, usado principalmente nos testes de qualidade em autoclaves, e o *Paenibacillus polymyxa*, microrganismo produtor dos antimicrobianos da classe das polimixinas. As espécies que pertencem ao gênero *Bacillus* apresentam forma bacilar e, geralmente, se coram positivamente pela coloração de Gram. A maioria é formadora de esporos, sendo catalase-positiva, motilidade-positiva (presença de flagelos peritríquios) e majoritariamente aeróbias ou anaeróbias facultativas.

A maioria das espécies aeróbias formadoras de esporos são microrganismos saprófitos, amplamente encontrados no meio ambiente, principalmente no solo, sendo raramente associadas a processos infecciosos. A formação de esporos é um fator importante na eventual capacidade desses microrganismos em contaminar diferentes ambientes, desde salas cirúrgicas, produtos farmacológicos e alimentos. O *B. anthracis* é um patógeno obrigatório tanto em animais como em humanos, e sua patologia é conhecida como antraz ou carbúnculo. É considerada uma das principais causas de morte em animais domésticos e silvestres, e, devido a sua capacidade em causar infecções em humanos, esse microrganismo é tido um agente de bioterrorismo. A infecção em humanos acontece primordialmente pelo contato direto ou indireto com animais doentes. Devido a uma ampla campanha de vacinação humana e animal, as taxas

de carbúnculo diminuíram consideravelmente em todo o mundo, com exceção das regiões cujas políticas de vacinação não são eficientes e que, portanto, ainda são endêmicas, como em muitos países da África subsaariana, China Ocidental e alguns países mediterrâneos. Dependendo da forma de contágio, existem três manifestações clínicas da doença: cutânea (99% dos casos de carbúnculo no mundo), inalatória e por ingestão. Embora não seja considerada uma doença contagiosa, sendo sua transmissão restrita ao contato com animais infectados ou produtos provenientes deles, existem relatos de transmissão cutânea entre humanos. O período de incubação dura, em média, de 2 a 6 dias, com o aparecimento de pequenas pápulas que progridem nas próximas 24 h para um anel de vesículas, com subsequente ulceração e formação de uma escara enegrecida muito característica da infecção por *B. anthracis*. Atualmente, com a disponibilidade de terapia antimicrobiana adequada, os casos de morte por carbúnculo caíram de 10 a 20% para menos de 1%. Embora haja relatos de casos de resistência, a maioria dos isolados de *B. anthracis* é sensível à penicilina. Para os casos de alergia à penicilina, as tetraciclina, as fluoroquinolonas e o cloranfenicol são opções para o tratamento de tais infecções. Cautela no uso de eritromicina deve ser considerada, devido às baixas taxas de sensibilidade para esse antimicrobiano verificadas na literatura.

Outra espécie de importância clínica é o *B. cereus*, considerado um patógeno oportunista humano e uma importante causa de intoxicação alimentar, dividida em dois tipos: a diarreica e a emética. A diarreica é caracterizada por um quadro de dor abdominal e diarreia, com um período de incubação de 8 a 16 h após a ingestão de alimentos contaminados. A emética é caracterizada por náuseas e vômitos, com um período de incubação de 1 a 5 h após a ingestão, principalmente, de arroz contaminado. Para a aquisição de ambas as infecções, os alimentos precisam ser estocados de maneira inadequada após o preparo, de modo que os esporos de *B. cereus* existentes comecem a germinar. Esse microrganismo produz, pelo menos, três enterotoxinas que estão relacionadas aos danos causados no epitélio do íleo. Embora infrequente, *B. cereus* também é uma importante causa de infecção ocular, levando a um quadro progressivo de endoftalmite refratária ao tratamento. Geralmente, esses casos ocorrem após

trauma do olho e, ocasionalmente, após cirurgia ocular, evoluindo rapidamente (24 a 48 h) para a perda da visão e, frequentemente, para a perda do globo ocular. Isolados de *B. cereus* tendem a ser sensíveis à clindamicina, à eritromicina, ao cloranfenicol, à vancomicina e aos aminoglicosídeos, e resistentes às aminopenicilinas e cefalosporinas, devido à produção de uma betalactamase de amplo espectro, e também à trimetoprima.

O gênero *Clostridium* compreende mais de 200 espécies, das quais apenas poucas apresentam importância clínica. Devido à habilidade em formar esporos, tais espécies estão amplamente distribuídas na natureza e, durante muitos séculos, as infecções causadas pelas espécies de *Clostridium*, tais como o tétano, o botulismo e a gangrena gasosa, foram temidas devido à alta mortalidade. *C. perfringens* é uma importante causa de intoxicação alimentar, cujo principal meio de transmissão é a ingestão de carne malcozida e seus derivados, desenvolvendo o quadro diarreico dentro de 7 a 30 h após a ingestão de alimentos contaminados. Embora o quadro diarreico seja autolimitante, nos pacientes jovens, idosos e imunocomprometidos, os sintomas são mais graves, e podem, inclusive, levar a óbito. Existe a possibilidade de *C. perfringens* também estar associado a síndrome do choque séptico e abortos, além de causar o quadro de gangrena gasosa. *C. difficile* é a principal causa de colite pseudomembranosa associada ao uso de antimicrobianos, especialmente clindamicina, cefalosporinas de amplo espectro e fluoroquinolonas, sendo também o principal patógeno associado à diarreia adquirida no hospital. Embora pouco frequente, o botulismo, causado pelo *C. botulinum*, é uma infecção grave que apresenta alta taxa de mortalidade. O quadro clínico é caracterizado por uma paralisia flácida súbita, podendo ocorrer quatro formas clínicas: (a) botulismo clássico ou alimentar, adquirido pela ingestão de alimentos com a toxina pré-formada; (b) botulismo causado por ferimentos infectados por *C. botulinum*; (c) botulismo infantil que ocorre em crianças colonizadas por *C. botulinum*; (d) botulismo intestinal, que pode ocorrer tanto em crianças quanto em adultos, sendo nesses últimos associado à terapia antimicrobiana prévia e a processos cirúrgicos. Por último, dentre as espécies patogênicas de *Clostridium*, temos o *C. tetani*, agente causador do tétano, uma síndrome causada pela toxina tetânica, a

tetanospasmina, que provoca paralisia e espasmos característicos após ferimentos por objetos perfurocortantes contaminados pelo bacilo. Várias espécies de *Clostridium* apresentam resistência a sulfametoxazol/trimetoprima, à ampicilina e à clindamicina. Resistência às cefalosporinas e às tetraciclinas varia de acordo com a espécie, além de todas serem resistentes aos aminoglicosídeos. A maioria delas, do gênero *Clostridium*, mantém sensibilidade a cloranfenicol, metronidazol, vancomicina, imipeném e às associações com inibidores de betalactamases. Fluoroquinolonas com atividade frente anaeróbias (moxifloxacino e garenoxifloxacino) podem ser utilizadas, ainda que casos de resistência tenham sido relatados.

Bacilos Gram-positivos não formadores de esporos

Dentre os bacilos chamados de corineformes, o gênero *Corynebacterium* é o mais importante e com maior importância médica (Figura 6.1). O achado clínico desses microrganismos deve ser interpretado com cautela, uma vez que muitas das espécies que pertencem a esse gênero fazem parte da microbiota humana e, portanto, podem facilmente serem considerados contaminantes de amostras clínicas. Dentre as mais de 80 espécies que compõem o gênero *Corynebacterium*, a espécie *C. diphtheriae* é a mais importante, pois é o principal agente etiológico da difteria, infecção que compromete o trato respiratório superior acompanhada de tosse, linfadenite, febre e dor de cabeça. Quadros mais graves como comprometimento renal e neurológico já foram descritos relacionados à produção da exotoxina “tox”. Além do *C. diphtheriae*, outras duas espécies – *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis* – também podem produzir a toxina diftérica. Embora erradicada em muitos países desenvolvidos, a difteria ainda continua sendo um problema de saúde pública considerável em regiões tropicais e subtropicais ou entre grupos étnicos específicos, tais como indígenas americanos e australianos. As penicilinas e os macrolídeos compõem o tratamento de escolha. Outras espécies de *Corynebacterium* estão relacionadas às infecções hospitalares, merecendo destaque o *C. jeikeium*, devido ao seu perfil de resistência intrínseca a vários antimicrobianos (incluindo betalactâmicos e

gentamicina). Na maioria dos casos, esse patógeno é sensível apenas à vancomicina. Outras espécies como *C. urealyticum*, relacionado principalmente a infecções do trato urinário (cistite encrustada, pielouretrite e pielonefrite), além de *C. striatum* e *C. amycolatum* relacionados a quadros graves de peritonite, septicemia e endocardite, também apresentam perfil de multirresistência aos antimicrobianos.

Embora *G. vaginalis*, única espécie do gênero *Gardnerella*, apresente uma parede celular semelhante às demais bactérias Gram-positivas, sua espessura é um pouco mais fina. Na visualização do Gram, esses microrganismos podem se apresentar tanto como bacilos, como cocobacilos. Estão associados, principalmente, a quadros de vaginose bacteriana, podem ocasionar endometriose e sepse pós-parto e, somente nos homens, é considerada uma doença sexualmente transmissível. Apesar disso, o isolamento de *G. vaginalis* na uretra de homens é, muitas vezes, questionável quanto a sua importância clínica. Metronidazol é fármaco de escolha para o tratamento de vaginose bacteriana, e nos raros casos de infecções sistêmicas por *G. vaginalis* recomenda-se o uso de ampicilina ou amoxicilina, já que os casos de cepas produtoras de betalactamases são pouco frequentes.

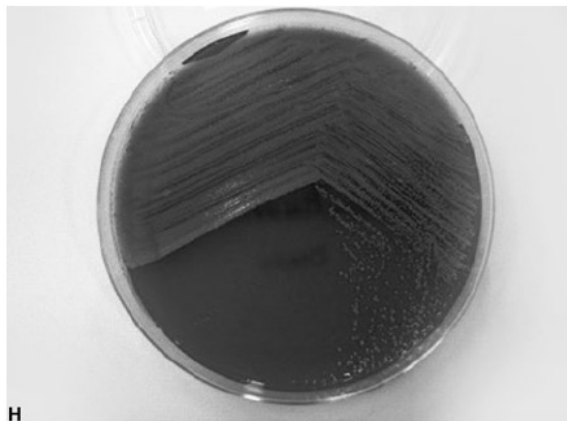
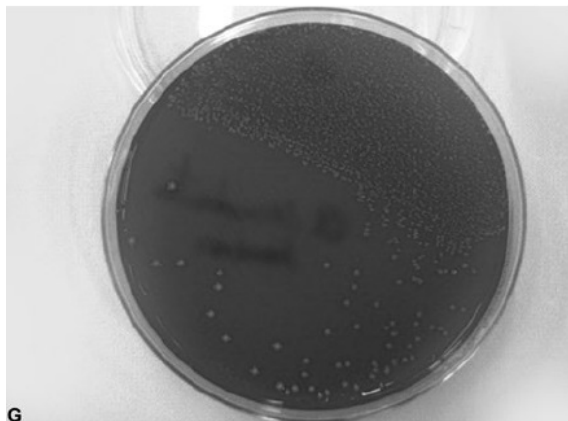
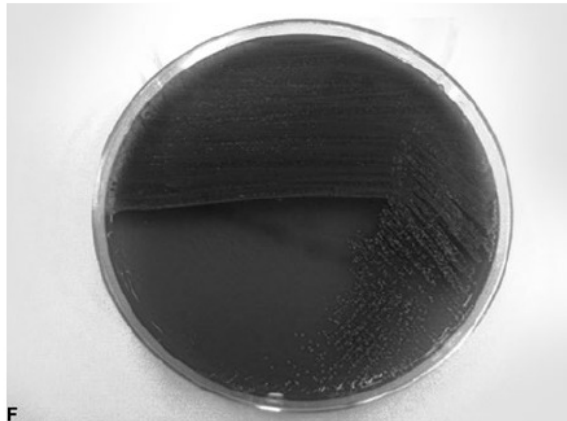
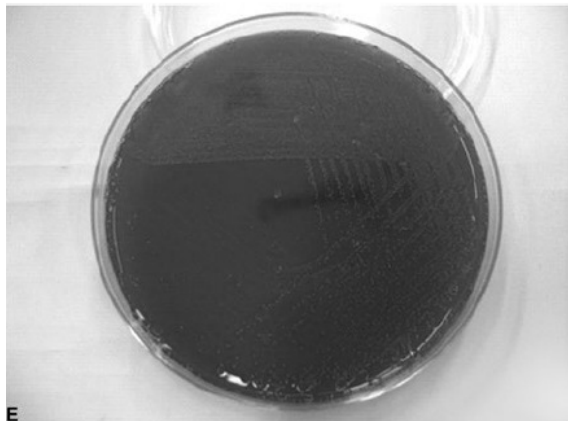
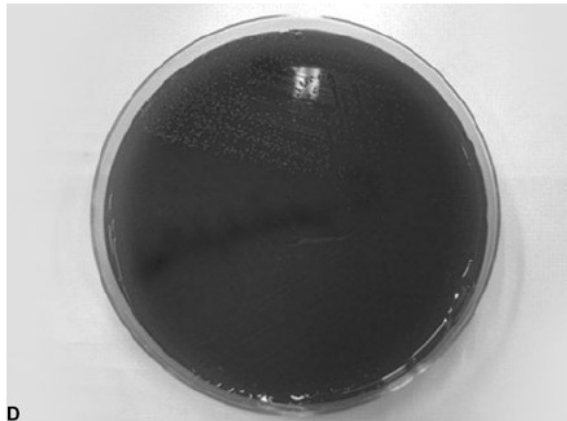
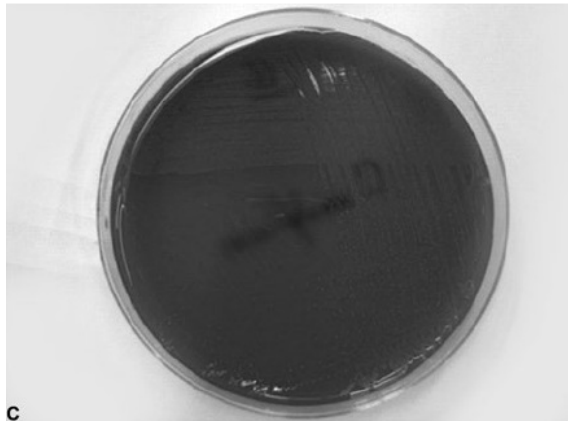
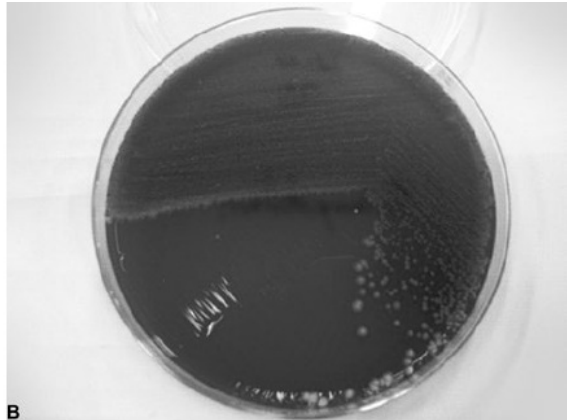
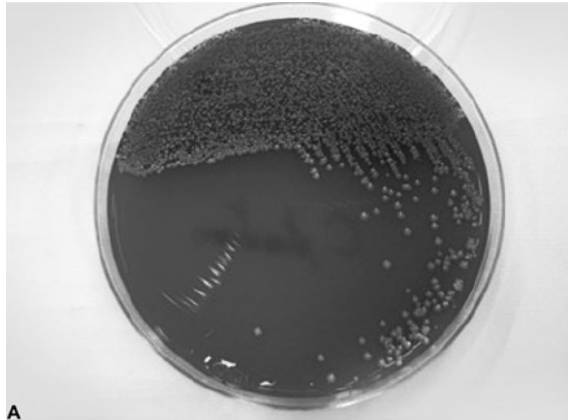


Figura 6.1 Exemplos de bacilos Gram-positivos corineformes. **A.** *Corynebacterium striatum*. **B.** *Corynebacterium amycolatum*. **C.** *Corynebacterium urealyticum*. **D.** *Corynebacterium pseudodiphthericum*. **E.** *Corynebacterium jeikeium*. **F.** *Corynebacterium minutissimum*; **G.** *Dermobacter hominis*. **H.** *Brevibacterium casei*. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Infecções causadas por *Nocardia* spp. geralmente são ocasionadas pela introdução do patógeno após trauma ou principalmente por sua inalação. As principais espécies de interesse clínico são *N. asteroides*, *N. brasiliensis* e a multirresistente *N. farcinica*. Em pacientes imunocomprometidos, esses microrganismos podem causar infecções do trato respiratório disseminadas que podem evoluir para quadros de pneumonia necrosante e cavitação pulmonar. Além disso, é possível que cause infecções de pele tais como micetoma, abscessos e celulites, associadas principalmente a *N. brasiliensis*. Em indivíduos imunocompetentes, quadros de abscessos pulmonares e cerebrais, além de endocardite, já foram relatados. A maioria dos isolados de *Nocardia* spp. apresenta sensibilidade a linezolida e sulfametoxazol/trimetoprima, ainda que a última opção não seja recomendada nos casos de infecção disseminada e infecções do sistema nervoso central. Dentre as espécies de *Rhodococcus*, somente a *R. equi* merece destaque, sendo um dos principais patógenos causadores de pneumonias em equinos. *R. equi* também já foi relatado causando infecções em animais de corte e domésticos e, em humanos, está relacionado, principalmente, a infecções respiratórias, tais como abscessos pulmonares, pneumonia piogranulomatosa e cavitação de aspecto semelhante à tuberculose, em indivíduos imunocomprometidos. Recomenda-se a terapia combinada para o tratamento de infecções causadas por *R. equi*, podendo ser usados aminoglicosídeos, eritromicina, imipeném, quinolonas e vancomicina. Deve-se ter cautela no uso de rifampicina, já que relatos de cepas resistentes de *R. equi* a este antimicrobiano já foram descritas.

O gênero *Listeria* compreende espécies, em sua grande maioria, saprófitas. A espécie de maior importância clínica é a *L. monocytogenes*, encontrada em uma vasta gama de animais que incluem mamíferos, aves e crustáceos, podendo ser

muitas vezes assintomática. Embora muitas espécies não patogênicas de *Listeria* colonizem o trato gastrointestinal humano, *L. monocytogenes* é encontrada em uma baixa frequência, entre 1 e 5%. A principal forma de infecção por esse microrganismo é a ingestão de alimentos contaminados, devido, principalmente, a sua capacidade em multiplicar-se a 4°C, causando quadros de gastroenterite. Em grávidas, *L. monocytogenes* frequentemente causa um quadro autolimitante similar ao da influenza. Entretanto, as infecções por *L. monocytogenes* em grávidas podem evoluir para quadros mais graves, como infecção fetal seguida de aborto ou parto prematuro, além de sepse e meningite neonatal. Ainda que pouco frequentes, surtos causados por *L. monocytogenes* em unidades neonatais também já foram descritos. A taxa de mortalidade em adultos é de 50% nos casos de sepse, meningite e encefalite, e o tratamento de escolha tem como base o uso de aminopenicilinas (ampicilina ou amoxicilina), podendo ser associado à gentamicina dependendo da gravidade do paciente, devido ao seu efeito sinérgico. Nos casos de alergia à penicilina, recomenda-se o uso de sulfametoxazol/trimetoprima, e o moxifloxacino como alternativa. Isolados de *L. monocytogenes* são intrinsecamente resistentes a cefalosporinas, fosfomicina e ácido fusídico.

Dentre as três espécies de *Arcanobacterium* de importância clínica, *A. haemolyticum* está associado a infecções da orofaringe (faringite) em indivíduos jovens, além de infecções de partes moles, que podem causar raros quadros de septicemia, endocardite e osteomielite. As espécies que pertencem ao gênero *Arcanobacterium* geralmente são sensíveis aos betalactâmicos (terapia de escolha), rifampicina, tetraciclina e macrolídeos, sendo resistentes aos aminoglicosídeos e às quinolonas. Já a espécie *Erysipelothrix rhusiopathiae* é um bacilo Gram-positivo onipresente, existente no meio ambiente e em uma vasta gama de animais, colonizando o trato digestivo e as tonsilas, podendo causar erisipela em suínos. Das três espécies incluídas no gênero *Erysipelothrix*, *E. rhusiopathiae* é a única que causa infecções em humanos, principalmente os sorovares 1 e 2. Em humanos, este patógeno está associado a lesões de pele (celulite) dolorosas com linfangite regional e artrite adjacente em veterinários e demais profissionais que trabalham diretamente com carne e animais de criação,

sendo considerada uma zoonose. Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode se disseminar, causando endocardite. Isolados de *E. rhusiopathiae* são intrinsecamente resistentes à vancomicina, aminoglicosídeos e sulfonamidas, mantendo sensibilidade à clindamicina, eritromicina, daptomicina, imipeném e tetraciclina. O tratamento de escolha é penicilina ou ampicilina e, como alternativas, são recomendadas as cefalosporinas e fluoroquinolonas.

Entre os bacilos Gram-positivos anaeróbios não formadores de esporos, destacam-se os gêneros *Actinomyces* e *Propionibacterium*. Várias espécies que pertencem ao gênero *Actinomyces* são patogênicas ser humano, e muitas delas fazem parte da microbiota bucal. Esses microrganismos estão associados à formação da placa bacteriana, e podem causar cáries e infecções mais profundas tais como abscessos dentários e infecções associadas a implante dentário. Devido a sua presença na cavidade oral, traumas causados nessa região possibilitam que esses microrganismos causem infecções em outros tecidos. As espécies patogênicas mais frequentes são *A. turicensis*, *A. radingae* e *A. neuii*, principalmente causando infecções de pele a partes moles. Além disso, *A. turicensis*, *A. israelii* e *A. urogenitalis* estão associados a infecções urinárias relacionadas com dispositivos em mulheres. Actinomicose é uma infecção granulomatosa que se apresenta nas formas abdominal/pélvica (mais comum em mulheres associada a contraceptivos uterinos), torácica (causada pela aspiração da saliva contendo a bactéria que afeta os pulmões) e cervicofacial (trauma ou extração dentária), causada principalmente pelas espécies *A. israelii*, *A. gerencseriae* e *A. graevenitzii*. Bactérias que pertencem ao gênero *Propionibacterium* são passíveis de causar infecções sistêmicas oportunistas graves, como infecções do sistema nervoso central e osteomielite. A espécie mais conhecida é o *P. acnes*, que faz parte da microbiota comensal da pele, e é a principal causa de acne. É importante ter atenção ao isolar esse microrganismo em hemoculturas de pacientes com fatores de risco para infecções por bactérias anaeróbias, como imunocomprometidos, diabéticos, que sofreram trauma ou fizeram cirurgia recentemente, antes de considerá-lo como contaminante. Relatos recentes têm demonstrado que *P. acnes* pode ser o agente causador de endocardite e abscessos intracardíacos nesse grupo de pacientes. Outra espécie

de *Propionibacterium*, o *P. propionicum*, também é um dos agentes causadores de actinomicose. Bacilos Gram-positivos anaeróbios não formadores de esporos são intrinsecamente resistentes ao metronidazol e apresentam altas taxas de resistência à clindamicina. Em geral, os carbapenêmicos apresentam boa atividade frente a esses microrganismos, juntamente dos glicopeptídeos (à exceção do gênero *Lactobacillus*), tigeciclina e linezolida. Outras opções seriam a telitromicina, quinopristina/dalfopristina, além da fluoroquinolonas com atividade frente a anaeróbios (moxifloxacino e garenoxifloxacino).

■ Bibliografia

- Brooke CJ, Riley TV. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: bacteriology, epidemiology and clinical manifestations of an occupational pathogen. *J Med Microbiol*. 1999 Sep;48(9):789-99.
- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr;19(2):259-82.
- Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev*. 1992 Jul;5(3):213-37.
- Conville PS, Witebsky F. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 443-71.
- Drobniewski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Oct;6(4):324-38.
- Funke G, Bernard KA. Coryneform and gram-positive rods. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 413-42.
- Funke G, Von Graevenitz A, Clarridge JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. 3rd. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jan;10(1):125-59.
- Hall V. *Actinomyces*-gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe*. 2008 Feb;14(1):1-7.

- Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev.* 1990 Jan;3(1):66-98.
- Guaraldi ALM, Levy CE. Capítulo 6: Bacilos gram-positivos. In: Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde – Módulo 6: Detecção e identificação e bactérias de importância médica. Brasília-DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; 2012. p. 83-109.
- Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two “coryneform” bacteria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerg Infect Dis.* 1997 Apr-Jun;3(2):145-53.
- Logan NA, Hoffmaster AR, Shadomy SV, Stauffer KE. *Bacillus* and other aerobic endospore-forming bacteria. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1. 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 381-402.
- Perry A, Lambert P. *Propionibacterium acnes*: infection beyond the skin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Dec;9(12):1149-56.
- Stevens DL, Bryant AE, Berger A, Von Eichel-Streiber C. *Clostridium*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 834-57.
- Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Jul;14(3):584-640.
- Wade WG, Könönen E. *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, and other non-spore forming anaerobic gram-positive rods. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 817-33.
- Wellinghausen N. *Listeria* and *Erysipelothrix*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 403-12.

7

Cocos e Bacilos Gram-Negativos

Cecilia Helena Vieira Franco de Godoi Carvalhaes ■ Rodrigo Cayô da Silva ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Ana Cristina Gales

■ Introdução

Em decorrência de sua grande distribuição no ambiente e capacidade de habitar animais e humanos de maneira simbiótica ou parasitária, as bactérias Gram-negativas apresentam bastante interação com o ser humano. Algumas espécies são potencialmente virulentas ou capazes de causar diversas síndromes clínicas, tanto em instituições de saúde, como na comunidade. Existem inúmeros microrganismos representantes desse grupo de bactérias, cujas características morfológicas na coloração de Gram possibilitam classificá-las em dois grandes grupos: os cocos e os bacilos Gram-negativos. A capacidade de utilização da molécula de glicose como fonte de carbono torna possível classificá-las em fermentadores e não fermentadores desse açúcar. Neste capítulo serão abordados os principais gêneros de bacilos Gram-negativos fermentadores, pertencentes à família das enterobactérias, e não fermentadores, *Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp. e *Stenotrophomonas* spp., assim como os principais gêneros de cocos Gram-negativos fermentadores, *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., e cocobacilos não fermentadores, *Acinetobacter* spp., como descrito na Tabela 7.1.

■ Bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose

Identificação

As enterobactérias compõem a principal família do grupo de bacilos Gram-

negativos fermentadores de glicose, e contêm 55 gêneros, segundo o banco de dados do *site* da National Library of Medicine na Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>). A maioria dos gêneros têm em comum, além da morfologia, características como motilidade peritríquia, com exceção de alguns representantes que são imóveis (*Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Yersinia* spp., por exemplo); não formam esporos, crescem bem em ágar MacConkey, tanto em ambiente aeróbio como anaeróbio; são catalase-positivos e oxidase-negativos, e também reduzem nitrito a nitrato. Essa última reação é utilizada nas fitas reagentes do exame de urina I e indica a presença de bactérias. Na sua maioria são facilmente diferenciadas nos principais gêneros e espécies por meio de testes fenotípicos manuais ou sistemas automatizados. Entretanto, algumas bactérias apresentam alto grau de similaridade fenotípica que dificulta sua distinção, como ocorre, por exemplo, com *K. pneumoniae* e espécies de *Enterobacter*, cuja principal prova diferencial é a motilidade. Uma inovadora metodologia ganhou espaço nos últimos anos para a identificação de bactérias de importância clínica pela sua rapidez e poder discriminatório: a espectrometria de massa. Essa metodologia baseia-se no perfil de proteínas ribossômicas apresentado por cada gênero e espécie bacterianos. Porém, sua limitação em relação ao grupo de enterobactérias está na incapacidade de discriminação entre *E. coli* e *Shigella* spp.

Epidemiologia e significado clínico

As enterobactérias podem causar síndromes específicas no ambiente comunitário como disenteria (*Shigella* spp.), colite hemorrágica (*E. coli* O157:H7), febre tifoide (*Salmonella* sorotipo *Typhi*), salmonelose (*Salmonella* spp.), peste negra (*Yersinia pestis*), infecções do trato urinário baixo (*E. coli* uropatogênica; UPEC) e pneumonia aspirativa associada ao alcoolismo (*K. pneumoniae*). Além dessas síndromes, o acometimento do trato gastrointestinal é uma característica peculiar de alguns representantes desse grupo. Segundo dados americanos, as síndromes entéricas levam a mais de 3 milhões de óbitos por ano e geralmente acometem mais os países em desenvolvimento.

Embora *E. coli* seja capaz de habitar o trato gastrintestinal de mamíferos sem causar-lhes danos, existem isolados patogênicos que apresentam fatores de virulência específicos. A *E. coli* enteropatogênica (EPEC) destaca-se pela gravidade da doença e pela complexidade de sua patogenicidade. Esse patógeno foi inicialmente identificado como causador de surtos devastadores de gastroenterites em neonatos e ainda permanece como principal agente causador de diarreia em crianças nos países em desenvolvimento. Outras categorias menos frequentes, porém também patogênicas, de *E. coli* são conhecidas: *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC) e *E. coli* de adesão difusa (DAEC). Recentemente, um surto de *E. coli* produtora de shiga-toxina sorotipo O104-H4 acometeu a Alemanha e outros países da Europa e EUA. Essa cepa combinou propriedades de virulência encontradas em duas diferentes cepas, a típica EAEC e a *E. coli* produtora de shiga-toxina. As principais manifestações clínicas foram síndrome hemolítico-urêmica e gastroenterite de alta gravidade. Outros importantes gêneros de enteropatógenos são *Shigella*, *Yersinia* e *Salmonella*. A *Shigella* spp. é responsável por infecções caracterizadas pela presença de muco e sangue nas fezes acompanhada de dor e febre. As espécies de *Yersinia* capazes de causar síndromes diarreicas com acometimento sistêmico em humanos são *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis*, agente causador da peste. Os casos de peste são raros na atualidade, porém há preocupação em utilização deste em bioterrorismo. Da mesma maneira, *S. enterica* compreende um conjunto de sorovares, que podem causar desde quadros limitados de gastroenterites até bacteriemia e febre tifoide, especificamente relacionado ao sorovar *Typhi*. Atualmente, as vacinas contra sorotipo *Typhi*, apesar de moderadamente efetivas por curtos períodos de tempo, não podem ser administradas em todos os grupos etários.

Tabela 7.1 Principais famílias, gêneros e espécies de bactérias Gram-negativas de importância clínica.

Morfologia	Fermentação da glicose	Família	Principais gêneros	Principais espécies
------------	------------------------	---------	--------------------	---------------------

Bacilos	Fermentadores de glicose	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii, C. koseri</i>
			<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans, E. sakazakii</i>
			<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
			<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae</i>
			<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis, P. vulgaris</i>
			<i>Providencia</i>	<i>P. rettgeri, P. stuartii, P. alcalifaciens</i>
			<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica</i> sorotipo Typhi, <i>S. enterica</i> sorotipo Paratyphi
			<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>
			<i>Shigella</i>	<i>S. flexneri, S. sonnei, S. dysenteriae</i>
			<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis, Y. enterocolitica, Y.</i>

				<i>intermedia</i>
	Não fermentadores de glicose	Pseudomonadaceae	<i>Pseudomonas</i>	<i>P. aeruginosa</i>
		Burkholderiaceae	<i>Burkholderia</i>	Complexo <i>B. cepacia</i> , <i>B. gladioli</i> , <i>B. mallei</i> , <i>B. pseudomallei</i>
		Xanthomonadaceae	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>S. maltophilia</i>
Cocos	Fermentadores de glicose	Neisseriaceae	<i>Neisseria</i>	<i>N. gonorrhoeaceae</i> e <i>N. meningitidis</i>
Cocobacilos	Fermentadores de glicose	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> e <i>H. ducreyi</i>
	Não fermentadores de glicose	Moraxellaceae	<i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>A. pittii</i> , <i>A. nosocomialis</i> , <i>A. lwoffii</i> , <i>A. johnsonii</i> , <i>A. junii</i> e <i>A. haemolyticus</i>

Além de infecções gastrintestinais, variantes de *E. coli* uropatogênicas podem colonizar a uretra e ganhar acesso à bexiga, causando infecções do trato urinário, em sua maioria não complicadas. Entretanto, no ambiente hospitalar, além da UPEC, outras enterobactérias como *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. podem causar infecções urinárias baixas ou complicadas, ou infecções potencialmente graves como bacteriemia e pneumonia. Segundo dados do estudo

de vigilância epidemiológica SENTRY, dentre os 10 agentes bacterianos mais frequentemente encontrados em pacientes com pneumonia, bacteriemia ou infecção de pele e partes moles na América Latina entre os anos 2008-2010, estão as enterobactérias *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. e *Proteus* spp. Portanto, as enterobactérias constituem um grupo de bactérias bastante expressivo no âmbito hospitalar, que pode, inclusive, apresentar resistência a múltiplas classes de antimicrobianos (MDR), como descrito a seguir.

Perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos

As enterobactérias apresentam diferentes mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Uma das classes mais utilizadas para o tratamento de infecções causadas por essas bactérias na comunidade são as quinolonas e fluoroquinolonas. A aquisição de resistência a essa classe está relacionada à mutação nos genes cromossômicos que codificam a DNA girase e a topoisomerase IV, alvos da ação destes antimicrobianos. Dados recentes de vigilância mostram elevadas taxas de resistência a ciprofloxacino (30 a 40%) em isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* de centros médicos do Brasil. Outra importante classe de antimicrobianos utilizada na prática clínica para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias são os betalactâmicos. Cepas selvagens de enterobactérias podem ser sensíveis às ureidopenicilinas e carboxipenicilinas. Porém, um grupo de enterobactérias, conhecido como CESP (sigla para os gêneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* e *Providencia*) apresentam em seu cromossomo o gene que codifica uma betalactamase induzível, chamada AmpC. Esse grupo pode apresentar falha terapêutica com o uso de penicilinas de amplo espectro e cefalosporinas de terceira geração devido à hiperprodução de AmpC induzida pela presença do antimicrobiano.

As betalactamases de espectro estendido (ES β L) constituem outro grande grupo de enzimas frequentemente encontradas em diversas espécies de enterobactérias, no Brasil e no mundo. A importância desse mecanismo de

resistência está na capacidade de inativar as penicilinas, as cefalosporinas de amplo espectro e os monobactams; e na sua facilidade de disseminação para diferentes espécies de bactérias, uma vez que os genes correspondentes estão localizados em elementos genéticos móveis. Em decorrência da inativação e da capacidade de disseminação, elevadas taxas de resistência a ceftazidima e cefepima são verificadas nos centros médicos do Brasil, alcançando 20 a 40% dos isolados de *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. Dentre as inúmeras enzimas que compõem esse grupo, as enzimas do subgrupo CTX-M, também chamadas de cefotaximases, são as mais frequentemente encontradas no Brasil. A principal opção terapêutica para o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de ESβL são os carbapenêmicos. Entretanto, em nosso meio, a rápida disseminação da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), principalmente em unidades de terapia intensiva, restringiu o uso dessa classe de antimicrobianos. No Brasil, KPC já foi descrita em isolados clínicos de enterobactérias como *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Enterobacter* spp., além de outros bacilos Gram-negativos como *P. aeruginosa* e *P. putida*. As polimixinas, seguidas dos carbapenêmicos e aminoglicosídeos, são consideradas as substâncias com melhor atividade frente isolados de *K. pneumoniae*, apesar da tendência ao aumento da resistência ao imipeném nessa espécie. Entretanto, as polimixinas não têm atividade para o tratamento de infecções causadas por espécies de *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Serratia* spp. Algumas espécies de enterobactérias de relevância clínica apresentam resistência intrínseca a antimicrobianos comumente utilizados na prática clínica. A Tabela 7.2 lista as principais combinações de microrganismo/antimicrobiano que apresentam resistência intrínseca.

■ Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose estão incluídos em um grande grupo de bactérias de interesse clínico, porém, neste capítulo serão abordados apenas os gêneros *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* e *Burkholderia*, compostos por patógenos oportunistas que têm grande capacidade de adaptação

ao meio ambiente, além de apresentarem resistência intrínseca a diversos antimicrobianos.

Identificação

Dentre as espécies da família Pseudomonadaceae isoladas de amostras clínicas, a mais importante é a *P. aeruginosa*, porém, outras espécies podem causar infecções em humanos, como *P. stutzeri*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. mosseilii*, *P. mendocina*, *P. alcaligenes*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. luteola* e *P. oryzihabitans*. Essas espécies apresentam características em comum como aeróbias estritas, não formadoras de esporos, bacilos levemente curvos e geralmente móveis por flagelo polar. As espécies de importância clínica são oxidase-positivas, o que as diferem da *Stenotrophomonas maltophilia* e das *P. luteola* e *P. oryzihabitans*, essas, raramente isoladas de amostras clínicas.

Dentro do gênero *Burkholderia*, destacam-se o complexo *B. cepacia* e as espécies *B. gladioli*, *B. mallei* e *B. pseudomallei*. As espécies do complexo *B. cepacia*, também conhecidas como genomovares e descritas na Tabela 7.3, são de difícil distinção, e para o laboratório de microbiologia diferenciá-las de outros gêneros próximos é um desafio. Conseqüentemente, quando espécies de *Burkholderia*, *Ralstonia*, *Cupriavidus* ou *Pandoraea* são identificadas por sistemas comerciais, a confirmação por testes bioquímicos convencionais ou mesmo por técnicas moleculares podem ser necessárias. A utilização de meios seletivos auxilia na recuperação desses agentes, principalmente quando provenientes de amostras do trato respiratório de pacientes com fibrose cística, em que outros frequentes agentes colonizadores, como *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, prejudicam seu crescimento. Assim como a *P. aeruginosa* e a *B. pseudomallei*, as espécies do complexo *B. cepacia* são oxidase-positivas e, em sua maioria, capazes de crescer a 42°C.

Tabela 7.2 Resistência intrínseca aos antimicrobianos apresentada por espécies de enterobactérias de relevância clínica.

Microrganismo/Antimicrobiano	Ampicilina	Amoxicilina-	Ampicilina-	Piperacilina	Ticarcilina	Ce
						i

		clavulanato	sulbactam			
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R			R
<i>Citrobacter koseri</i>	R			R	R	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R			R
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R			R
<i>Escherichia coli</i>	Não apresenta resistência intrínseca aos betalactâmicos					
<i>Escherichia hermannii</i>	R				R	
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R			R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R				R	
<i>Morganella morganii</i>	R	R				R
<i>Proteus mirabilis</i>	Não apresenta resistência intrínseca às penicilinas e cefalosporinas					
<i>Proteus penneri</i>	R					R
<i>Proteus vulgaris</i>	R					R
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R				R
<i>Providencia stuartii</i>	R					R
<i>Salmonella e Shigella spp.</i>	Não apresenta resistência intrínseca aos betalactâmicos ²					
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R			R
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R			R	R

Espécies de enterobactérias não apresentam resistência intrínseca a cefepima, aztreonam, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam.

Espécies de enterobactérias são intrinsecamente resistentes a clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glicopeptídeos.

¹Isolados de *proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella spp.* podem apresentar valores elevados de concentração inibitória mínima para imipeném por outros mecanismos que não a produção de carbapenemase. ²Cefalosporinas I e II podem não ser efetivas clinicamente para tratamento de infecções por *Salmonella spp.* e *Shigella spp.* Adaptada do documento CLSI M100-S23.

Tabela 7.3 Espécies que compõem o complexo *Burkholderia cepacia*.

<i>B. ambifaria</i>	<i>B. latens</i>
<i>B. arboris</i>	<i>B. metallica</i>
<i>B. anthina</i>	<i>B. multivorans</i>
<i>B. cenocepacia</i>	<i>B. pyrrocinia</i>
<i>B. contaminans</i>	<i>B. seminalis</i>
<i>B. difusa</i>	<i>B. stabilis</i>
<i>B. dolosa</i>	<i>B. ubonensis</i>
<i>B. lata</i>	<i>B. vietnamiensis</i>

Epidemiologia e significado clínico

P. aeruginosa é um dos mais importantes patógenos de infecções oportunistas, principalmente em ambientes de terapia intensiva. Pacientes neutropênicos, grandes queimados ou submetidos à ventilação mecânica são frequentemente acometidos. *S. maltophilia* comporta-se da mesma maneira; como agente oportunista afeta pacientes imunocomprometidos ou submetidos à ventilação mecânica. São isolados com maior frequência de infecções de corrente sanguínea relacionadas ou não a cateteres, principalmente em pacientes com doença neoplásica hematológica. Na comunidade, são comumente associados a infecções de pele por feridas secundárias a acidentes com materiais agrícolas. Nos hospitais da América Latina, *P. aeruginosa* é o primeiro patógeno isolado de pneumonia, terceiro de infecções de pele e partes moles e o quinto de infecções de corrente sanguínea, com taxa de mortalidade atribuída a cerca de 50% dos pacientes. Da mesma maneira, infecções invasivas por *S. maltophilia* apresentam-se com altas taxas de mortalidade atribuída (30 a 35%). Por serem capazes de permanecer em ambientes úmidos, podem causar surtos em unidades

de hemodiálise e não é infrequente a ocorrência de pseudossurtos pela contaminação de desinfetantes e sistemas de hemocultura, tanto por *Pseudomonas* spp. e *S. maltophilia* quanto por *Burkholderia* spp.

O complexo *B. cepacia*, apesar de isolado esporadicamente de episódios de bacteriemia, pneumonia e infecção urinária, emergiu como patógeno de grande relevância clínica quando associado a pacientes portadores de fibrose cística (FC). A colonização desses pacientes por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* ou *B. gladioli* leva a frequentes episódios de exacerbação das manifestações pulmonares a uma importante deterioração da função pulmonar e alta mortalidade atribuída nesses indivíduos. Em decorrência da inerente resistência aos antimicrobianos disponíveis, a descolonização do trato respiratório por essas bactérias é um grande desafio para médicos e pacientes. Muitos centros médicos contraindicam o transplante pulmonar em pacientes com FC colonizados pelo complexo *B. cepacia*, devido ao limitado prognóstico pós-operatório associado à infecção por esses patógenos.

B. pseudomallei é o agente responsável pela melioidose. Por essa doença ser endêmica no Sudeste Asiático e no norte da Austrália, viajantes provenientes dessas localidades, principalmente nas épocas de monções, apresentam risco de aquisição da doença. A inoculação percutânea do agente parece ser a maneira mais comum de aquisição, principalmente em trabalhadores agrícolas e pessoas em contato estreito com o solo, apesar de não se descartar outras vias como inalação e ingestão. Em sua maioria, a manifestação da doença pode ser leve ou mesmo assintomática. Porém, pacientes que apresentam febre de origem indeterminada e sintomas de pneumonia e que estiveram recentemente em regiões endêmicas são suspeitos de terem contraído a doença. Infecções crônicas e reativação podem ocorrer nos pacientes infectados pela *B. pseudomallei*. A espécie *B. mallei* é o agente etiológico do mormo, doença que acomete animais de criação, principalmente equinos e macacos, em localidades da África, Ásia, Oriente Médio e América do Sul. Pode ser transmitida aos humanos pelo contato direto com o animal, mas sua importância encontra-se no fato de ser um agente de bioterrorismo.

Perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos

Por se tratar de um patógeno extremamente bem adaptado ao ambiente hospitalar, *P. aeruginosa* requer especial atenção dos médicos assistentes e controladores de infecção. As infecções causadas por esse agente apresentam altas taxas de morbi-mortalidade, especialmente quando associadas à resistência a múltiplos antimicrobianos (MDR). A ampla resistência se deve não apenas a características intrínsecas dessa espécie, mas também a sua ampla capacidade de adquirir e expressar determinantes de resistência. Os principais mecanismos associados ao fenótipo de MDR incluem a produção de enzimas, como as betalactamases, e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, impermeabilidade de membrana externa, que tanto dificulta a penetração dos agentes antimicrobianos como extrui esses da célula bacteriana. Esses dois mecanismos estão associados tanto à diminuição da expressão de porinas, canais pelos quais os antimicrobianos penetram na célula bacteriana, como aos sistemas de efluxo. Além destes, modificações nos locais de ligação dos antimicrobianos e a combinação dos diversos mecanismos descritos anteriormente contribuem para o fenótipo de MDR apresentado por muitos isolados de *P. aeruginosa*. Dentre os compostos betalactâmicos ativos contra *P. aeruginosa* temos: doripeném, meropeném, imipeném, cefepime e ceftazidima. Entretanto, estudos mostram que de 1997 a 2010, as taxas de resistência ao imipeném cresceram de 30 para 40%, em isolados clínicos de *P. aeruginosa* de centros médicos brasileiros. Atualmente, a substância com melhor atividade contra esse patógeno são as polimixinas, cujas taxas de resistência permanecem mínimas (0,3%).

O tratamento de infecções invasivas por *S. maltophilia* é bastante restrito, devido à inerente resistência desse patógeno aos antimicrobianos. A resistência aos betalactâmicos é mediada nessa espécie pela expressão induzível de duas betalactamases: L1, uma metalobetalactamase, e L2, uma cefalosporinase de amplo espectro. Sulfametoxazol/trimetoprima é considerado a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas tanto por *S. maltophilia* quanto por espécies de *Burkholderia*. Porém, há relatos de resistência a esse composto

devido à aquisição do gene *sul* ou mesmo pela hiperexpressão de sistemas de efluxo. Em isolados de *Burkholderia*, estudos mostram que as taxas de resistência a sulfametoxazol/trimetoprima parecem variar bastante, dependendo da espécie estudada, podendo chegar a 80 a 90% em isolados de *B. multivorans*, *B. cenocepacia* e *B. stabilis* de pacientes com FC. Dentre os betalactâmicos, ceftazidima apresenta melhor atividade contra isolados de *Burkholderia*, inclusive para o tratamento de mieloidose, porém um aumento da expressão ou mutações no gene que codifica a betalactamase PenA ou mesmo na PBP3 podem causar resistência tanto à ceftazidima quanto à associação de amoxicilina com ácido clavulânico. A Tabela 7.4 lista as principais combinações de microrganismo/antimicrobiano que apresentam resistência intrínseca, entre os bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGN-NF) (incluindo *Acinetobacter baumannii*, referido a seguir por ser cocobacilo Gram-negativo).

Tabela 7.4 Resistência intrínseca aos antimicrobianos apresentada pelos principais BGN-NF e complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* de relevância clínica.

Microrganismo/Antimicrobiano	Piperacilina	Ticarcilina	Ampicilina-sulbactam	Amoxicilina-clavulanato	Piperacilina-tazobactam	Ticarcilina-clavulanato	Cefotaxima	Ceftaxona	Ceftazidima	Cefepima	Aztreonam	Imipeném	Meropeném	Ertapeném	Polimixina B/colistina	Aminoglicosídeos	Tetraciclina	Ciprofloxacino	Trimetoprima	Sulfametoxazol/trimetoprima	Cloranfenicol	Fosfomicina
<i>Acinetobacter baumannii</i> /complexo <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>				R							R			R					R		R	R
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	R	R	R	R	R		R	R						R			R		R	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R			R	R						R			R		R	R	R	R
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R	R		R	R			R	R	R	R		R	1		R			R

BGN-NF são intrinsecamente resistentes a cefalosporinas I (cefalotina e cefazolina), cefalosporinas II (cefuroxima), cefamicinas (cefotaxima e cefotetana), clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glicopeptídeos, linezolida, macrolídeos, penicilina (benzilpenicilina) e rifampicina

¹*Stenotrophomonas maltophilia* é intrinsecamente resistente a tetraciclina, mas não a doxiciclina ou minociclina. BGN-NF: bacilos Gram-negativos não fermentadores. Adaptada do documento CLSI M100-S23.

■ Cocos e cocobacilos Gram-negativos fermentadores de glicose

Identificação

A maioria das espécies de *Neisseria*, incluindo as espécies patogênicas, apresenta-se na coloração de Gram como cocos Gram-negativos (2 µm de diâmetro), podendo ser encontrados sozinhos ou aos pares (diplococos). Já as

espécies *N. bacilliformis*, *N. elongata* e *N. weaveri*, descritas em humanos como microbiota comensal, são bacilos Gram-negativos, que podem ser visualizados pelo Gram como pequenos diplobacilos ou em cadeia. Dentre as várias espécies que pertencem a esse gênero encontradas em humanos, apenas a *N. meningitidis* (meningococo) e a *N. gonorrhoeae* (gonococo) são patogênicas e, portanto, devem ser identificadas e diferenciadas pela rotina laboratorial. Enquanto isolados de *N. meningitidis* geralmente são encapsulados, isolados de *N. gonorrhoeae* podem produzir *pili*. As espécies de *Neisseria* crescem bem em aerobiose, ainda que as duas espécies patogênicas apresentem habilidade de crescer em anaerobiose, com temperaturas entre 35° e 37°C, são fastidiosas, imóveis, não esporuladas, oxidase-positivas e a maioria são catalase e nitrato-positivas (Tabela 7.1). Como *N. gonorrhoeae* não cresce em ágar-sangue, recomenda-se usar ágar-chocolate enriquecido com suplemento de l-cisteína, NAD e vitaminas, ou o meio seletivo Thayer-Martin modificado (TMM), incubando as placas em estufa de CO₂ a 5%. O meio TMM é muito utilizado por inibir o crescimento de enterobactérias, bactérias Gram-positivas e demais espécies saprófitas de *Neisseria*. Pelo fato de esses microrganismos serem muito suscetíveis a variações de temperatura, o material clínico coletado não deve ser refrigerado, sendo levado imediatamente ao laboratório de microbiologia. Ainda que isolados de *N. meningitidis* cresçam bem em ágar-sangue, recomenda-se que esse microrganismo também seja repicado nos mesmos meios indicados para *N. gonorrhoeae*. A bacterioscopia é importante no diagnóstico presuntivo dessas espécies, uma vez que a visualização de diplococos Gram-negativos no liquor ou secreção uretral é um indício de infecção pelo gênero *Neisseria*, seguido pelo teste de oxidase. Atenção especial deve ser dada, quando verificada a presença de *N. gonorrhoeae* em amostras clínicas de crianças, pois como é uma doença sexualmente transmissível, o diagnóstico é um indício de provável abuso sexual.

As espécies de *Haemophilus* são bacilos Gram-negativos pleomórficos, anaeróbios facultativos, não móveis, não esporulados, sendo recomendada a semeadura em ágar-chocolate acrescido dos fatores de crescimento X e V. A necessidade desses fatores pode variar de acordo com cada espécie de *Haemophilus*. As placas devem ser incubadas em estufa com alto teor de

umidade com 5 a 7% de CO₂ a uma temperatura entre 35° e 37°C. Geralmente, isolados de *H. influenzae* e *H. parainfluenzae* crescem no período de 24 a 48 h, e as espécies mais fastidiosas como *H. ducreyi* e *H. aegyptius* necessitam de uma incubação maior de até 5 dias. Como a recuperação de *H. ducreyi* em amostras clínicas muitas vezes é difícil, recomenda-se incubar as amostras clínicas, quando houver suspeita do microrganismo em questão, a uma temperatura menor, entre 30° e 33°C. Devido ao pleomorfismo observado entre as espécies de *Haemophilus*, atenção especial deve ser tomada pelos laboratórios de microbiologia na análise do Gram, uma vez que tais microrganismos podem ser confundidos com outras bactérias Gram-negativas.

Epidemiologia e significado clínico

O *habitat* natural das espécies de *Neisseria* são as mucosas de mamíferos e humanos. Apenas as espécies *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae* merecem destaque, devido a sua importância clínica. Raros casos de infecções de pele por espécies de *Neisseria* após mordida de animais foram relatados e não serão abordados neste capítulo. O único hospedeiro natural da espécie *N. gonorrhoeae* é o ser humano, sendo o agente etiológico causador da gonorreia, uma doença sexualmente transmissível, que pode afetar boca, uretra, olho e ânus. Embora o uso de preservativo diminua o risco de infecção pelo gonococo, ainda assim existe a possibilidade de transmissão. Embora em homens, na maioria dos casos, a infecção seja sintomática, em mulheres, a infecção pode ser assintomática durante anos, o que facilita a sua transmissão. De qualquer maneira, *N. gonorrhoeae* é considerado um patógeno obrigatório e, portanto, mesmo nos casos de infecção assintomática, o paciente deve ser tratado. O período de incubação dura de 1 a 7 dias e no homem causa um quadro de uretrite apresentando corrimento purulento característico, que pode evoluir para quadros mais graves como epididimite, prostatite e estenose uretral. Em mulheres esse patógeno causa corrimento vaginal, endocervicite, uretrite e doença inflamatória pélvica. Geralmente pode estar acompanhado de infecções secundárias, devido à mudança de pH vaginal que acarreta a proliferação de outros microrganismos.

Um quadro de conjuntivite conhecido como oftalmia *neonatorum* pode ocorrer em recém-nascidos de mulheres portadoras de *N. gonorrhoeae*. É comum a ocorrência de conjuntivite por gonococo em adultos devido ao contato da mucosa ocular com secreções genitais e saliva contaminada. Ainda que raras, infecções sistêmicas causadas por *N. gonorrhoeae* podem ocorrer, e é provável que o paciente apresente um quadro de febre, tremores, lesões cutâneas do tipo maculopustulares ou hemorrágicas e artrite de extremidades.

Embora possa causar bacteriemia, o principal processo infeccioso causado por *N. meningitidis* é a meningite meningocócica, que afeta o sistema nervoso central. O quadro de meningite é composto por enrijecimento do pescoço, dor de cabeça, confusão mental e fotofobia. Além disso, esse patógeno pode causar artrite séptica, pericardite purulenta, sinusite, otite, conjuntivite, pneumonia e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Diferente da *N. gonorrhoeae*, a forma de transmissão de *N. meningitidis* ocorre por via respiratória ou pelo contato com secreções respiratórias contaminadas. A produção de cápsula em isolados de *N. meningitidis* torna possível a evasão do sistema imunológico, sendo um importante fator de virulência, e a classificação desse patógeno em 13 sorogrupos diferentes. Entretanto, somente os sorogrupos A, B, C, W135 e Y são mais virulentos, estando mais relacionados a processos infecciosos invasivos. A colonização de oro e nasofaringe da população em geral por *N. meningitidis* é de 10%, e varia de acordo com a idade, sendo maior em adultos comparado a crianças.

Diferentes espécies de *Haemophilus* podem fazer parte da microbiota da oro e nasofaringe em até 50% da população. Dentre as oito espécies conhecidas capazes de causar infecções em humanos destacam-se *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* e *H. ducreyi*. A espécie *H. influenzae* é a mais importante e frequente, responsável por uma grande variedade de infecções em humanos, principalmente o tipo capsular B (biotipos I e II), considerado o mais virulento. O principal grupo de indivíduos acometidos por esses microrganismos são crianças menores de 5 anos, que podem ter celulite e epiglotite e apresentar quadros mais graves como meningite, pneumonia e pericardite. Entretanto, tais infecções diminuíram consideravelmente devido às amplas campanhas de

vacinação contra *H. influenzae* do tipo capsular B (vacina conjugada). Em indivíduos adultos, principalmente imunocomprometidos e alcoólatras, e crianças maiores de 9 anos, podem ser acometidos por cepas de *H. influenzae* do tipo capsular não B (não tipáveis), causando, principalmente, infecções do trato respiratório alto (sinusite) e baixo (pneumonia e traqueobronquite) e conjuntivites e otites. Inclusive, a maior parte das infecções por *H. influenzae* atualmente são causadas por cepas não tipáveis.

Dentre as espécies de *Haemophilus*, *H. parainfluenzae* é a mais predominantemente encontrada colonizando a cavidade oral e a faríngea humanas, embora seja raramente encontrada na cavidade nasal. Esse microrganismo está relacionado a processos infecciosos do trato respiratório superior como otite aguda média e sinusite aguda. *H. ducreyi* é o agente etiológico causador do “cancro mole”, uma doença sexualmente transmissível, geralmente caracterizada por uma única lesão genital dolorosa, associada à linfadenopatia inguinal. O período de incubação pode durar de 2 a 7 dias. O cancro mole é uma infecção bacteriana mais frequentemente relatada em países em desenvolvimento da América Latina, África e Ásia.

Perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos

Embora a penicilina tenha sido utilizada durante muito tempo como fármaco de escolha para o tratamento de gonorreia, o aumento de cepas de *N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinas fez com que o uso desses antimicrobianos caísse em desuso. Posteriormente, o mesmo aconteceu com o uso das tetraciclinas para essa finalidade, sendo substituídas pelas fluoroquinolonas. Ainda que as taxas de resistência às fluoroquinolonas sejam baixas em alguns países, o surgimento e a disseminação de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a esses antimicrobianos, principalmente no Sudeste Asiático, Europa e nos EUA, têm preocupado os órgãos de saúde pública. Atualmente, mediante a identificação de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes às fluoroquinolonas, recomenda-se o uso de cefalosporinas de espectro ampliado. Embora a cefalosporina que apresenta melhor atividade-frente isolada de *N. gonorrhoeae* seja a ceftriaxona (fármaco

de escolha), o fato de ser ministrada por via intramuscular cede espaço para as cefalosporinas de uso oral, como a cefopodoxima. De modo contrário, a maioria das cepas de *N. meningitidis* mantém sensibilidade à penicilina. Apesar disso, um aumento de cepas resistentes a esse antimicrobiano devido à mutação na PBP2 tem sido relatado e, embora raro, altas CIMs para ceftriaxona têm sido observadas nesses isolados. Recomenda-se o uso de rifampicina e ciprofloxacino como profilaxia para o contato com pacientes infectados, e a azitromicina na descolonização de mucosas em pacientes colonizados em áreas em que as taxas de resistência às fluoroquinolonas sejam altas.

Isolados de *H. influenzae* podem produzir betalactamases do tipo TEM-1 ou ROB-1, sendo, portanto, resistentes a ampicilina e amoxicilina. Isolados produtores de betalactamases mantêm sensibilidade às cefalosporinas orais e parenterais, às combinações com inibidores de betalactamases e aos carbapenêmicos. Isolados apresentando alteração de PBPs também podem apresentar resistência a ampicilina e amoxicilina. Nesses casos não se recomenda o uso de cefalosporinas, devido à diminuição da atividade de tais antimicrobianos nesses isolados. As opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por cepas de *Haemophilus* spp. produtoras de betalactamases, além das cefalosporinas, são os macrolídeos, as fluoroquinolonas e as tetraciclina. O uso de sulfametoxazol/trimetoprima para o tratamento de tais infecções deve ser visto com cautela, devido à possibilidade de resistência.

■ Cocobacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose

Identificação

Até o momento, foram descritas 33 espécies dentro do gênero *Acinetobacter*, sendo todas cocobacilos Gram-negativos, não fermentadores da glicose, estritamente aeróbios, não fastidiosos, motilidade-negativos, catalase-positivos e oxidase-negativos. No teste de Gram, frequentemente esses microrganismos podem apresentar dificuldade na etapa de descoloração, podendo, portanto, ser identificados erroneamente como Gram-positivos e na maioria das vezes se

comportam como cocos Gram-lábeis. Pelo menos quatro espécies podem apresentar hemólise em ágar-sangue, sendo elas *A. beijerinckii*, *A. gyllenbergii*, *A. junii* e *A. haemolyticus*. Dentre as espécies do gênero *Acinetobacter*, *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis* apresentam características fenotípicas muito similares, sendo difícil a sua diferenciação por métodos fenotípicos, incluindo os automatizados identificados pela rotina laboratorial apenas como “Complexo *A. calcoaceticus-baumannii*”. Entretanto, a metodologia de espectrometria de massa MALDI-TOF tem obtido excelentes resultados na identificação e diferenciação das espécies de *Acinetobacter*, mesmo para as quatro espécies incluídas no complexo *A. calcoaceticus-baumannii*.

As espécies de *Moraxella* são cocos ou cocobacilos Gram-negativos aos pares ou em cadeias pequenas, não são fermentadores de glicose, aeróbios restritos, oxidase-positivos, indol-negativos e tripsina-negativos. O gênero *Moraxella* pertence à família Moraxellaceae, do qual também faz parte do gênero *Acinetobacter*, cujas espécies são oxidase-negativas, sendo essa uma prova-chave para a diferenciação de ambos os gêneros de importância clínica. O gênero *Moraxella* compreende 20 espécies descritas, que fazem parte da microbiota humana e demais mamíferos. As espécies *M. catarrhalis*, *M. lincolnii*, *M. nonliquefaciens* e *M. osloensis* fazem parte da microbiota do trato respiratório humano. As espécies *M. catarrhalis* e *M. canis* são diplococos Gram-negativos e podem ser diferenciadas das espécies comensais de *Neisseria*, também isoladas em amostras do trato respiratório, pela positividade da prova de DNase. *M. catarrhalis* e *M. nonliquefaciens* são espécies com perfis bioquímicos muito semelhantes, se diferindo pelas provas de DNase e nitrito redutase, que são positivas para os isolados de *M. catarrhalis*. *M. lacunata* é a única espécie de *Moraxella* positiva para a prova da gelatinase e *M. lincolnii* é negativa para todos os testes bioquímicos utilizados na identificação e diferenciação do gênero.

Epidemiologia e significado clínico

Pelo menos 16 espécies de *Acinetobacter* já foram descritas como causadoras de infecções em humanos. Dentre essas, aquelas pertencentes ao complexo *A. calcoaceticus-baumannii*, com exceção da espécie *A. calcoaceticus*, que é um microrganismo majoritariamente ambiental, são de longe as espécies mais frequentemente isoladas em infecções em humanos, sendo muitas vezes responsáveis por mais de 75% dos isolados de *Acinetobacter* spp. em amostras clínicas, e as que apresentam as maiores taxas de resistência aos antimicrobianos. A maioria das espécies do gênero *Acinetobacter* é considerada ubíqua, uma vez que esses microrganismos podem ser recuperados, usando meios de culturas enriquecidos, a partir de quase todas as amostras provenientes de solo ou de água. Entretanto, *A. baumannii*, a espécie de maior importância clínica, e seus parentes próximos (*A. pittii* e *A. nosocomialis*) não são onipresentes, pois raramente são isolados de amostras ambientais, sendo encontrados quase exclusivamente no ambiente hospitalar. Isolados de *Acinetobacter* spp. apresentam capacidade de sobreviver durante longos períodos em superfícies abióticas e persistem como contaminantes da pele humana. Sendo assim, esses microrganismos têm demonstrado ser uma das bactérias Gram-negativas mais frequentemente envolvidas na contaminação das mãos dos profissionais de saúde. Diferentes espécies de *Acinetobacter* spp. já foram encontradas na pele de pelo menos um quarto dos indivíduos saudáveis do sexo masculino, como *A. lwoffii*, *A. johnsonii* e *A. radioresistens*, em particular em regiões úmidas, tais como axilas, virilha e espaços interdígitos. Entretanto, sua presença na orofaringe e no reto é rara. Embora *A. baumannii* seja a espécie mais prevalente e importante, os resultados obtidos a partir de estudos epidemiológicos que fizeram uma identificação correta das espécies que pertencem ao complexo *A. calcoaceticus-baumannii* demonstraram que, dependendo do hospital ou região geográfica, a frequência de isolamento de *A. pittii* e *A. nosocomialis* pode ser igual ou até mesmo superior à de *A. baumannii*, porém esses microrganismos não apresentam a mesma propensão em se disseminar clonalmente e causar surtos como verificado em isolados de *A. baumannii*.

A. baumannii é um dos mais importantes patógenos oportunistas causadores

de infecções nosocomiais, e frequentemente está associado a surtos de difícil controle, ocorrendo principalmente em UTIs e em unidades de queimados. Esse microrganismo está relacionado a uma variedade de complicações clínicas, tais como pneumonia, sepse, infecções de pele e meningite, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou com doença de base grave, geralmente elevando as taxas de morbidade e mortalidade. A erradicação de cepas de *A. baumannii* é extremamente difícil, principalmente quando se tornam endêmicas em uma unidade hospitalar, devido, em parte, ao fato de que as medidas habituais de controle de infecção hospitalar são muitas vezes insuficientes para deter a sua transmissão. Entretanto, medidas eficazes, concentradas no controle da contaminação ambiental podem ser bem-sucedidas na erradicação de surtos como o uso de um sistema de aspiração traqueal fechado para todos os pacientes que receberam ventilação mecânica, descontaminação das mãos usando álcool gel, estratégias bem definidas para a limpeza dos equipamentos e do ambiente, e o uso de polimixina B inalatória para pacientes com evidência de pneumonia, leve a moderada, associada à ventilação mecânica.

Dados do SENTRY na América Latina apontam *Acinetobacter* spp. como o sexto patógeno mais frequente em infecção de corrente sanguínea (ICS; 7,2%), o terceiro em infecções do trato respiratório baixo (17,7%) e o sexto em infecções de pele e partes moles (9,9%). Além disso, *Acinetobacter* spp. foi o quarto patógeno Gram-negativo mais frequente nos centros médicos avaliados pelo programa na América Latina (n = 845, 14,8%), ficando atrás somente de *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. De maneira similar, os resultados obtidos pelo projeto Brazilian SCOPE demonstrou que *Acinetobacter* spp. é o quarto agente infeccioso causador de ICS no Brasil (12,5%), sendo o segundo patógeno mais frequentemente isolado de ICS em pacientes internados em UTI. No mesmo estudo, foram também observadas altas taxas de mortalidade associada à ICS por *Acinetobacter* spp. em pacientes internados em UTI (65,2%), principalmente quando comparada com as demais unidades hospitalares (39,6%).

As espécies do gênero *Moraxella* raramente causam infecções em humanos, estando mais relacionadas a infecções oculares e do trato respiratório superior. *M. catarrhalis* pode causar otite média e sinusite, tendo como fator

predisponente a disseminação desse microrganismo para outros locais corpóreos, cujo foco primário é o trato respiratório superior. Como *M. catarrhalis* frequentemente coloniza o trato respiratório superior de crianças, seu isolamento em amostras de gargantas desses indivíduos com histórico de sinusite e otite deve ser considerado com cautela sobre a sua real importância como agente causador do processo infeccioso em questão. Em adultos, *M. catarrhalis* raramente é encontrada colonizando o trato respiratório superior. Entretanto, esse microrganismo tem sido relatado causando quadros de pneumonia e bronquite, principalmente em pacientes imunocomprometidos, e mais raramente, como outras espécies de *Moraxella*, causando endocardite. *M. lacunata* está mais relacionada a infecções oculares, principalmente conjuntivites, e *M. canis* está relacionada a infecções de pele após mordida de cães.

Perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos

Devido ao fenótipo MDR apresentado pelos isolados de *A. baumannii*, a terapia para as infecções causadas por esses microrganismos tornou-se um desafio para os clínicos em todo o mundo. Embora os carbapenêmicos tenham sido a substância de escolha utilizada no tratamento de tais infecções, as taxas de resistência a esses antimicrobianos aumentaram drasticamente nos últimos 20 anos, principalmente, associado à disseminação clonal de cepas MDR. Dessa maneira, as opções terapêuticas são mínimas, e as polimixinas B e E (colistina) são os únicos antimicrobianos que ainda apresentam excelente atividade frente a esse patógeno. A minociclina, da classe das tetraciclinas, tem apresentado excelentes resultados *in vitro*, muitas vezes similares aos observados para as polimixinas. Contudo, sua comercialização não está disponível para o mercado brasileiro. A tigeciclina e a ampicilina/sulbactam são outras duas opções no limitado arsenal terapêutico. Entretanto, a tigeciclina somente é aprovada para o uso em infecções de pele e partes moles, pneumonia comunitária e infecções intra-abdominais, restringindo o seu uso. Além disso, estudos clínicos têm demonstrado cautela quanto ao uso de tigeciclina para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, já que o surgimento de resistência durante o

tratamento tem sido observado. O sulbactam, que no Brasil é comercializado na formulação ampicilina/sulbactam, apresenta resultados discrepantes quanto à sua real eficácia terapêutica.

A produção de carbapenemases de classe D, também chamadas de oxacilinas, é o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos em isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. Embora tais enzimas sejam mais frequentes em isolados clínicos de *A. baumannii*, a localização plasmidial da maioria dos genes que codificam esses determinantes de resistência possibilita a transferência para as demais espécies de *Acinetobacter*, principalmente as incluídas no complexo *A. calcoaceticus-baumannii*. As principais oxacilinas descritas em isolados brasileiros de *A. baumannii* são a OXA-23 e a OXA-143, sendo que clones carreando OXA-23 já foram descritos em todo o país. Embora as oxacilinas não hidrolisem bem os carbapenêmicos, a presença de sequências de inserção (IS), principalmente a IS*Aba1*, adiante dos genes codificadores de tais betalactamases, aumenta a sua expressão, elevando as CIMs para os carbapenêmicos. Além disso, as carbapenemases do tipo OXA não hidrolisam cefalosporinas de amplo espectro e, por isso, é comum antibiogramas de *Acinetobacter* spp. apresentarem resistência aos carbapenêmicos e CIMs baixas para as cefalosporinas. Entretanto, as taxas de resistência às cefalosporinas de amplo espectro em isolados brasileiros são altas, devido à hiperexpressão de AmpC associada a IS*Aba1*, e da hiperexpressão de sistemas de efluxo. É comum a corresponsabilidade entre betalactâmicos com antimicrobianos das classes das quinolonas e aminoglicosídeos em isolados clínicos de *A. baumannii*. As demais espécies de *Acinetobacter* tendem a ser multissensíveis à maioria dos antimicrobianos.

As espécies de *Moraxella* são sensíveis às penicilinas, às tetraciclina, às quinolonas e aos aminoglicosídeos. Embora isolados de *M. catarrhalis* geralmente produzam uma betalactamase induzível, as demais espécies raramente apresentam esse determinante de resistência. Os isolados de *M. catarrhalis* mantêm sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas de amplo espectro, macrolídeos, tetraciclina, rifampicina e fluoroquinolonas.

■ Bibliografia

- Abbott SL. *Klesiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and Other Enterobacteriaceae*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 639-57.
- Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996 Apr;9(2):148-65.
- Chen CY, Genco CA, Rock JP, Morse SA. Physiology and metabolism of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*: implications for pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 1989 Apr;2(Suppl):S35-40.
- Church D, Lloyd T, Peirano G, Pitout J. Antimicrobial susceptibility and combination testing of invasive *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Scand J Infect Dis*. 2013 Apr;45(4):265-70.
- Donnenberg MS. Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):768-74.
- Elias J, Frosch M, Vogel U. *Neisseria*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 559-73.
- Fehlberg LC, Xavier DE, Peraro PP, Marra AR, Edmond MB, Gales AC. Betalactam resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing bloodstream infections: comparative results between Brazilian and American isolates. *Microb Drug Resist*. 2012 Aug;18(4):402-7.
- Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, An der Heiden M et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011 Nov;365(19):1771-80.
- Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;73(4):354-60.
- Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging

- importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(Suppl 2):S104-13.
- Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Aug; 32(2):106-19.
- Henry DA, Speert DP. *Pseudomonas*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 677-91.
- Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb; 65(2):233-8.
- La Scola B, Gundi VA, Khamis A, Raoult D. Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*. 2006 Mar;44(3):827-32.
- Ledeboer NA, Doern GV. *Haemophilus*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 588-602.
- Levy CE, McCulloch JA, Martinez MB. Capítulo 7: Fastidiosos. In: *Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde – Módulo 6: Detecção e identificação e bactérias de importância médica*. Brasília-DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; 2012. p. 122-125.
- Levy CE, Moreno ACR, Martinez MB. Capítulo 2: Neisserias. In: *Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde – Módulo 6: Detecção e identificação e bactérias de importância médica*. Brasília-DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; 2012. p. 23-34.
- LiPuma JJ, Currie BJ, Peacock SJ, Vandamme PAR. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, and *Acidovorax*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke

- G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 692-713.
- Martin LB. Vaccines for typhoid fever and other salmonellosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Oct;25(5):489-99.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1866-71.
- Medina-Pascual MJ, Valdezate S, Villalón P, Garrido N, Rubio V, Saéz-Nieto JA. Identification, molecular characterisation and antimicrobial susceptibility of genomovars of the *Burkholderia cepacia* complex in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;31(12):3385-96.
- Mercuri PS, Ishii Y, Ma L, Rossolini GM, Luzzaro F, Amicosante G et al. Clonal diversity and metallo-beta-lactamase production in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microb Drug Resist.* 2002 Fall;8(3):193-200.
- Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, Van Der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol.* 2011 May;162(4):393-404.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jul;21(3):538-82.
- Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jan;54(1):24-38.
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Sep;12(9):826-36.
- Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spernovasilis NA et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One.* 2012;7(5):e37375.
- Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of

- phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997 Nov;35(11):2819-25.
- Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009 Dec;73(4):355-63.
- Trees DL, Morse SA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*: an update. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jul;8(3):357-75.
- Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Apr;20(2):368-89.
- Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Nemec A, Kämpfer P, Wauters G. *Acinetobacter*, *Chrysiobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative rods. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 714-38.
- Verduin CM, Hol C, Fleer A, Van Dijk H, van Belkum A. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jan;15(1):125-44.
- Werneck JS, Picão RC, Girardello R, Cayô R, Marguti V, Dalla-Costa L et al. Low prevalence of bla_{OXA-143} in private hospitals in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Sep;55(9):4494-5 (author reply 4495).
- Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jan;8(1):71-93.
- Zhang L, Li XZ, Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3497-503.

8

Anaeróbios

Antonia M. O. Machado ■ André Mario Doi ■
Agda do Carmo P. Vinagre Braga

■ Introdução

As bactérias anaeróbias são importantes patógenos oportunistas que colonizam o corpo humano, principalmente o trato gastrointestinal, e que também estão amplamente distribuídas no meio ambiente. Ao contrário das bactérias aeróbias, têm como característica diferencial o fato de não crescerem na presença de oxigênio.

O oxigênio é tóxico para este grupo diverso de bactérias, sendo que, diferentemente das bactérias aeróbias, dependem de outros compostos que não o oxigênio como aceptores de elétrons terminais na fase final do metabolismo. Geralmente o metabolismo é fermentativo e reduz compostos orgânicos disponíveis no meio em ácidos orgânicos e alcoóis.

Muitas bactérias que compõem a flora bacteriana do corpo humano são anaeróbias, incluindo cocos e bacilos Gram-negativos, cocos e bacilos Gram-positivos e espiroquetas (Tabela 8.1). Essas bactérias colonizam, principalmente, regiões em que a oferta de oxigênio é baixa, tais como cólon, fendas gengivais, criptas tonsilares, fossas nasais, folículos pilosos, uretra, região vaginal e dentes.

São consideradas potencialmente patogênicas quando ocorre quebra de barreira tecidual ou alteração do microambiente, principalmente quando há baixa demanda de oxigênio no tecido devido à má perfusão sanguínea como em traumas, obstruções ou manipulações cirúrgicas. Nestes casos pode ocorrer proliferação bacteriana que leva a um quadro infeccioso. No entanto, algumas

bactérias presentes no meio ambiente possivelmente levem a um quadro infeccioso importante, como algumas espécies de *Clostridium* spp.

Infecções causadas por anaeróbios podem ocorrer em diversas partes do corpo humano. As mais frequentes são: infecções intra-abdominais, pulmonares, pélvicas, abscessos cerebrais, infecções de pele e partes moles, infecções orais e odontológicas (Figura 8.1).

A relevância clínica do isolamento de um anaeróbio em uma cultura dependerá do local onde há suspeita de infecção, história clínica do paciente, sintomas e sinais clínicos, uma vez que estes patógenos geralmente fazem parte da flora microbiana.

A cultura para bactérias anaeróbias é fundamental sempre que houver suspeita de infecção por este agente. No entanto, este tipo de cultura requer cuidados especiais em relação a coleta, transporte e processamento dos materiais biológicos, uma vez que se deve evitar exposição destes materiais ao oxigênio do ar ambiente.

Tabela 8.1 Anaeróbios de maior relevância clínica de acordo com a classificação morfológica.

Classificação morfológica	Bactérias anaeróbias de relevância clínica
Bacilos Gram-negativos	<i>Grupo Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.
Bacilos Gram-positivos (não formadores de esporos)	<i>Grupo Eubacterium</i> <i>Actinomyces</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.

	<i>Lactobacillus</i> spp.
Bacilos Gram-positivos (formadores de esporos)	<i>Clostridium</i> spp. – incluindo <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Clostridium difficile</i>
Cocos Gram-positivos	<i>Peptococcus</i> spp. (<i>Peptococcus niger</i>), <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Anaerococcus</i> spp., <i>Fingoldia</i> spp., <i>Micromonas</i> spp., <i>Peptoniphilus</i> spp.
Cocos Gram-negativos	<i>Veillonella</i> spp. (<i>Veillonella parvula</i>)
Espiroquetas	<i>Borrelia</i> spp. (<i>Borrelia burgdorferi</i>)

Adaptada de <http://www.globalrph.com/bacterial-strains-anaerobic.htm>

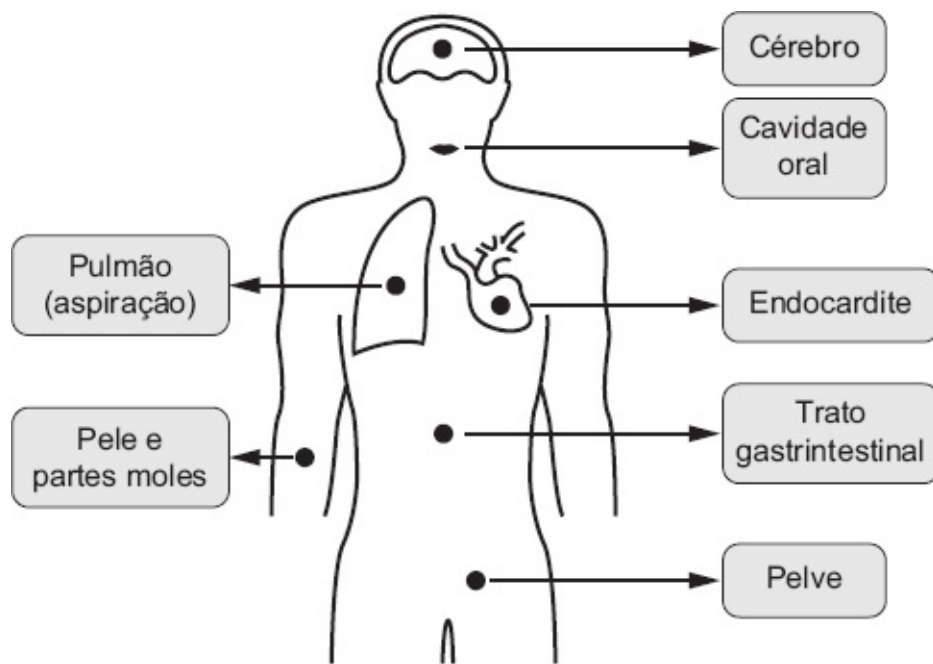


Figura 8.1 Principais locais de infecção por bactérias anaeróbias.

■ Coleta

A coleta recomendada utiliza dispositivos fechados que evitem contato do

material clínico com o oxigênio, como por exemplo coleta por aspiração com uso de agulha e seringa, após antissepsia rigorosa do local de punção com álcool 70%, enviando a amostra imediatamente para o laboratório na própria seringa, sem a agulha. Nos casos em que não houver possibilidade de aspirar o material por punção ou tratar-se de materiais sólidos como biopsias, recomenda-se utilização de meios de transporte estéreis e específicos, que retirem o oxigênio do meio. Estes meios também podem ser utilizados em aspirados, uma vez que garantem maior estabilidade da amostra.

Com a finalidade de aumentar a sensibilidade para líquidos geralmente estéreis tais como sangue, líquidos cavitários e liquor, alguns laboratórios também recomendam a coleta destes materiais em frascos para hemocultura para anaeróbios.

A coleta em *swabs* aeróbios não é recomendada, mas se for impossível realizá-la por punção ou aspirado, deve ser feita com *swab* específico para anaeróbios.

Nas Tabelas 8.2 e 8.3 encontram-se listados os espécimes clínicos aceitáveis para coleta e cultura de bactérias anaeróbias.

■ Transporte

O tempo de transporte deve ser de até 30 min se coletado em seringa, e em até duas horas se colocado em meio de transporte específico. As amostras devem ser transportadas em temperatura ambiente para evitar os extremos de temperatura.

■ Processamento da amostra clínica

Procedimentos laboratoriais para cultura de anaeróbios requerem cuidados e meios de cultura especiais, capazes de manter a atmosfera livre de oxigênio para permitir o isolamento bacteriano. Além da exclusão do oxigênio, os anaeróbios exigem um ambiente com potencial de oxidorredução baixo, que é variável de acordo com o pH estabelecido.

O grupo dos anaeróbios é formado por espécies que variam de aerotolerantes a muito exigentes quanto à ausência de oxigênio. As espécies mais exigentes

requerem atmosfera com cerca de 0,5% de oxigênio, a grande maioria cresce em atmosfera ao redor de 3% e alguns podem crescer em concentrações de até 6% de oxigênio. A labilidade dos anaeróbios estritos ao oxigênio e, por conseguinte, as dificuldades de processamento nos laboratórios fizeram com que durante anos o agente mais isolado fosse o gênero *Clostridium*. Com a melhoria dos processos, atualmente outros gêneros de anaeróbios têm sido frequentemente isolados.

No processamento da amostra deve-se realizar sempre:

- Análise macroscópica da amostra clínica, observando ocorrência de pus, odor fétido, presença de grânulos e necrose
- Uma lâmina corada pelo método de Gram, pois a bacterioscopia pode auxiliar o clínico quanto ao diagnóstico mais precoce. Por exemplo, a presença de bacilos Gram-positivos esporulados nos casos de gangrena gasosa pode indicar uma infecção por *Clostridium*, o que facilita um tratamento adequado, precocemente. A coloração de Gram também auxilia o microbiologista quanto à necessidade de enriquecer o isolamento com meios específicos
- Inoculação da amostra em meios específicos, sendo necessária para a sua incubação uma atmosfera livre de oxigênio e temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$.

Atmosfera com anaerobiose

O sistema mais utilizado nos laboratórios de microbiologia são as jarras de anaerobiose com geradores químicos que produzem a atmosfera ideal para o desenvolvimento bacteriano. Existem vários tipos de geradores; os mais utilizados são os que provocam o consumo de O_2 por meio da reação deste com o H_2 , produzido pela presença de um haleto, formando água e transformando a atmosfera em CO_2 , com a presença de bicarbonato. A indicação de que a atmosfera de CO_2 foi atingida ocorre pela presença de uma fita impregnada de azul de metileno que inicialmente é azul, torna-se branca no prazo de aproximadamente 5 h, apesar de a atmosfera de CO_2 ser atingida em torno de 1 h

quando utilizadas jarras de 2,5 l.

Tabela 8.2 Espécimes clínicos aceitáveis e não aceitáveis para realização de cultura para bactérias anaeróbias.

Local de infecção	Materiais clínicos aceitáveis	Materiais clínicos não aceitáveis
Cabeça e pescoço	Aspirado de abscesso por punção Biopsia cirúrgica de tecido	<i>Swab</i> de orofaringe, <i>swab</i> de nasofaringe, <i>swab</i> de gengiva e material superficial coletado em <i>swab</i>
Pulmão	Aspirado transtraqueal Material obtido por punção percutânea Biopsia cirúrgica Material obtido por broncoscopia (escovado protegido)	Escarro, escarro induzido, aspirado traqueal
Sistema nervoso central	Aspirado de abscesso Biopsia cirúrgica	<i>Swabs</i> aeróbios
Abdome	Aspirado de fluido abdominal por punção Aspirado de abscesso por punção Bile Biopsia cirúrgica	<i>Swabs</i> aeróbios
Trato urinário	Aspirado de punção suprapúbica	Urina de primeiro jato e jato médio e urina coletada por cateter
	Material obtido por colposcopia Biopsia cirúrgica	

Trato genital feminino	Aspirado endometrial obtido por sucção ou coletor protegido Aspirado de abscesso por punção Dispositivos intrauterinos	Swab vaginal ou cervical
Ossos e articulações	Aspirado de fluido articular por punção Aspirado de abscesso por punção Próteses	Material coletado em swab
Partes moles	Aspirado de fluido articular por punção Aspirado de abscesso por punção Aspirado profundo de feridas abertas após descontaminação da pele Aspirado profundo de úlceras de pressão após descontaminação da pele	Materiais superficiais da pele e bordas de feridas
Amostras intestinais	Apenas para cultura ou pesquisa de toxinas de agentes específicos como <i>Clostridium difficile</i> , ou <i>Clostridium botulinum</i>	–

Tabela 8.3 Agentes mais prevalentes de bactérias anaeróbias de acordo com local de infecção, materiais clínicos recomendados e meios de transporte necessários para a realização de cultura.

Infecções	Locais	Agentes	Material clínico	Meios de transporte
Sistema	Infecções de corrente	<i>Bacteroides fragilis</i> (grupo), <i>Peptostreptococcus</i>	Sangue	Frasco de hemocultura

circulatório	sanguínea	spp., <i>Clostridium</i> spp.		anaeróbio
Sistema nervoso central	Infecções do parênquima cerebral	<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Propionibacterium</i> spp.	Aspirado de abscesso e biopsias	Frasco estéril em solução de tioglicolato
	Empiema subdural			Aspirado em seringa (sem ar)
	Abscesso epidural			
	Tromboflebite intracraniana supurativa			
Oculares	Infecções perioculares	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Actinomyces</i> spp.	Raspado de córnea, biopsia e humor vítreo	Frasco estéril com solução de tioglicolato
	Celulites periorbitárias			Frasco de hemocultura anaeróbio
	Infecção do canal lacrimal			
	Amigdalites	<i>Fusobacterium</i> spp. (angina de Vincent)	Aspirado de abscessos e biopsias	Frasco estéril em solução de tioglicolato
	Síndrome de Lemierre	<i>Fusobacterium necrophorum</i> Flora anaeróbia mista da cavidade oral, incluindo <i>Prevotella</i> spp. e	Biopsia, aspirado da lesão ou irrigação da	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em

Vias respiratórias superiores		cocos Gram-positivos anaeróbios	lesão	seringa (sem ar)
	Infecções inframandibulares e retrofaríngeas	Floras aeróbia e anaeróbia da cavidade oral	Biopsia, aspirado ou irrigação da lesão	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar)
	Mastoidites	Floras aeróbia e anaeróbia da cavidade oral	Biopsia ou aspirado	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar)
	Sinusites complicadas	Floras aeróbia e anaeróbia da cavidade oral	Biopsia ou aspirado de seio	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar) Frasco de hemocultura anaeróbio
				Frasco estéril com

Vias respiratórias inferiores	Pneumonia aspirativa	Flora anaeróbia mista	Lavado broncoalveolar ou líquido pleural em solução de tioglicolato	solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar) Frasco de hemocultura anaeróbio
	Infecções no espaço pleural	<i>Bacteroides fragilis</i> (grupo) <i>Prevotella</i> spp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> spp.	Líquido pleural	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar) Frasco de hemocultura anaeróbio
Trato gastrointestinal	Diarreias	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Clostridium botulinum</i>	Fezes frescas	Frasco estéril seco
	Infecções intra-		Aspirado ou	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em

Osteoarticulares	abdominais	Flora anaeróbia mista	biopsias	seringa (sem ar) Frasco de hemocultura anaeróbio
	Osteomielites	Flora anaeróbia mista da cavidade oral, incluindo <i>Actinomyces</i> spp.	Biopsias ou irrigação da lesão	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar) Frasco de hemocultura anaeróbio
	Infecção de próteses	<i>Propionibacterium acnes</i>	Líquido sonicado de prótese	Frasco estéril com solução de tioglicolato Frasco de hemocultura anaeróbio
Trato urinário e genital	Endometrites e doença inflamatória pélvica	Flora anaeróbia mista	Aspirado ou biopsia	Frasco estéril com solução de tioglicolato Frasco de hemocultura anaeróbio

Pele e partes moles	Mordedura	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium tetani</i> Flora anaeróbia mista	Aspirado ou biopsia	Frasco estéril com solução de tioglicolato Aspirado em seringa (sem ar)

Cultura

Para isolamento de bactérias anaeróbias a partir de amostras biológicas, deve-se incluir tipos de meios seletivos e não seletivos. Ágar Brucella ou ágar Columbia podem ser utilizadas como base e adicionam-se vitamina K e hemina bovina. Estes meios não seletivos são utilizados para isolamento primário de essencialmente todos os tipos de anaeróbios encontrados em amostras biológicas.

Quando a necessidade é de isolamento e favorecimento de crescimento de um tipo de bactéria anaeróbia específica deve-se recorrer a meios seletivos de acordo com a necessidade. Ágar KV (ágar-sangue canamicina-vancomicina) é útil para ao isolamento seletivo da maioria dos *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Veillonella* spp. a partir de amostras que apresentem mistura de bactérias aeróbias e anaeróbias. Ágar feniletílico, suplementado com sangue de carneiro, hemina e vitamina K, inibe o crescimento de bactérias facultativas Gram-positivas e Gram-negativas.

As placas com semeadura inicial devem ser incubadas dentro de jarra de anaerobiose a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 h. Quando pelo quadro clínico ou pela coloração de Gram a suspeita for infecção por *Clostridium*, que tem o crescimento mais rápido, as jarras podem ser abertas após 18 a 24 h de incubação. Porém, algumas bactérias anaeróbias de crescimento mais lento podem requerer, aproximadamente, 7 ou mais dias para obtenção de um crescimento visível,

como exemplo o *Actinomyces*.

Confirmação de anaerobiose com prova de aerotolerância

Após incubação por 48 h, as placas devem ser examinadas com lupa ou microscópio estereoscópico para visualização de todos os tipos de colônias da placa. Se não houver crescimento nas primeiras 48 h, incubar novamente nas mesmas condições atmosféricas, até 7 dias. Se houver crescimento, descrever e repicar todas as colônias com morfologia diferentes que cresceram no ágar, confeccionar um esfregaço corado pelo Gram e o teste de aerotolerância.

Teste de aerotolerância

Repicar as colônias do ágar primário em outra placa de ágar para anaeróbio e em uma placa de ágar-sangue de carneiro a 5%. Incubam-se as placas de ágar para anaeróbio em estufa $35 \pm 2^\circ\text{C}$, em jarra de anaerobiose durante 48 h e o ágar-sangue em aerobiose, estufa $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 h.

Avaliação do crescimento após período de incubação

Proceder à identificação para as colônias que não crescerem em aerobiose no teste de aerotolerância. Para uma identificação correta das bactérias anaeróbias, os testes devem ser feitos a partir de colônias puras e com quantidade suficiente de crescimento.

Inicialmente faz-se a identificação presuntiva do isolado, por meio da avaliação do resultado da bacterioscopia do esfregaço corado pelo Gram, associado à prova de aerotolerância e características peculiares do patógeno isolado, que tornam possível a liberação de um resultado presuntivo importante, que deve ser informado ao médico o mais rápido possível. Este resultado presuntivo possibilita a identificação a um determinado grupo morfológico.

A identificação do patógeno é feita utilizando-se provas bioquímicas que geralmente envolvem trabalho intensivo e consomem muito tempo, sendo de difícil manutenção em uma rotina de laboratório. Existem considerações práticas

e úteis, já validadas em laboratórios de microbiologia, que auxiliam na liberação de um resultado adequado, sem a necessidade de aparelhos ou metodologias muito dispendiosas.

Alguns sistemas comerciais e microssistemas rápidos tornam possível realizar diagnóstico utilizando provas bioquímicas, os mais frequentes são: Vitek® e API®.

Em alguns casos de infecção por *Clostridium difficile* é importante determinar a presença de toxinas realizada por meio de prova de ELISA em amostra de fezes; existem *kits* disponíveis comercialmente.

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

O método recomendado pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) é o método de diluição em ágar. Acrescentam-se a cada placa de meio Wilkins-Chalgren as concentrações de antibióticos, inoculando as bactérias com o inoculador de “Steers” e incubando as placas em jarras com gerador de anaerobiose $35 \pm 2^\circ\text{C}$; realizar as leituras após 48 h de incubação.

Outro método descrito com boa correlação é o método de fita com gradiente de difusão. As bactérias são semeadas como para o teste de disco-difusão e são colocadas fitas, cada uma com um antibiótico diferente, incubando as placas em jarras com gerador de anaerobiose $35 \pm 2^\circ\text{C}$; realizar as leituras após 48 h de incubação.

As sensibilidades são interpretadas em ambos os métodos de acordo as últimas tabelas publicadas pelo CLSI.

■ Principais anaeróbios de importância clínica

Existe uma diversidade de bactérias anaeróbias que colonizam o trato gastrointestinal, no entanto apenas um pequeno grupo é potencialmente patogênico.

Bacilos Gram-positivos esporulados

Clostridium

O gênero *Clostridium* compreende cerca de 200 espécies, sendo pelo menos 30 associadas a doenças em humanos. São morfológicamente caracterizados como bacilos anaeróbios ou aerotolerantes, dispostos aos pares ou cadeias curtas, em geral Gram-positivos em culturas frescas. No entanto, alguns isolados podem apresentar-se Gram-lábeis ou Gram-negativos, principalmente em culturas incubadas por períodos prolongados.

Podem produzir esporos, possibilitando sua permanência e disseminação no ambiente. Estes microrganismos são ubiqüitários em solo, água e esgotos e fazem parte da microbiota do trato gastrintestinal de humanos e animais.

Algumas espécies são classicamente descritas como patógenos humanos, que causam doenças classicamente documentadas como tétano (*C. tetani*), botulismo (*C. botulinum*, *C. baratii*, *C. butyricum*), mionecrose ou gangrena caseosa (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. hystolyticum*) e diarreias e colites associadas ao uso de antibióticos (*C. difficile*).

Clostridium botulinum

O botulismo é uma doença causada por neurotoxinas que são produzidas em grande quantidade pelo *C. botulinum*, bacilo Gram-positivo anaeróbio formador de esporos. De acordo com a toxina produzida são classificados de A a G. Genotipicamente e fenotipicamente são caracterizados de I a IV: tipos I e II causam infecções em humanos, tipo III em animais e tipo IV geralmente não é associado a doença.

Encontram-se distribuídos em todo o meio ambiente e os esporos conseguem penetrar em alimentos conservados ou enlatados com baixos níveis de oxigênio e nutrientes suficientes para garantir seu crescimento.

Tipicamente o botulismo causa uma paralisia flácida descendente que, se não tratada, pode levar à morte por paralisia da musculatura respiratória.

As neurotoxinas botulínicas podem penetrar no organismo a partir do trato gastrintestinal ou através de membranas mucosas tais como olhos e trato respiratório. São as mais potentes toxinas conhecidas, mas podem ser

neutralizadas por anticorpos específicos. As toxinas são termolábeis, de modo que o alimento adequadamente aquecido não provoca o botulismo.

O diagnóstico laboratorial do botulismo pode ser realizado por meio da detecção das neurotoxinas no soro ou fezes (método padrão) utilizando técnicas de imunoensaio ou estudo em modelo animal (ratos).

A cultura com o isolamento do *C. botulinum* pode ser realizada, no entanto trata-se de um método trabalhoso, não disponível em todos os laboratórios clínicos e que apresenta baixa sensibilidade. As técnicas moleculares para a detecção dos genes responsáveis pela produção das neurotoxinas têm sensibilidade maior que a cultura, mas a presença do gene não garante a produção da toxina. Deste modo, cultura e/ou teste molecular positivos não são patognomônicos de botulismo.

O tratamento da doença é realizado por meio do uso de antitoxinas botulínicas específicas para neutralizar as toxinas circulantes na corrente sanguínea.

Clostridium tetani

O *Clostridium tetani* é um bacilo anaeróbio ubiquitário. Pode ser encontrado no solo e colonizar temporariamente o trato gastrointestinal de muitos animais, inclusive humanos. São formadores de esporos que podem sobreviver no meio ambiente por longos períodos. Pode produzir dois tipos de toxinas: uma hemolisina sensível ao oxigênio (tetanolisina) e uma toxina termolábil codificada por um plasmídeo (tetanoplasmina). Esta última é responsável pelas manifestações clínicas do tétano.

A incidência da doença é baixa, no entanto apresenta elevada letalidade. A doença pode ser evitável por meio da vacinação ativa com toxoide tetânico.

O período de incubação da doença varia de alguns dias até semanas, e pode causar formas generalizadas (tétano generalizado), que são mais comuns, tétano localizado quando a doença é restrita à musculatura no local da infecção primária e tétano cefálico.

O diagnóstico laboratorial por meio da cultura é falho, com baixa

sensibilidade devido à extrema vulnerabilidade do *C. tetani* à exposição ao oxigênio. A toxina tetânica e os anticorpos correspondentes não são detectáveis.

O tratamento específico do tétano requer desbridamento da ferida primária, uso de metronidazol, imunização passiva com imunoglobulina tetânica humana e vacinação com toxoide tetânico.

Clostridium perfringens

Clostridium perfringens é um bacilo Gram-positivo anaeróbio, sendo um dos poucos clostrídios imóveis, e pode causar várias doenças, desde gastroenterite autolimitante até necrose tecidual (mionecrose).

Podem ser divididos em tipos (de A a E) e produzir uma grande diversidade de toxinas. O tipo A pode colonizar o trato gastrointestinal de humanos e animais e está amplamente distribuído na natureza, principalmente no solo e na água contaminada. É o tipo responsável pela maioria das infecções em humanos.

As infecções por *Clostridium perfringens* podem ter diversas apresentações clínicas: infecções de pele e partes moles (celulite, miosite supurativa e gangrena gasosa), enterites necrosantes e sepse.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio de bacterioscopia e cultura e o tratamento feito mediante o desbridamento cirúrgico da lesão, oxigenoterapia hiperbárica, antibioticoterapia específica ou uso de antissoro contra toxinas.

Clostridium difficile

O *Clostridium difficile* é um bacilo Gram-positivo anaeróbio, formador de esporos presente no solo e trato gastrointestinal de humanos e animais. É um patógeno oportunista causador de gastroenterocolites que variam desde quadros autolimitados de diarreia até megacólon tóxico e colite fulminante.

O microrganismo e seu potencial patogênico foram descritos pela primeira vez por Hall e O'Toole, em 1935. Nessa época não era associado à doença em humanos e sua presença não era valorizada. No entanto, com o aumento do uso de antimicrobianos ao longo dos anos, diversos estudos evidenciaram o

verdadeiro potencial patogênico deste agente e elevadas taxas de incidência de doença grave ocasionada por ele. Em 2013 os CDC (Centers for Diseases Control) incluíram o *C. difficile* na lista dos principais patógenos que representam uma ameaça à saúde. Este relatório dos CDC estima que nos EUA cerca de 14 mil mortes por este agente tenham ocorrido no período de 1 ano.

O principal fator de risco para aquisição de infecção pelo *C. difficile* é o uso de antibióticos. A alteração da microbiota gastrintestinal torna possíveis a replicação e a invasão do patógeno. Duas principais toxinas são produzidas por cepas patogênicas: toxinas A e B. Os genes responsáveis pela produção dessas toxinas estão localizados em um *locus* de patogenicidade denominado *PaLoc*, encontrado apenas em cepas toxigênicas.

Nessa região (*PaLoc*) estão localizados cinco genes principais responsáveis tanto pela produção como pela regulação da liberação dessas toxinas: genes *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE* e *tcdR*. Os genes *tcdA* e *tcdB* são separados pelo gene *tcdE* e são responsáveis pela produção das toxinas A e B, respectivamente. O gene *tcdE* é responsável pela liberação das toxinas A e B da célula bacteriana. Na região logo acima do gene *tcdB* está localizado o gene *tcdR*, que é responsável pela regulação positiva da expressão do gene *tcdB*. Abaixo do gene *tcdA* encontra-se o gene *tcdC*, que é responsável pela regulação negativa da expressão da toxina durante a fase exponencial de crescimento (Figura 8.2).

A detecção laboratorial do *C. difficile* pode ser realizada por meio de métodos que ao longo dos anos vêm sendo aperfeiçoados com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica e a liberação do resultado final em menor tempo possível.

Neutralização citotóxica em cultura celular

Técnica realizada por meio de filtragem das fezes aplicada em cultura celular seguida de incubação por 24 a 48 h, em que observa-se o efeito citopático produzido pela enzima do *C. difficile*. Se este efeito citopático for observado é realizado o teste de neutralização da toxina para assegurar que essa citotoxicidade seja atribuída às toxinas deste agente. A neutralização é realizada utilizando antissoros. Historicamente é considerada uma técnica “padrão-ouro”, porém

pouco utilizada no laboratório clínico de rotina por ser trabalhosa e demorada. Apresenta sensibilidade que varia de 65 a 90%. Alguns interferentes, tais como degradação da amostra devido a tempo de transporte prolongado, podem fornecer resultados falso-negativos.

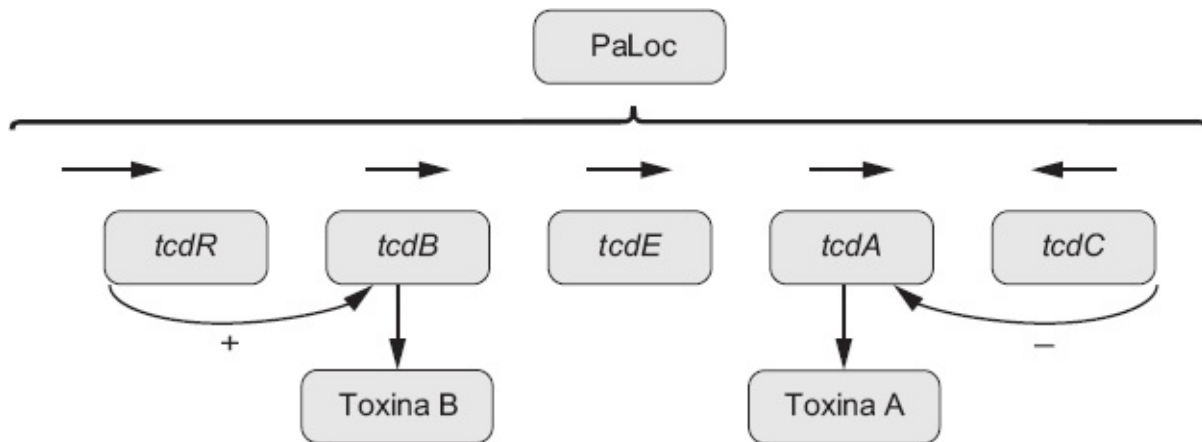


Figura 8.2 Locus de patogenicidade do *C. difficile*. Genes *tcdA* e *tcdB* responsáveis pela produção das toxinas A e B, respectivamente. Genes regulatórios: *TcdB* (regulação positiva), *tcdE* e *tcdC* (regulação negativa).

Cultura toxigênica

É realizado o isolamento do agente em cultura, seguido de teste para determinar se o agente é produtor de toxina. Para isso, deve ser utilizado meio de cultura específico que seja seletivo para *C. difficile*, inibindo o crescimento de outros microrganismos da flora intestinal. Após o isolamento do agente deve ser realizado um teste para determinar se ele é produtor de toxina. Pode ser realizado ensaio de neutralização citotóxica em cultura celular ou ensaio imunoenzimático para detecção da produção da toxina. Também é um teste considerado como “padrão-ouro”, no entanto, pouco utilizado na rotina laboratorial por apresentar sensibilidade variável, ser trabalhoso e demorado.

Glutamato desidrogenase

A glutamato desidrogenase (GDH) é uma enzima codificada pelo gene *gluD*, produzido por todos os isolados de *C. difficile*, tanto em produtores como em não produtores de toxina. A detecção dessa enzima pode ser realizada

diretamente das fezes por meio de métodos imunoenzimáticos. Entretanto, por ser um teste positivo em isolados produtores e não produtores de toxinas deve ser realizado apenas como triagem. Frente a resultados positivos, devem ser realizados outros testes confirmatórios. A sensibilidade do teste varia entre 90 e 96% e apresenta um elevado valor preditivo negativo.

Detecção das toxinas A e B por ensaio imunoenzimático

Os ensaios imunoenzimáticos (EIA) utilizam anticorpos monoclonais ou policlonais direcionados contra as toxinas produzidas pelo *C. difficile*. Trata-se de um teste muito utilizado no laboratório de rotina por ser rápido e pouco trabalhoso. Há várias marcas disponíveis no mercado, incluindo testes rápidos imunocromatográficos que podem ser realizados à beira do leito do paciente. No entanto, a baixa sensibilidade do teste pode fornecer tanto resultados falso-positivos como falso-negativos.

Testes moleculares para detecção de *C. difficile*

Técnicas de amplificação de ácido nucleico para detecção de *C. difficile* começaram a ser discutidos em literatura a partir da década de 1990. Os ensaios iniciais utilizavam reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional para detecção dos genes *tcdA*, *tcdB* e 16S na amostra. No entanto, eram testes demorados e trabalhosos, pois exigiam técnicas manuais de purificação, extração e amplificação do DNA da amostra. Com o passar dos anos essas técnicas foram aperfeiçoadas e atualmente existem plataformas totalmente automatizadas que possibilitam a liberação do resultado final a partir de uma hora após o início do processamento do material; são fáceis e práticas de serem utilizadas. Os testes moleculares têm elevada sensibilidade diagnóstica (90 a 100%), são rápidos, pouco trabalhosos e por isso têm sido implementados em muitos laboratórios clínicos de rotina. No entanto, estudos têm evidenciado que apesar do aumento da sensibilidade houve diminuição da especificidade do exame, podendo ocorrer resultados falso-positivos, uma vez que a presença dos genes codificadores das toxinas não necessariamente garante sua expressão e subsequente produção de toxinas.

O tratamento das infecções por *C. difficile* pode ser realizado com antibioticoterapia específica, dependendo da gravidade do caso (metronidazol ou vancomicina), porém, novos antimicrobianos estão surgindo para o tratamento dessas infecções, como por exemplo a fidaxomicina.

Outras alternativas para tratamento de infecções por *C. difficile* também podem ser viáveis, como o uso de imunoglobulinas e anticorpos monoclonais intravenosos. Estudo recente publicado em 2013 e diversos estudos posteriores têm avaliado o transplante de fezes como alternativa promissora para tratamento de infecções por *C. difficile* recorrentes, evidenciando resultados favoráveis no desfecho clínico.

Bacilos Gram-positivos não esporulados

***Propionibacterium* spp.**

Propionibactérias são pequenos bastonetes Gram-negativos arranjados em cadeias curtas ou aglomerados. São comumente encontradas em pele, conjuntivas, orofaringe e trato genital feminino. As duas espécies mais isoladas são *Propionibacterium acnes* e *Propionibacterium propionicus*. *P. acnes* é responsável por infecções de pele, no caso foliculites, e também em pacientes que fazem uso de equipamentos protéticos como válvulas cardíacas, próteses ortopédicas e cateteres. Estudos recentes têm ressaltado o importante papel destes patógenos em pacientes que utilizam próteses ortopédicas.

***Actinomyces* spp.**

Actinomyces são bacilos Gram-positivos anaeróbios facultativos ou anaeróbios estritos. Crescem lentamente em cultura, formando filamentos ou hifas (assemelhando-se a fungos), e podem causar infecções crônicas. Colonizam trato gastrointestinal, trato respiratório superior e trato genital feminino. São causadoras das actinomicoses, caracterizadas por lesões granulomatosas crônicas que se tornam supurativas e formam abscessos. No tecido observa-se a presença de grânulos de enxofre que são massas do microrganismo com filamentos ligados por fosfato de cálcio. Podem causar actinomicose torácica, abdominal,

pélvica e no sistema nervoso central.

O diagnóstico laboratorial é difícil, uma vez que são bactérias fastidiosas, crescem lentamente em anaerobiose, necessitando de meios e cuidados específicos para a cultura. O tratamento deve ser realizado com desbridamento cirúrgico da lesão seguido de antibioticoterapia prolongada com penicilina, eritromicina e clindamicina. A maioria é resistente ao metronidazol.

Bactérias Gram-negativas anaeróbias

Existe uma grande diversidade de espécies de bactérias Gram-negativas anaeróbias, sendo os microrganismos mais comuns na cavidade oral, principalmente na gengiva, e nos tratos genital feminino e gastrointestinal inferior. Constituem a maioria dos organismos associados a abscessos anaeróbios. Agrupam-se, principalmente, em três gêneros principais: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*.

Bacteroides

Este gênero consiste em mais de 50 espécies que fazem parte da microbiota normal. As espécies de maior relevância clínica são *Bacteroides* grupo *fragilis* e *Bacteroides thetaiotaomicron*, que apresenta mais fatores de virulência que outras espécies, estando associado a infecções pleuropulmonares, intra-abdominais e genitais. É comum entre as espécies desse gênero a resistência a substâncias, principalmente por produção de betalactamases que leva à resistência a penicilinas e betalactâmicos. Os agentes antimicrobianos mais eficazes contra este gênero são metronidazol, carbapenêmicos e betalactâmicos associados a inibidores de betalactamases.

Prevotella

Este gênero engloba diversas espécies patogênicas e constitui microbiota normal do trato gastrointestinal e trato respiratório superior. As infecções por *Prevotella* spp. geralmente estão associadas ao trato respiratório superior, causando infecções dentárias e periodontais, infecções dos seios nasais e paranasais,

infecções e abscessos pulmonares, abscessos cerebrais e infecções causadas por mordida humana ou animal.

Fusobacterium

Dentre as espécies de *Fusobacterium*, *F. nucleatum* é o mais comum em infecções. São bacilos anaeróbios Gram-negativos em formato de fuso, com extremidades afiladas, encontrados como parte da biota normal da boca, trato respiratório superior, trato gastrintestinal e trato genital feminino. Apresentam virulência limitada; contudo, estão envolvidos em uma grande variedade de apresentações clínicas. *Fusobacterium necrophorum* é um anaeróbio muito virulento que pode causar infecção grave em crianças e adultos jovens, provocando faringotonsilites, às vezes em associação com a mononucleose.

■ Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos para os anaeróbios é padronizado apenas pelas técnicas de microdiluição em caldo (apenas para o grupo *georgina*) ou diluição em ágar utilizando meios de cultura específicos, como ágar Brucela, suplementado com hemina, vitamina K1 e sangue de carneiro.

Além disso, também exige incubação em atmosfera anaeróbia para possibilitar o crescimento deste grupo de bactérias.

Devido à complexidade para realização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, muitos laboratórios não disponibilizam o antibiograma para anaeróbios.

Deste modo, o perfil de resistência e sensibilidade dos anaeróbios na prática clínica é fundamentado em estudos clínicos internacionais e multicêntricos que analisam ou já analisaram o perfil epidemiológico e a distribuição de sensibilidade ou resistência frente aos principais grupos de anaeróbios de importância clínica.

A Tabela 8.4 apresenta um relato cumulativo de resistência aos antimicrobianos em estudos multicêntricos nos EUA de 2010 a 2012 para os principais anaeróbios de importância clínica.

Tabela 8.4 Sensibilidade e resistência de microrganismos anaeróbios com base em estudo multicêntrico nos EUA de 2010 a 2012.

% de sensibilidade e resistência	Ampicilina + sulbactam		Piperacilina + tazobactam		Ertapeném		Imipeném		Meropeném
	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
Pontos de corte CLSI (µg/mL)	≤ 8/4	≥ 32/16	≤ 32/4	≥ 128/4	≤ 4	≥ 16	≤ 4	≥ 16	≤ 4
<i>Bacteroides fragilis</i>	90	3	98	1	97	2	98	1	96
<i>B. thetaiotaomicron</i>	80	4	79	8	98	1	99	1	98
<i>B. ovatus</i>	88	1	95	4	95	1	100	0	98
<i>B. vulgatus</i>	70	5	97	2	99	1	100	0	98
<i>B. uniformis</i>	88	4	95	2	100	0	100	0	99
<i>B. eggerthii</i>	93	0	89	11	100	0	–	–	100
<i>Parabacteroides distasonis</i>	66	20	56	30	97	2	97	0	97
<i>Prevotella</i> spp.	99	0	100	0	100	0	–	–	100
<i>Fusobacterium nucleatum-necrophurum</i>	100	0	100	0	100	0	–	–	100
Cocos Gram-positivos anaeróbios	88	9	99	0	83	9	–	–	98
<i>Veionella</i> spp.	90	6	84	16	85	8	–	–	97

<i>Propionibacterium acnes</i>	100	0	100	0	100	0	–	–	100
<i>Clostridium perfringens</i>	100	0	100	0	100	0	–	–	100
Outros <i>Clostridium</i> spp.	100	0	98	2	100	0	–	–	99

Observações: categoria intermediária não demonstrada na tabela. *Clostridium* spp. não inclui *Clostridium difficile*. Adaptada de Hasteley *et al.*, 2016.

■ Bibliografia

Baron EJ, Muller JM, Winstein MP, Gilligan PH et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Sunnyvale. Clinical Infectious Diseases; 2013.

Betriu C, Picazo JJ. The role of anaerobes in infectious diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(3):141-3.

Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe*. 2014;30:1-7.

Burnham CAD, Carroll KC. Diagnosis of *clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(3):604-30.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M11-A8: methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 8th ed. Wayne; 2012.

Garcia LS. Clinical microbiology procedures handbook. 3rd ed. Anaerobic Bacteriology. Washington, DC: ASM Press. 2010.

Hasteley CJ, Boyd H, Schetz AN, Anderson K, Citron DM et al. Changes in the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from 2007-2009 to 2010-2010 based on CLSI methodology. *Anaerobe*. 2016. 42:27-30.

Hecht DW. Anaerobes: antibiotic resistance, clinical significance, and the role of

- susceptibility testing. *Anaerobe*. 2006;12:115-21.
- Lindstrom M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):298.
- Lorber B. What's hot in the anaerobe literature? *Bacteroides* and other non-clostridial anaerobes. *Anaerobe*. 2013;24:87-9.
- Murdoch DA. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(1):81.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of clinical microbiology*. v. 1, 10th ed. Washington, DC: Asm Press. 2011. p. 862-911.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press 2013. p. 327-49.

9

Outras Bactérias de Relevância Clínica

André Mario Doi ■ Raquel Girardello ■ Katia Akemi Kiyota ■ Antonio Carlos Campos Pignatari

■ *Legionella* spp.

O gênero *Legionella* constitui cerca de 50 espécies bacterianas subdivididas em mais de 70 sorogrupos que podem estar relacionados a doenças em humanos ou não. São bactérias Gram-negativas que possivelmente se apresentem em formato de bastonetes ou cocos. As primeiras cepas deste gênero foram isoladas em 1943 e 1947 por Tatlock e Jackson, respectivamente. No entanto, apenas em 1979 o gênero *Legionella* foi estabelecido após um surto que causou pneumonia em um grupo de “legionários americanos”. Posteriormente o agente causador deste surto foi caracterizado como *Legionella pneumophila*.

As *Legionellae* são parasitos intracelulares de protozoários que vivem em água e podem causar doença pulmonar por meio de inalação de água ou partículas aerossolizadas que contenham o patógeno. A água é o principal reservatório para *Legionella*, sendo a *Legionella pneumophila* a principal espécie causadora de doença em humanos. *Legionella pneumophila* multiplica-se em temperaturas entre 24 e 42°C, com crescimento ótimo a 35°C. Alterações de temperaturas em ambientes aquáticos podem levar a um desequilíbrio entre bactérias e protozoários no meio, ocasionando rápida proliferação de *Legionella* e causando a doença em humanos. Estes microrganismos sobrevivem no ambiente aquático como parasitos intracelulares em protozoários de vida livre.

É provável que o gênero *Legionella* cause duas formas clássicas de

apresentação clínica: *Pontiac fever* e doença dos legionários. A *Pontiac fever* é caracterizada por um quadro agudo e autolimitado, apresentando sintomas semelhantes a uma infecção por influenza, e não ocorre acometimento pulmonar com um tempo de incubação de 24 a 48 h. Raramente acontecem complicações clínicas e o tratamento geralmente consiste em suporte clínico e controle dos sintomas. A doença dos legionários, também causada pelo gênero *Legionella*, causa um quadro pulmonar com febre, tosse não produtiva (metade dos pacientes desenvolverá tosse com secreção mucopurulenta e um terço pode apresentar hemoptise), cefaleia e mialgia. Seu período de incubação varia de 2 a 10 dias, com duração de semanas. Sintomas gastrintestinais tais como diarreia são proeminentes em 50% dos pacientes. É possível que ocorra acometimento neurológico com sintomas como *delirium*, depressão, confusão mental e alucinações. Na radiografia, identifica-se infiltrado alveolar, que é indistinguível de outras pneumonias. Em pacientes imunossuprimidos pode haver formação de abscessos, efusão pleural e formação de abscessos. Nem todos os indivíduos expostos ao agente desenvolverão a doença. Casos não tratados podem ser fatais.

Diagnóstico

Cultura

A cultura ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico das infecções por *Legionella*. No entanto, poucos laboratórios a disponibilizam para este agente. Deve-se realizar a cultura em meios específicos e seletivos suplementados para favorecer seu crescimento. O ágar com carvão vegetal e extrato de levedura é o meio que serve como base para todos os meios de cultura para *Legionella*. Diversas modificações foram realizadas para melhorar a recuperação deste agente, sendo o ágar com carvão vegetal e extrato de leveduras com adição de α -cetogluturato (BCYE) o mais utilizado.

Diversos fatores podem interferir na sensibilidade da cultura e devem ser considerados:

- As amostras respiratórias devem ser imediatamente processadas, uma vez

que a *Legionella* não sobrevive muito bem nesses espécimes clínicos após a coleta

- Muitos laboratórios rejeitam amostras de trato respiratório com muitas células epiteliais e poucos leucócitos polimorfonucleares. No entanto, a legionelose produz pouca expectoração ou expectoração não purulenta e estas amostras muitas vezes são descartadas. Por isso é fundamental informar ao laboratório a suspeita clínica da doença
- Mesmo em meios específicos para o crescimento do agente é necessário suplementação do meio com albumina bovina.

As secreções respiratórias são consideradas amostras de escolha para cultura. No entanto, outros espécimes clínicos podem ser processados, tais como sangue, biopsias e fezes.

Detecção direta por imunofluorescência

A detecção do agente diretamente do tecido ou secreções respiratórias pode ser realizada com a utilização de anticorpos específicos fluorescentes. Esta técnica também é útil para a determinação de sorogrupos de espécies de *Legionella*. A positividade do teste pode ser observada dias após o início da terapia e reações cruzadas com outras bactérias também já foram relatadas. A sensibilidade do teste pode variar de 25 a 75%, com especificidade de 95%. A pesquisa de *Legionella* demanda *expertise* técnica e geralmente é trabalhosa, por isso não é rotineiramente realizada na grande maioria dos laboratórios de microbiologia. Para melhor sensibilidade do teste o uso de anticorpos policlonais é preferível à utilização de anticorpos monoclonais.

Testes sorológicos

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-*Legionella* no soro podem ser realizados por meio de diversas técnicas, tais como ensaios de imunofluorescência indireta, ensaios imunoenzimáticos e ensaios de aglutinação (hemaglutinação e microaglutinação). Técnicas que utilizam anti-

imunoglobulinas humanas que reconhecem imunoglobulinas IgA, IgM e IgG também podem ser utilizados. É importante ressaltar que reações cruzadas com outros patógenos podem ocorrer, levando a resultados falso-positivos.

Detecção de antígenos urinários

O antígeno urinário para *Legionella* tem sido utilizado para detecção de surtos por *Legionella*. Os anticorpos utilizados na maioria dos ensaios são específicos para *Legionella pneumophila* sorogrupo I. Apesar de a maioria dos casos de legionelose em humanos ser causada por *Legionella pneumophila* sorotipo I, 40% dos casos podem ser causados por outras espécies ou outros sorogrupos, levando a resultados falso-negativos. Já resultados falso-positivos são raros. A pesquisa de antígeno de *Legionella* na urina é um exame prático e rápido, entretanto, os antígenos podem se degradar ao longo do tempo, por isso devem ser processados o mais rápido possível. Os testes disponíveis para detecção de antígenos urinários podem ser realizados por ELISA, que apresenta sensibilidade variável, entre 60 e 88%, e mais recentemente por imunocromatografia (IC). Os testes imunocromatográficos comercializados atualmente são rápidos e práticos, não necessitam de equipamentos especializados para execução e leitura e fornecem resultados dentro de 15 min. A utilização de urina concentrada após centrifugação aumenta a sua sensibilidade. Estudos reportam sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 97%.

Testes moleculares

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma das poucas técnicas potencialmente capazes de detectar infecções por todas as espécies conhecidas de *Legionella*. Diversos ensaios de PCR têm sido desenvolvidos utilizando alvos genéticos específicos. No entanto, a PCR apresenta limitada sensibilidade e especificidade, uma vez que tanto resultados falso-positivos como falso-negativos podem ocorrer.

Tratamento

Em locais em que a incidência de *Legionella* spp. é alta ou em pacientes imunossuprimidos, a terapia empírica de pneumonias comunitárias em pacientes hospitalizados deve ter cobertura para *Legionella*. Estudos *in vitro* sugerem boa atividade de azitromicina e levofloxacino, que são substâncias recomendadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pneumonia por *Legionella* spp.

■ Riquetsias

Bactérias da ordem das Rickettsiales foram inicialmente descritas como bacilos curtos Gram-negativos. Historicamente a ordem Rickettsiales foi dividida em famílias Rickettsiaceae, Orientieae, Bartonellaceae, Erlichieae e Anaplasmataceae. Estes esquemas de classificação têm sofrido constantes mudanças com o recente advento da biologia molecular, especialmente a análise da região do 16S rRNA. Rickettsiae são parasitos intracelulares e estão associados a artrópodes que geralmente funcionam como vetores para transmissão em vertebrados pela saliva, secreções ou fezes. Muitas Rickettsiae são patogênicas para humanos, embora, com exceção da *R. prowazekii*, a função dos humanos no ciclo natural das Rickettsiae seja secundária.

O gênero *Rickettsia* é dividido em grupo do tifo (TG), cujos membros são *R. typhi*, *R. prowazekii* e *R. canada*, e grupo da febre maculosa (SFG), que engloba mais de 20 tipos de espécies (Tabela 9.1). *R. prowazekii* é o agente etiológico do tifo epidêmico, *R. typhi* é o agente do tifo murino, *R. rickettsii* é o agente etiológico da febre das Montanhas Rochosas e *R. conorii* causa a febre do Mediterrâneo. Diversas outras espécies de riquetsias também estão associadas a doenças de regiões geográficas específicas e a maioria é transmitida pelo carrapato. Os principais sintomas de infecções causadas por Rickettsiae consistem em febre, cefaleia e erupção cutânea. O alvo destas bactérias é a célula endotelial, e a sua proliferação das mesmas no endotélio vascular resulta em vasculite. No Brasil, a maioria dos casos de febre maculosa se concentra na região Sudeste, com casos esparsos em outros estados brasileiros, em especial no sul do Brasil. Essa maior incidência coincide com a presença do principal vetor e

reservatório – o carrapato-estrela – *Amblyomma cajennense*.

Diagnóstico

O advento de novas tecnologias, como técnicas moleculares, melhorou o diagnóstico das riquetsioses e a identificação de novas espécies. No entanto, outros métodos como sorologia ainda são muito utilizados na prática clínica.

Sorologia

O primeiro ensaio utilizado para o diagnóstico de infecções por riquetsias baseava-se três antígenos bacterianos do gênero *Proteus*: *P. vulgaris* OX2, *P. vulgaris* OX19 e *P. mirabilis* OXK. Este teste, chamado de Weil-Felix, era utilizado no diagnóstico das riquetsioses, fundamentado em reações sorológicas cruzadas. No entanto, atualmente o teste sorológico mais utilizado é a microimunofluorescência indireta, que, apesar de confiável, não possibilita a identificação do grupo causador da febre maculosa. As técnicas de imunoensaio posteriormente desenvolvidas são altamente sensíveis e reprodutíveis, tornando possível a diferenciação de anticorpos IgG e IgM. Outra técnica disponível é o imunoensaio por *Western blot* que faz a diferenciação entre o grupo causador da febre maculosa e detecta dois tipos de antígenos, lipopolissacarídeos e duas proteínas de alto peso molecular que são espécie-específicas (rOmpA e rOmpB). Infelizmente, apesar de acurada é uma técnica trabalhosa e cara. Os testes sorológicos são alternativas interessantes para a investigação inicial das riquetsioses, entretanto, evidência direta da identificação deste patógeno é necessária por meio da combinação da cultura, que é trabalhosa e muitas vezes não disponível nos laboratórios de rotina, com microscopia ou técnicas moleculares.

Tabela 9.1 Espécies de *Rickettsia* associadas a doenças de regiões geográficas específicas.

Microrganismo	Doenças humanas	Distribuição
Grupo de febre maculosa		

<i>R. rickettsii</i>	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	Hemisfério ocidental
<i>R. africae</i>	Febre africana por picada de carrapato	África oriental e meridional
<i>R. akari</i>	Riquetsiose pustulosa	Universal
<i>R. australis</i>	Febre de Queensland	Austrália
<i>R. conorii</i>	Febre botonosa	Países do Mediterrâneo, Mar Negro, África, Índia, Geórgia, Rússia e Sudeste Asiático
<i>R. japonica</i>	Febre maculosa japonesa	Japão
<i>R. sibirica</i>	Riquetsiose do Norte da Ásia	Sibéria, Mongólia e norte da China
Grupo do tifo		
<i>R. prowazeki</i>	Tifo epidêmico	Universal
	Tifo recrudescente	Universal
	Tifo esporádico	EUA
<i>R. tphi</i>	Tifo epidêmico (murino)	Ásia e Oceania

Isolamento de riquetsias

As riquetsias são caracterizadas pela coloração de Gimenez, embora algumas outras bactérias também retenham a carbofucsina básica. O isolamento de riquetsias pode ser realizado por diferentes técnicas como inoculação em animais, inoculação em ovos embrionados e, mais comumente, cultura celular.

Detecção imunológica

O uso de métodos que incorporam anticorpos policlonais específicos possibilita a detecção de riquetsias no sangue ou em outros tecidos. O diagnóstico torna

possível a confirmação da infecção em pacientes antes de a soroconversão ocorrer. O método também possibilita o diagnóstico da infecção diretamente de tecidos fixados.

Métodos moleculares

A detecção de riquetsias pode ser realizada por meio de técnicas moleculares como a PCR para alvos genéticos específicos como gene 16S rRNA, genes que codificam uma proteína de 17 kDa, citrato sintase e proteínas de membrana externa (rOmpA e rOmpB). No entanto, apesar de ser uma técnica sensível, não é espécie-específica e não possibilita o cultivo do agente. A coleta do exame deve ser realizada antes do início da antibioticoterapia e antes que os anticorpos se tornem detectáveis. Amostras de sangue coletadas em EDTA, biopsia de tecido e tecido de artrópodes podem ser utilizadas para análise.

Tratamento

As riquetsias são suscetíveis a tetraciclina (p. ex., doxiciclina) e fluorquinolonas. O rápido diagnóstico e a instituição de terapia adequada são fundamentais para um bom prognóstico da doença que, se não tratada, apresenta elevadas morbidade e mortalidade.

■ Chlamydiaceae

As clamídias são parasitos intracelulares obrigatórios classificadas antigamente como vírus. Possuem membranas internas e externas semelhante às bactérias Gram-negativas.

Anteriormente a família consistia em um gênero *Chlamydia* com quatro espécies. Atualmente a família foi dividida em dois gêneros: *Chlamydia*, ao qual pertence *Chlamydia trachomatis*; e *Chlamydophila*, ao qual pertencem as espécies *Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydophila psittaci*.

Chlamydia trachomatis

Trata-se de um patógeno essencialmente humano que pode causar acometimento de região urogenital em homens e mulheres, ceratoconjuntivite crônica, faringite, bronquite e pneumonia. Nas mulheres, as infecções do trato genital tendem a ser assintomáticas. As manifestações clínicas incluem bartolinite, cervicite, endometrite, salpingite e uretrite. Aproximadamente cerca de 35 a 50% dos casos de uretrite não gonocócicas são causados por *C. trachomatis*, sendo comuns infecções concomitantes por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Após um período de incubação de 1 a 4 semanas pode surgir uma lesão primária no local da infecção, em geral pequena e indolor e que se regenera facilmente. Um segundo estágio da infecção é o acometimento de linfonodos e sinais sistêmicos, tais como febre, anorexia, mialgia e cefaleia. Em relação ao acometimento ocular podemos observar o desenvolvimento de tracoma, que é uma doença crônica causada por alguns sorovares, mais comumente A, B, Ba e C. A manifestação clínica é uma inflamação difusa da conjuntiva com formação de cicatrizes à medida que a doença progride. Isto ocasiona eversão palpebral interna, fazendo com que os cílios voltados para dentro ocasionem ulceração corneana, podendo levar até a perda da visão.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio de cultura, testes sorológicos detecção direta de antígenos em amostras e técnicas moleculares como a PCR. A cultura é o método mais específico, no entanto, com sensibilidade comprometida, uma vez que é muito dependente da viabilidade do agente durante transporte da amostra. É trabalhosa, uma vez que depende de cultura de células, e muitas vezes não está disponível no laboratório clínico. Os testes sorológicos têm utilidade limitada no diagnóstico de infecções urogenitais, pois as titulações de anticorpos podem permanecer elevadas por um período prolongado. A detecção de antígenos por imunofluorescência direta com anticorpos monoclonais conjugados à fluoresceína tem sensibilidade e especificidade limitadas, uma vez que os anticorpos se ligam a antígenos de LPS que podem estar presentes em outras bactérias. Já as técnicas moleculares que detectam sequência específica da região do 16S rRNA são fundamentais na detecção da *Chlamydia trachomatis*, principalmente porque este agente não cresce em meios de culturas convencionais. Diversas técnicas de amplificação de

ácidos nucleicos são comercializadas, dentre elas: PCR, reação de ligase em cadeia, amplificação mediada por transcrição e amplificação por transferência em fita (SDA). Estes testes são altamente sensíveis (90 a 98%). Recomenda-se tratamento de infecções urogenitais com tetraciclinas ou com macrolídeos.

Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma e Ureaplasma

Chlamydophila pneumoniae é um patógeno intracelular obrigatório, pois se multiplica nas células do hospedeiro eucariótico. Apenas em 1983 foi reconhecido como patógeno humano quando o primeiro isolado respiratório foi obtido de um estudante universitário com faringite em Seattle, Washington (Grayston *et al.*, 1986). Pneumonia e bronquite são as infecções mais comuns causadas por *C. pneumoniae*, embora infecções do trato superior como sinusite, faringite e laringite também possam ocorrer isoladamente ou em conjunto com uma infecção do trato respiratório inferior. Além disso, tem sido relatado como uma possível causa de arteriosclerose e distúrbio do sistema nervoso central. O modo de transmissão é incerto, mas é provável que seja via secreção respiratória, pois *C. pneumoniae* pode sobreviver em pequenas gotículas de aerossóis.

A classe de microrganismos Mollicutes é subdividida em cinco famílias com quase 200 espécies. A espécie mais importante é *Mycoplasma pneumoniae*, fundamental agente de doenças do trato respiratório. Outros patógenos comumente isolados incluem *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma urealyticum* e *Ureaplasma urealyticum*. *M. pneumoniae* foi isolado pela primeira vez em uma amostra de escarro de um paciente com pneumonia atípica primária por Eaton *et al.* em 1944 e posteriormente ficou conhecido como agente Eaton (Eaton *et al.*, 1944). São organismos pequenos, medindo de 0,2 a 0,3 µm, pleomórficos e aeróbios facultativos, ou seja, apresentam um ótimo crescimento em ambiente aeróbio ou em uma atmosfera contendo CO₂.

As metodologias disponíveis para detectar a infecção por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* incluem cultura, sorologia e detecção de DNA e RNA. Apesar das diversas técnicas para a detecção desses patógenos, não existe uma que seja considerada padrão-ouro para o diagnóstico desses agentes atípicos, ou seja, um

teste que seja rápido e acurado. Este fato tem impedido a compreensão da epidemiologia, assim como tem contribuído para a falta de informações a respeito da sua função na patogênese das infecções respiratórias agudas e crônicas. As amostras do trato respiratório úteis para a detecção de *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* incluem escarro, lavado broncoalveolar, *swabs* de garganta, *swabs* ou aspirado da nasofaringe e aspirado traqueal.

A cultura de *M. pneumoniae* é laboriosa, tem alto custo, requer meio de cultura especializado e um período de incubação de várias semanas; devido à sensibilidade do organismo, a coleta adequada da amostra, o armazenamento e o transporte são essenciais para a manutenção da viabilidade do microrganismo. A cultura de *C. pneumoniae* tem sido limitada a laboratórios especializados e o principal problema é a facilidade de inativação durante o transporte e o baixo rendimento, necessitando de repetidas passagens. Por ser um organismo intracelular obrigatório, é cultivado em um sistema de cultura celular. Uma cultura positiva para esses patógenos atípicos representa a vantagem de ser 100% específica, possibilitando que procedimentos adicionais sejam realizados para identificar o organismo isolado em nível de espécie. Uma possível explicação para a ausência de resultados microbiológicos confiáveis está na difícil recuperação dos microrganismos, que se deve principalmente à coleta inadequada da amostra, à administração prévia de antibióticos, ao atraso no processamento das amostras e à dificuldade de interpretação devido à contaminação pela flora bacteriana normal (Bartlett *et al.*, 2000).

A maioria dos estudos epidemiológicos para *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* baseia-se, principalmente, em testes sorológicos com amostras de fase aguda e de convalescença. No entanto, não são úteis na avaliação inicial do paciente com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e não devem ser realizados rotineiramente, pois os anticorpos geralmente desenvolvem-se em sete a dez dias após o início dos sintomas mas podem ser úteis para a confirmação retrospectiva de uma suspeita e para os estudos epidemiológicos relacionados a esses patógenos. Os testes sorológicos mais comuns para *C. pneumoniae* incluem fixação de complemento (FC), microimunofluorescência (IF) e ensaio imunoenzimático (ELISA). O teste de microimunofluorescência é

considerado o método de escolha para diagnóstico de infecções agudas por *C. pneumoniae*, de acordo com as recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). O teste de microimunofluorescência é um teste sensível e específico para o diagnóstico de infecções por *C. pneumoniae*. É um método extremamente útil para os estudos soropidemiológicos, no entanto, é tecnicamente exigente e demanda tempo; além disso, a leitura subjetiva pode contribuir para a variação intra e interlaboratorial dos resultados. É um teste útil, pois torna possível indicar, por meio da determinação de IgM e IgG, se a infecção é atual ou pregressa, e, além disso, se a atual infecção é uma infecção primária ou uma reinfecção. Portanto, a evidência de infecção aguda é observada quando há anticorpos IgM ou aumento de quatro vezes no título de IgG, sendo isso observado por meio da coleta das amostras pareadas (Blasi et al., 2009). Tanto o ELISA como a fixação de complemento que detecta anticorpos contra lipopolissacarídeos são amplamente disponíveis, mas incapazes de distinguir entre as três espécies de *Chlamydia* spp. Por esse motivo, não é considerada uma técnica adequada para determinar a presença de infecção por *C. pneumoniae* em pacientes com PAC.

A detecção de *M. pneumoniae* pode ser realizada por imunofluorescência indireta (IFA), aglutinação de partículas (PA) e ensaio imunoenzimático (ELISA). A fixação de complemento foi o primeiro método desenvolvido para os testes sorológicos para *M. pneumoniae*; mede principalmente a resposta recente de IgM e não diferencia entre as classes de anticorpos, o que é desejável para diferenciar infecção aguda da passada. Além disso, apresenta baixa sensibilidade e especificidade, pois os antígenos glicolipídicos usados podem ser encontrados em outros microrganismos, assim como nos humanos, nos tecidos e até mesmo em plantas. O uso de testes adicionais, como *Western immunoblots*, pode auxiliar na interpretação, no entanto, adiciona mais tempo e custo, por essa razão essa técnica tem sido substituída por outros métodos que sejam mais rápidos e simples.

ELISA é considerado mais sensível para detectar a infecção aguda por *M. pneumoniae* do que a cultura e pode ser comparado à sensibilidade da PCR desde que a coleta seja realizada no período correto do desenvolvimento da

infecção. Além disso, esse teste apresenta um formato qualitativo ou quantitativo, pode ou não exigir equipamentos especializados para a realização do ensaio e leitura dos resultados e ser realizado com quantidades muito pequena de soro. A principal desvantagem é a necessidade de amostras pareadas coletadas em um intervalo de 2 a 3 semanas que serão testadas simultaneamente para IgG e IgM, confirmando a soroconversão (Atkinson *et al.*, 2008). Atualmente o estudo sorológico de IgM e IgG e os resultados obtidos pela PCR têm demonstrado ser uma opção mais indicada para o diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* (Waites e Talkington, 2004). Segundo Murdoch (2003), as técnicas moleculares oferecem muitas vantagens em agilidade, sensibilidade e especificidade em relação aos métodos convencionais como a cultura e a sorologia. Outra vantagem que essa metodologia oferece é a possibilidade de detectar os microrganismos em tecidos anteriormente processados no exame histológico ou em culturas contaminadas, ou seja, não requer organismos viáveis e uma amostra estéril (Waites e Talkington, 2004; Atkinson *et al.*, 2008). Diversos genes-alvo têm sido empregados para detectar infecção por *M. pneumoniae*, como o gene 16S rRNA, P1 adesina, gene óperon ATPase, o gene *tuf* e os elementos repetitivos repMp1 (Waites e Talkington, 2004). A detecção de *C. pneumoniae* tem sido realizada por meio da amplificação de sequências-alvo do gene 16S rRNA, o gene *MOMP* e o fragmento Pst-1. O principal problema das técnicas de biologia molecular em diagnóstico são os resultados falso-positivos e falso-negativos (Ieven e Goossens, 1997). Resultados falso-positivos são consequências da extrema sensibilidade da PCR e podem resultar de contaminações por materiais exógenos, pela presença de sequências do genoma similares às do organismo-alvo. Esses problemas podem ser evitados pelo uso apropriado de controles, pela escolha adequada dos oligonucleotídeos e pelas boas práticas laboratoriais (Murdoch, 2003). A sensibilidade da PCR pode ser afetada pela presença de inibidores de PCR que muitas vezes encontram-se presentes nas amostras clínicas, ocasionando resultados falso-negativos (Wilson, 1997). Essa inibição pode ser detectada adicionando um controle interno à amostra (Murdoch, 2003).

Outro aspecto que pode afetar a sensibilidade da metodologia é a escolha da

amostra clínica. Rätty *et al.* (2005) avaliaram três tipos de amostras respiratórias (aspirado de nasofaringe, *swabs* de orofaringe e escarro) para detecção de *M. pneumoniae* utilizando a metodologia da PCR. Aspirado de nasofaringe e *swabs* de orofaringe apresentaram positividade de 16 (50%) e 12 (37,5%) casos, respectivamente. As técnicas de hibridização de DNA para o diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae* foram desenvolvidas no início dos anos 1980 e apresentam baixa sensibilidade. O gene do 16S rRNA foi amplamente utilizado como alvo para a construção de sondas. É difícil comparar os resultados obtidos nos estudos que utilizaram a PCR como metodologia de detecção, pois existem muitas variáveis, como por exemplo: método de coleta e armazenamento da amostra, método de extração de DNA, procedimentos de amplificação, técnica de detecção, seleção dos *primers* e sondas, e teste padrão-ouro utilizado para a comparação (Waites e Talkington, 2004; Bartlett *et al.*, 2000).

■ Espiroquetas

Espiroquetas são bactérias com formato em espiral, que se diferenciam de outras formas bacterianas espirais pela presença de feixes de filamentos axiais envoltos por uma bainha externa que se originam nas extremidades da bactéria e seguem envolvendo a célula bacteriana de forma helicoidal. Devido à sua disposição e à flexibilidade apresentada, tanto pela célula bacteriana quanto pela bainha que envolve os filamentos axiais, esses possibilitam a movimentação bacteriana por meio de impulsão, em formato de espiral, como o movimento de um saca-rolhas. Dentre os principais espiroquetas conhecidas como agentes causadores de doenças estão *Leptospira interrogans*, agente causador da leptospirose, e *Treponema pallidum*, agente causador da sífilis. Na Tabela 9.2 estão descritas as principais espécies de espiroquetas causadoras de infecções em humanos.

Leptospira interrogans

L. interrogans, pertencente à família Leptospiraceae que é o agente causador da leptospirose. Receberam essa denominação de espécie devido à sua extremidade em formato de gancho ou interrogação. Microrganismos dessa espécie têm,

aproximadamente, 0,1 µm de espessura e de 6 a 20 µm de comprimento e coram-se fracamente por coloração de Gram, dessa forma, são de difícil visualização em microscopia óptica comum. Para isso, é necessária utilização de microscopia de campo escuro ou microscopia de fluorescência após cultivo em meio apropriado. *L. interrogans* tem metabolismo aeróbio obrigatório e é cultivada em meios de cultura semissólidos suplementados com soro de coelho, como EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) ou meio de Fletcher, a partir de amostras de sangue, urina, dialisado peritoneal e liquor. O soro de coelho disponibiliza a hemoglobina necessária para o crescimento de *Leptospira*. A cultura é incubada de 28°C a 30°C por até 13 semanas e analisada semanalmente por microscopia de campo escuro.

Microscopia diretamente de amostras clínicas tem baixa especificidade e sensibilidade, pois são necessárias ao menos 10⁴ unidades formadoras de colônia (UFC)/ml de inóculo para ser possível sua visualização. Diretamente de tecidos, a identificação pode ser realizada por coloração com tinta de prata ou coloração de Warthin-Starry, ou ainda, testes imuno-histoquímicos.

Microrganismos pertencentes à família Leptospiraceae são produtores de catalase e de oxidase. Por métodos tradicionais de identificação, como crescimento a 13°/30°C ou crescimento na presença de 8-azaguanina, é possível identificar, além da espécie patogênica *L. interrogans*, a espécie *L. biflexa*, que compreende microrganismos saprofíticos isolados de ambiente. No entanto, métodos moleculares mais recentes diferenciaram o gênero *Leptospira* em 17 diferentes espécies, descritas na Tabela 9.3.

Devido às dificuldades encontradas no cultivo de *Leptospira* spp., o diagnóstico laboratorial de leptospirose é realizado, tradicionalmente, por testes sorológicos, entre eles, ELISA-IgM e microaglutinação (MAT), realizados por laboratórios de referência. A identificação molecular de isolados de *Leptospira* spp. pode ser realizada utilizando sequências de oligonucleotídeos específicas para a região codificadora do 16S rRNA, por PCR convencional ou PCR em tempo real. No entanto, algumas espécies de *Leptospira* apresentam uma significativa homologia entre suas regiões codificadoras de 16S. Sendo assim,

outros genes podem ser utilizados para identificação dessas espécies como *rpoB*, *gyrB* ou ainda *secY*.

Epidemiologia

L. interrogans é disseminado pelo contato com urina de animais infectados (p. ex., ratos, cachorros e porcos), na água ou no solo, por meio de rupturas na pele ou membranas mucosas. Um modo menos frequente de infecção por microrganismos dessa espécie é por meio de ingestão, que posteriormente penetra pelas mucosas do sistema digestivo. A incidência de leptospirose é sazonal, e os picos ocorrem durante o verão. Pelo fato de a temperatura ser um fator limitante para a sobrevivência do agente, regiões com clima quente apresentam maior incidência da doença. Em regiões com condições inadequadas de saneamento, a leptospirose pode se tornar epidêmica em períodos de chuvas e enchentes, devido à disseminação de *L. interrogans* pela água contaminada por urina de roedores infectados. A maioria das infecções por *L. interrogans* são subclínicas ou pouco graves.

Devido às características da infecção, a apresentação clínica da leptospirose pode ser dividida em duas fases, a fase precoce ou leptospirêmica, que dura em torno de 1 semana e é caracterizada pelo aparecimento abrupto de sintomas como dores de cabeça, dores musculares, calafrios e febre, após 1 ou 2 semanas de incubação. E a fase chamada de tardia ou imune, caracterizada pela produção de anticorpos e excreção de leptospiros pela urina. Dessa maneira, na fase precoce, o diagnóstico microbiológico pode ser realizado somente a partir amostras de sangue. A partir da fase tardia, também é possível diagnosticar a doença em amostras de urina. As complicações da leptospirose estão relacionadas à fase tardia da doença. Em alguns casos pode progredir para infecções graves no fígado e rins, podendo levar a icterícia, insuficiência renal, além de hemorragia pulmonar.

Diagnóstico

O diagnóstico da leptospirose pode ser realizado por meio da detecção direta do

microrganismo ou seus componentes em fluidos corporais ou tecidos, ou por detecção de anticorpos específicos.

Tabela 9.2 Principais agentes espiroquetas causadores de doenças em humanos.

Agente	Família	Respiração	Doença	Transmissão	Principais sintomas	Identificação
<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospiraceae	Aeróbios	Leptospirose	Contato com urina de animais infectados	Febre, dores de cabeça e no corpo, calafrios	Soro
<i>Treponema pallidum</i>	Spirochaetaceae	Microaerófilos	Sífilis	Sexualmente transmissível	–	–
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Spirochaetaceae	Microaerófilos	Doença de Lyme	Vetor carrapato <i>Ixodes ricinus</i>	Eritema migrante, artralgia, febre e dor no corpo	Soro
<i>Borrelia recurrentis</i>	Spirochaetaceae	Microaerófilos	Febre recorrente	–	–	–

Cultura

O isolamento do agente a partir da hemocultura tradicional pode ser realizado utilizando meios de cultura especiais e geralmente ocorre na fase aguda da doença. Deste modo, as hemoculturas devem ser coletadas assim que possível após os primeiros sintomas do paciente. Isolados podem ser posteriormente identificados por meio de testes sorológicos e, mais recentemente, por biologia molecular.

Testes sorológicos

Testes sorológicos para diagnóstico de leptospirose são muito utilizados. O teste de microaglutinação em placa utiliza soro do paciente com antígenos de leptospira e geralmente deve ser lido em microscopia de campo escuro. A interpretação do teste é complexa e podem ocorrer reações cruzadas entre diferentes sorotipos na fase aguda da doença. Para confirmação diagnóstica devem ser coletadas amostras pareadas. Este teste possibilita realizar titulação para acompanhamento e evolução da doença. A sorologia para detecção de anticorpos IgM pode ser realizada a partir da primeira semana da doença e é mais sensível que a microaglutinação em placa quando coletada na fase aguda da doença. A técnica de ELISA tem sido utilizada amplamente para esta finalidade e diversos *kits* comerciais estão disponíveis no mercado. A repetição com uma segunda amostra é fortemente recomendada.

Testes moleculares

A amplificação do DNA leptospiral em amostras tais como sangue, urina e outros fluidos corporais pode ser realizada por PCR convencional ou em tempo real para a detecção de inúmeros alvos genéticos de regiões conservadas (*gyrB* ou *secY*) ou regiões patógeno-específicas como gene *lipL32*, *lig* ou *lfb1*. A PCR em geral apresenta maior sensibilidade que a cultura, apesar de não conseguir identificar sorovares, uma vez que esta identificação só pode ser conseguida por meio do isolamento do agente em cultura.

Tratamento

Microrganismos pertencentes ao gênero *Leptospira* apresentam sensibilidade a diversos antimicrobianos, entre eles betalactâmicos, macrolídeos, tetraciclina, quinolonas e estreptomicinas. Doxíciclina e penicilinas são os fármacos de escolha para o tratamento de leptospirose, por apresentarem melhor atividade contra esse agente.

Treponema pallidum

T. pallidum, agente causador da sífilis, apresenta morfologia delgada e altamente

retorcida, 0,2 µm de diâmetro e de 6 a 20 µm de comprimento e extremidades afuniladas. Como dificilmente é corado por colorações comuns, não é possível sua observação em microscopia óptica comum. Para sua visualização é necessário microscopia de campo escuro, microscopia de contraste de fase, coloração de prata ou imunofluorescência. Espiroquetas dessa espécie são incapazes de produzir moléculas complexas, necessárias para seu metabolismo, por isso necessitam dos componentes da célula do hospedeiro para sua sobrevivência. Sendo assim, seu cultivo só é possível se realizado em culturas celulares. Com metabolismo microaerófilo (3 a 5% de oxigênio), a incubação da cultura precisa ser realizada em baixas concentrações de oxigênio. Isolados de *T. pallidum* não sobrevivem bem em altas temperaturas e dessecação.

Tabela 9.3 Classificação de espécies do gênero *Leptospira* com base na hibridização DNA-DNA.

Patogênicas	Patogênicas oportunistas	Não patogênicas
<i>L. interrogans</i>	<i>L. broomi</i>	<i>L. biflexa</i>
<i>L. kirscheneri</i>	<i>L. fainei</i>	<i>L. meyeri</i>
<i>L. santarosai</i>	<i>L. inadai</i>	<i>L. wolbachii</i>
<i>L. weilli</i>		<i>L. genomospecies 3</i>
<i>L. alexanderi</i>		<i>L. genomospecies 4</i>
<i>L. borgpetersenii</i>		<i>L. genomospecies 5</i>
<i>L. genomospecies 1</i>		
<i>L. noguchii</i>		

Epidemiologia

A epidemiologia da sífilis se caracteriza pela natureza oscilativa, entre picos

endêmicos à erradicação da doença, dependendo da época e a região. As taxas de infecção por sífilis ao longo dos anos são maiores entre países subdesenvolvidos, principalmente África e sul da Ásia. A sífilis é caracterizada pelo aparecimento de lesões mucocutâneas dias ou semanas após o contato, sendo dividida em dois estágios. A sífilis primária é caracterizada pela presença de um ou mais cancos. Quatro a dez semanas após a manifestação dos cancos surge o estágio da doença conhecido como sífilis secundária, devido à disseminação do espiroqueta. Embora incomum, a sífilis secundária pode afetar algum órgão. Em geral, sob tratamento, as lesões mucocutâneas do estágio secundário desaparecem dentro de semanas. Surge então, o estágio de latência da doença, que é assintomático. Geralmente os cancos da sífilis primária não são visíveis em mulheres; dessa maneira, quando a doença é identificada frequentemente se apresenta no estágio secundário.

A transmissão de sífilis ocorre após o contato com lesões no primeiro ou no segundo estágio da doença. Transmissão vertical também pode ocorrer com a exposição do neonato com as lesões ou pelo sangue infectado da mãe. A sífilis congênita se assemelha à sífilis secundária, podendo levar a lesões em órgãos do feto, tais como pulmão, pâncreas, fígado, coração, cérebro ou ossos.

Diagnóstico

O diagnóstico de sífilis é fundamentado em exames laboratoriais que foram desenvolvidos e aperfeiçoados ao longo do tempo. O primeiro método para o diagnóstico laboratorial foi a reação de fixação de complemento por Wassermann, Neisser e Bruck descrita em 1907. Posteriormente, em 1941, Pangborn isolou o componente ativo de natureza fosfolipídica (cardiolipina) que, quando combinada com a lecitina e o colesterol, forma o antígeno sorologicamente ativo para a detecção de anticorpos não treponêmicos nas amostras de pacientes com sífilis. Já em 1946, com a padronização de novos antígenos purificados, foi desenvolvida a técnica de diagnóstico *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL), utilizada até hoje. A reação do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA) foi descrita em 1957 com base no

princípio de imunofluorescência e modificada em 1964, tornando-se mais específica com o teste de FTA-abs (anticorpo treponêmico fluorescente – adsorvido) descrito por Hunter *et al.* Já a técnica de hemaglutinação indireta ou passiva foi desenvolvida inicialmente por Rathley e posteriormente modificada por Tomizawa *et al.* Os testes imunoenzimáticos – ELISA – foram feitos na década de 1970 e os com quimioluminescência com antígenos recombinantes de *Treponema pallidum*, em 2000. De maneira geral, os testes laboratoriais para sífilis são divididos em testes treponêmicos e não treponêmicos. A interpretação destes testes é realizada de acordo com a apresentação clínica da doença.

Testes treponêmicos

São testes qualitativos que empregam como antígeno *Treponema pallidum* e detectam anticorpos antitreponêmicos. Sua reatividade indica que o usuário teve contato com *Treponema pallidum* em alguma época de sua vida e desenvolveu anticorpos específicos. São indicados para confirmação do diagnóstico, quando a triagem é feita com um teste não treponêmico. Cerca de 1% da população apresenta positividade nos testes treponêmicos sem ter a doença. Foram desenvolvidos inicialmente para confirmar resultados positivos obtidos previamente com testes não treponêmicos. Diversos são os métodos considerados como testes treponêmicos (Tabela 9.4):

- FTA-abs (*fluorescent treponemal antibody – absorption*): trata-se de uma técnica de imunofluorescência indireta, na qual utiliza-se um antígeno de *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* fixado em uma lâmina. Amostras com anticorpos ligam-se ao antígeno, sendo aplicada uma reação de fluorescência quando ocorre a ligação esta pode ser observada em microscopia de fluorescência. No exame FTA-abs, as reações falso-positivas podem ocorrer (padrão de fluorescência em forma de contos) na doença de Lyme. Nesse caso, o FTA-abs é reagente e o VDRL, geralmente, é não reagente
- Testes MHA-TP (micro-hemaglutinação para *Treponema pallidum*) e de aglutinação indireta: baseia-se na ligação dos anticorpos treponêmicos

presentes no soro com hemácias que contêm, na sua superfície, antígenos de *Treponema pallidum*. Os anticorpos presentes no soro ligam-se aos antígenos que estão na superfície das hemácias, resultando na hemaglutinação. Na reação de aglutinação indireta, os antígenos de *Treponema pallidum* são adsorvidos à superfície de partículas de gelatina. Os anticorpos presentes no soro ligam-se aos antígenos de várias partículas de gelatina, resultando na aglutinação

- Teste imunoenzimático ELISA ou por quimioluminescência: são testes treponêmicos baseados na reação antígeno-anticorpo utilizando antígenos recombinantes de *Treponema pallidum*
- Reação em cadeia da polimerase (PCR): são testes treponêmicos que detectam presença de material genético do *Treponema pallidum* na amostra clínica. Podem ser realizados em diversas amostras clínicas como sangue, raspado de lesões, exsudatos de ferida, líquido cefalorraquidiano e urina. A sensibilidade desse teste depende do tipo de material a ser analisado, bem como apresentação clínica e atividade da doença. Para doença tardia a positividade do teste tende a ser menor. No entanto, para sífilis recente estudos evidenciam bons resultados, principalmente nos casos em que a resposta sorológica ocorreu tardiamente. Apesar de ser muito útil no diagnóstico, não permite diferenciar doença previamente tratada de sífilis latente. Pode ser considerado um teste treponêmico.

Testes não treponêmicos

São testes que detectam anticorpos não treponêmicos, anteriormente chamados de anticardiolipínicos, reagínicos ou lipoídicos. Esses anticorpos não são específicos para *Treponema pallidum*, porém estão presentes na sífilis. Os testes não treponêmicos podem ser qualitativos, geralmente utilizados como exame de triagem e para saber se uma amostra é reagente ou não reagente apenas. Já os testes quantitativos possibilitam a realização de titulação dos anticorpos presentes na amostra e utilizados no monitoramento de resposta ao tratamento. Os testes não treponêmicos tendem a apresentar maiores taxas de resultados

falso-positivos, podendo ocorrer em diversas situações clínicas, como portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome antifosfolípídica e outras colagenoses, hepatite crônica, hanseníase, malária, após transfusão de hemoderivados, gestação, idosos e após vacinações ou alguns quadros infecciosos. A Tabela 9.4 resume os principais testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis.

Tabela 9.4 Principais testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis.

Testes não treponêmicos	
Método	Exames
Floculação	VDRL (<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>),?RPR (<i>Rapid Test Reagin</i>),?USR (<i>Unheated Serum Reagin</i>),?TRUST (<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>)
Aglutinação	Testes rápidos
Imunoenzimáticos	ELISA (<i>enzyme-linked immunossorbent assay</i>)
Imunocromatográficos	Testes rápidos
Testes treponêmicos	
Imunofluorescência indireta	FTA-abs (<i>fluorescent treponemal antibody – absorption</i>)
Hemaglutinação	MHA-TP (micro-hemaglutinação para <i>Treponema pallidum</i>)
Aglutinação de partículas	TPPA (<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>)
Imunoenzimáticos e suas variações	ELISA, CMIA (ensaio imunológico quimioluminescente magnético)

Imunocromatografia	Testes rápidos
Testes moleculares	PCR (reação em cadeia da polimerase)

O VDRL é um dos testes não treponêmicos mais utilizados no Brasil. Trata-se de um teste de floculação que se baseia em uma suspensão antigênica que contém cardiolipina, colesterol e lecitina. Os anticorpos não treponêmicos presentes na amostra ligam-se às cardiolipinas das micelas. A ligação de anticorpos em várias micelas resulta na floculação, que pode ser observada ao microscópio (Figura 9.1).

Geralmente é realizado por técnica quantitativa na qual obtém-se uma titulação dos níveis de anticorpos presentes nas amostras. Parte-se da reação em amostra pura, seguindo por diluições seriadas 1:2; 1:4; 1:8 e assim por diante, para avaliar qual a maior diluição da amostra na qual a reação de floculação encontra-se visível.

No laboratório deve-se ficar atento ao efeito prozona, que é a ausência de reatividade em uma amostra que, embora contenha anticorpos não treponêmicos, quando testada sem diluir, ou mesmo em baixas diluições, apresenta resultado não reagente. Esse fenômeno decorre da relação desproporcional entre quantidade dos antígenos e dos anticorpos presentes na reação não treponêmica, gerando resultados falso-negativos. Ocorre nas amostras de pacientes com sífilis, em virtude da elevada quantidade de anticorpos presentes. Esse fenômeno não é observado nos testes treponêmicos. É observado principalmente na sífilis secundária, fase em que há produção de grande quantidade de anticorpos.

Esse teste pode ser realizado no soro e no liquor no diagnóstico da neurosífilis. A interpretação dos testes laboratoriais para diagnóstico da sífilis está apresentada na Tabela 9.5.

Os testes laboratoriais para sífilis devem ser realizados sempre em duas etapas, uma de triagem e outra confirmatória. Todo teste de triagem positivo deve ser submetido a um teste não treponêmico quantitativo e a um teste treponêmico. É importante salientar que o diagnóstico laboratorial da sífilis

depende de história clínica do paciente e exames clínicos em conjunto com os testes laboratoriais. De acordo com o estágio clínico e o tempo de evolução da doença, os resultados dos testes podem variar. Na Tabela 9.6 apresentamos resultados esperados de acordo com o estágio clínico da doença.

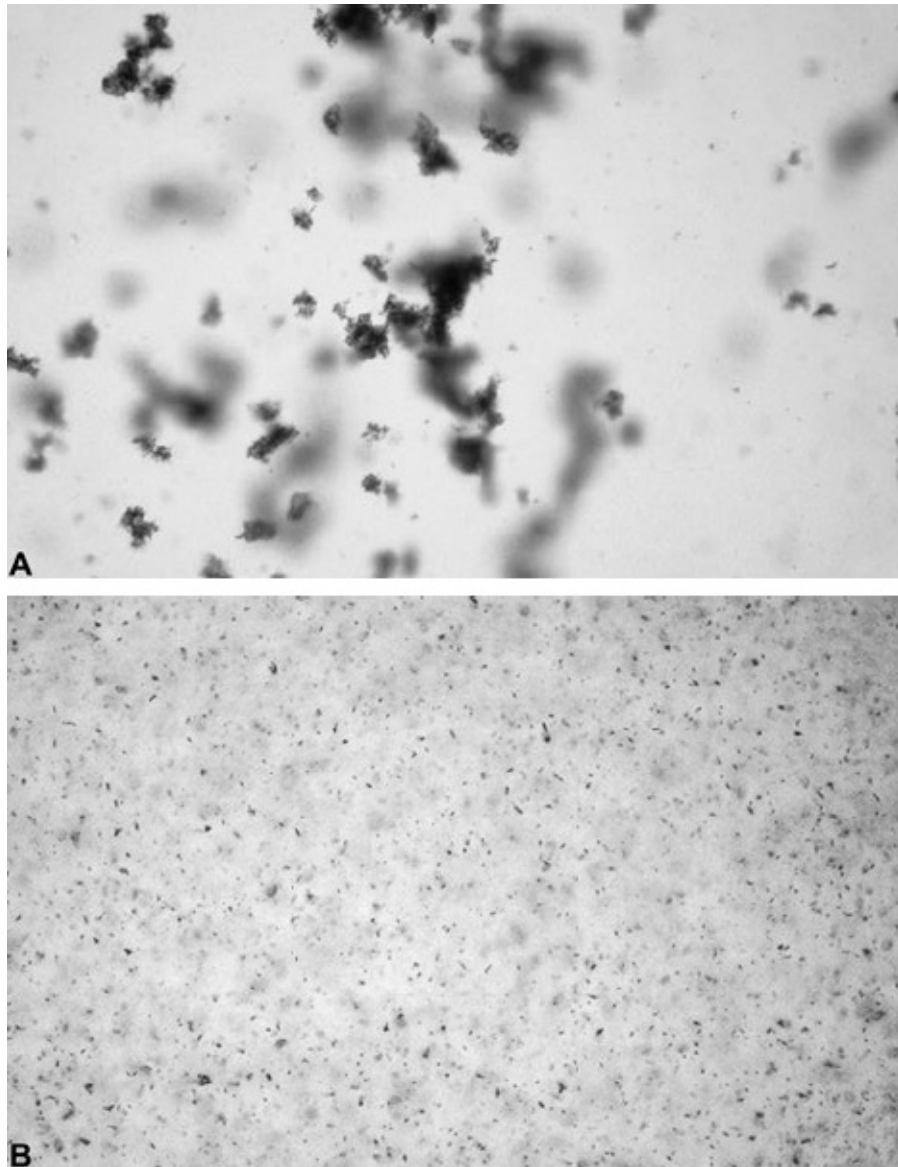


Figura 9.1 Floculação (A) e ausência de floculação (B) na reação de VDRL. Adaptada de Ministério da Saúde, 2010.

Tabela 9.5 Interpretação dos testes laboratoriais para diagnóstico da sífilis.

Teste	Interpretação
-------	---------------

Teste não treponêmico reagente e teste treponêmico reagente	Sífilis ativa, sífilis tratada ou sífilis latente
Teste não treponêmico reagente (títulos baixos) e teste treponêmico não reagente	Improvável que seja sífilis (doenças autoimunes, doenças agudas e outras situações fisiológicas)
Teste não treponêmico não reagente e teste treponêmico reagente	Sífilis primária ou tratada
Testes não treponêmicos e treponêmicos negativos	Improvável sífilis ou doença recente

Tabela 9.6 Resultados esperados de acordo com o estágio clínico da doença.

Estágio clínico	Evolução	Apresentação clínica	Testes laboratoriais
Sífilis primária	Incubação entre 10 e 90 dias	Lesão única na entrada da bactéria – cancro duro	FTA-abs positivo após 10 dias de evolução do cancro duro
Sífilis secundária	Evolução da fase primária não tratada	Invasão de órgãos e líquidos corporais – exantema cutâneo	Testes sorológicos reagentes e testes quantitativos com títulos altos. Após tratamento, testes treponêmicos permanecem reagentes por toda a vida e testes não treponêmicos são variáveis
Sífilis terciária	Manifestação em anos	Inflamação e destruição de tecidos e ossos. Formações de gomas sífilíticas, tumorações em pele e mucosas,	Testes sorológicos reagentes com títulos dos testes não treponêmicos baixos ou até negativos Na neurosífilis recomenda-se

		acometimento ósseo e sistema nervoso central (neurossífilis)	combinação de testes sorológicos com análise da celularidade e bioquímica do liquor. VDRL no liquor tem baixa sensibilidade
Sífilis latente	Após desaparecimento dos sintomas da sífilis secundária. Recente no primeiro ano e tardia após esse período	Após desaparecimento dos sintomas	Testes sorológicos reagentes e testes qualitativos com títulos baixos

Sífilis congênita

É resultado da disseminação do *Treponema pallidum* da mãe infectada para o feto em decorrência da passagem pela placenta. Quanto mais recente for a infecção durante o período gestacional, mais graves o quadro clínico e as lesões no feto. A taxa de infecção da transmissão vertical do *T. pallidum* em mulheres não tratadas é de 70 a 100%, nas fases primária e secundária da doença, reduzindo para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna (latente tardia e terciária).

Na gestação, a sífilis congênita manifesta-se com abortamento, nascimentos prematuros ou seguidos de morte. Ao nascer, a criança com sífilis congênita pode apresentar lesões bolhosas, ricas em treponemas, na palma das mãos, planta dos pés e ao redor da boca e do ânus. Mesmo quando não se manifesta com essas características, a infecção congênita pode permanecer latente, manifestando-se durante a infância ou mesmo na vida adulta. A definição da sífilis congênita deve ser feita pelo médico, levando em consideração a comparação dos resultados dos testes não treponêmicos da mãe e da criança, os resultados dos exames de imagem e dos sinais clínicos presentes na criança.

Em relação ao diagnóstico, a reação de VDRL é útil na triagem de recém-

nascidos possivelmente infectados, filhos de mãe com teste não treponêmico reagente na gravidez, acompanhamento da titulação para evolução da doença, comparação com os títulos maternos e seguimento terapêutico.

Já os testes treponêmicos TPHA, FTA-abs e ELISA tem limitada indicação no diagnóstico da sífilis congênita pelo fato de apresentarem 10% de resultados falso-positivos e de 20 a 40% de resultados falso-negativos.

Tratamento | Perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos

Pacientes com sífilis são, normalmente, tratados com penicilina G, para a qual este microrganismo apresenta altas taxas de sensibilidade. Tetraciclina ou doxiciclina são substâncias de 2ª linha e recomendados para pacientes que apresentam alergia à penicilina. Ceftriaxona é descrito como uso alternativo para a sífilis, apresentando boa resposta clínica quando utilizadas doses corretas. No entanto, poucos estudos ainda foram realizados para determinar a eficácia deste antimicrobiano contra *T. pallidum*. Estudos realizados *in vitro* têm demonstrado baixa atividade de antimicrobianos da classe das quinolonas contra *T. pallidum*. Alguns isolados de *T. pallidum* têm apresentado resistência à eritromicina a azitromicina.

Borrelia spp.

Espécies de *Borrelia spp.* são microrganismos intracelulares facultativos, que não têm lipopolissacarídeo na composição de sua membrana plasmática. Apresentam de 7 a 14 flagelos periplasmáticos bipolares que são responsáveis pela motilidade observada nestes microrganismos. Apresentam respiração microaerófila e são de difícil cultivo *in vitro*. Para isso, é necessária a utilização de um meio de cultura enriquecido, chamado BSK (Barbour-Stoenner-Kelly). A temperatura ideal de crescimento é de 33 a 35°C. Culturas a fresco de *Borrelia spp.* podem ser visualizadas por microscopia óptica em campo escuro ou de contraste de fase. Cortes histológicos impregnados com corantes de prata também são utilizados para visualização destes microrganismos. O diagnóstico

de *Borrelia* spp. é realizado, tradicionalmente, por testes sorológicos por ELISA ou imunofluorescência. Outra alternativa para identificação destas espécies é a utilização de PCR, a partir de amostras de sangue, líquido sinovial, biópsia ou líquor, para o gene *rrs* da região do 16S rRNA, o que o diferencia de outros gêneros de espiroquetas como *Leptospira* spp. ou *Treponema* spp.

Epidemiologia

Borrelia burgdorferi é o agente causador da doença de Lyme e sua transmissão é feita pela picada do carrapato vetor *Ixodes ricinus*, um parasito hematófago obrigatório. Dependendo do estágio de desenvolvimento do carrapato, ele pode utilizar diferentes hospedeiros. Larvas e ninfas desse vetor utilizam pequenos roedores, enquanto carrapatos na fase adulta de desenvolvimento podem utilizar animais como aves, lagartos e veados. O período de alimentação do carrapato no hospedeiro vertebrado pode ser bastante longo. Esse fato contribui para a disseminação de *Borrelia* spp. pelo movimento dos hospedeiros por diferentes regiões geográficas, em especial pássaros, que migram por grandes distâncias.

A doença de Lyme é limitada a regiões temperadas do hemisfério norte e pode ser dividida em três estágios, de acordo com o surgimento dos sintomas. O primeiro estágio é caracterizado por infecção localizada, correspondente à fase aguda da doença. Os principais sintomas desse estágio da doença são eritema migratório no local da picada, com uma área de rubor que pode se expandir por até 15 cm, além de febre, dores no corpo e de cabeça e artralgias migratórias. Esses sintomas podem durar até 3 semanas, quando, na ausência de tratamento adequado por antibióticos, começam a surgir os sintomas do segundo estágio de desenvolvimento da doença. Esse estágio pode surgir de 1 a 9 meses após a infecção inicial e é caracterizado por uma infecção disseminada, com miocardite e comprometimentos neurológicos como paralisia facial, meningite asséptica e encefalites. O terceiro estágio da doença pode se manifestar meses ou anos mais tarde, com o desenvolvimento de artrite e doenças no sistema nervoso central, caracterizando, assim, a fase crônica da doença. Na Tabela 9.7 observamos os principais métodos diagnósticos de doenças causadas por espiroquetas.

Tratamento

O tratamento da doença de Lyme é indicado de acordo com a fase da doença. Manifestações iniciais são tratadas com doxiciclina, amoxicilina, ou cefuroxima por via oral; o tratamento nessa fase diminui a ocorrência e gravidade das complicações tardias. O mesmo tratamento pode ser utilizado em pacientes com manifestações articulares. Pacientes com artrite recorrente ou com doença do sistema nervoso central ou periférico devem receber medicação parenteral, podendo ser utilizadas ceftriaxona, cefotaxima ou mesmo penicilina G. Sintomas crônicos de pacientes previamente tratados (síndrome pós-Lyme) devem ser abordados com terapêutica sintomática; não há evidência de melhora com tratamentos antimicrobianos múltiplos.

Tabela 9.7 Principais métodos diagnósticos de doenças causadas por espiroquetas.

Agente	Doença	Identificação do agente
<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirose	Sorologia ou biologia molecular
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	–
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme	Sorologia ou biologia molecular
<i>Borrelia recurrentis</i>	Febre recorrente	–

■ Bibliografia

Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:956-73.

Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev.* 1986 Dec;50(4):381-400. Review.

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;31:347-82.

- Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. *Chlamydophila pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2009;15:29-35.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para o controle da Sífilis congênita, Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Caderno 8: leptospirose (CID 10: A27). In: Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. p. 15-32. Disponível em: <http://tinyurl.com/n6wvece>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis: estratégias para diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação de doenças sexualmente transmissíveis e Aids. 2010. 100 p. (Série TELELAB).
- Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, Steigerwalt AG, Rogers FC, Weyant RS. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. Int J Syst Bacteriol. 1999 Apr;49(Pt 2):839-58.
- Eaton MD, Meikejohn G, Van Herick W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos. J Exp Med. 1944;79:649-67.
- Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory infections. N Engl J Med. 1986;315:161-8.
- Hunter EF. The fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) test for syphilis. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1975;5(3):315-30.
- Ieven M. Currently used nucleic acid amplification tests for the detection of viruses and atypicals in acute respiratory infections. J Clin Virol. 2007;40(4):259-76.
- Ieven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. Clin Microbiol Rev. 1997 Apr;10(2):242-56.
- La Scola B, Bui LT, Baranton G, Khamis A, Raoult D. Partial *rpoB* gene sequencing for identification of *Leptospira* species. FEMS Microbiol Lett. 2006 Oct;263(2):142-7.
- Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology. v. 1. 10nd ed. Washington, DC: American

- Society for Microbiology – ASM; 2011. p. 381-402.
- Morey RE, Galloway RL, Bragg SL, Steigerwalt AG, Mayer LW, Levett PN. Species-specific identification of Leptospiraceae by 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol.* 2006 Oct;44(10):3510-6.
- Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1162-70.
- Räty R, Rönkkö E, Kleemola M. Sample type is crucial to the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by PCR. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 3):287-91.
- Slack AT, Symonds ML, Dohnt MF, Smythe LD. Identification of pathogenic *Leptospira* species by conventional or real-time PCR and sequencing of the DNA gyrase subunit B encoding gene. *BMC Microbiol.* 2006 Oct;27(6):95.
- Tomizawa T, Kasamatsu S, Yamaya SI. Usefulness of the hemagglutination test using *Treponema pallidum* antigen (TPHA) for the serodiagnosis of syphilis. *Jpn J Med Sci Biol.* 1969;22(6):341-50
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia.* 10. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- Victoria B, Ahmed A, Zuerner RL, Ahmed N, Bulach DM, Quinteiro J, et al. Conservation of the S10-spc-alpha locus within otherwise highly plastic genomes provides phylogenetic insight into the genus *Leptospira*. *PLoS One.* 2008 Jul 16;3(7):e2752.
- Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:757-89.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728.
- Wilson IG. Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol.* 1997;63:3741-51.

10

Micobactérias

Sylvia Cardoso Leão

■ Introdução

Em 1882, Robert Koch demonstrou, por meio de uma série de experimentos que ficaram conhecidos como os postulados de Koch, que *Mycobacterium tuberculosis* era o agente causador da tuberculose. Seus postulados especificavam que era necessário isolar os bacilos do organismo do paciente, fazê-los crescer em cultura pura e reproduzir a doença mediante a inoculação em animais de experimentação. Para isto, desenvolveu técnicas de coloração e meios sólidos de cultivo. Pela primeira vez era confirmada experimentalmente a participação de uma bactéria como agente causal de uma doença humana. Sua apresentação na Sociedade de Fisiologia de Berlim marcou a mudança do pensamento sobre a tuberculose e outras doenças infecciosas e colaborou com a criação da ciência da Microbiologia.

■ Classificação

As micobactérias pertencem ao gênero *Mycobacterium*, único gênero da família Mycobacteriaceae, da nova ordem Corynebacteriales. O gênero *Mycobacterium* compreende mais de 160 espécies, a maioria saprófitas de vida livre.

A definição da família Mycobacteriaceae e seu único gênero se baseia em 3 critérios:

- Álcool-acidorresistência: quando coradas a quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina, as bactérias retêm os corantes após lavagens

com soluções de álcool e ácido (propriedade utilizada para visualização das micobactérias por microscopia direta – baciloscopia)

- Conteúdo de guaninas e citosinas do DNA (G+C): micobactérias têm uma concentração de G+C em seu genoma que varia de 61 a 71%, à exceção de *Mycobacterium leprae* (G+C entre 54 e 57%)
- Composição dos ácidos micólicos: os constituintes majoritários da parede das micobactérias são ácidos graxos de cadeia longa e alto peso molecular (entre 60 e 90 átomos de carbono). Formam uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos.

■ Características

As micobactérias são bacilos retos, ou ligeiramente curvos, medindo 0,2 a 0,6 µm de diâmetro e 1 a 10 µm de comprimento. São bactérias imóveis, não esporuladas, não capsuladas e são aeróbios estritos. Dificilmente podem ser coradas pelo método de Gram, mas são consideradas Gram-positivas pelas características da sua parede celular.

Seu tempo de geração pode variar de 2 h até mais de 200 h. Em função da variabilidade no tempo de crescimento, as micobactérias foram divididas em:

- Micobactérias de crescimento lento, que não formam colônias antes de 5 dias de cultura, são incapazes de crescer em meios bacteriológicos convencionais e apresentam apenas uma cópia dos genes que codificam para o RNA ribossômico
- Micobactérias de crescimento rápido, que formam colônias em menos de 5 dias e podem ser cultivadas em ágar nutritivo ou meio peptonado. A maioria das espécies apresenta duas cópias de genes que codificam para o RNA ribossômico.

Colônias micobacterianas podem ser pigmentadas ou não. De acordo com esta característica, podem ser classificadas em:

- Fotocromogênicas: produzem pigmento apenas quando cultivadas na presença de luz
- Escotocromogênicas: produzem pigmento quando cultivadas na presença de luz e no escuro
- Acromogênicas: não produzem pigmento.

As bactérias do complexo *M. tuberculosis* (ver adiante) são micobactérias não pigmentadas de crescimento lento. Além destas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos que formam ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. A observação de cordas à baciloscopia é uma indicação de que se trata de bactéria do complexo *M. tuberculosis* (Figura 10.1).

■ Parede micobacteriana

No plano estrutural, a parede das micobactérias caracteriza-se por um alto conteúdo em lipídios (60% do peso seco), responsável, ao menos parcialmente, pelas propriedades tintoriais, a patogenicidade e resistência a diversos antibióticos.

A parede pode ser dividida em 3 camadas. A mais interna é constituída pela membrana plasmática e por moléculas de peptidoglicano ligado covalentemente a arabinogalactano. Os ácidos micólicos formam ligações éster com o arabinogalactano, constituindo a camada intermediária da parede, que aparece como um halo transparente à microscopia eletrônica. A camada externa é constituída por matriz de fosfolipídios, glicolipídios, sulfolipídios, fenolglicolipídios (PGL), dimicolato de trealose (DMT) e proteínas.

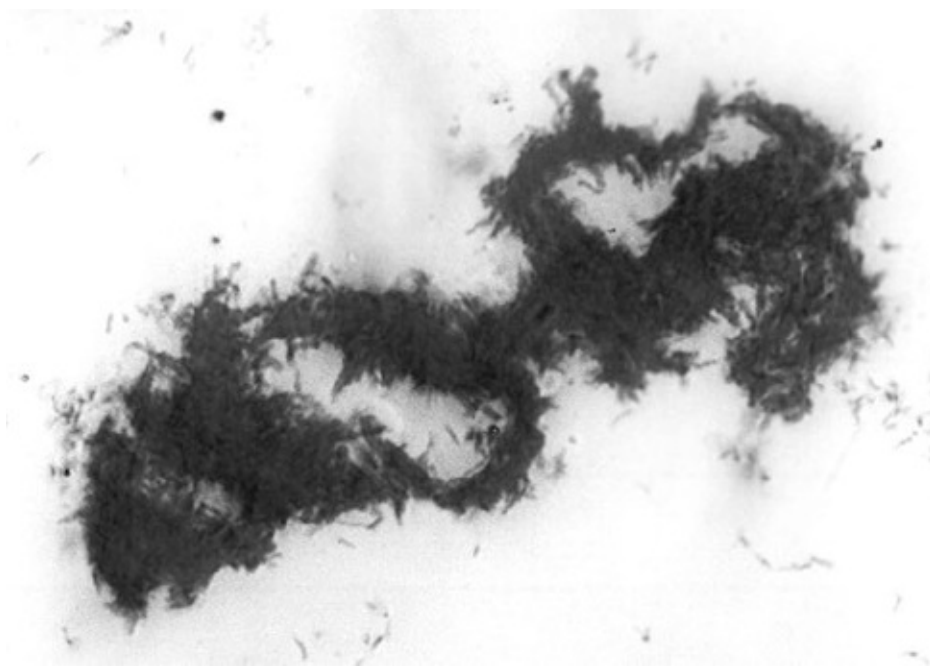


Figura 10.1 Coloração de Ziehl-Neelsen. *Mycobacterium tuberculosis* crescido em cultivo líquido em meio 7 H9 suplementado com OADC (ácido oleico, albumina, dextrose e catalase – Difco do Brasil). Nota-se a formação de cordas, característica desta micobactéria. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A parede é atravessada por moléculas de lipoarabinomanana (LAM), ancoradas via fosfatidilinositol à membrana plasmática. Estas moléculas têm um papel considerável na coesão da parede e são antígenos importantes. Acredita-se que possam desempenhar uma função na patogenicidade micobacteriana, inibindo a ativação dos mecanismos microbicidas dos macrófagos e participando da fagocitose por meio de receptores de manose.

■ Filogenia

Os estudos filogenéticos de micobactérias, inicialmente fundamentados em características fenotípicas, tiveram um grande avanço com o aumento do conhecimento sobre características moleculares, com o desenvolvimento de plataformas de sequenciamento de DNA e com a disponibilidade da internet. O sequenciamento de diferentes alvos genéticos, como os genes 16S rDNA, *hsp65*, *rpoB* e a sequência transcrita entre os genes 16S e 23S rDNA (ITS) tornou possível a identificação de novas espécies e a reclassificação daquelas

conhecidas, por comparação com sequências disponíveis em bancos de dados na internet.

Estudos mais recentes têm demonstrado que as espécies atualmente existentes se originaram de uma micobactéria de crescimento rápido ancestral. Espera-se que, em um futuro próximo, a disseminação do sequenciamento de genomas completos possa produzir mais conhecimento sobre a filogenia das micobactérias.

Várias espécies de micobactérias são agrupadas em complexos, por serem muito semelhantes fenotípica e geneticamente.

O complexo *M. tuberculosis* reúne os agentes responsáveis pela tuberculose humana e animal: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium microti*. Pesquisadores do Instituto Pasteur cultivaram uma cepa de *M. bovis* por 20 anos, gerando uma bactéria atenuada usada como vacina contra tuberculose – o *bacille Calmette et Guérin* ou BCG, também considerada um membro do complexo *M. tuberculosis*. Pesquisas recentes levaram à descrição de novos membros deste complexo, causadores de doença em animais selvagens e domesticados, como *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium mungi*, *Mycobacterium orygis* e o *Dassie bacillus*. *Mycobacterium cannetii*, uma espécie ainda não oficialmente aceita, isolada de humanos na África, pode ser o ancestral do complexo *M. tuberculosis*. Estudos fenotípicos e moleculares têm mostrado que estas espécies constituem de fato uma única espécie genômica.

Outros complexos de micobactérias estão descritos na Tabela 10.1.

■ Importância clínica

A tuberculose é a segunda causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, perdendo apenas para a AIDS. A tuberculose afeta principalmente os pulmões, e é transmitida de uma pessoa a outra pela inalação de bacilos expelidos por pessoas com tuberculose quando tosem, espirram ou falam. Um pequeno número de bacilos é suficiente para estabelecer a infecção. A Organização Mundial da Saúde considera que um terço da população mundial

possa estar infectada com o bacilo da tuberculose. Admite-se que 5 a 10% desenvolverão tuberculose ao longo da vida. Esta proporção aumenta para 5 a 10% por ano em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência da tuberculose está decaindo lentamente e a meta da OMS para 2015 é reverter a disseminação da doença. *M. tuberculosis* pode entrar em um estado de dormência, no qual sobrevive sem se dividir. Esta propriedade tem um importante significado clínico, já que a tuberculose frequentemente representa a reativação de uma infecção antiga, subclínica, ocorrida vários anos antes. A dormência torna possível que as bactérias permaneçam em pequenos grupos populacionais, dificultando, de maneira geral, a erradicação da doença.

A hanseníase é a segunda doença micobacteriana em importância médica. É causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que não pode ser cultivada em laboratório, considerada um patógeno intracelular obrigatório. Como consequência, é virtualmente impossível determinar a época da exposição e o início da infecção e da doença e a cadeia de infecção é pouco conhecida. Afeta a pele e as terminações nervosas periféricas, as mucosas do trato respiratório superior e os olhos. Causa uma doença debilitante e estigmatizante, que acompanha a humanidade desde os tempos imemoriais. A meta da OMS é eliminar a doença como um problema de saúde pública, o que significa atingir uma prevalência de menos que 1 caso por 10.000 habitantes.

Tabela 10.1 Complexos formados por espécies filogeneticamente relacionadas.

Complexo	Espécies	Características fenotípicas
MAC	<i>M. avium</i>	CLA
	<i>M. intracellulare</i>	
	<i>M. colombiense</i>	
	<i>M. chimaera</i>	
	<i>M. marseillense</i>	

	<p><i>M. vulneris</i></p> <p><i>M. arosiense</i></p> <p><i>M. kubicae</i></p> <p><i>M. palustre</i></p>	
<i>M. terrae</i>	<p><i>M. terrae</i></p> <p><i>M. kumamotonense</i></p> <p><i>M. senuense</i></p> <p><i>M. hiberniae</i></p> <p><i>M. nonchromogenicum</i></p> <p><i>M. arupense</i></p>	CLA
<i>M. fortuitum</i>	<p><i>M. fortuitum</i></p> <p><i>M. peregrinum</i></p> <p><i>M. setense</i></p> <p><i>M. alvei</i></p> <p><i>M. septicum</i></p> <p><i>M. porcinum</i></p> <p><i>M. farcinogenes</i></p> <p><i>M. conceptionense</i></p> <p><i>M. senegalense</i></p>	CRA

<i>M. chelonae-M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i>	CRA
	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	
	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	
	<i>M. immunogenum</i>	
	<i>M. salmoniphilum</i>	

MAC: Complexo *M. avium*; M.: *Mycobacterium*.

Mycobacterium ulcerans é a terceira espécie de micobactéria de maior importância médica. Causa a úlcera de Buruli, doença desfigurante caracterizada por extensa necrose de pele e tecido subcutâneo, além de acometimento ósseo ocasional. Ocorre principalmente em regiões tropicais, em especial na África Subsaariana.

Micobacterioses são todas as doenças causadas por outras espécies de micobactérias que não as descritas nos parágrafos anteriores. Não há evidências conclusivas de transmissão entre pessoas e por isso admite-se que estas infecções sejam adquiridas de fontes ambientais. Com o início da pandemia da AIDS, houve um aumento considerável na incidência das micobacterioses, especialmente as causadas por micobactérias de crescimento lento. Micobacterioses disseminadas estão entre as principais causas de morte em pacientes com imunossupressão grave. Com a implementação dos coquetéis para controle do HIV, a incidência de infecções por micobactérias diminuiu, pelo menos nesta população. Entretanto, publicações recentes sugerem que, na era pós-coquetéis, falhas no controle do HIV serão responsáveis pelo reaparecimento de infecções por micobactérias na mesma população. Além disso, o aumento dos transplantes de órgãos e a maior sobrevivência de pacientes com câncer produz uma população de pessoas com diferentes graus de imunossupressão que são propensas a adquirir infecções por micobactérias.

As micobactérias de crescimento rápido eram consideradas pouco importantes clinicamente, mas infecções por estas micobactérias têm sido

relatadas com frequência crescente em todo o mundo. Infecções pulmonares ocorrem frequentemente em pessoas com lesões anatômicas pulmonares e, em especial, em portadores de fibrose cística. Infecções de pele e tecido subcutâneo afetam principalmente pacientes submetidos a procedimentos invasivos médicos e cosméticos. Estas bactérias são amplamente distribuídas no meio ambiente, principalmente em água tratada e não tratada e podem contaminar soluções e equipamentos médicos. Vários surtos de infecções por micobactérias após cirurgias oftalmológicas, plásticas, cardíacas, artroscópicas e laparoscópicas e procedimentos de estética foram descritos nos últimos anos.

■ Diagnóstico

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) do Brasil preconiza assegurar a realização de baciloscopias de escarro para todos os sintomáticos respiratórios e pacientes com imagem radiológica anormal nas unidades básicas de saúde com PNCT. A bacilosopia é realizada em esfregaços de escarro ou outro material clínico que é corado com fucsina ácida aquecida, pelo método de Ziehl-Neelsen (Figura 10.1). Alternativamente os bacilos podem ser detectados por fluorescência usando o fluorocromo auramina, que se liga aos ácidos micólicos. Em ambos os casos as micobactérias resistem à descoloração com uma solução de álcool-ácido, permanecendo coradas enquanto as outras estruturas perdem os corantes. Esta propriedade justifica a denominação de bacilos álcool-acidorresistentes, ou BAAR. A bacilosopia é um teste simples, rápido, mas de sensibilidade limitada, pois requer a presença de 5.000 a 10.000 bacilos por mL para obtenção de um resultado positivo.

O PNCT prevê a realização de cultura de escarro com teste de sensibilidade aos fármacos para casos de retratamento, pacientes infectados pelo HIV, sintomáticos respiratórios e negativos à bacilosopia e pacientes suspeitos de tuberculose e negativos à bacilosopia. A cultura que utiliza meios de cultivo específicos para micobactérias, como Löwenstein-Jensen, Ogawa-Kudoh, Stonebrink e Middlebrook 7 H10 (Becton, Dickinson and Co, Sparks, MD, EUA) é mais sensível que a bacilosopia, detectando até 100 bacilos por mL de

amostra. Mas é um teste demorado, já que a bactéria requer 4 a 6 semanas de incubação para produzir colônias visíveis em meio sólido. Métodos automatizados de cultivo que utilizam meio líquido, como MGIT™ 960 mycobacteria detection system (Becton Dickinson Instrument Systems, Sparks, MD, EUA), BacT/Alert™ 3D system (BioMerieux, Durham, NC, EUA) e VersaTREK® Mycobacteria detection and susceptibility testing (TREK Diagnostic Systems, West Laki, OH, EUA) permitem a detecção de crescimento bacteriano em tempo reduzido para 10 a 14 dias e a detecção de resistência a substâncias antituberculosas.

Testes moleculares comerciais para o diagnóstico da tuberculose e detecção de resistência já foram desenvolvidos e atualmente incluem BD ProbeTec™ ET (energy transfer) System (BDProbeTec; Becton Dickinson Bioscience, Sparks, MD, EUA), GenoType® Mycobacteria Direct e GenoType® MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha). Um teste imunocromatográfico, da Bioeasy Diagnóstica Ltda., usa o anticorpo monoclonal anti-MPT64 e torna possível o diagnóstico rápido da tuberculose a partir de cultivos. Em dezembro de 2010, a OMS recomendou o uso do teste GenXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) em países com tuberculose endêmica. O teste tem como base a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e torna possível o diagnóstico de tuberculose e a detecção de resistência à rifampicina simultaneamente, a partir de amostras clínicas, em algumas horas.

O diagnóstico da hanseníase se baseia em dados clínicos, visto que a bactéria não pode ser cultivada em laboratório. Deve ser feita uma anamnese cuidadosa, em busca de possíveis vínculos epidemiológicos, avaliação dermatológica em busca de lesões com alteração da sensibilidade térmica, tátil e dolorosa e avaliação neurológica para detecção de neurite, que pode ser silenciosa ou acompanhada de dor intensa, hipersensibilidade, edema, perda de sensibilidade e paralisia dos músculos. A pesquisa de *M. leprae* pode ser feita por baciloscopia com esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta, tais como lóbulos auriculares e/ou cotovelos. Esta pesquisa é um apoio para o diagnóstico, que é principalmente clínico.

Quando existem sinais e sintomas característicos, o diagnóstico da úlcera de Buruli pode ser confirmado por baciloscopia e cultura e esta última pode demorar mais de 8 semanas. Ambas as técnicas são realizadas com material coletado por biópsia e têm baixa sensibilidade (60%). A análise histopatológica tem alta sensibilidade (90%) e também é útil para o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico das outras micobacterioses deve basear-se em critérios clínicos e laboratoriais, que incluem a realização de baciloscopia, cultura e identificação da espécie de micobactéria presente na amostra. Deve-se levar em conta os seguintes aspectos:

- Fazer uma solicitação específica de pesquisa de micobactérias, já que estas bactérias não são detectadas ao exame microscópico direto pela coloração de Gram
- Solicitar ao laboratório a realização de cultura e identificação da espécie de micobactéria, porque a conduta terapêutica pode variar dependendo da espécie isolada
- Micobactérias necessitam de maior tempo de incubação em cultura (7 dias para as espécies de crescimento rápido e várias semanas para as de crescimento lento)
- De acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Pneumologia, amostras de locais não estéreis como escarro e material de lesões cutâneas ulceradas devem ser analisadas mais de uma vez, com materiais coletados em datas distintas. A detecção de micobactérias em materiais de locais estéreis não necessita de confirmação.

Devido à ampla disseminação de micobactérias no ambiente, é importante sempre usar critérios rígidos para determinar o significado clínico de uma micobactéria isolada de espécime clínico e excluir a possibilidade de contaminação da amostra.

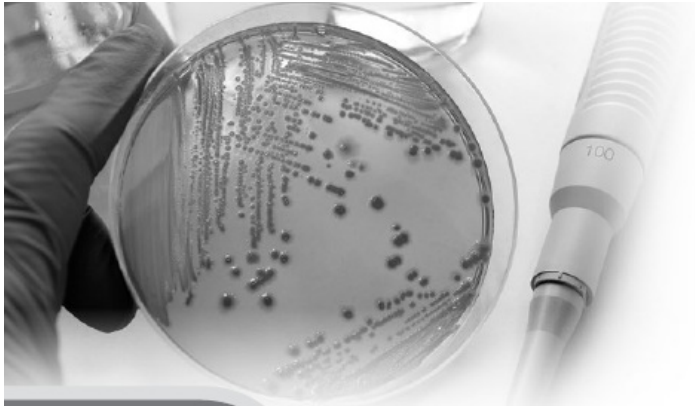
A identificação de micobactérias é importante para orientar a conduta terapêutica e deve ser feita a partir de bactérias isoladas em cultivos. Após uma avaliação inicial de características fenotípicas, como tempo de crescimento

(rápido ou lento) e produção de pigmentos (foto-, escoto-, ou acromogênica), a micobactéria é submetida a vários testes bioquímicos, entre eles hidrólise do Tween 80, redução do telurito de potássio, redução do nitrato, de produção de β -galactosidase, pirazinamidase, niacina, urease e arilsulfatase e de inibição de crescimento por ácido pícrico, NaCl 5%, ácido p-nitrobenzoico (PNB) e hidrazida do ácido tiofeno 2-carboxílico (TCH). Estes testes foram desenvolvidos há mais de 50 anos e tornam possível a identificação de um número limitado de espécies, as que eram conhecidas na época, além de serem trabalhosos e demorados. A análise de ácidos micólicos por cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) foi proposta como padrão-ouro de identificação de micobactérias na década de 1990. É um método trabalhoso, caro, necessita de grande quantidade de massa bacteriana e pessoal altamente treinado.

Atualmente a identificação de micobactérias é obtida na maioria dos laboratórios usando métodos moleculares que podem ser comerciais ou *in house*. Os métodos comerciais atualmente em uso incluem testes de hibridação reversa, como Inno LiPA[®] Mycobacteria v2 (Innogenetics, Ghent, Bélgica), GenoType[®] Mycobacterium (Hain) e Speed-Oligo[®] Mycobacteria (Viracell S. L., Granada, Espanha). Entre os métodos *in house* a preferência atual é pelo sequenciamento de genes conservados em micobactérias, como 16S rDNA, *hsp65*, *rpoB* e o fragmento ITS e pelo método denominado PRA (*PCR-restriction enzyme analysis*) que se baseia na amplificação de um alvo genético, o gene *hsp65*, e posterior digestão do produto amplificado com duas enzimas de restrição, BstEII e HaeIII. A identificação é obtida pela comparação do perfil de bandas obtido com cada enzima com perfis existentes no seguinte *site*: <http://app.chuv.ch/prasite/index.html>. Outros métodos têm sido propostos, já que nenhum dos mencionados anteriormente possibilita a identificação de todas as espécies conhecidas de micobactérias. Entre eles destacam-se testes com base em MALDI-TOFF e pirosequenciamento, que estão sendo avaliados em diversos laboratórios no mundo.

■ Bibliografia

- Goodfellow M, Jones AL. Order Corynebacteriales ord. nov. Bergey's manual of systematic bacteriology. New York: Springer Verlag; 2012. p. 235-43.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 15;175(4):367-416.
- Leão SC, Martin A, Mejia GI, Palomino JC, Robledo J, Telles MAS et al. Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria. Brugges: Vanden BROELLE; 2004.
- Tortoli E. Phylogeny of the genus *Mycobacterium*: many doubts, few certainties. *Infect Genet Evol*. 2012 Jun;12(4):827-31.
- Van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Apr;18(4):653-5.
- World Health Organization. Buruli ulcer. 2014 [acesso em junho 2013]. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/en
- World Health Organization. Leprosy. 2014 [acesso em janeiro 2014]. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en
- World Health Organization. Tuberculosis. 2014 [acesso em março de 2014]. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en



SEÇÃO 2.3

Infecções Causadas por Fungos

11

Aspectos Gerais

Flavio de Queiroz Telles Filho ■ Arnaldo Lopes Colombo

■ Introdução

Fungos ou cogumelos constituem um Reino à parte na natureza, o Eumycota (Reino Fungi) e relacionam-se a cultura, tradição e religiosidade humana desde tempos imemoriais. Ao produzirem substâncias que alteram a percepção sensorial, diversos cogumelos alucinógenos foram utilizados em importantes solenidades religiosas, políticas e militares por várias culturas e civilizações no passado da humanidade. Existem evidências de que, desde os tempos primitivos, o uso de cogumelos alucinógenos é bastante disseminado, tanto em cerimônias religiosas como fonte inspiradora na tomada de decisões administrativas por civilizações antigas. Cogumelos alucinógenos eram utilizados pela cultura Maia, civilização da era pré-colombiana, que dominou a península de Yucatán, no México, como uma ponte direta entre governantes e sacerdotes: o cosmo. Sob efeito do *Psilocybe*, os sacerdotes ditavam muitas das decisões que influenciavam diretamente a vida da população, como plantio das culturas, coletas, batalhas e sacrifícios humanos. Atualmente os fungos têm grande importância na economia humana, sendo estudados pela indústria alimentícia como agentes fermentadores; em agricultura como importantes fitopatógenos;

em medicina veterinária; pela indústria farmacêutica como produtores de antibióticos e em medicina humana como agentes de doenças.

Estima-se que existam entre 1 e 5 milhões de espécies de fungos no planeta Terra, das quais apenas 150.000 (5%) foram descritas. Entre as espécies conhecidas, 400 a 600 podem adaptar-se ao parasitismo humano causando micoses, termo utilizado pela primeira vez por Virchow, em 1856.

De modo geral, o organismo dos mamíferos é naturalmente resistente à infecção e ao parasitismo pela maioria das espécies fúngicas, sendo que a maioria das espécies fúngicas não apresenta mecanismos de adaptação aos organismos dos mamíferos. A temperatura interna, próxima a 37°C, é um eficiente mecanismo de defesa que nos protege da infecção por fungos não termotolerantes. Entretanto, grupos de agentes como, por exemplo, dermatófitos e fungos dimórficos evoluíram adaptativamente e desenvolveram fatores de virulência, tornando possível sua sobrevivência no ambiente hostil do organismo hospedeiro.

Mas foi nas últimas décadas que um grupo de fungos considerados de baixa patogenicidade destacou-se por causar micoses graves com elevada morbidade e mortalidade: as micoses oportunistas ou invasivas. Seus agentes, em geral, são fungos onipresentes na natureza, como espécies dos gêneros *Aspergillus* e *Fusarium* e da ordem Mucorales, entre outros, assim como leveduras do gênero *Candida*, que é parte de nossa microbiota endógena e exógena (Figura 11.1). Micoses desenvolvidas por esses agentes são frequentemente denominadas “doenças fúngicas invasivas”, que ocorrem, em geral, em hospedeiros com fatores de risco predisponentes, tanto de causa natural como de origem iatrogênica. Nos próximos capítulos serão abordadas as principais micoses humanas de interesse à infectologia em geral. Para os leitores que desejam maior aprofundamento em outras doenças micóticas, recomenda-se a leitura de livros e textos citados na bibliografia, ao final deste capítulo.

Atualmente, várias classificações são utilizadas para o estudo das doenças causadas por fungos. Dividir as micoses em “superficiais” e “profundas” é uma maneira simples, mas pouco específica de classificar as micoses. Pode-se

também separar as doenças segundo o tipo de agente etiológico, como “micoses por fungos filamentosos”, “micoses por leveduras” e por “fungos dimórficos”. Utilizaremos a classificação de micoses mais utilizada entre os infectologistas que considera a topografia da infecção e sua patogênese. Como toda classificação biológica, é sujeita a exceções, mas, de um modo geral, tem se mostrado útil na prática clínica.

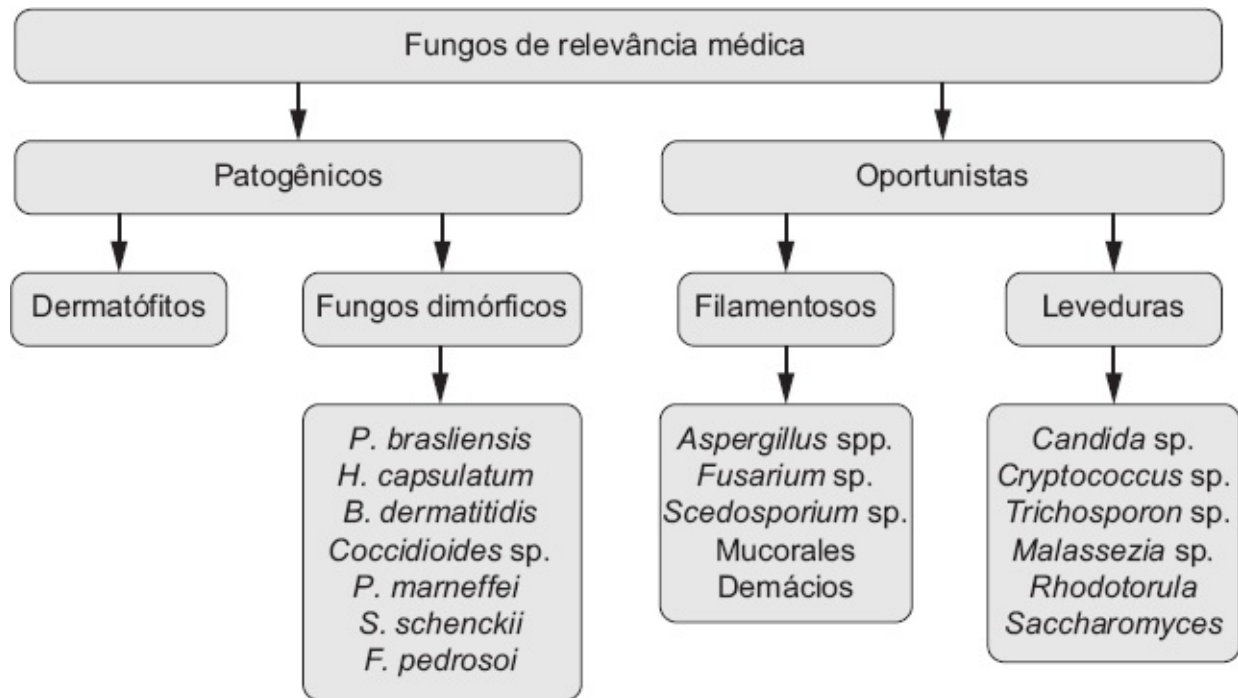


Figura 11.1 Principais fungos de relevância médica.

■ Micoses superficiais

Constituem um grupo de doenças de interesse dermatológico em que a localização do agente etiológico e suas manifestações clínicas restringem-se às camadas superficiais da epiderme, pelos e córnea. Nas micoses superficiais em geral não há resposta imune do hospedeiro devido à distância do fungo aos tecidos vitalizados. O agente infeccioso vive à custa de produtos de excreção do epitélio parasitado. Pela escassez de reação inflamatória, as manifestações clínicas são essencialmente de natureza cosmética e oligossintomáticas. A principal micose superficial, a pitiríase versicolor causada por leveduras

lipofílicas do gênero *Malassezia*, é muito frequente e prevalente em todo o mundo (Figura 11.2 A). Com menor frequência, agentes de micoses superficiais como *Malassezia* spp. e *Trichosporum* spp., respectivamente causadores de pitíriase versicolor e *pedra* branca, podem causar doenças sistêmicas invasivas em pacientes imunodeprimidos. O *Fusarium* spp., agente comum de ceratite, também pode invadir estruturas profundas como, por exemplo, a do globo ocular, causando pan-oftalmite.

■ Micoses cutâneas

Incluem uma variedade de infecções, também de interesse dermatológico, limitadas à pele e aos anexos epidérmicos. A maioria das micoses cutâneas é causada por um grupo de fungos que se nutre da queratina, proteína sulfurada impermeabilizante presente no estrato córneo da epiderme, pelos e unhas. Este grupo de fungos queratinofílicos é denominado dermatófitos, fungos filamentosos hialinos primariamente patogênicos. Os dermatófitos são classificados em três gêneros: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, causadores das tinhas ou dermatofitoses, micoses também muito comuns em todo o planeta. Além dos dermatófitos, leveduras do gênero *Candida* também causam infecções cutâneas como intertrigo e onicomicose. Mais raramente, outros fungos filamentosos tais como *Aspergillus* spp., *Syrialidium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Fusarium* spp. e outros, também causam micoses cutâneas. Ao contrário das micoses superficiais, nas micoses cutâneas há reações inflamatórias resultantes das interações de produtos metabólicos liberados pelos agentes nos tecidos parasitados com o sistema imune. Assim podemos ter reações inflamatórias com eritema, prurido, descamação etc. (Figura 11.2 B e C).

Agentes de micoses cutâneas também podem ser agentes invasores de infecções graves em pacientes imunocomprometidos ou portadores de imunodeficiências. Exemplos clínicos dessas manifestações são formas de candidíase e tricofitose granulomatosas e a onicomicose por *Fusarium* spp. como porta de entrada para fusariose disseminada (Figura 11.3).

■ Micoses de implantação

Micoses de implantação, também conhecidas como subcutâneas, compreendem um grupo heterogêneo de doenças fúngicas, caracterizadas por lesões iniciadas no local de um trauma prévio. Nas micoses de implantação, o modo de infecção é por meio de trauma transcutâneo, em que os propágulos dos agentes etiológicos são transportados do meio ambiente para o tegumento do hospedeiro por meio de variados tipos de ferimentos. O termo “micoses subcutâneas” tende a ser substituído por “micoses de implantação”, pois algumas dessas enfermidades, tais como esporotricose, eumicetomas e feohifomicose subcutânea, podem envolver outras estruturas além da pele e tecido celular subcutâneo, como vasos linfáticos, músculos, fáscia, cartilagem, articulações e ossos. Embora com pouco poder de disseminação e raramente tornando-se invasivas, as micoses de implantação são um problema frequente de saúde pública nas áreas tropicais e subtropicais do planeta, especialmente na América Latina. Por não serem doenças de notificação compulsória, sua real prevalência e incidência permanecem obscuras. Seu diagnóstico precoce e terapêutica apropriada são muito importantes, pois sua cronicidade leva a um aumento de morbidade, podendo ser refratárias aos tratamentos antifúngicos habituais.

As micoses de implantação ocorrem em geral em indivíduos aparentemente hígidos, embora sejam menos frequentes em imunodeprimidos. Os agentes etiológicos geralmente são fungos sapróbios e vivem no solo, vegetação e matéria orgânica em decomposição. O grupo de maior risco para as micoses de implantação são os habitantes de zonas rurais envolvidos em diversas atividades relacionadas ao manejo do solo ou de seus subprodutos. Entretanto, há exceções, como por exemplo a esporotricose transmitida por felinos.

Após a implantação traumática, a infecção evolui lentamente e progride à medida que o agente etiológico sobrevive e se adapta às condições adversas do tecido hospedeiro. As micoses de implantação apresentam evolução crônica e insidiosa, caracterizando-se por lesões cutâneas com intenso polimorfismo clínico, com lesões nodulares, verruciformes, ulceradas, vegetantes, em placa, fistulizadas, formando abscessos etc.

As principais micoses de implantação são a esporotricose, a cromoblastomicose, os micetomas, a lacaziose (lobomicose) e a entomoftoramicose (conidiobolomicose e basidiobolomicose) (Figura 11.4).

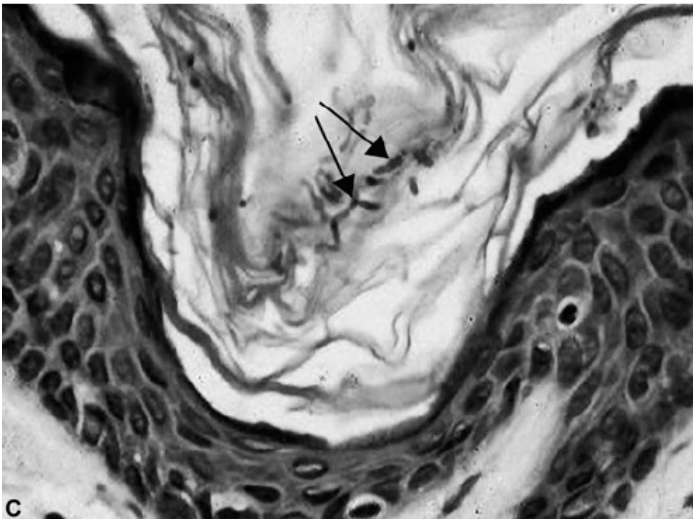


Figura 11.2 Micoses de interesse dermatológico. Nas micoses superficiais as manifestações clínicas são predominantemente estéticas, com ausência de reação imune e pouca sintomatologia clínica. **A.** Pitiríase versicolor. Nas micoses cutâneas, há parasitismo da camada queratinizada da epiderme com reação imune e sintomatologia clínica. **B.** *Tinha corporis*. **C.** As setas indicam hifas de dermatófitos no interior da camada córnea em lesão de paciente com dermatofitose. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

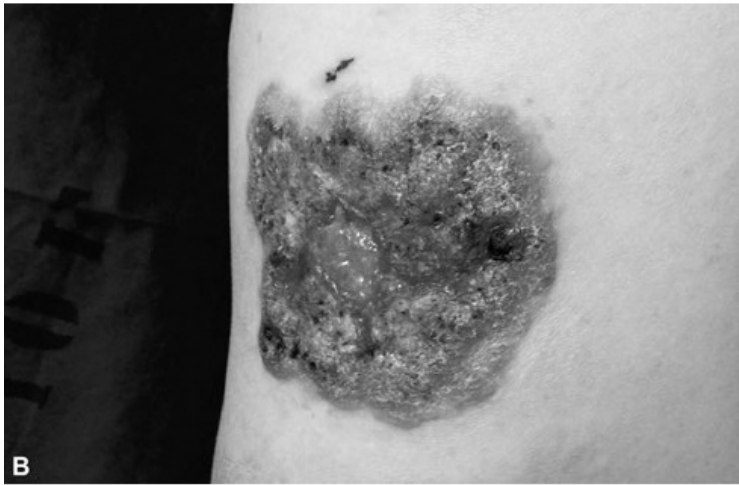


Figura 11.3 Micoses cutâneas podem apresentar diversas manifestações clínicas em pacientes imunodeprimidos. **A.** A candidíase mucocutânea crônica pode fazer parte de várias síndromes de imunodeficiência, e ocorrer por imunodeficiência específica a antígenos de *Candida* spp. A tricofitose granulomatosa crônica pode ocorrer como deficiência específica, de causas genéticas, a espécies de dermatófitos. **B.** Lesão vegetante por *T. mentagrophytes* em paciente com tricofitose granulomatosa crônica. **C.** Em pacientes com neoplasias hematológicas em fase de neutropenia ou com doença do enxerto contra o hospedeiro, a onicomicose e a celulite por *Fusarium* spp. podem ser a porta de entrada para fusariose disseminada. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

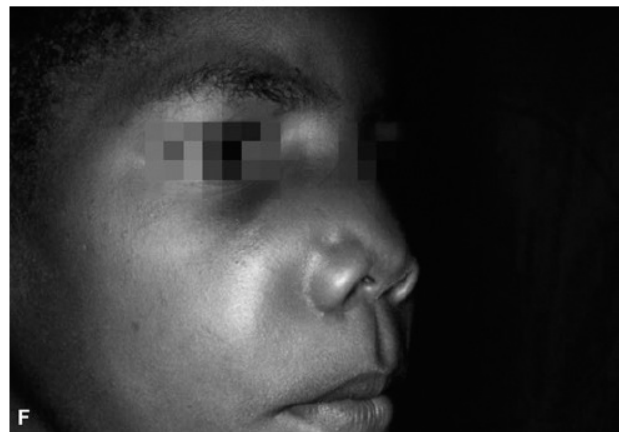
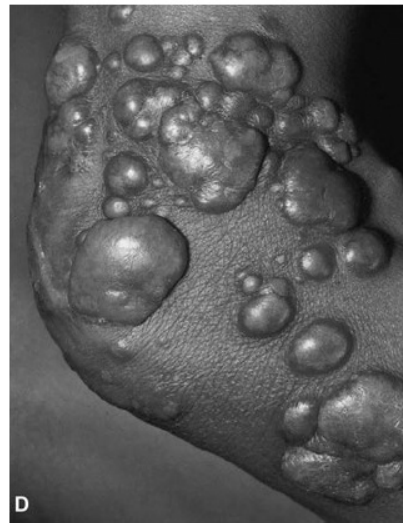


Figura 11.4 As micoses de implantação são caracterizadas pelo surgimento de lesões clinicamente polimórficas, no local de inoculação dos agentes etiológicos por meio de um trauma transcutâneo. **A.** Esporotricose linfocutânea. **B.** Cromoblastomicose. **C.** Micetoma. **D.** Lacaziose (lobomicose), cortesia do Prof^o Sinesio Talhares. **E.** Feo-hifomicose, cortesia do Dr. Daniel Wagner Santos. **F.** Entomoftoramicose (zigomicose de implantação), cortesia da Prof^a Angela Restrepo. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

■ Micoses sistêmicas endêmicas

As micoses sistêmicas constituem um grupo distinto de infecções causadas por diferentes agentes etiológicos, que têm em comum o modo de infecção pela via inalatória. Na maioria das vezes, essas infecções são causadas por fungos termodimórficos, que em condições ambientais favoráveis produzem propágulos reprodutivos (esporos, conídios, fragmentos de micélio etc.). Essas estruturas microscópicas, quando inaladas, podem atingir o alvéolo pulmonar, iniciando a infecção primária nas micoses sistêmicas. Na maioria das vezes, a primoinfecção é subclínica ou oligossintomática, que resulta em quadro clínico respiratório inespecífico. Entretanto, em alguns indivíduos a infecção pode ser progressiva e, a partir do foco primário respiratório (complexo primário pulmonar), pode ocorrer disseminação por via linfática, hematogênica ou por continuidade, podendo acometer qualquer local orgânico. A evolução pode ser aguda ou crônica e com a progressão chegar até o óbito na ausência de tratamento adequado. As principais micoses sistêmicas prevalentes na América Latina são histoplasmose, paracoccidiodomicose, coccidiodomicose, todas causadas por fungos termodimórficos. A criptococose, embora também seja uma micose sistêmica, não é endêmica, sendo causada por leveduras encapsuladas; *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*. A criptococose *neoformans* tem distribuição cosmopolita e acomete preferencialmente pacientes imunodeprimidos, enquanto a criptococose *gattii* é uma doença em expansão geográfica. A criptococose *gattii* atualmente pode ser considerada uma micose cosmopolita, pois sua distribuição ampliou-se de zonas tropicais e subtropicais, acometendo principalmente hospedeiros imunocompetentes.

Das micoses sistêmicas de caráter endêmico duas não ocorrem no Brasil e são consideradas doença de viajantes ou micoses de importação: a blastomicose (blastomicose norte-americana) e a peniciliose que ocorrem endemicamente na América do Norte e Sudeste Asiático, respectivamente (Tabela 11.1).

Em pacientes imunodeprimidos, as micoses sistêmicas endêmicas apresentam um comportamento francamente oportunista e de maior gravidade e mortalidade, devido a maior disseminação e grande carga parasitária. O

surgimento da AIDS na década de 1980 teve grande impacto na emergência de infecções oportunistas, entre elas as micoses sistêmicas. Atualmente, novos cenários epidemiológicos, tais como transplantes de órgãos sólidos e terapias com anti-TNF- α , destacam-se como fatores de risco relevantes para micoses sistêmicas. Em geral, os pacientes imunodeprimidos, com micoses sistêmicas endêmicas apresentam pouca resposta inflamatória e reações sorológicas falso-negativas pelo baixo título de anticorpos. Seu tratamento requer antifúngicos de ação fungicida, por períodos mais prolongados e, como seria esperado, a mortalidade é mais elevada.

Tabela 11.1 Distribuição geográfica das micoses sistêmicas endêmicas.

Doença	Agentes	Distribuição geográfica
Paracoccidioidomicose	<i>P. brasiliensis</i> / <i>P. lutzii</i>	América Latina
Histoplasmose <i>capsulata</i>	<i>H. capsulatum</i>	Américas, Ásia
Histoplasmose africana	<i>H. duboisii</i>	África
Coccidioidomicose	<i>C. immitis</i>	América do Norte
	<i>C. posadasii</i>	América Latina
Blastomicose	<i>B. dermatitidis</i>	América do Norte
Peniciliose	<i>P. marneffey</i>	Ásia
Criptococose ¹	<i>C. neoformans</i>	Cosmopolita
	<i>C. gattii</i>	Em expansão/cosmopolita

¹A criptococose não é considerada como micose endêmica.

■ Micoses sistêmicas oportunistas

As doenças fúngicas oportunistas emergiram durante as últimas décadas,

principalmente entre pacientes imunocomprometidos, portadores de doenças degenerativas ou neoplásicas, assim como pacientes críticos que são submetidos a procedimentos médicos invasivos, antibioticoterapia, cirurgias de grande porte, diálise e transplante de órgãos.

Tais micoses apresentam distribuição geográfica universal, grande diversidade de portas de entrada e alta mortalidade. As micoses oportunistas são causadas por fungos onipresentes no ambiente, como fungos filamentosos (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., Mucorales etc.), ou leveduras integrantes de nossa microbiota fúngica endógena ou exógena, a exemplo de *Candida* spp. Ainda neste grupo de doenças encontra-se a criptococose por *C. neoformans*, levedura encapsulada que causa infecção predominantemente em pacientes portadores de doenças associadas à imunodepressão celular.

Em relação às micoses causadas por fungos filamentosos, uma denominação bastante utilizada entre os micologistas é aquela baseada na caracterização morfológica das estruturas fúngicas em vida parasitária, conforme observação em cortes histopatológicos ou em exame micológico direto do espécime clínico. Neste contexto, as hialo-hifomicoses representam micoses causadas por agentes que apresentam hifas hialinas, septadas, bifurcando-se em ângulo agudo. Existem dezenas de gêneros com estas características, incluindo *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Acremonium* sp., *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. etc. De maneira geral, as hialo-hifomicoses mais comuns são predominantemente denominadas com base no gênero do fungo causador, a exemplo de aspergilose e fusariose.

Feo-hifomicose é um termo amplo que designa as infecções causadas por fungos demácios ou feoides. Estes agentes apresentam pigmentação escura por possuírem melanina como componente da parede celular. Em parasitismo, apresentam-se como estruturas pigmentadas, que incluem hifas septadas, catenulares, células leveduriformes, elementos vesiculares etc.

Finalizando, encontramos os agentes de zigomicose ou mucormicose, cuja principal característica em parasitismo são hifas largas e de paredes delgadas, escassamente septadas, hialinas, de aspecto tortuoso, bifurcando-se em ângulo

reto.

■ Impacto das micoses humanas na saúde

A maioria das agências governamentais de saúde não considera as doenças fúngicas como de notificação compulsória. Com exceção dos Centers of Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA, nenhuma agência realiza estudos epidemiológicos sistematicamente para avaliar o impacto das micoses humanas em termos de morbidade e mortalidade. Consequentemente, dados de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade são imprecisos, pois são embasados em casuísticas publicadas ou por registro de casos internados em hospitais. Apesar destas dificuldades, um grupo de pesquisadores coordenado pelo Prof. David Denning, da Universidade de Manchester, tem feito esforços para avaliar dados sobre incidência mundial de infecções fúngicas por diferentes patógenos. Neste contexto, tais pesquisadores têm extrapolado para a população mundial dados de incidência de infecções fúngicas tendo como base as taxas de incidência encontradas em grupos específicos de risco para estas infecções. A Tabela 11.2 resume a incidência mundial das principais micoses invasivas, tendo por base as taxas de ataque destas micoses documentadas em populações de risco avaliadas em estudos multicêntricos realizados em diferentes países. Naturalmente, é esperado que tais taxas apresentem algum erro, mas elas representam informações baseadas na melhor simulação disponível no momento.

Tabela 11.2 Impacto global de micoses oportunistas.

Doença (agentes mais frequentes)	Distribuição	Estimativa de casos graves por ano	Taxa de mortalidade na população infectada (%)
Aspergilose (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Mundial	> 200.000	30 a 95
Candidíase (<i>Candida albicans</i>)	Mundial	> 400.000	46 a 75

Criptococose (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Mundial	> 1.000.000	20 a 70
Mucormicose (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Mundial	> 10.000	30 a 90
Pneumocistose (<i>Pneumocystis jiroveci</i>)	Mundial	> 400.000	20 a 80

■ Bibliografia

- Bonifaz A. Micologia médica básica. 3. ed. México: McGraw-Hill; 2012.
- Global action fund for fungal infections. [acesso em 11/07/16]. Disponível em: www.gaffi.org.
- Dhrowhet E. Historical introduction. Evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hipocrates to the twenty-first century. In: Ajello L, Hat HJ, Collier L, Balows A, Sussman M. Medical mycology. Vol 4: Microbiology and microbial infections. 9ed. London: Arnold; 1998. p. 3-42.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Malvern: Lea & Febiger; 1992.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC et al. Tratado de micologia médica Lacaz. 9. ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
- Leading International Fungal Education – Life. [acesso em 11/07/16]. Disponível em: www.life-worldwide.org.
- Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM III. Fundamental mycology. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
- Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM III. Introduction to fundamental mycology in fundamental mycology. Willey-BlackWell, United States; 2012. p. 3-30
- Rippon JW. Medical mycology. The Pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
- Sidrim JJC, Gadelha MF. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Sutton DA. Basic Mycology in Hospenthal D, Rinaldi MG (ed). Diagnosis and

treatment of fungal infections. 2nd ed., Springer International Publishing, Switzerland; 2015. p. 11-23

12

Criptococose

Maria Luiza Moretti

■ Introdução

Criptococose é micose sistêmica de porta de entrada inalatória causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, um basidiomiceto encapsulado, que compreende mais de 70 espécies. No entanto, somente *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são responsáveis por doença em seres humanos. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico, a criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular e causada, predominantemente, por *C. neoformans*, e a criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *C. gattii*. Ambas causam, prioritariamente, a doença pulmonar e a meningoencefalite, sendo esta última de evolução grave e fatal, acompanhada ou não de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para outros órgãos, tais como a pele, ossos, rins, suprarrenal, entre outros. É doença definidora de AIDS em pacientes infectados pelo HIV. O maior número de casos encontra-se na África onde a mortalidade chega perto de 50 a 70% dos casos. Nos países desenvolvidos, a mortalidade é próxima de 12%, sendo menor que nos países em desenvolvimento. O número de casos de criptococose tem diminuído após a introdução da terapêutica antirretroviral nos países desenvolvidos. No Brasil, ainda é uma doença oportunista frequente nos pacientes com AIDS e outras doenças imunodepressoras, cuja mortalidade varia de 25 a 50% dos casos, dependendo do hospedeiro e da espécie de

Cryptococcus.

As leveduras do gênero *Cryptococcus* apresentam-se globosas ou ovaladas, medindo cerca de 3 a 8 µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo, de colo estreito, e envolvidas por cápsula mucopolissacáride. As colônias cultivadas em ágar sabouraud glicose 2% e ágar extrato de malte e levedura, após 3 dias à temperatura de 25 a 37°C, apresentam-se de cor branca a creme, brilhante, de textura mucoide, margem lisa e inteira. O componente capsular predominante é glicuronoxilomanana, determinante dos sorotipos A, B, C, D e AD. A capacidade de produção de melanina com formação de colônias marrons em meios com extrato de sementes de níger é característica de *C. neoformans* e *C. gattii*, não ocorrendo em outras espécies do gênero *Cryptococcus*, nem outras leveduras de interesse médico, com raras exceções. Os cinco sorotipos de *Cryptococcus* são distribuídos em *C. neoformans* sorotipos A (*C. neoformans* var. *grubii*) e D (*C. neoformans* var. *neoformans*) e o híbrido AD, e *C. gattii* sorotipos B e C. As duas espécies de *Cryptococcus* compreendem quatro genótipos moleculares diferentes para cada espécie: *C. neoformans* VNI a VNIV e *C. gattii* VGI a VGIV. O ciclo de vida de *Cryptococcus* spp. é composto por dois estágios, sexual e assexual. *C. neoformans* (variedades *grubii* e *neoformans*) e *C. gattii* são ditas variedades anamórficas (assexuadas). Como variedades teleomórficas (sexuadas), esses dois correspondem a *Filobasidiella neoformans* e *F. bacillispora*, respectivamente.

■ Epidemiologia

Cryptococcus é cosmopolita, ocorre em diversos substratos orgânicos, frequentemente associa-se a *habitat* de aves, excretas secas, ricas em fontes de nitrogênio, tais como ureia e creatinina. Condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos, notadamente em centros urbanos e relacionados a pombos. O *habitat* de diferentes espécies de aves foi encontrado positivo, sobretudo aves gregárias em cativeiro. Foram identificadas fontes ambientais de *C. neoformans* em árvores em diferentes partes do Brasil: Rio de Janeiro (RJ), Teresina (PI), Boa Vista e Ilha de Maracá (RR), no interior do

Amazonas e na cidade de São Paulo.

C. gattii tem sido isolado do ambiente principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado e frio também podem ser incluídas em sua distribuição. Seu *habitat* natural foi descrito inicialmente na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis*. Já foi isolado de eucalipto no Parque Ibirapuera (SP) e em plantação da Embrapa em Teresina (PI). *C. gatti* também causa doença em vários animais, incluindo gatos, cachorros, cavalos, coalas, golfinhos, esquilos, marsupiais, aves, entre outros. Na cidade de Vancouver, no Canadá, e na Costa Noroeste do Pacífico dos EUA foram descritos surtos de infecção em animais marinhos (p. ex., golfinhos e botos). Como *C. gatti* pode sobreviver na água do mar por mais de 1 ano, a via inalatória tem sido sugerida como um dos mecanismos de transmissão da criptococose nestes animais. Nessa mesma região também tem sido descrito um número grande de casos de criptococose *gatti* em humanos cuja principal apresentação clínica foi o acometimento pulmonar. Desde 1999 uma linhagem de *C. gatti* tem infectado humanos e animais no Canadá e na costa noroeste dos EUA. É o maior surto de infecção fúngica em população de humanos saudáveis da história e tem sido responsabilizada por uma linhagem de alta virulência das cepas do genótipo VG II.

A criptococose por *C. gattii* ocorre na América Latina, no Peru, Colômbia, Argentina, Venezuela, Brasil, Austrália, Nova Guiné, países da África Central, Sudeste Asiático, México e algumas regiões dos EUA. No Brasil, estudos clinicoepidemiológicos mostram a importância da criptococose *gattii* de sistema nervoso central em crianças e adultos jovens de ambos os sexos e crianças nas regiões norte e nordeste, com letalidade de 35 a 40%.

A criptococose ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de AIDS no Brasil como um todo e, de 8 a 12% na região Sudeste (Ministério da Saúde 2000). De acordo com dados do Datasus, a criptococose foi a micose sistêmica com o maior número de internações no Brasil de 2000 a 2007. A criptococose *neoformans* associada à AIDS predomina nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil. Observamos que a infecção

por *C. gattii* humana e de animais é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente descrito e tem aspectos clinicoepidemiológicos pouco conhecidos, necessitando de uma abordagem distinta da criptococose oportunista causada por *C. neoformans*. Em áreas de grande pressão endêmica por *C. gattii* observa-se significativa associação deste agente com AIDS. Por outro lado, *C. neoformans* é capaz de causar infecção fatal em indivíduos aparentemente normais. Entre os casos de criptococose humana, *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A) é a espécie mais comumente isolada em amostras clínicas por todo o mundo. Esse sorotipo totaliza mais de 95% dos casos de criptococose. *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D – menos termotolerante) comumente causa doença em alguns países europeus e nos EUA. No Brasil, estudos revelam que o sorotipo A é o mais prevalente, seguido dos sorotipos B, D e AD.

Antes da epidemia do HIV, a infecção criptocócica era uma infecção sistêmica incomum que acometia pacientes com outras causas de imunodepressão, geralmente associada ao uso de corticosteroides ou a outro tratamento imunodepressor, diabetes melito, doença de Hodgkin e lúpus eritematoso sistêmico. Após a epidemia da infecção pelo HIV, o número de casos de criptococose aumentou significativamente, sendo que aproximadamente 80% de casos de criptococose em todo o mundo estão associados à AIDS. Na era pré-terapia antirretroviral de alta potência (TARV), a infecção criptocócica tornou-se a principal infecção oportunística causadora de morte em pacientes infectados pelo HIV e com CD4 < 100 células/mm³. Após a TARV, a incidência da criptococose diminuiu significativamente nos pacientes com AIDS, mas a incidência da infecção criptocócica em pacientes não infectados pelo HIV não mudou durante esse período. Embora o aumento do uso de TARV esteja associado à diminuição da incidência de casos de criptococose em países desenvolvidos, a incidência e a mortalidade por essa doença ainda são extremamente altas em países com epidemia de HIV incontrolada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados de saúde. Infelizmente, os pacientes dos grupos de risco continuam a se ampliar, devido ao desenvolvimento na medicina de transplantes e à criação de novas terapias imunossupressoras. No Brasil, a criptococose é ainda um problema de saúde pública nos pacientes com

AIDS.

■ Patogênese

A infecção natural ocorre por inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas, sendo os primeiros resistentes às condições ambientais e apontados como prováveis propágulos infectantes. O diâmetro dos propágulos fúngicos de 1,2 a 1,8 μm depositam-se nos alvéolos e, na temperatura corporal de 37°C, transformam-se em leveduras capsuladas. O hospedeiro desenvolve um complexo linfonodal pulmonar primário. Na maioria dos casos, a inalação de *Cryptococcus* spp. produz infecção pulmonar assintomática, autolimitada e, dentro deste complexo, as leveduras permanecem latentes, morrem ou, com um posterior evento de imunossupressão, são reativadas e causam doença. Essa infecção primária também pode causar sintomas pulmonares no hospedeiro, em caso de imunossupressão ou de um grande inóculo da levedura. A disseminação pulmonar para outros órgãos pode ocorrer como resultado da infecção primária ou secundária.

No estágio de disseminação da localização pulmonar, o cérebro torna-se o órgão com maior propensão a ser o alvo da doença clínica. Por isso, a maioria dos casos é de doença no pulmão ou no sistema nervoso central (SNC). Esse tropismo pelo SNC é atribuído à concentração ótima de nutrientes assimiláveis pelo fungo (tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos e minerais) existentes no liquor, à falta de atividade do sistema complemento no liquor e à fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral. Após o evento pulmonar inicial a infecção evolui como quadro regressivo, ocorrendo a formação de eventuais focos extrapulmonares, de estrutura tecidual granulomatosa nos hospedeiros normais, que raramente calcificam. Focos residuais, de infecções latentes, podem reativar anos após. Não há estimativas populacionais amplas de prevalência da infecção, mas já existem evidências iniciais, por meio de estudo sorológico de anticorpos, de que a infecção possa ocorrer desde a infância. *Cryptococcus* spp. apresentam-se nos tecidos do hospedeiro como leveduras encapsuladas (forma assexual), fato que o torna

único entre os fungos patogênicos. É observado com ou sem brotamento, mas pode ser visto multibrotante, pobremente encapsulado, sem cápsula ou como pseudo-hifa.

Dentre os principais fatores de virulência do *Cryptococcus* destacam-se a termotolerância, os componentes da parede celular e da cápsula, a capacidade de adesão, os receptores de hormônios e a produção de enzimas. Entre os mecanismos imunossupressores induzidos pela presença da cápsula estão: inibição da fagocitose e da ligação de IgG, bloqueio da fixação de C3 e da via da ativação de complemento pela via clássica, supressão da proliferação da expressão das moléculas de adesão. Tanto a parede celular como a cápsula sintetizada pelos fungos são estruturas que protegem os microrganismos dos ataques do hospedeiro. A produção de melanina, que se deposita na parede do fungo, é proveniente de substratos que contêm dopamina e da ação de enzimas catalisadoras, como a fenoloxidase. O cérebro é rico em substratos para a fenoloxidase (p. ex., dopamina) e poderia ser responsável pela propensão destes organismos em infectar o sistema nervoso. Após ter entrado no organismo do hospedeiro, os fungos encontram uma série de mecanismos, inespecíficos (da imunidade inata) e específicos (da imunidade adquirida) que tentam eliminá-los a qualquer custo, atuando por meio de um padrão de resposta Th1 e com liberação de citocinas por estímulos de macrófagos. Embora muitos autores relatem comprometimento da imunidade celular, em pacientes com criptococose seria importante levar em consideração não apenas o comprometimento sistêmico do indivíduo, mas também a eficácia dessa resposta em diferentes órgãos. Existem evidências em estudos experimentais de que o linfócito T tem eficácia reduzida no tecido cerebral em comparação ao que se observa em outros órgãos (p. ex., pulmão) e há um atraso no desenvolvimento da resposta inflamatória no tecido cerebral, em comparação com outros órgãos.

■ Diagnóstico

A alta mortalidade da doença criptocócica está diretamente relacionada ao retardo do diagnóstico e, conseqüentemente, da demora na instituição da terapia

antifúngica, portanto o diagnóstico laboratorial é fundamental para a pronta terapêutica. O diagnóstico está fundamentado em: cultura e microscopia direta de materiais clínicos, anatomopatologia de tecidos e a detecção do antígeno criptocócico.

A avaliação do líquido cefalorraquidiano ou liquor (LCR) é fundamental para o diagnóstico da doença no SNC. Ao realizar a punção liquórica deve-se sempre medir a pressão de abertura. Pressão de abertura ≥ 25 cmH₂O requer punções repetidas até que a pressão de abertura diminua para valores menores que 20 cmH₂O. Sempre que possível deve-se realizar tomografia computadorizada de crânio antes da primeira punção liquórica para excluir massas intracerebrais que poderiam resultar em herniação. O exame do LCR pode revelar redução dos valores de glicose e aumento de proteínas. A contagem de leucócitos está elevada e varia entre 150 e 500 células com predomínio de linfócitos (80 a 90%). Nos pacientes com AIDS e com resposta inflamatória inadequada, a contagem de leucócitos pode ser próxima do normal, podendo apresentar uma enorme carga fúngica e títulos altos de antígeno criptocócico ($> 1:512$).

Microscopia

A microscopia se apresenta como um excelente recurso no diagnóstico, uma vez que criptococose apresenta abundância de elementos fúngicos em materiais clínicos (p. ex., escarro, lavado bronquioalveolar, tecidos, medula óssea). No LCR, as células fúngicas, quando coradas com tinta da China, são visualizadas à microscopia óptica comum quando há 10^3 ou 10^4 UFC/ml de elementos fúngicos, com sensibilidade em torno de 80%, não sendo preditora de evolução. A centrifugação do LCR por 10 min aumenta a sensibilidade.

A cultura é o exame comprobatório da doença. *Cryptococcus* spp. crescem bem em vários meios de cultivos, que não contenham ciclo-heximida: ágar-sangue, ágar-sabouraud e ágar infusão de cérebro-coração. Pode crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, mas cresce melhor a 30°C; a termotolerância máxima é de 40°C. A cultura de LCR é positiva em 89% dos pacientes sem infecção pelo HIV e em 95 a 100% dos pacientes com AIDS. A hemocultura

pode revelar a presença do fungo no sangue (fungemia) na doença disseminada.

Testes diagnósticos imunológicos

A detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* pela aglutinação do látex pode ser realizada no sangue, urina, lavado bronquioalveolar e no LCR. Na prática, a detecção de antígeno é feita no LCR e no soro. LCR e soro são positivos em mais de 90% nos pacientes com meningite criptocócica; em infecções fora do SNC, estes espécimes fornecem menor positividade do teste. A sensibilidade é de 95% e especificidade, de 98%. Títulos de 1:4 sugerem fortemente a infecção por *Cryptococcus* e títulos ≥ 8 sugerem doença em atividade. A presença de aglutinação de partículas de látex em títulos $> 1:1.024$ indica alta carga fúngica, déficit imunitário e, quando persistente após 2 semanas do tratamento, pode sugerir dificuldade na resposta terapêutica. A maioria dos falso-positivos ocorre em reação cruzada com fator reumatoide, e mais raramente pode ocorrer reação cruzada com *Trichosporon* ou por contaminação.

Testes de ELISA foram desenvolvidos para detecção tanto de antígenos como de anticorpos. O teste de ELISA detecta antígenos em títulos mais baixos e mais precocemente na infecção criptocócica. No entanto, ele é mais demorado e laborioso. Em geral, os anticorpos não estão presentes durante a infecção ativa e podem aparecer durante o tratamento e com a recuperação do paciente.

Mais recentemente foi desenvolvido o ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral (CRAG LFA) para a detecção de antígeno criptocócico. O teste pode ser realizado à beira do leito, não requer eletricidade, equipamentos laboratoriais nem preparo prévio do espécime clínico, podendo ser testado em LCR, soro, plasma e urina. O resultado é obtido em menos de 10 min. Apresenta custo mais barato que a aglutinação em látex, alta sensibilidade e especificidade (98 a 100%), possibilitando o diagnóstico rápido e preciso de meningite criptocócica. Os resultados podem ser expressos qualitativamente ou semiquantitativamente, podendo os títulos estarem diretamente relacionados com a carga fúngica e a mortalidade.

Testes de sensibilidade aos antifúngicos

Cryptococcus sp. são sensíveis a anfotericina B, flucitosina e azólicos, não havendo necessidade de realização rotineira de testes de sensibilidade aos antifúngicos. A ocorrência de casos de criptococose por *C. gattii* na costa oeste dos EUA e no Canadá causa preocupação, pois esta espécie de *Cryptococcus* vem acometendo pessoas saudáveis. Embora a recomendação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas seja para que estes casos sejam tratados de modo semelhante a *C. neoformans*, estudos têm mostrado que isolados de *C. gattii* apresentam menor suscetibilidade aos azólicos do que os isolados de *C. neoformans*. *C. gattii* tipo VGII apresenta CIMs para fluconazol, itraconazol e voriconazol significativamente mais elevadas do que os tipos VGI, VGIII e VGIV. Daí, surge a pergunta: a criptococose por *C. gattii* deve ser tratada da mesma maneira que *C. neoformans*? Tem sido sugerido que o tratamento de indução, anfotericina B + flucitosina, seja estendido para 6 semanas nos casos de doença neurológica e 2 semanas nos casos de doença pulmonar e a terapia de consolidação seja de no mínimo 12 meses.

■ Quadro clínico

As apresentações clínicas são diretamente relacionadas ao estado imunológico do hospedeiro, que varia desde manifestações localizadas autolimitadas até doença disseminada. Sinais e sintomas da criptococose dependerão da localização da doença (pulmonar, SNC ou disseminada). A criptococose em SNC é a manifestação clínica mais frequente da doença seguida do envolvimento pulmonar. O complexo primário pulmonar-linfonodo, semelhante à tuberculose e à histoplasmose, pode ser assintomático e com potencial risco de disseminação em presença de imunodepressão. Infecção subpleural assintomática ocorre frequentemente, devido ao tamanho dos propágulos fúngicos, os basidiósporos (1 a 2 μm) que se depositam nos alvéolos periféricos.

Fatores associados à presença de condições clínicas de imunodepressão, tais como uso de esteroides, malignidades, transplantes ou infecção pelo HIV, estão frequentemente associados a criptococose, que é uma micose importante em

pacientes receptores de transplante de órgão sólido, sendo uma das mais frequentes doenças fúngicas invasivas no período pós-transplante, ocorrendo nos primeiros 2 anos após o transplante. Entretanto, existem descrições da doença dentro dos primeiros 30 dias pós-transplante.

Criptococose pulmonar

A criptococose pulmonar manifesta-se de forma diversa no paciente adulto imunocompetente e no imunodeprimido.

Na criptococose pulmonar no paciente adulto imunocompetente, a inalação do *Cryptococcus* causa pneumonite focal que pode ser ou não assintomática. O curso da doença vai depender, prioritariamente, do *status* imunológico do hospedeiro, ou seja, se a pneumonite se resolve espontaneamente ou se evolui para doença sintomática e disseminada. Muitas pessoas se expõem durante a vida ao *Cryptococcus* e a maioria não desenvolve doença, no entanto, se o hospedeiro apresentar imunodepressão poderá haver reativação de focos latentes pulmonares com subsequente atividade de doença. A criptococose pulmonar pode ser um achado radiológico em paciente assintomático. É comum a doença manifestar-se como pneumonia, frequentemente multifocal, segmentar ou lobar, com broncograma aéreo. Massas focais, sobretudo em lobos superiores, são semelhantes a neoplasias pulmonares, como a síndrome de Pancoast e/ou com invasão dos arcos costais e parede torácica. A Tabela 12.1 descreve os principais sintomas nos pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos.

Tabela 12.1 Sinais e sintomas da criptococose pulmonar nos pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos.

Imunocompetente	HIV/AIDS
Tosse, > 50%	Febre, > 80%
Tosse com escarro mucoide, 30%	Tosse, 60%
Dor pleurítica ventilatória-dependente, 10%	Dispneia, 50%

Febre baixa, dispneia, perda de peso, fraqueza menos frequentemente	Cefaleia, 40% Perda de peso, > 45% Síndrome respiratória aguda grave
Hemoptise, escarro hemoptoico, atrito pleural	

A maioria dos casos de criptococose pulmonar no paciente adulto imunodeprimido é causada por reativação de foco pulmonar latente. No entanto, cogita-se a ocorrência de uma nova infecção. Os casos de acometimento pulmonar, no imunodeprimido, em geral são mais sintomáticos que o imunocompetente, bem como apresentam mais frequentemente formas extrapulmonares.

As principais causas de imunodepressão associadas às formas pulmonares de criptococose incluem: infecção pelo HIV, transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, cirrose hepática, insuficiência renal, pneumopatia crônica, uso de corticoides e uso de antagonistas de fator de necrose tumoral.

Os sintomas clínicos vão desde formas assintomáticas até casos graves de falência respiratória aguda grave, principalmente em pacientes HIV-positivos e em pacientes transplantados. Esta forma de pneumonia aguda grave está associada à alta mortalidade e à disseminação da doença e os pacientes devem ser tratados como a forma meningoencefalítica da criptococose. A disseminação para o SNC é muito frequente e ocorre em mais de 90% dos casos. Esta apresentação clínica mostra-se semelhante, clínica e radiologicamente, à pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

No paciente HIV-positivo a criptococose pulmonar tem apresentação clínica mais grave que os demais pacientes imunodeprimidos, sendo mais grave quanto maior for o grau de imunodepressão.

A maioria dos pacientes não infectados pelo HIV e imunodeprimidos que apresentam acometimento pulmonar pertence à categoria de pacientes transplantados de órgãos, sendo a criptococose pulmonar a segunda causa de

nódulo pulmonar em pacientes transplantados de fígado, após a aspergilose. Apresentações clínicas como pneumotórax, pneumomediastino e pneumonia criptocócica alérgica foram relatadas como formas clínicas inusitadas.

Diagnóstico

O diagnóstico da forma pulmonar geralmente é feito por exame micológico direto do escarro e lavado bronquioalveolar, pela cultura do escarro e do lavado bronquioalveolar, pesquisa de antígeno criptocócico no sangue e exames de imagem. Nos casos com apresentação nodular, o diagnóstico geralmente é feito por biópsia ou retirada cirúrgica do nódulo e exame histopatológico. O encontro ou isolamento em cultura de *Cryptococcus* spp. nos espécimes respiratórios deve ser sempre considerado, uma vez que este fungo não faz parte da microbiota humana.

O paciente com criptococose pulmonar deve ser avaliado quanto à presença de meningite, por meio de punção líquórica, mesmo na ausência de sinais e sintomas neurológicos. O antígeno criptocócico positivo com títulos $\geq 1:8$ no soro em pacientes assintomáticos e com doença pulmonar é sugestivo de doença pulmonar e/ou disseminada.

Exames de imagem

A criptococose pulmonar pode apresentar-se, à radiografia de tórax, de diferentes formas e combinações, e é necessário ressaltar que as imagens pulmonares (massas e nódulos) predominam no paciente imunocompetente, enquanto no imunodeprimido há o predomínio de infiltrado intersticial e de opacidade intersticial difusa. As alterações radiológicas mais comuns são:

- Nódulos unilaterais ou bilaterais: são o achado radiológico mais comum; são bem definidos e não calcificados, raramente com cavitação. Os nódulos tipicamente têm localização subpleural e podem ser solitários ou múltiplos, variando em diâmetro de 0,5 a 4,0 cm, com maior frequência no hospedeiro imunocompetente
- Infiltrados intersticiais uni ou bilaterais: descritos em pacientes

imunocomprometidos, incluindo pacientes com AIDS, e nestes casos faz-se necessário o diagnóstico diferencial com pneumocistose

- Padrão miliar semelhante à tuberculose
- Derrame pleural: descrito tanto no imunocompetente como no imunocomprometido, com frequência inferior a 10% dos casos de criptococose pulmonar
- Adenopatia hilar e mediastinal: complexo primário similar ao descrito na tuberculose. Quando ocorre o acometimento do lobo superior com envolvimento dos linfonodos supraclaviculares a criptococose mimetiza tumor de Pancoast.

Os achados mais comuns na tomografia computadorizada de tórax são as imagens nodulares múltiplas e agrupadas com predominância periférica (mais frequente), padrão nodular disperso, cavitações, nódulo/massa pulmonar solitário e broncopneumonia.

O encontro de outras infecções oportunistas associadas à criptococose pulmonar é comum, uma vez que esta micose tende a ocorrer em fases avançadas da AIDS, quando o número de linfócitos T CD4 é inferior a 100 células/mm³; outras doenças, tais como candidíase oroesofágica, micobacteriose disseminada, toxoplasmose, pneumocistose, histoplasmose e citomegalovirose, podem estar presentes concomitantemente à criptococose; é necessário, portanto, adicionar exames laboratoriais específicos para diagnosticar estas infecções. É importante destacar que esta micose tem sido observada em pacientes com a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SRI) seguida à introdução da TARV.

Tratamento

Antes de a terapêutica para as formas pulmonares de criptococose ser instituída deve-se sempre afastar doença em SNC, mesmo em pacientes assintomáticos, realizar a punção líquórica, determinar a pressão de abertura, fazer a microscopia direta com pesquisa de *Cryptococcus* no LCR com coloração pela tinta da China,

coletar o LCR e determinar os títulos de antígeno criptocócico pelo látex ou CRAG LFA.

O tratamento das formas pulmonares deve ser sempre recomendado nos pacientes sintomáticos e/ou com doença disseminada e/ou com antígeno criptocócico positivo e/ou com imunossupressão. Pacientes com formas pulmonares localizadas, assintomáticos, oligossintomáticos ou com nódulo pulmonar ressecado podem ser observados, em um primeiro momento, sem o uso de antifúngicos; entretanto, o monitoramento clínico e laboratorial deve ser cuidadoso. Nestas situações é necessária avaliação criteriosa do risco de disseminação para outros locais, além de possível imunossupressão. Outra possibilidade de manejo dos casos supracitados seria a introdução da terapêutica específica em todos os casos de criptococose pulmonar, independente da presença ou ausência de sintomatologia.

O roteiro para tratamento das formas pulmonares está na Tabela 12.2.

Criptococose em sistema nervoso central

Embora a infecção causada pelo *Cryptococcus* ocorra por via inalatória, nos pulmões, o SNC é o mais acometido pela doença, tanto no imunocompetente como no imunodeprimido. *Cryptococcus* spp. se disseminam pelo organismo e podem acometer qualquer órgão, principalmente SNC, ossos, pele e próstata. A resposta inflamatória da infecção do parênquima cerebral é menor do que nas meningites bacterianas, com predomínio de linfócitos; ocasionalmente na inflamação podem predominar os neutrófilos. O envolvimento do SNC pode ocorrer em paciente imunocompetente ou sem imunodeficiência aparente, mas predomina no paciente imunodeprimido e, dentre os grupos de pacientes imunodeprimidos, aqueles com infecção pelo HIV representam a grande maioria dos casos. A meningoencefalite é uma doença fatal quando não tratada ou não tratada adequadamente. Relatos prévios à terapia antifúngica relataram mortalidade de 80% em 2 anos após o diagnóstico. No mundo ocorrem aproximadamente 960.000 casos por ano que resultam em 625.000 mortes após 3 meses do diagnóstico da infecção. A meningoencefalite por *Cryptococcus* é a

terceira causa mais frequente de complicação neurológica em pacientes com AIDS, sendo responsável por 13 a 44% das mortes em países pobres. Na África subsaariana a meningite criptocócica é responsável por mais de 500.000 mortes por ano, excedendo a mortalidade por tuberculose.

Sinais e sintomas

Os sintomas podem ser agudos ou crônicos, e sua gravidade varia de acordo com as condições clínicas do paciente (uso de corticosteroides, diabetes, infecção pelo HIV, uso de substâncias imunossupressoras, pós-transplante, entre outras).

Sinais e sintomas mais comuns são dor de cabeça intensa e contínua, sem fatores de melhora e pouco responsiva aos analgésicos, alteração do *status* mental que variam de alterações leves da personalidade até confusão mental, letargia e coma. A presença de náuseas e vômitos é comum e está associada com o aumento da pressão intracraniana. Febre e sinais meníngeos estão associados com a resposta inflamatória e alguns pacientes HIV-positivos podem apresentar quadro pouco específico com febre baixa, cefaleia persistente e ausência de sinais meníngeos. Dependendo do grau de acometimento da aracnoide o paciente pode apresentar visão borrada, diminuição da acuidade visual até cegueira, diplopia e fotofobia, papiledema, neurite óptica e coriorretinite. Outros achados menos frequentes incluem convulsão, ataxia, afasia, diminuição da acuidade auditiva e movimentos coreoatetóicos. Hidrocefalia é uma complicação tardia que pode complicar-se com demência.

A infecção em SNC envolve o tecido cerebral e as meninges. No imunocompetente a apresentação clínica da doença pode ser tanto meningite como lesões focais ou massas denominadas criptocomas. Por ser difusa, a meningite geralmente não apresenta sinais neurológicos focais, contrariamente ao criptocoma que pode ter sinais e sintomas compatíveis com massa expansiva cerebral.

O diagnóstico de meningite criptocócica pode ser difícil devido às características dos sintomas serem subagudos e, às vezes, pouco específicos. No entanto, deve-se suspeitar da doença em paciente imunodeprimido com queixa

de febre, cefaleia e outros sinais de envolvimento do SNC.

Tratamento

Terapia antifúngica

Nas formas graves, principalmente de SNC, seja o paciente infectado ou não pelo HIV, a fase de indução tem por objetivo negatização ou redução efetiva da carga fúngica, sendo o período mínimo de tratamento de 2 semanas. A fase de consolidação deve ser mantida por pelo menos 8 semanas e compreende negatividade micológica e normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais. Segue-se a fase de manutenção por um mínimo de 1 ano com tempo adicional que varia de acordo com a condição do estado imune do hospedeiro.

A terapia de manutenção tem sido preconizada pelo alto risco de recaída nos pacientes com acentuada imunossupressão e em pacientes com AIDS enquanto os linfócitos T CD4+ estiverem em níveis inferiores a 100 células/mm³. Pode-se considerar a suspensão da terapia antifúngica de manutenção em pacientes aderentes à TARV, após a estabilização dos linfócitos T CD4+ em níveis superiores 100 células/mm³, por mais de 6 meses. As substâncias disponíveis são: anfotericina B, anfotericina B formulações lipídicas (complexo lipídico e lipossomal) itraconazol e flucitosina. Os novos triazólicos como voriconazol e posaconazol também foram utilizados na criptococose, mas o fluconazol permanece como o azólico de escolha no tratamento da criptococose. Comparativamente, no uso de anfotericina B deoxicolato com anfotericina lipossomal, ambas apresentaram a mesma eficácia terapêutica e sobrevida, porém a anfotericina lipossomal apresentou significativa menor toxicidade. Estudos com a combinação anfotericina nas doses de 0,7 ou 1 mg/kg/dia + flucitosina 100 mg/kg/dia, foram associados à esterilização mais rápida dos fungos no LCR em 2 semanas, em comparação à anfotericina B sozinha (AI). A esterilização mais precoce do liquor está diretamente associada à redução da mortalidade e, assim, são desejados esquemas terapêuticos que esterilizem mais rapidamente o LCR.

Tabela 12.2 Tratamento das formas pulmonares de criptococose em paciente com antígeno

criptocócico e cultura em LCR negativos.¹

Apresentação	Forma clínica	Tratamento	Duração (dose total)
Imunocompetente ou imunodeprimido não HIV	Leve/moderada	Fluconazol (400 mg/dia) VO (BIII) ou Itraconazol (200 mg 2 vezes/dia) VO <i>ou</i>	6 a 12 meses
		Anfotericina B (0,5 a 1 mg/kg/dia) IV por 2 a 4 semanas como terapêutica inicial e continuar com fluconazol (400 mg/dia) VO	Duração total do tratamento de 6 a 12 meses
	Grave	Tratar como meningoencefalite (BIII) ³	12 meses
Se paciente HIV (positivo)	—	Manutenção após tratamento das formas leve, moderada e grave com fluconazol (200 mg/dia) VO (BIII) <i>ou</i> Itraconazol (200 mg/dia) VO	12 meses Considerar a suspensão após 1 ano de manutenção e CD4 > 100 céls./mm ³ e título de antígeno criptocócico ≤ 1:512
Criptococoma pulmonar	Pequeno e único	Fluconazol (400 mg/dia) VO	12 meses
	Grandes e múltiplos Considerar cirurgia ²	Anfotericina B (0,7 mg/kg/dia) + flucitosina, se disponível, (100 mg/kg/dia) VO dividido em 4 doses e <i>continuar com</i>	4 a 6 semanas
		Fluconazol (400 mg/dia) VO	6 a 18 meses

¹Em todos os casos deve-se excluir a infecção por *Cryptococcus* em SNC: se a cultura ou a pesquisa direta de *Cryptococcus* e/ou antígeno criptocócico forem positivos no exame do liquor: tratar como infecção em SNC. ²Considerar cirurgia se compressão de estruturas vitais ou falha terapêutica após 4 semanas de tratamento (BIII). ³Considerar o uso de corticoide nos casos de síndrome respiratória aguda grave quando no contexto da síndrome de reconstituição imune (BIII).

A flucitosina é uma substância com potencial mielotóxico e hepatotóxico, e seu uso deve ser acompanhado com controles laboratoriais por hemograma, hepatograma e função renal. Na dosagem de 100 mg/kg/dia VO ou IV a flucitosina tem sido usada sem efeitos tóxicos significativos, sem necessidade de dosagens séricas.

A formulação lipídica de anfotericina B pode ser utilizada como substituição da sua formulação deoxicolato, em decorrência de sua maior toxicidade. Existem estudos mostrando eficácia da formulação lipídica em associação com a flucitosina comparável à eficácia da formulação deoxicolato + flucitosina.

Após 2 semanas da terapia de indução, com sucesso, recomenda-se seguir o curso terapêutico com fluconazol (400 mg/dia ou 800 mg/dia VO; ver Tabela 12.3), por mínimo de 8 semanas ou até que as culturas de LCR se tornem negativas (AI). Fluconazol deverá ser iniciado na fase de consolidação, quando o paciente apresentar melhora clínica definida por: melhora do *status* mental, febre, cefaleia, sinais meníngeos e/ou negativação da cultura do LCR na segunda semana. Um risco adicional do uso de fluconazol é a indução de resistência, embora rara; por ser fungistático e não induzir à esterilização precoce do LCR, não é recomendável para terapêutica de ataque, e sim para a manutenção. Trombocitopenia (4%) e granulocitopenia (18%) podem surgir na associação com flucitosina, e a melhora pode ser alcançada com redução de 50% da dose de flucitosina. O itraconazol, embora menos eficaz, pode ser uma alternativa ao fluconazol nos casos de intolerância.

Mais recentemente foram acrescentados outros esquemas terapêuticos na terapia de indução, tais como a associação de anfotericina B + fluconazol, e que poderia substituir a combinação de anfotericina B + flucitosina, uma vez que não dispomos de flucitosina no Brasil. Existem resultados controversos acerca deste

esquema, pois um estudo recente, randomizado e controlado que incluiu um número maior de pacientes não mostrou diferença significativa na redução da mortalidade comparativamente ao uso da anfotericina B em monoterapia. A combinação de fluconazol (400 a 800 mg/dia) + flucitosina (150 mg/kg/dia) também foi efetiva no tratamento da meningite criptocócica nos pacientes com AIDS (CIII) e pode ser uma alternativa em locais em que a disponibilidade de uso intravenoso anfotericina B seja limitada ou por toxicidade grave da anfotericina B.

Com base nas evidências da literatura atual, tanto a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) como a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam a inclusão da flucitosina nos esquemas terapêuticos tanto na meningoencefalite como em outras formas graves de criptococose, como o tratamento de escolha na fase de indução, seja associada à anfotericina B ou a altas doses de fluconazol. Somente na gravidez é que se deve ter muita cautela na indicação de flucitosina, analisando-se criteriosamente o custo-benefício do uso deste medicamento.

A Tabela 12.4 apresenta o roteiro para tratamento da criptococose em SNC em pacientes não HIV e não transplantados.

HIV-positivo

A meningoencefalite por *Cryptococcus*, no paciente HIV-positivo, tem sido a condição clínica da criptococose mais estudada desde o início da epidemia do HIV. Estima-se que 80% dos casos de meningoencefalite ocorram em pacientes com AIDS. A terapia atual tem se fundamentado em estudos clínicos controlados e randomizados e se divide em 3 fases de tratamento: indução, consolidação e manutenção. A terapia de indução e/ou consolidação muitas vezes precisa ser ajustada a cada quadro individualmente. Nos casos em que o paciente permanece grave, com persistência do quadro comatoso, piora do quadro neurológico, persistência de elevada pressão intracraniana e cultura do LCR positiva após 2 semanas de terapêutica, estes pacientes precisarão de maior tempo de terapia de indução com acréscimo de 1 a 6 semanas. A Tabela 12.3 apresenta o tratamento de criptococose em SNC em pacientes HIV-positivos.

Tabela 12.3 Tratamento da criptococose em sistema nervoso central ou doença disseminada para pacientes HIV-positivos.

Indução	Consolidação
Esquema 1 (flucitosina disponível)	
<p>Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) VO dividido em 4 doses, por 2 semanas (AI) ou</p> <p>Anfotericina B lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia) OU ABLC (5 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) VO dividido em 4 doses (BII), por 2 semanas</p>	<p>Fluconazol (400 mg/dia) VO por no mínimo 8 semanas</p>
Esquema 2 (na ausência ou intolerância à flucitosina)	
<p>Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) ou Anfotericina B lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia) ou ABLC (5 mg/kg/dia) (AII), por 4 a 6 semanas</p>	<p>Fluconazol (800 mg/dia) VO por no mínimo 8 semanas</p>
Esquema 3 (na ausência ou intolerância à flucitosina)	
<p>Anfotericina B (0,7 mg/kg/dia) + fluconazol (800 mg/dia) VO por 2 semanas (BII)</p>	<p>Fluconazol (800 mg/dia) VO por no mínimo 8 semanas</p>
Em casos de intolerância ou impossibilidade de uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas	
<p>Fluconazol (800 a 1600 mg/dia) dividido em 4 doses, associado à flucitosina (100 mg/kg/dia) dividido em 4 doses VO, por 6 semanas (BII) ou</p>	
<p>Fluconazol (1.600 a 2.000 mg/dia) dividido em 4 doses, por 10 a 12 semanas</p>	
<p>Itraconazol (200 mg 2 vezes/dia) por 10 a 12 semanas (CII)</p>	
Manutenção 12 a 24 meses¹	

Fluconazol (200 a 400 mg/dia), 1 vez/dia VO (AI)

Itraconazol (200 mg 2 vezes/dia) VO (CI)

Anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg 1 vez/semana) (CI)

Embora não disponhamos de flucitosina no Brasil, optamos por manter este esquema de tratamento na tabela uma vez que é comprovadamente o melhor esquema terapêutico para a fase de indução da meningoencefalite criptocócica. Iniciar TARV somente após 2 ou mais semanas do início do tratamento antifúngico.

¹Pacientes com CD4+ \geq 100 células/mm³ por mais de 6 meses e aderentes à TARV e carga viral indetectável por pelo menos 3 meses, pode-se suspender a terapêutica antifúngica de manutenção após 1 ano de terapia antifúngica; reiniciar a terapêutica de manutenção se CD4 cair para $<$ 100 células/mm³ (CIII).

Tabela 12.4 Tratamento para criptococose em sistema nervoso central em paciente não HIV e não transplantado.

Indução

Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) VO dividido em 4 doses, por 4 semanas ou mais (BII)

Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia), por 6 semanas (BIII)

Indução em casos refratários ou intolerância à anfotericina B

Anfotericina B lipossomal (3 a 6 mg/kg/dia) ou anfotericina B complexo lipídico (5 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) VO dividido 4 doses, por 4 semanas ou mais

Consolidação

Fluconazol (400 a 800 mg/dia) VO, por 6 a 10 semanas (B-III)

Manutenção

Fluconazol (200 mg/dia) VO, por 6 a 12 meses

Fluconazol (800 mg/dia) VO pode ser recomendado se o regime de indução foi de 2 semanas e se função renal normal

Embora flucitosina não esteja disponível no Brasil, optamos por manter este esquema de tratamento na tabela, uma vez que é comprovadamente o melhor esquema terapêutico para a fase de indução da meningoencefalite criptocócica.

Considerar estender o regime de indução para 6 semanas nos casos de complicações neurológicas. Recomenda-se, nestes casos, que a anfotericina B seja utilizada por 2 semanas e que substituída por uma anfotericina na formulação lipídica nas últimas 4 semanas.

Complicações

As complicações neurológicas mais frequentes incluem hipertensão intracraniana, edema cerebral, diminuição da acuidade auditiva e visual, convulsões, redução da capacidade cognitiva, hidrocefalia e paralisia de nervos cranianos.

Nos pacientes com AIDS e outras doenças imunodepressoras, a criptococose pode ser incurável e requer terapia supressiva durante toda a vida do paciente.

Nos pacientes sem imunodepressão demonstrada, a terapia antifúngica é efetiva em controlar e curar a doença em 70 a 75% dos pacientes.

Manejo da hipertensão intracraniana

A pressão liquórica deve ser medida sempre por ocasião da primeira punção. A hipertensão intracraniana (HIC) é definida como a pressão liquórica inicial medida por raquimanometria ≥ 20 cmH₂O com o paciente em decúbito lateral. Ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para significativo aumento da morbimortalidade da doença. A principal intervenção recomendada para a redução da HIC é a punção lombar intermitente, e a maioria das mortes ocorridas nas primeiras semanas da doença têm sido associadas a pressão liquórica elevada.

A derivação liquórica deve ser considerada em pacientes que não toleram a punção diária e persistem com sinais e sintomas de edema cerebral. Quando as punções repetidas falham em controlar os níveis pressóricos, com persistência ou progressão de sinais, sintomas ou déficits neurológicos, está indicada a derivação

lomboperitoneal. A exceção são os pacientes que se apresentam com HIC e hidrocefalia, para os quais está indicada derivação ventriculoperitoneal precocemente. Para os casos que não apresentam condições clínicas para a realização de derivação permanente, a utilização de derivação ventricular externa é permitida até que seja possível realizar o procedimento definitivo.

Criptococoma e outras lesões do sistema nervoso central

As lesões intracranianas relacionadas à neurocriptococose consistem em: cistos mucinosos, dilatação dos espaços de Virchow-Robin, meningite circunscrita, criptococoma, forma granulomatosa miliar, realce meníngeo, ependimite, ventriculite e hidrocefalia.

Em pacientes com grave imunodepressão, incluindo a infecção pelo HIV naqueles sem uso de TARV, a infecção das meninges se difunde para o parênquima cerebral através da superfície ependimária e dos espaços subaracnóides, levando ao acúmulo de exsudatos mucinosos, ricos em fungos, expressos por uma dilatação dos espaços de Virchow-Robin, podendo evoluir para a formação de cistos mucinosos, com predileção pelos núcleos da base e regiões periventriculares. Estes se fazem mais expressivos na infecção por *C. gatti*, e mais frequentemente em pacientes sem infecção pelo HIV.

Durante o tratamento pode haver aumento das lesões, não significando piora ou falência terapêutica tantos nos pacientes com ou sem infecção pelo HIV. Nesta circunstância, a pesquisa de fungos no líquor pode ser negativa.

A literatura é controversa quanto à conduta na persistência de lesões inflamatórias do SNC. A resolução destas lesões é lenta e persiste mesmo após longo curso de tratamento por período convencional. Não há dados disponíveis que definam a conduta. O exame do líquor tem valor limitado no que se refere à presença do fungo no parênquima cerebral, e o monitoramento dos títulos do antígeno criptocócico no líquor e no sangue ajuda no acompanhamento do curso da doença.

Para os pacientes que após o tratamento por tempo adequado tornam-se assintomáticos, sem hipertensão intracraniana, culturas líquóricas negativas,

imagens em regressão, queda acentuada dos títulos de antígeno criptocócico no LCR e sangue e imunossupressão leve ou em regressão, pode ser considerada a suspensão do tratamento, mesmo com a persistência de lesões inflamatórias, com rigoroso acompanhamento clínico e de imagem.

O tratamento do criptococoma cerebral deve ser feito com a terapia de indução com anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia), anfotericina lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia) ou anfotericina complexo lipídico (5 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia VO dividido em 4 doses) por pelo menos 6 semanas (BIII). Consolidação e manutenção devem ser feitas com fluconazol (400 a 800 mg/dia VO) por 6 a 18 meses (BIII).

Quando o quadro clínico do paciente apresentar-se como efeito de massa pode-se utilizar corticoides. Recomenda-se cirurgia para lesões acessíveis cirurgicamente e maiores do que três centímetros.

Criptococose em outros sítios

Depois do pulmão e SNC os sítios mais comumente acometidos são pele, próstata, ossos e medula óssea. As manifestações cutâneas ocorrem em 10 a 15% dos casos e caracterizam-se por pápulas, pústulas, nódulos e úlceras. No paciente com AIDS as lesões cutâneas lembram molusco contagioso. As lesões ósseas aparecem em 5 a 10% dos casos com lesões osteolíticas e podem ser confundidas com outras doenças infecciosas ou neoplasia.

Outras formas mais raras incluem miocardite, hepatite, abscessos renais, suprarrenais e prostatite. A próstata pode persistir como reservatório do fungo mesmo após o término da terapia antifúngica, facilitando a recaída.

Criptococose em pacientes transplantados de órgãos

Criptococose é a terceira causa de infecção fúngica invasiva em pacientes receptores de órgãos sólidos. A incidência varia de 0,2 a 5% e ocorre mais tardiamente, em geral 16 a 21 meses pós-transplante, sendo mais precoce no transplante de fígado e pulmão (< 12 meses) comparado com transplante renal.

Na maioria dos casos, a criptococose representa a reativação de infecção

quiescente, no entanto, a doença também pode ocorrer por infecção primária adquirida da natureza. Foram relatados casos de transmissão da doença a partir de doador infectado.

O uso de inibidores de calcineurina parece não influenciar a incidência da doença, mas os pacientes em uso desta substância têm menor probabilidade de desenvolver doença disseminada, e sim criptococose pulmonar. Corticoides estão associados a um aumento do risco de desenvolver criptococose. O uso de alentuzumabe causa profunda depleção de linfócitos T CD4+, aumentando o risco de criptococose.

A mortalidade por criptococose nos recipientes de órgão sólido é em torno de 14%. A doença manifesta-se, principalmente, no SNC ou nos pulmões e pode acometer vários órgãos tais como a pele e partes moles, próstata, fígado, rim, ossos e articulações. A doença pulmonar isolada pode ocorrer em 33% dos casos, enquanto 50 a 75% têm doença em SNC ou extrapulmonar. Fungemia pode ocorrer em 33% dos casos, principalmente nos pacientes com doença em SNC.

Não existem estudos clínicos randomizados para avaliação da melhor terapêutica da criptococose em pacientes recipientes de órgão sólido. As propostas terapêuticas são baseadas nos estudos clínicos de pacientes com AIDS e em estudos retrospectivos sobre criptococose em transplantados de órgãos sólidos. A escolha da terapêutica depende de localização, extensão da doença, gravidade e estado de imunodepressão do paciente. Pacientes com detecção positiva de antígeno criptocócico em espécime clínico, mesmo assintomático, devem ser tratados com antifúngico, requerendo sempre a punção lombar para excluir doença em sistema nervoso central. A terapêutica inicial deve sempre incluir anfotericina B, preferencialmente na formulação lipídica, associada à flucitosina (quando disponível), visto que os pacientes transplantados renais sempre têm algum grau de disfunção renal. Devido à toxicidade deve-se monitorar a concentração sérica da flucitosina nestes pacientes. A Tabela 12.5 apresenta um roteiro para o tratamento da criptococose em paciente transplantado de órgão sólido.

Criptococose em crianças

Criptococose é uma infecção incomum na população pediátrica. A prevalência da infecção em crianças infectadas pelo HIV encontra-se em torno de 1 a 1,4%, diferente da população adulta, em que a prevalência varia de 4 a 8%.

A realização de inquéritos sorológicos em crianças tem como fator de interferência a reatividade aos testes sorológicos, em especial em crianças menores de 2 anos. Estudos sorológicos em adultos imunocompetentes sugerem que a infecção criptocócica subclínica é comum. A característica ubíqua do *Cryptococcus* no ambiente leva a crer que as crianças provavelmente sejam infectadas de maneira assintomática ou oligossintomática precocemente. Este fato ficou evidenciado em estudo epidemiológico sorológico (*immunoblotting*) realizado com crianças imunocompetentes maiores de 2 anos residentes em Nova York (EUA). A reatividade sorológica foi de 56% em crianças de 2 a 5 anos e 70% em crianças maiores de 5 anos. Este estudo sugeriu que quadros oligossintomáticos pulmonares nas crianças podem ser confundidos com quadros gripais ou outras infecções.

Tabela 12.5 Tratamento da criptococose em paciente transplantado de órgão sólido.

Formas	Indução	Duração
Meningoencefalite ou doença disseminada	Anfotericina B lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia) ou Anfotericina B complexo lipídico (5 mg/kg/dia) (BIII) + Flucitosina 100 mg/kg/dia dividido em 4 doses VO	> 2 semanas (mínimo)
	Anfotericina B lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia) ou Anfotericina B complexo lipídico (5 mg/kg/dia)	4 a 6 semanas (mínimo)
	Consolidação	
	Fluconazol (400 a 800 mg/dia) VO	8 semanas

	Manutenção	
	Fluconazol (200 a 400 mg/dia) VO	6 a 12 meses
Pulmonar leve ou moderada	Fluconazol (400 mg/kg/dia) VO	6 a 12 meses
Pulmonar grave	Tratar como meningoencefalite	

As doses de anfotericina B e flucitosina estão citadas para pacientes com função renal normal e devem ser corrigidas de acordo com o grau de falência renal.

No Brasil, a maior casuística de criptococose em crianças imunocompetentes foi relatada na região Norte, no estado do Pará, em crianças entre dois e 13 anos e todas com envolvimento de SNC. Lesões em SNC foram frequentemente detectadas por exames de imagem, tais como: nódulo, atrofia difusa e hidrocefalia. *C. gattii* foi responsável por metade dos casos e o óbito ocorreu em 30% das crianças.

Os sintomas clínicos assemelham-se aos dos adultos, sendo a febre e cefaleia os mais frequentes; sinais de irritação meníngea ocorrem em aproximadamente 50% dos casos. Não existem citações na literatura em relação à melhor escolha terapêutica e os estudos relatam o uso de anfotericina B (1 mg/kg/dia) associada ou não a 5FC (100 mg/kg/dia dividido em 4 doses) como tratamento inicial, por 15 dias. Fluconazol é utilizado no tratamento inicial, na consolidação e na manutenção. Consolidação com fluconazol (10 a 12 mg/kg/dia VO) por 8 semanas, manutenção com fluconazol (6 mg/kg/dia VO) e, nas crianças não HIV e não transplantadas, seguir o mesmo calendário de tratamento para adultos. A duração da terapêutica varia de 2 a 7 meses e, dependendo da gravidade do caso e da resposta do paciente, pode ser mais prolongada. Nos casos de pneumonia recomenda-se o uso de fluconazol (6 a 12 mg/kg/dia VO) por 6 a 12 meses. Em crianças HIV-positivas, o tempo para a descontinuidade do tratamento é desconhecido.

Síndrome de reconstituição imune e criptococose em pacientes com AIDS

A SRI na meningite criptocócica ocorre de duas maneiras: (a) paradoxal em pacientes com doença criptocócica diagnosticada antes do início da TARV que, inicialmente, melhoram com a terapia antifúngica e depois desenvolvem novas manifestações clínicas, resultado da restauração rápida da imunidade; (b) em pacientes que apresentam o primeiro episódio de doença criptocócica após o início da TARV.

A SRI é representada por piora ou surgimento de manifestações de um processo infeccioso/inflamatório, apesar de terapêutica adequada, na qual os sintomas e sinais não são explicados por aquisição recente de infecção, evolução clínica de infecção já conhecida ou eventos adversos.

Ocorre em 6 a 45% dos pacientes com HIV e meningite criptocócica que sobrevivem e recebem TARV. A síndrome ocorre entre 1 e 2 meses após o início da TARV, embora muitos casos ocorreram 8 a 9 meses após a TARV.

Fatores de risco para SRI são: baixa resposta inflamatória, baixa contagem de linfócitos CD4, rápida restauração imune e alta carga fúngica no início da terapia TARV. É importante a introdução da terapia de antifúngica de indução prontamente e aguardar em torno de 3 ou mais semanas para início da TARV, quando se espera uma redução da carga fúngica no LCR. A mortalidade variou entre 0 e 30% em diferentes estudos.

■ Bibliografia

Baddleya JW, Forrest GN, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:242-9.

Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brower A, Loyse A et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:123-30.

Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance

in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1165-73.

Calvo BM, Colombo AL, Fischman O, Santiago A, Thompson L, Lazera M et al. Antifungal susceptibilities, varieties, and electrophoretic karyotypes of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from Brazil, Chile, and Venezuela. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39:2348-50.

Chen SC, Korman TM, Slavin MA, Marriott D, Byth K et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57:543-51.

Cogliati M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. *Scientifica*; 2013. (Article ID: 675213). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/675213>.

Correa MPSC, Grave LC, Oliveira FM, Irion K, Londero AT. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2002;44:283-7.

Datta K, Bartlett KH, Baer R, Byrnes E, Galanis E et al. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest region of the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15:1185-91.

Day JN, Chau TH, Wolbers M et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:1291-302.

Espinel-Ingroff A, Aller AI, Conton E, Castanon-Olivares LR, Chowdhary A et al. *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for fluconazol, itraconazol, posaconazol and voriconazol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:5898-906.

Galanis E, Hoang L, Kibsey P, Morshed M, Philips P. Clinical presentation, diagnosis and management of *Cryptococcus gattii* cases: lessons learned from British Columbia. *Canadian Journal of Infectious Diseases Medical Microbiology*. 2009;20:23-5.

Galanis E, Macdougall L, Kidd S, Morshed M. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16:251-7.

- Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clinical of Infectious Diseases*. 2000;30:47-54.
- Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51:225-32.
- Igreja RP, Lazéra MS, Wanke B, Galhardo MC, Kidd SE, Meyer W. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. *Medical Mycology*. 2004;42:229-38.
- Kabanda T, Siedner MK, Klausner JD, Muzoora C, Boulware DR. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58:113-6.
- Krockenberger MB, Canfield PJ, Malik R. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*): a review of 43 cases of cryptococcosis. *Medical Mycology*. 2003;41:225-34.
- Lazéra MS, Cavalcanti MA, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. *Medical Mycology*. 1998;36:119-22.
- Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazol in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997;11:1463-71.
- Longley N, Harrison T S, Jarvis JN. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *Current Opinion Infectious Diseases*. 2013;26:26-34.
- Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68:2435-44.
- Loyse A, Wilson D, Meintjes G, Jarvis JN, Bicanic T, Bishop L et al.

- Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazol, voriconazol, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54:121-8.
- McMullan BJ, Sorrell TC, Chen SCA. *Cryptococcus gattii* infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection. *Future Microbiol*. 2013;8:1613-31.
- Milefchik E, Leal MA, Haubrich R, Bozzette SA, Tilles JG, Leedom JM et al. Fluconazol alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Medical Mycology*. 2008;46:393-95.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratórias e Imunopreveníveis. Brasília: Abr 2012. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7
- Moretti ML, Resende MR, Lazéra MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Guidelines in cryptococcosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:524-44.
- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23:525-30.
- Patrick S, Turabelidze G, Yates K, Myers A, Nasci R et al. Emergence of *Cryptococcus gattii* – Pacific Northwest, 2004-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:865-8.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman D, Graybill JR, Hamill RJ et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:291-322.
- Silva DC, Martins MA, Szeszs W, Bonfietti LX, Matos D, Melhem M. Susceptibility to antifungal agents and genotypes of Brazilian clinical and environmental *Cryptococcus gattii* strains. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;72:332-9.
- Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clinical of Infectious Diseases*.

2008;46:12-8.

WHO. Rapid advise. Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. 2011. http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/.

Roberto Martinez

■ Introdução

Histoplasmose é uma doença endêmica ou oportunista, causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. Três tipos de enfermidade relacionam-se com variedades deste agente; duas delas acometem a espécie humana. A histoplasmose clássica, com maior prevalência, causa lesão pulmonar ou disseminada e tem como agente etiológico *H. capsulatum* variedade *capsulatum*. A histoplasmose africana é causada por *H. capsulatum* variedade *duboisii*. Esta doença restringe-se às regiões tropicais da África subsaariana e à ilha de Madagascar, atingindo homens e macacos. As lesões envolvem principalmente a pele, subcutâneo, linfonodos e ossos. Uma terceira variedade de *H. capsulatum* – *farciminosum* – é agente da linfangite epizoótica, em equinos.

Neste capítulo será abordada somente a histoplasmose clássica, cujo primeiro caso foi descrito em 1906 por Samuel Darling. Esse patologista observou o microrganismo nas vísceras de um indivíduo da América Central que morreu em razão de suposta tuberculose miliar, acreditando se tratar de um protozoário. Alguns anos mais tarde, Henrique da Rocha Lima reviu o material histopatológico e sugeriu a natureza fúngica do microrganismo. O isolamento de *H. capsulatum* de pacientes ocorreu em 1934, nos EUA, e em 1939, no Brasil. O fungo também foi isolado do solo e de animais de diversos países. O diagnóstico de histoplasmose era incomum até meados do século 20. Nas últimas décadas houve grande aumento na incidência dessa doença fúngica motivado pelo aumento do número de pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles

com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

H. capsulatum variedade *capsulatum* é um fungo dimórfico da família Onygenaceae, classe Ascomycetes. Apresenta-se nos tecidos parasitados como levedura ovalada com 2 a 5 µm de diâmetro, com um único brotamento na extremidade. Em vida saprofítica ou cultivado à temperatura ambiente desenvolve-se como micélio esbranquiçado composto de filamentos finos e septados. Na parede lateral e na extremidade do filamento formam-se os conídios que propagam o fungo: macroconídios tuberculados (8 a 15 µm) e microconídios (2 a 5 µm), estes últimos mais infectantes para a espécie humana. Existem oito variedades genótípicas de *H. capsulatum*, duas na América Latina e outras em diferentes regiões do mundo.

■ Epidemiologia

A histoplasmose clássica tem sido observada em todos os continentes habitados pelo homem, com prevalência maior nas Américas do Norte e Sul. A área mais endêmica é a região geográfica dos rios Mississippi, Ohio e Missouri, na América do Norte. No Brasil, casos dessa doença fúngica foram descritos em todas as grandes regiões. Outra evidência da presença de *H. capsulatum* no território brasileiro é o alto percentual de reatores à histoplasmina aplicada por via intradérmica, em numerosos inquéritos realizados na população saudável do norte ao sul do país. Estes estudos mostram que a infecção assintomática por *H. capsulatum* é muito mais frequente do que a progressão para a doença.

A infecção fúngica acontece pela aspiração de conídios de *H. capsulatum*, que tem vida saprofítica abaixo da superfície do solo. O crescimento do fungo é favorecido quando há umidade e alto conteúdo de nitrogênio proporcionado principalmente pela decomposição de dejetos de aves e de morcego. Revolver e escavar a terra é uma atividade de risco para aquisição de histoplasmose, principalmente se for realizada em grutas e cavernas, assim como a varredura e limpeza de galinheiros. Áreas arborizadas e habitadas por pássaros, construções abandonadas e a limpeza de sótãos e forros também trazem risco para a saúde. Agricultores que manipulam fertilizantes orgânicos, bombeiros, espeleólogos e

arqueólogos são categorias profissionais mais expostas a *H. capsulatum*.

Pessoas que participam de atividades de lazer e ecoturismo podem ser infectadas simultaneamente, originando microepidemias de histoplasmose pulmonar aguda. Somente no Brasil foram registradas quase 30 microepidemias, nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e outros. Os microconídios do fungo são facilmente destacados do micélio e podem ser transportados a longas distâncias, infectando pessoas em áreas urbanas por ocasião de fortes ventos. Da mesma maneira, existe risco de infecção na manipulação de *H. capsulatum* em laboratório. Não há transmissão inter-humana da histoplasmose.

Homens e mulheres são igualmente infectados por *H. capsulatum*, mas a doença apresenta maior desenvolvimento no primeiro grupo. Pessoas imunocompetentes podem ter histoplasmose – doença que se relaciona com pesada ou repetida aspiração de microconídios, tabagismo, doença pulmonar prévia ou etilismo. Pacientes imunossuprimidos ou com defeito na imunidade celular são mais propensos a ser acometidos por *H. capsulatum*, incluindo aqueles com doenças autoimunes e linfomas e outras neoplasias e os que recebem transplante de órgãos.

■ Patogênese e patologia

Após aspiração dos microconídios de *H. capsulatum*, eles são fagocitados por macrófagos e neutrófilos. Novas células são recrutadas, formando-se um ou mais focos inflamatórios inespecíficos no pulmão. Os conídios transformam-se em leveduras que, protegidas pela alfa-glucana da parede, sobrevivem à fagocitose e multiplicam-se no interior das células fagocitárias. Por via linfática e hematogênica estas células transportam o fungo para os linfonodos mediastinais e para outras cadeias linfáticas e eventualmente para o baço, fígado e tecidos distantes. Nesse ínterim, a imunidade específica é ativada, desenvolvendo-se anticorpos anti-*H. capsulatum* e a resposta mediada por linfócitos T. Esta última é a mais importante para conter o microrganismo e depende da liberação de citocinas (interleucinas 12 [IL-12]), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e

interferona-gama (IFN- γ). Estes mediadores ativam os macrófagos, que se tornam habilitados a matar as leveduras intracelulares. A inflamação deixa de ser inespecífica e formam-se granulomas, tendo no centro os macrófagos que contêm o microrganismo. Os focos inflamatórios no pulmão e nos linfonodos hilares constituem o complexo primário fúngico (Figura 13.1). Os granulomas podem apresentar necrose caseosa ou não, evoluindo para fibrose e calcificação. A hipersensibilidade retardada, que sinaliza o surgimento da resposta imune celular adequada, tipo Th1, é percebida depois de 3 a 6 semanas pela positividade do teste intradérmico com antígeno de *H. capsulatum*. A maioria das pessoas infectadas desenvolve uma resposta imunológica eficiente e não progride para a doença.

A infecção primária por *H. capsulatum* pode ter outra evolução em pessoas que aspiram grande quantidade de microconídios, pois o processo inflamatório é mais intenso, surgindo doença pulmonar ou disseminada (Figura 13.1). Em crianças e imunodeprimidos existe dificuldade em organizar uma resposta celular do tipo Th1 e há tendência a uma progressão para doença disseminada. Nesses pacientes os granulomas são formados incompletamente e há grande quantidade de macrófagos e de leveduras nas lesões teciduais. As células macrofágicas parasitadas acumulam-se em baço, fígado, linfonodos e medula óssea, relacionando-se com visceromegalias e com prejuízo na formação de hemácias, leucócitos e plaquetas. Em outro tipo de hospedeiro, tabagistas e pneumopatas crônicos expostos a *H. capsulatum* podem desenvolver doença pulmonar crônica progressiva, com destruição do parênquima, cavitação e fibrose. Aparentemente, a alteração prévia da estrutura do tecido pulmonar dificulta o controle da infecção local, persistindo as leveduras de *H. capsulatum* que estimulam a continuidade do processo inflamatório granulomatoso. A inflamação crônica nas suprarrenais também pode levar a destruição e fibrose da glândula, comprometendo a produção de hormônios. Em casos raros, o excesso de inflamação e fibrose mediastinal é uma complicação grave da histoplasmose.

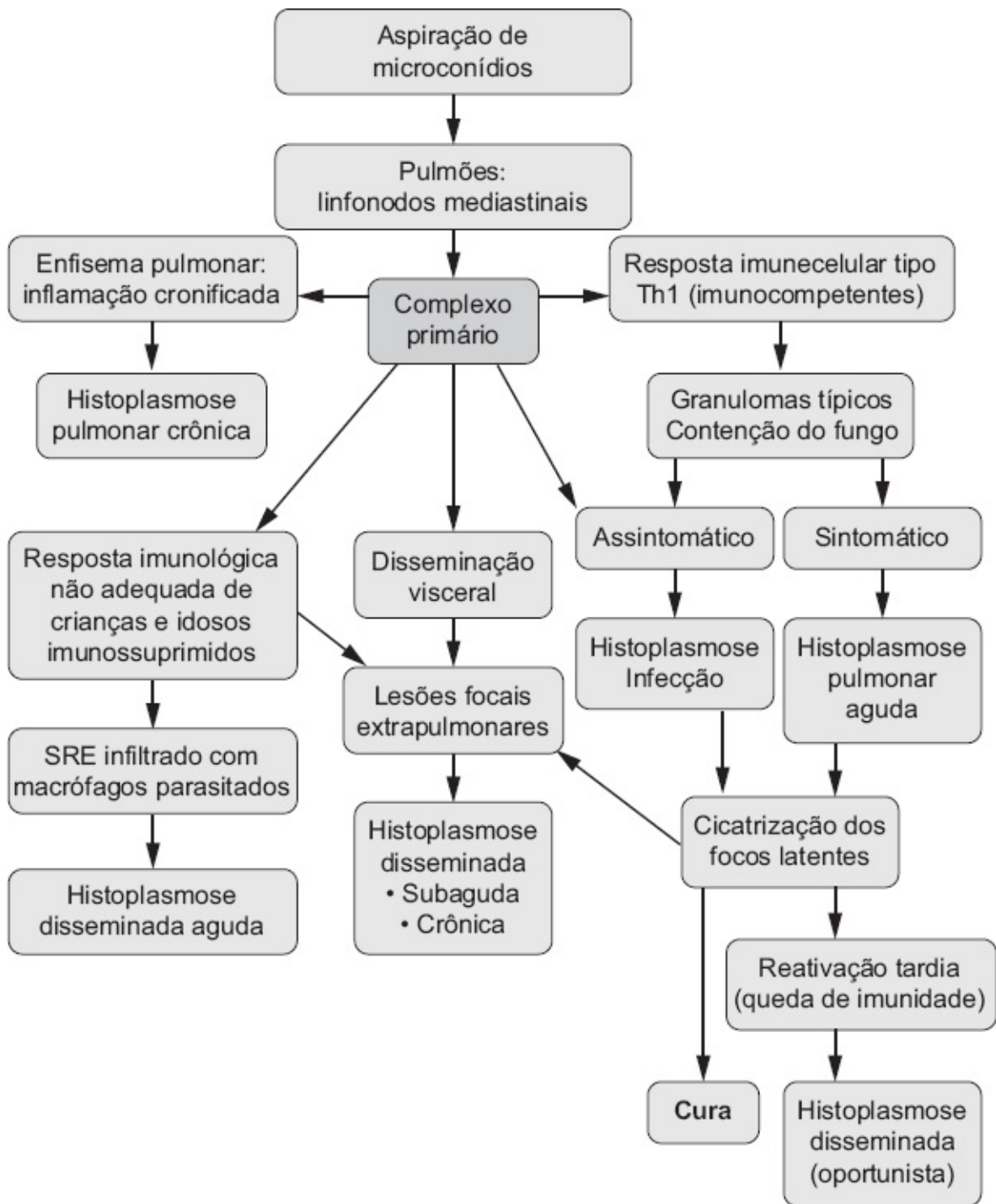


Figura 13.1 Patogenia da infecção primária e da doença causada por *Histoplasma capsulatum*. SRE: sistema reticuloendotelial.

As manifestações clínicas da histoplasmose podem surgir muito tempo após a infecção primária assintomática. Isto é possível pelo fato de persistirem

leveduras no interior de lesões cicatriciais nos pulmões e em outros tecidos. Se a imunidade celular é reduzida por doença ou por terapia imunossupressora, o foco infeccioso é reativado, podendo ocorrer histoplasmose focal ou disseminada. A reativação tardia de lesões cicatriciais deixadas pela infecção primária é aceita como principal mecanismo patogênico da histoplasmose em pacientes com AIDS, neoplasias e os submetidos à imunossupressão medicamentosa, incluindo corticosteroides, substâncias citotóxicas ou terapia anti-TNF- α .

■ Quadro clínico

Menos de 1% das pessoas infectadas por *H. capsulatum* evoluem para doença sintomática. A histoplasmose é tradicionalmente classificada em forma pulmonar (aguda ou crônica) e disseminada (aguda, subaguda ou crônica), além de algumas apresentações clínicas menos comuns (Figura 13.1). Nessa classificação, qualquer lesão extratorácica é considerada forma disseminada, que varia desde uma lesão focal a lesões generalizadas.

Histoplasmose pulmonar aguda

Cerca de 2 semanas depois da exposição ao microambiente com *H. capsulatum* surgem sintomas respiratórios – tosse seca, dor torácica, taquipneia ou dispneia – conjuntamente com febre, calafrios, astenia, cefaleia e mal-estar. A ausculta pulmonar pode detectar poucos estertores. A radiografia de tórax geralmente mostra infiltrado focal associado com linfadenomegalia hilar e/ou mediastinal. Indivíduos mais intensamente expostos a *H. capsulatum* podem evoluir para dispneia progressiva e hipoxemia. Nestes casos, a radiografia de tórax mostra infiltrado pulmonar difuso e bilateral, micronodular ou reticulonodular, além de linfadenomegalia mediastinal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de pneumonia atípica, sendo sugestivos de histoplasmose o contato prévio com microambiente propício à transmissão do fungo, a existência de outras pessoas com sintomas respiratórios e expostas ao mesmo local e a presença de linfadenomegalia hilar na radiografia de tórax. A cicatrização das lesões pulmonares deixa pequenos nódulos calcificados nos campos pulmonares

(Figura 13.2).

Cerca de 5 a 10% dos pacientes apresentam lesões e alterações extrapulmonares, quer pela disseminação de *H. capsulatum*, quer pela reação imunológica a seus antígenos. Podem ser encontrados linfadenomegalia cervical ou generalizada, discreta hepatoesplenomegalia, artrite e artralgia, eritema nodoso e eritema multiforme. Comumente as manifestações da histoplasmose pulmonar aguda regridem em 2 a 3 semanas, mas em certos casos a doença prolonga-se por mais de dez semanas.

Pericardite aguda ocorre em 5 a 10% dos casos sintomáticos e supõe-se que seja consequência do processo inflamatório nas estruturas mediastinais vizinhas.

Histoplasmose pulmonar crônica

H. capsulatum pode causar doença pulmonar progressiva durante meses a anos, principalmente em pessoas com enfisema prévio, tipicamente homens tabagistas com idade superior a 50 anos. Manifesta-se por tosse seca ou produtiva, eventual hemoptise, dispneia crescente, febre moderada, inapetência, astenia e emagrecimento. A radiografia de tórax mostra lesão intersticial densa localizada no terço superior de um dos pulmões, em muitos casos associada com lesões menos pronunciadas em outras regiões pulmonares. Traves fibrosas e cavitação no lobo superior são observadas na maioria dos pacientes (Figura 13.3). A lesão pulmonar aumenta com o tempo, pode se tornar bilateral e o paciente evoluir para óbito por insuficiência respiratória e complicações tais como pneumotórax e infecções bacterianas. A clínica e o aspecto radiográfico são sugestivos de tuberculose pulmonar, que é o principal diagnóstico diferencial e pode estar associada com histoplasmose. Micobacterioses e infecções fúngicas, assim como as neoplasias, são outras enfermidades incluídas no diagnóstico diferencial.



Figura 13.2 Histoplasmose pulmonar aguda cicatrizada: pequenos nódulos calcificados dispersos no parênquima pulmonar e em linfonodos hilares.



Figura 13.3 Histoplasmose pulmonar crônica: infiltrado intersticial, traves fibróticas e retração da metade superior do pulmão direito, além de comprometimento mais discreto no terço médio à esquerda.

Histoplasmose disseminada aguda

É a forma mais grave da doença, que ocorre mais em crianças pequenas e em imunossuprimidos, evoluindo para óbito do paciente não tratado em poucas semanas ou meses. Manifesta-se com febre elevada, adinamia, perda de peso, linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. Comumente, os pulmões apresentam infiltrado difuso, micronodular ou reticulonodular (Figura 13.4). Em adultos imunossuprimidos, especialmente aqueles com HIV/AIDS, as lesões cutâneas são comuns e múltiplas, iniciando como pápulas e progredindo para nódulos com umbilicação central e para úlceras (Figura 13.5). Tosse e dispneia são frequentes e refletem o acometimento pulmonar intersticial. Lesões na mucosa oral, tubo digestivo e em outros órgãos são relativamente comuns. Complicações tais como vasculite,

coagulação intravascular disseminada, disfunção hepática e renal e septicemia bacteriana podem levar o paciente a óbito. A histoplasmose disseminada aguda em imunossuprimidos deve ser diferenciada de outras infecções fúngicas, micobacterioses, citomegalovirose e doenças linfoproliferativas.

Histoplasmose disseminada subaguda

As lesões e o processo inflamatório são menos exuberantes e a evolução mais lenta do que na fase aguda, porém, febre e hepatoesplenomegalia estão presentes em parte dos pacientes. A concomitância de lesões focais em outros órgãos é característica desta forma de doença. As lesões intestinais, principalmente úlceras na região ileocecal, são frequentes, causando dor abdominal e diarreia e complicações como perfuração ou suboclusão intestinal e sangramento digestivo. Comprometimento das suprarrenais foi observado em 80% de casos necropsiados; doença de Addison é uma seqüela funcional em parte dos pacientes. A lesão do sistema nervoso central é pouco comum e manifesta-se como meningite linfocitária crônica, mielite ou como lesão expansiva cerebral. Endocardite, particularmente nos pacientes com lesão valvular prévia, e infecção do endotélio de vasos, associada com aneurisma e prótese vascular, também são lesões observadas. Úlceras na mucosa orofaringiana podem estar associadas com lesões viscerais da histoplasmose disseminada subaguda.

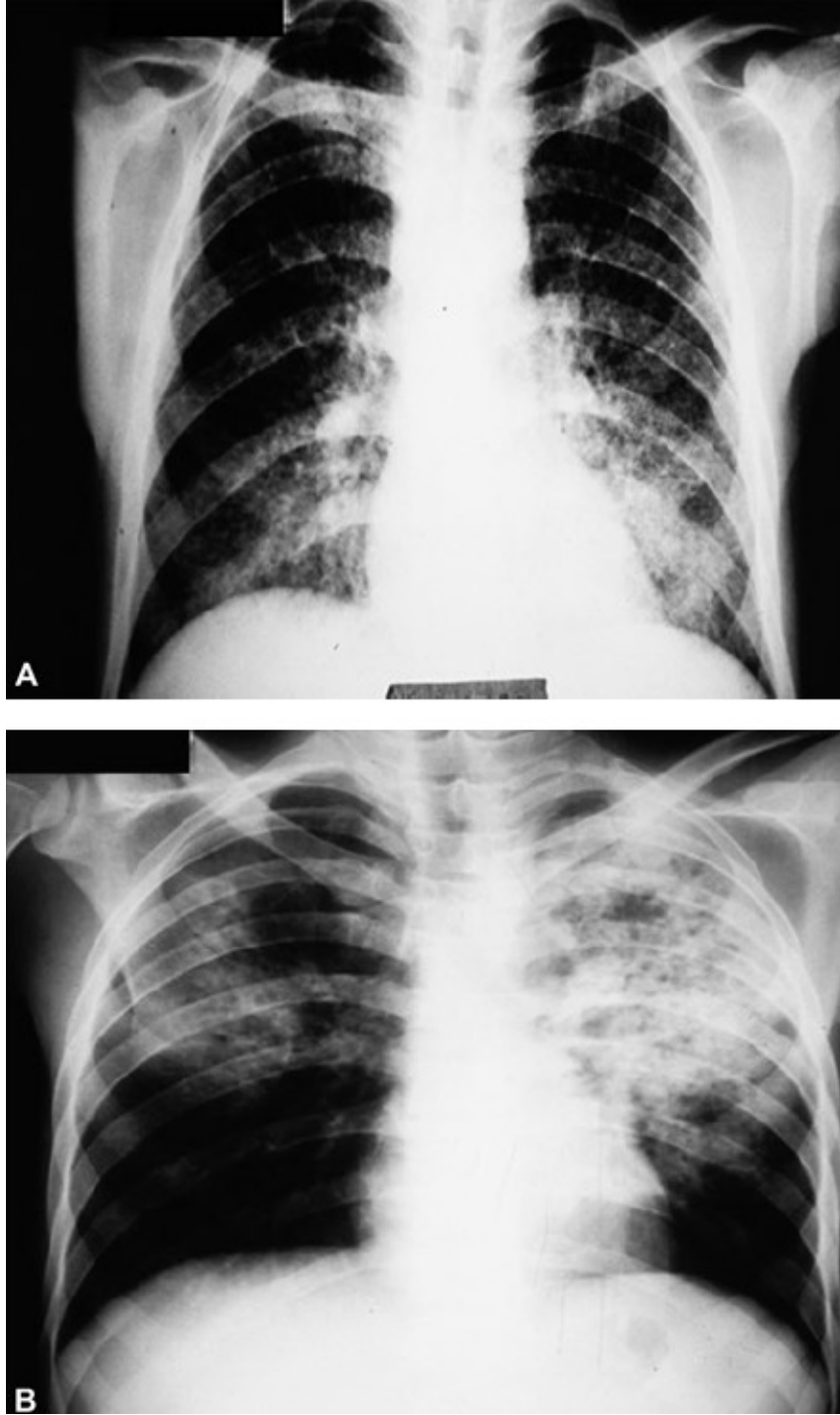


Figura 13.4 Histoplasmose pulmonar oportunista em dois pacientes com AIDS. **A.** Infiltrado reticulonodular difuso bilateral. **B.** Infiltrado intersticial com alveolização e cavitação na metade superior de ambos os pulmões.



Figura 13.5 Histoplasmose disseminada aguda em paciente com AIDS: lesões cutâneas papulonodulares com ulceração central. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Histoplasmose disseminada crônica

Caracteriza-se por lesões geralmente restritas a mucosa da boca, lábios e laringe. Ocasionalmente lesões viscerais compõem o quadro clínico ou manifestam-se isoladamente, como por exemplo meningite, lesões de suprarrenais, osso, articulações, fígado e endocárdio. Os pacientes são adultos não imunossuprimidos, não há comprometimento do estado geral e o curso da doença pode se estender por vários meses a anos.

Manifestações associadas com hiper-reatividade do hospedeiro

Os linfonodos mediastinais em pacientes hiper-reativos são sede de grande processo inflamatório necrosante desencadeado por *H. capsulatum*. Sofrem

grande aumento de tamanho e passam a comprimir traqueia, esôfago e grandes vasos, desencadeando a grave condição de *granulomatose medistinal*. Em processo mais crônico e raro a inflamação no mediastino evolui para a igualmente grave *mediastinite fibrosante*, que acomete vias respiratórias e digestivas e vasos pulmonares com aderências e retrações. O *histoplasmona* corresponde a um nódulo pulmonar benigno que aumenta lentamente de tamanho em torno de sucessivas camadas de fibrose ao redor de um antigo granuloma com fungo. A síndrome de *histoplasmore ocular* consiste em uveíte ou coroidite posterior de evolução crônica, e é também atribuída a uma reação imunecelular desproporcionalmente intensa contra antígenos de *H. capsulatum*.

■ Diagnóstico

Alterações laboratoriais inespecíficas ocorrem particularmente na histoplasmore disseminada aguda, destacando-se anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia. São frequentes as elevações discretas de enzimas hepatocitárias e canaliculares e da desidrogenase láctica. O diagnóstico laboratorial específico da histoplasmore é feito com exames micológicos, histológico e sorológico, dependendo do caso e da disponibilidade dos testes.

O exame microscópico convencional de fluidos, secreções e raspados de úlceras é pouco sensível, em razão do pequeno tamanho e do reduzido número de leveduras nesses materiais. A positividade aumenta quando se efetua um esfregaço do material e as lâminas são coradas com Giemsa ou pelo método de Gomori/Grocott. A cultura micológica da expectoração e de amostras biológicas em geral é feita em ágar-sabouraud, contendo ou não cloranfenicol e cicloheximida para inibir o crescimento de outros microrganismos. *H. capsulatum* leva 2 a 6 semanas em temperatura ambiente para crescer como micélio, sendo identificado pelos macroconídios tuberculados e pela transformação em levedura a 37°C, em meios de cultura enriquecidos com sangue ou cisteína (Figura 13.6). Hemoculturas são realizadas em pacientes com histoplasmore disseminada aguda e subaguda, particularmente em imunossuprimidos. *H. capsulatum* pode ser isolado em frascos de hemocultura

para bactérias desde que incubados por 4 semanas, mas a sensibilidade da hemocultura aumenta se for adotado o procedimento de lise-centrifugação antes da cultura. Medula óssea aspirada também pode ser cultivada nos frascos de hemocultura. O exame histopatológico tem boa resolutividade diagnóstica para histoplasmose e é interessante solicitá-lo quando for possível biopsiar tecido lesado, tal como a pele e linfonodos. É possível identificar *H. capsulatum* pelo formato ovalado, brotamento único na extremidade e localização no interior de fagócitos, com a coloração hematoxilina-eosina ou, mais facilmente, com Gomori/Grocott.

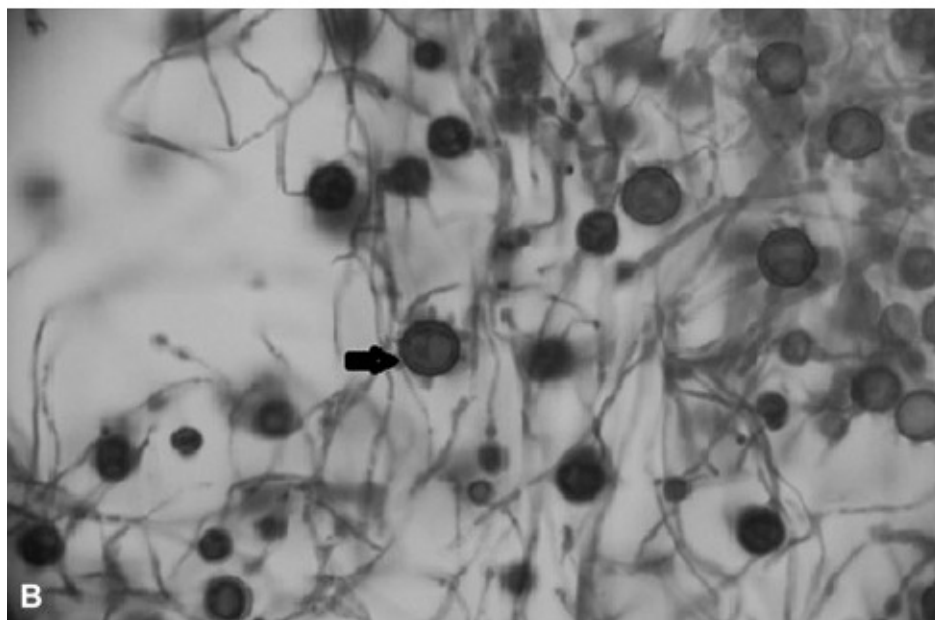


Figura 13.6 **A.** Colônias de *Histoplasma capsulatum*. **B.** Exame microscópico do micélio mostrando filamentos, microconídios e macroconídios tuberculados (*seta*). (Esta figura encontra-

se reproduzida em cores no Encarte.)

Testes sorológicos para pesquisa de anticorpos anti-*H. capsulatum* são de grande valia na triagem de casos com impressão clínica de histoplasmose. É mais empregada a imunodifusão dupla em gel, na qual podem ser detectadas as bandas de precipitinas M, que sinaliza infecção passada ou doença, e H, que indica doença ativa pelo fungo. São também sugestivos de histoplasmose-doença títulos iguais ou superiores a 1:32 na reação de fixação de complemento, 1:8 na contraímunoeletroforese e títulos elevados de anticorpos IgG e eventual presença de IgM anti-*H. capsulatum* nos testes ELISA e *Western blot*. A resposta sorológica só se torna aparente depois de 4 ou 6 semanas da exposição ao fungo. Outra limitação é que anticorpos anti-*H. capsulatum* não são detectados em cerca de 40% dos pacientes coinfectados com HIV e AIDS, verificando-se testes falso-negativos também em outros tipos de imunossuprimidos. Antígenos do fungo detectados na urina destes casos sugerem doença ativa, mas o teste ELISA correspondente é pouco disponível no Brasil. A positividade da antigenúria, assim como dos exames micológicos e histopatológico, é maior nos casos de forma disseminada aguda da histoplasmose, alcançando valores superiores a 90% em pacientes com AIDS.

■ Tratamento

Os antifúngicos mais utilizados no tratamento de pacientes com histoplasmose são anfotericina B e substâncias azólicas. A dosagem da formulação desoxicolato da anfotericina B é 0,7 a 1 mg/kg de peso/dia, enquanto para as formulações do complexo lipídico e lipossomal é de 3 a 5 mg/kg de peso/dia. Apesar do maior custo, esta última tem menos efeitos adversos e pode ser mais eficaz na histoplasmose disseminada aguda. Itraconazol é o medicamento de escolha dentre os triazólicos, usado em adultos na dose de 600 mg/dia nos três primeiros dias, seguida de 200 a 400 mg/dia ao longo do tratamento (usar doses de 400 a 600 mg/dia durante tempo mais longo em imunossuprimidos), sempre ingerido logo após as refeições. Fluconazol é uma opção secundária, sendo útil por sua formulação para uso intravenoso e pela atuação no sistema nervoso

central. Experiência clínica com voriconazol e posaconazol na histoplasmose é limitada, mas o uso em alguns casos complicados e refratários a outros tratamentos sugere sua eficácia. Sulfametoxazol-trimetoprima foi utilizado com resultados satisfatórios em pacientes brasileiros e pode ser indicado, excepcionalmente, em determinados casos. O esquema terapêutico varia com a forma de histoplasmose e pode incluir corticosteroides quando o processo inflamatório for prejudicial ao paciente (Tabela 13.1). Na forma pulmonar aguda os sintomas regredem espontaneamente, sem necessidade de antifúngicos. Pacientes com febre além de 4 semanas e quadro respiratório mais intenso devem receber itraconazol por via oral durante 6 a 12 semanas. O uso inicial de anfotericina B intravenosa e de corticoterapia é útil em casos graves e com insuficiência respiratória. Pericardite grave relacionada com a forma pulmonar aguda é também controlada com o uso de antifúngico mais anti-inflamatórios ou corticoterapia. Na forma pulmonar crônica os pacientes são tratados preferencialmente com itraconazol durante 1 a 2 anos. A anfotericina B é reservada para pacientes que requerem hospitalização e para casos que não melhoram com o triazólico. Pacientes com histoplasmose disseminada aguda recebem terapia de indução com anfotericina B durante 2 a 6 semanas, após as quais a manutenção é feita com itraconazol (ou fluconazol) por 1 a 2 anos. Pacientes com AIDS devem continuar com profilaxia secundária enquanto a contagem de linfócitos CD4 estiver abaixo de $150/\mu\text{l}$, o que pode ser feito com os mesmos triazólicos – 100 a 200 mg/dia –, ou com sulfametoxazol-trimetoprima, 800/160 mg, de 12 a 12 h. Para pacientes com as formas disseminada subaguda e crônica que apresentam doença menos grave recomenda-se o tratamento com o itraconazol, desde poucos meses para a lesão isolada em mucosa oral e vias respiratórias altas até 12 ou mais meses para lesões viscerais. Casos com meningite são medicados inicialmente com anfotericina B desoxicolato até completar cerca de 35 mg/kg de peso ou com anfotericina B lipossomal, 5 mg/kg de peso/dia, até chegar ao total de 150 a 200 mg/kg de peso. A manutenção é feita com fluconazol, 400 a 600 mg/dia durante período superior a 1 ano. Voriconazol foi eficaz em alguns pacientes com meningite, o mesmo ocorrendo com sulfametoxazol-trimetoprima em casos do

Brasil. Na mediastinite granulomatosa utiliza-se anfotericina B ou itraconazol, além de prednisona nas semanas iniciais do período de tratamento que se estende por 6 meses, no mínimo. O histoplasmoma e a fibrose mediastinal, em geral, não requerem terapia antifúngica.

Tabela 13.1 Esquema de tratamento das principais formas e manifestações clínicas da histoplasmose.

Forma ou lesão visceral	Esquema terapêutico ¹
Pulmonar aguda (não grave)	Antifúngico, em geral desnecessário. Se os sintomas persistirem por mais de 1 mês, utilizar itraconazol por 6 a 12 semanas. Se houver sintomas reumatológicos associados, acrescentar anti-inflamatórios não hormonais ou corticosteroide por 2 semanas
Pulmonar aguda (grave)	Administrar anfotericina B por 2 semanas seguida de itraconazol por 3 meses. Associar metilprednisona por 2 semanas.
Pulmonar crônica	Administrar itraconazol por 1 a 2 anos. Anfotericina B pode ser usada em casos graves e recidivas
Disseminada aguda/subaguda (grave)	Administrar anfotericina B desoxicolato de 2.000 a 3.000 mg (crianças 1 mg/kg/dia durante 4 a 6 semanas) ou anfotericina B lipídica por 1 a 2 semanas seguida de itraconazol por, no mínimo, 1 ano. Manter profilaxia secundária em pacientes com Aids e linfócitos CD4 < 150/μℓ e, conforme o caso, em outros imunossuprimidos, itraconazol (200 mg/dia), fluconazol (200 mg/dia), ou sulfametoxazol-trimetoprima (1 a 2 comp. 12/12 h)

Disseminada subaguda (não grave) ou crônica	Administrar itraconazol no mínimo por 1 ano. Manter profilaxia secundária em casos de AIDS: itraconazol, fluconazol ou sulfametoxazol-trimetoprima
Meningite/granuloma cerebral	Anfotericina B lipossomal (5 mg/kg/dia) durante 4 a 6 semanas; ou anfotericina B desoxicolato de 2.000 a 3.000 mg; sulfametoxazol-trimetoprima, ² 2 ampolas 6/6 h, via IV, por 10 dias. Completar tratamento VO com fluconazol ou sulfametoxazol-trimetoprima (2 comp. 8/8 h) ou itraconazol
Pericardite/linfadenite mediastinal	Casos não graves: anti-inflamatório não hormonal Casos graves: itraconazol por 6 a 12 semanas; associar prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia inicialmente) por 1 a 2 semanas. Avaliar retirada de líquido pericárdico
Granulomatose mediastinal	Administrar itraconazol por 6 a 12 semanas, somente para casos sintomáticos

¹Doses usuais de antifúngicos: anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg de peso/dia); lipossomal (3 mg/kg/dia), complexo lipídico (5 mg/kg/dia); itraconazol (iniciar com 400 a 600 mg/dia, crianças 5 a 10 mg/kg/dia, dividir em 2 doses); fluconazol (iniciar com 600 mg/dia, manutenção com 300 a 400 mg/dia e profilaxia com 200 mg/dia). Fluconazol é considerado menos eficaz do que itraconazol. ²Ação terapêutica de sulfametoxazol-trimetoprima observada em casos brasileiros isolados. Comp.: comprimido.

A suspensão da terapia antifúngica deve ser precedida da reavaliação do caso para constatar a cura. O paciente não deve ter mais lesões ativas, os testes sorológicos são negativos ou mostram títulos residuais de anticorpo anti-*H. capsulatum* e, quando aplicáveis, os exames de imagem revelam apenas lesões cicatriciais. Quanto ao prognóstico, a maioria dos pacientes com histoplasmoze conseguem a cura, dependendo do diagnóstico precoce e de tratamento adequado em relação às doses e ao tempo de uso de antifúngicos e da aderência e

capacidade de resposta imunológica dos pacientes. A letalidade associa-se com casos graves e complicados, chegando a 20% na meningite. Recidivas da histoplasmose são observadas aproximadamente em 15% dos casos, meses ou anos após o final do tratamento antifúngico. Alguns pacientes têm sequelas ou incapacidade funcional, com, por exemplo, problemas neurológicos após meningite e mielite, insuficiência respiratória e doença de Addison.

■ Bibliografia

- Aidé MA. Histoplasmosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1145-51.
- Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis a review. *Semin Respir Infect*. 2001;16:109-18.
- Daher EF, Silva JB Jr, Barros FA et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1108-15.
- Fava SC, Fava Netto C. Epidemiology surveys of histoplasmin and paracoccidiodin sensivity in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1998;40:155-64.
- Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42(2):192-8.
- Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Dez Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:1-33.
- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P et al. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency in the United States and Brazil. *J Infect Dis*. 2002;186:1655-60.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Op Dis*. 2008;21:421-5.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115-32.
- Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:252-8.
- Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:169-72.

- Leimann BCQ, Pizzini CV, Muniz MM, et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol.* 2005;22:141-6.
- Grave LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: 21-years experience. *Rev Int Med Trop S Paulo.* 2001;43:183-7.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807-25.
- Woods JP, Heincke EL, Luecke JW, et al. Pathogenesis of *Histoplasma capsulatum*. *Semin Respir Infect.* 2001;16:91-101.

Thaís Guimarães ■ Arnaldo Lopes Colombo

■ Introdução

Aspergilose é o termo empregado para designar um grupo de doenças causadas por espécies de *Aspergillus*, fungo filamentoso ubiqüitário na natureza, cujas espécies com maior relevância clínica são: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* e *A. terreus*. É importante observar que a taxonomia desse gênero encontra-se em transição, uma vez que a aplicação de ferramentas moleculares na análise filogenética de isolados de mesma espécie de *Aspergillus* mostra uma grande heterogeneidade do táxon. Exemplificando, com auxílio dos métodos de biologia molecular, observou-se um número de 25 espécies dentro do complexo *Fumigati* e, obviamente, essas espécies têm potencial patogênico diferente e maior capacidade de desenvolver resistência a algumas substâncias, inclusive aos azólicos. As mudanças taxonômicas ocorridas com o gênero *Aspergillus* abrangem não somente o complexo *Fumigati*, mas também os outros quatro complexos com relevância clínica: *Flavi*, *Usti*, *Terrei* e *Nigri*.

Existe um grande espectro clínico de doenças relacionadas às diferentes espécies de *Aspergillus*, incluindo quadros de micotoxicoses, doenças respiratórias por hipersensibilidade (sinusite alérgica e aspergilose broncopulmonar alérgica), infecções de superfícies epiteliais (ceratite e otomicose), colonização intracavitária (bola fúngica pulmonar) e formas invasivas (aspergilose pulmonar invasiva e crônica necrosante, sinusite e formas disseminadas). De modo geral, a apresentação clínica de aspergilose é fortemente influenciada pela condição imunológica do hospedeiro e pela

intensidade de exposição a propágulos infectantes. Sendo assim, pacientes alérgicos e asmáticos, quando colonizados por *Aspergillus*, podem evoluir para quadros de sinusite alérgica ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Pacientes não portadores de doenças associadas à imunodepressão, mas que tiveram doença pulmonar prévia e evoluíram com lesões cavitárias sequelares, podem ser colonizados por *Aspergillus* e evoluir com bola fúngica pulmonar. Finalmente, pacientes com depressão acentuada do sistema imunológico podem evoluir com aspergilose pulmonar invasiva (AI) com rápida progressão do processo para insuficiência respiratória e óbito.

Este capítulo focará na abordagem clínica de pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, deixando para outra oportunidade a discussão de formas pulmonares cavitárias crônicas e formas alérgicas dessa micose.

■ Epidemiologia

Trata-se de doença com distribuição geográfica universal, havendo polêmicas sobre alterações sazonais em suas taxas de incidência. Alguns grupos observam maior ocorrência no período de inverno, com alguma relação com o aumento de viroses respiratórias.

Acredita-se que um adulto possa inalar cerca de 200 a 2.000 conídios de *Aspergillus* por dia, sem maior impacto em pacientes com sistema imunológico normal. Neste contexto, hospedeiros com mecanismos de defesa íntegros raramente desenvolvem a doença, mesmo mediante a exposição rotineira ao fungo pelo ar e pelos alimentos. Em contraste, pacientes com imunidade alterada têm dificuldade em conter a replicação e germinação do fungo em seu local de infecção primária, particularmente aqueles em uso prolongado de corticosteroides, cuja atividade fagocítica de macrófagos alveolares fica comprometida, ou mesmo pacientes portadores de neutropenia prolongada.

Portadores de leucemias agudas e aqueles submetidos a transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH) são os principais pacientes em risco para a ocorrência de AI, que se tornou a infecção fúngica sistêmica mais prevalente nesta população. Nesse grupo de risco, a infecção invasiva por *Aspergillus*

associa-se a taxas de mortalidade entre 40 e 100%.

Embora pacientes submetidos a TCTH e pacientes com leucemias agudas respondam pela maior casuística dos pacientes que desenvolvem AI, pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, particularmente os receptores de transplante de pulmão, também apresentam maior predisposição a essa infecção. O risco aumentado de AI em transplante de pulmão parece correlacionar-se com as altas taxas de colonização por *Aspergillus* no órgão transplantado, assim como alteração dos mecanismos de defesa do hospedeiro, sejam eles locais ou sistêmicos, particularmente pelo uso de imunossupressores.

Outros pacientes imunocomprometidos considerados de risco para a aquisição de AI incluem os pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas, da síndrome da imunodeficiência adquirida, de doença granulomatosa crônica e de outras imunodeficiências primárias.

Dados sobre a incidência de AI na América Latina são escassos. Recentemente, estudo multicêntrico que contou com a colaboração de 8 centros médicos universitários documentou taxas de incidência cumulativa de infecções fúngicas invasivas em pacientes com doenças hematológicas malignas no Brasil. Segundo esse trabalho, infecções fúngicas invasivas foram documentadas em até 18% dos pacientes com leucemia mieloide aguda e 11% em receptores de TCTH alogênico, sendo *Aspergillus* spp. o principal agente causador de micose sistêmica nesta casuística.

■ Patogênese

Os *Aspergillus* são fungos filamentosos ubiqüitários na natureza que podem ser encontrados no ar, no solo, em plantas, na água, em superfícies inanimadas e em alimentos. Sua ubiqüidade é demonstrada experimentalmente com o isolamento do fungo em condições ambientais extremas, como as encontradas em regiões desérticas (50°C), polares (-40°C) ou a mais de 20 km de altitude na atmosfera.

Até recentemente, a grande maioria das infecções invasivas era causada por agentes do complexo *Fumigati*. Atualmente, há evidências de aumento substancial de ocorrência de infecções por isolados pertencentes a outros

complexos, além do complexo *Fumigati*. Nesse contexto, as espécies mais frequentemente associadas à AI nos casos de infecções fúngicas documentadas em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos ao longo do estudo TRANSNET nos EUA revelaram a seguinte ordem de prevalência: 181 isolados identificados como *Aspergillus fumigatus*; 28, *Aspergillus niger*; 27, *Aspergillus flavus*; 22, *Aspergillus terreus*; 7, *Aspergillus versicolor*; 5, *Aspergillus calidoustus*; 2, *Aspergillus nidulans*; e 2 isolados identificados como *Aspergillus* spp.

A principal porta de entrada de infecções invasivas por *Aspergillus* é o pulmão, após a inalação de propágulos infectantes que apresentam pequena dimensão dos conídios, especialmente *A. fumigatus* ($< 3 \mu\text{m}$), podendo atingir bronquíolos distais e sacos alveolares.

Uma vez nos alvéolos, os mecanismos de defesa locais (macrófagos alveolares) são capazes de remover os conídios eficientemente. Sabe-se que macrófagos desempenham papel fundamental na fagocitose de conídios de *Aspergillus* sp., mas os neutrófilos são fundamentais para o controle de crescimento e destruição das hifas. Um aspecto marcante da AI pulmonar é a capacidade de o fungo, uma vez formadas as hifas a partir dos conídios inalados, invadir vasos sanguíneos e provocar áreas extensas de infarto e necrose de tecidos.

Além da via inalatória, menos frequentemente, propágulos de *Aspergillus* podem contaminar próteses biológicas ou colonizar cateteres intravasculares e atingir diretamente a corrente circulatória quando esses dispositivos médicos são introduzidos nos pacientes de risco.

■ Quadro clínico

As manifestações clínicas mais comuns de AI, no contexto dos pacientes neutropênicos e/ou portadores de depressão de imunidade celular, são ligadas ao envolvimento do trato respiratório superior e inferior, sendo menos frequente o acometimento de outros órgãos tais como sistema nervoso central (SNC), coração, fígado, entre outros.

Importante observar que, como a maioria dos pacientes com aspergilose pulmonar invasiva encontra-se gravemente imunocomprometida, a ocorrência de sinais e sintomas clínicos é muito pobre, inespecífica e presente, na maioria dos casos, apenas nas fases avançadas da doença. Nesse contexto, pacientes de risco devem ser monitorados com exames laboratoriais e de imagem sistematicamente, visto que a espera pela presença de manifestações clínicas é estratégia que leva ao reconhecimento muito tardio dessa micose, em que as chances de sucesso terapêutico são muito limitadas.

Pacientes com rinossinusite por *Aspergillus* spp. podem apresentar febre, epistaxe, secreção nasal, cefaleia, dor de dente ou dor em seio facial. Se não for reconhecida precocemente, pode evoluir para sinusite fúngica com comprometimento de estruturas adjacentes, levando à necrose de palato mole e duro, celulite periorbitária ou abscesso cerebral.

O envolvimento pulmonar na aspergilose é o sintoma mais comum e pode apresentar evolução rapidamente fatal ou de maneira mais insidiosa. A manifestação mais precoce é febre em pacientes que cursam com neutropenia intensa e prolongada e que não responde a antibióticos. Em pacientes neutropênicos, manifestações clínicas de tosse, dispneia e a posterior presença de infiltrados pulmonares costumam ser achados tardios. Além da tosse seca e eventual dispneia, alguns pacientes podem apresentar dor torácica de tipo pleurítico, pela complicação de infarto pulmonar secundário ao tropismo vascular do fungo. O exame clínico é bastante pobre e a presença de sinais de consolidação ao exame clínico é rara, sendo observada apenas em fase muito avançada da doença, quando o paciente desenvolve falência respiratória.

Vale mencionar que em pacientes submetidos a transplante de pulmão têm sido descritos casos de traqueobronquite por *Aspergillus*, cujo substrato patológico inclui a formação de pseudomembranas e/ou úlceras na mucosa do trato respiratório, podendo levar ao aparecimento de tosse, febre e dispneia, com ou sem hemoptise. Nos casos mais graves, pode ocorrer obstrução da luz brônquica, levando ao aparecimento de estridores e sibilos unilaterais.

Pacientes intensamente imunocomprometidos podem evoluir com formas

disseminadas, e um dos órgãos mais acometidos é o SNC. Nesta população de risco, o seu acometimento manifesta-se, geralmente, pelas complicações de lesões expansivas (abscesso) ou decorrentes de invasão de vasos sanguíneos pelo fungo, com consequentes áreas de trombose, infarto e sangramento em parênquima cerebral. A ocorrência de meningite é rara nessa micose. Nesse contexto, pacientes podem evoluir com febre, cefaleia, alteração do nível de consciência, convulsões e, eventualmente, déficit motor.

Importante observar que a letalidade associada à AI é extremamente elevada, varia de 40 a 100% dos pacientes, dependendo das formas de apresentação clínica da micose, assim como da gravidade das alterações imunológicas e das doenças de base do hospedeiro.

■ Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico das micoses invasivas em pacientes imunocomprometidos é obtido a partir da somatória de evidências epidemiológicas (exposição a fatores de risco), clínicas (manifestações compatíveis e dados de exames por imagem) e informações laboratoriais sugerindo o achado de elementos fúngicos em material biológico suspeito. É importante lembrar que espécies de *Aspergillus* colonizam o trato respiratório de parcela substancial de pacientes saudáveis, e a obtenção de espécime biológico para exame anatomopatológico confirmando invasão tecidual é necessária para o diagnóstico de certeza de AI. Entretanto, muitas vezes a biopsia pulmonar é de difícil realização pela contraindicação de procedimentos médicos invasivos em pacientes graves e/ou plaquetopênicos e neutropênicos.

Em pacientes imunocomprometidos, durante a fase de neutropenia, apesar de o exame radiológico convencional poder apresentar-se inalterado, a tomografia computadorizada de tórax pode mostrar alterações tais como a presença de nódulos pulmonares e infiltrados pneumônicos. Havendo disponibilidade de exames seriados, podem-se identificar nódulos com o sinal do halo, que é bastante característico de AI pulmonar. Trata-se de lesão nodular, com mais de 1 cm, circunscrita por halo em vidro fosco, que corresponde a edema e hemorragia

em torno da lesão principal. À medida que a doença evolui, o nódulo e sinal do halo são substituídos por infiltrado pulmonar inespecífico. Em uma terceira etapa (mais de 7 a 10 dias após o surgimento do sinal do halo), surge a imagem de crescente de ar, secundária à instalação de necrose tecidual, sendo formada cavidade. Portanto, a realização de tomografia computadorizada precoce, rotineira e seriada, aumenta a chance de fazer o diagnóstico dessa infecção fúngica em tempo hábil para terapêutica.

A pesquisa direta de elementos fúngicos e cultura para *Aspergillus* spp. deve ser sempre solicitada em material biológico suspeito de infecção, mas sabemos que tais exames apresentam sensibilidade de 50 a 60%, podendo ainda estar presentes em pacientes colonizados, mas ainda não doentes. A biopsia pulmonar e a cultura do agente etiológico são necessárias para a obtenção do diagnóstico de certeza desta micose, mas há necessidade de realização de procedimento médico invasivo que muitas vezes é contraindicado por risco de sangramento ou infecção. Nesse contexto, métodos não dependentes de cultivo têm sido desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico de AI, em especial a pesquisa de antígenos liberados pelo fungo em pacientes com doença ativa.

A pesquisa de galactomanana, antígeno presente em grande quantidade (mas não exclusivamente) na parede celular de isolados de *Aspergillus* spp., pode ser realizada por método imunoenzimático utilizando sistema comercial aprovado pela Anvisa, e que apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 90% em pacientes neutropênicos. Importante reforçar que os melhores resultados de desempenho desse teste, assim como a maior parte dos dados publicados de sua validação clínica, foram obtidos em pacientes com doenças malignas hematológicas e neutropênicos, nos quais há abundante invasão de vasos sanguíneos por hifas deste agente.

O melhor desempenho do teste de galactomanana no diagnóstico precoce de aspergilose é obtido quando o exame é realizado 2 a 3 vezes/semana, no monitoramento de pacientes de risco. Neste cenário, resultados persistentemente negativos (na ausência de profilaxia antifúngica para aspergilose) têm alto poder preditivo negativo para a AI. Por outro lado, no cenário de pacientes com

leucemias agudas, mielodisplasia e aqueles submetidos a TCTH, a ocorrência de dois resultados positivos, em dosagens sequenciais, tem bom poder preditivo positivo para AI, a despeito de que falso-positivos possam ocorrer.

Outro teste comercial de potencial utilidade na triagem de pacientes de risco para infecções fúngicas é a pesquisa de beta-1,3-glucana, antígeno presente em vários gêneros de fungos, incluindo diferentes espécies de *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon* e agentes de micoses endêmicas. Esse teste comercial foi aprovado pela Anvisa para uso no Brasil, mas está disponível em poucos centros médicos. Sua dinâmica de utilização em pacientes de risco para AI ainda é motivo de debate. Pode haver resultados falso-negativos em pacientes sob profilaxia antifúngica e resultados falso-positivos já foram relatados com episódios de bacteriemia, pacientes em diálise, expostos a antibióticos betalactâmicos e a grandes cirurgias.

Métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) em fluidos biológicos estão sendo investigados, porém a presença ubíqua do fungo na natureza facilita a possibilidade de contaminações e resultados falso-positivos, assim como a alta frequência de indivíduos colonizados. Apesar da alta sensibilidade, a especificidade de PCR para o diagnóstico de aspergilose em diferentes séries é muito variável (60 a 100%), não havendo, no Brasil, disponibilidade de sistemas comerciais cuja validação clínica seja aceita pela comunidade internacional. Nesse contexto, esse exame não tem sido utilizado na prática médica, mas apenas em pesquisa.

Dentro do conceito de que o diagnóstico de AI depende da análise de diferentes níveis de evidências obtidas a partir de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, o National Institute of Immunology, Allergy and Infectious Diseases (NIAID), em conjunto com a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), propôs definições das infecções fúngicas invasivas para padronização de diagnóstico dessa doença em estudos de terapêutica antifúngica.

Seguindo os critérios clínicos, radiológicos e de exames micológicos estabelecidos pelo documento mencionado, o diagnóstico de AI é classificado

em definitivo, provável ou possível. As Tabelas 14.1 e 14.2 ilustram os critérios diagnósticos de doença fúngica invasiva definitiva e provável sugeridas por esse grupo.

Tabela 14.1 Critérios laboratoriais de definição de doença fúngica invasiva definitiva para fungos filamentosos.¹

Doença fúngica invasiva definitiva
Microscopia de material estéril
Cultura de material estéril
Fungos filamentosos
Histopatologia, citopatologia ou microscopia direta obtida de biópsia ou aspiração por agulha com visualização de hifas mais evidência de dano tecidual
Recuperação de fungo filamentoso de cultura de espécime obtido por procedimento estéril de local estéril e com anormalidades clínicas ou radiológicas, excluindo lavado bronquioalveolar, espécime de cavidade sinusal e urina

¹A presença de ambos os critérios laboratoriais é obrigatória para a definição de doença invasiva.

Tabela 14.2 Critérios de definição de doença fúngica invasiva provável para fungos filamentosos.¹

Fatores do hospedeiro	<p>Neutropenia (< 500 células/mm³ por mais 10 dias)</p> <p>Receptor de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas</p> <p>Uso prolongado de corticosteroides (excluindo pacientes com ABPA) com mínima dose de 0,3 mg/kg/dia de prednisona por > 3 semanas</p> <p>Tratamento com imunossupressores de linfócitos T, tais como: ciclosporina, bloqueador de TNF-α, anticorpos monoclonais ou análogos de nucleosídeos nos últimos 90 dias</p>
------------------------------	---

	Imunodeficiência primária grave (doença granulomatosa crônica ou imunodeficiência combinada)
Critérios clínicos	<p>Doença fúngica em trato respiratório inferior</p> <p>Presença de 1 dos 3 seguintes sinais na tomografia computadorizada de tórax:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesões densas bem circunscritas com ou sem sinal do halo• Sinal do ar crescente• Cavitação <p>Traqueobronquite</p> <p>Ulceração traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana ou placa na análise broncoscópica</p> <p>Sinusite</p> <p>Imagem radiológica demonstrando sinusite e presença de 1 dos 3 seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dor aguda localizada (incluindo dor com irradiação para a região ocular)• Úlcera nasal com crostas escuras• Extensão do seio paranasal através das barreiras ósseas, incluindo órbitas <p>Infecção do sistema nervoso central</p> <p>Presença de 1 dos 2 seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesões focais em exame de imagem• Aumento da reação meníngea em exame de imagem

Critérios micológicos

Pesquisa de *Aspergillus* spp. em material de citologia, microscopia ou cultura.

Fungo filamentosos em escarro, lavado bronquioalveolar, escovado brônquico ou aspirado sinusal por meio de:

- Presença de elementos fúngicos compatíveis com fungo filamentosos
- Recuperação de fungo filamentosos em culturas
- Testes indiretos (detecção de antígeno ou componentes da parede celular)
- Galactomanana em plasma, soro, lavado bronquioalveolar ou líquido cefalorraquidiano
- B-D-glucana em soro

¹A definição de infecção fúngica provável requer a presença de um fator do hospedeiro, um critério clínico e um critério micológico. Casos que preencherem um fator do hospedeiro e um critério clínico, mas não preencherem um critério micológico, serão considerados casos possíveis.

ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Vale dizer que estes critérios diagnósticos são muito úteis no delineamento de ensaios clínicos para a validação de novas estratégias terapêuticas, assim como para auxiliar o clínico na coleta de informações e exames subsidiários de fundamental importância no diagnóstico desta micose. Entretanto, à beira do leito, estes critérios devem subsidiar, mas não restringir a utilização de terapêutica antifúngica específica em cenários de risco em que o médico tenha forte suspeita diagnóstica, mas não tenha ainda obtido critérios definidores de doença comprovada.

■ Tratamento

É importante lembrar que, independentemente da estratégia terapêutica escolhida, a recuperação da resposta imunológica do paciente é fundamental para o prognóstico da AI. Neste contexto, o controle da doença de base e

remoção de imunossupressores são medidas importantes para oferecer melhor chance de sucesso terapêutico aos nossos pacientes.

Em relação à terapêutica antifúngica específica, há disponibilidade de três classes de fármacos para o tratamento da AI: diferentes formulações de anfotericina B, triazólicos e equinocandinas. Importante mencionar que não é possível estabelecer normas rígidas para a duração do tratamento antifúngico em diferentes formas de AI. Entretanto, sugere-se que esse período seja no mínimo entre 6 e 12 semanas, recomendando-se não interromper seu uso se ocorrerem lesões radiológicas persistentes, e em pacientes sob regime de imunodepressão. A seguir apresentamos os fármacos utilizados no tratamento desta micose.

Formulações de anfotericina B

Durante muitos anos a anfotericina B deoxicolato foi muito utilizada como fármaco de escolha para a terapêutica de AI apesar de altos níveis de toxicidade renal e dos resultados limitados no tratamento desta micose em pacientes imunocomprometidos. Tendo em vista sua toxicidade e menor eficácia comparada ao voriconazol, a anfotericina B em desoxicolato foi removida dos documentos de consensos das sociedades médicas da Europa e EUA como medicamento de escolha na terapia primária desta micose. Havendo indicação de um poliênico no tratamento de aspergilose, diretrizes de sociedades de infectologia e hematologia dos EUA e Europa recomendam a utilização de uma formulação lipídica de anfotericina B.

Entre as formulações lipídicas de anfotericina B, a anfotericina B lipossomal é a que apresenta menor toxicidade e a única que foi avaliada em estudos randomizados e comparativos em relação a sua eficácia, sendo recomendada na dose diária de 3 mg/kg/dia. A experiência com outras formulações lipídicas de anfotericina B é restrita a estudos abertos, não randomizados ou comparativos, em que anfotericina B em complexo lipídico mostrou taxas de resposta em torno de 50%, com taxas de toxicidade aparentemente menores que anfotericina B convencional. Importante observar que a anfotericina B em complexo lipídico, segundo a maioria dos autores, deve ser utilizada na dose mínima de 5 mg/kg/dia

no tratamento de casos de infecções por fungos filamentosos.

Triazólicos

O voriconazol, atualmente, é considerado o medicamento de escolha para o tratamento de AI, tendo em vista os excelentes resultados obtidos com este fármaco em estudo comparativo com anfotericina B deoxicolato. Segundo dados deste estudo multicêntrico, o voriconazol mostrou maior taxa de sucesso terapêutico (53% vs. 32%) e de sobrevida ao final de 12 semanas (71% vs. 58%) pós-tratamento, quando comparado ao tratamento com a formulação de anfotericina B em desoxicolato. O voriconazol está disponível para uso por vias oral e venosa, sendo recomendada dose inicial de ataque de 6 mg/kg, a cada 12 h, seguida por dose de manutenção de 4 mg/kg a cada 12 h.

Apesar de excelente biodisponibilidade da formulação oral, sabe-se que existe grande variabilidade no nível plasmático de voriconazol entre pacientes adultos tratados com a mesma dose do antifúngico, em virtude de polimorfismos associados a genes responsáveis pela síntese de enzimas que metabolizam este fármaco. Neste contexto, muitos autores preconizam que níveis plasmáticos deste fármaco devam ser monitorados para reduzir risco de toxicidade e melhorar resultados terapêuticos.

Outros triazólicos que apresentam atuação em aspergilose são: itraconazol, posaconazol e isavuconazol. No Brasil, há disponibilidade apenas de itraconazol em cápsulas, não sendo disponível sua formulação para uso intravenoso. Neste contexto, tendo em vista a baixa absorção de itraconazol, particularmente em pacientes com diarreia, mucosite ou em jejum, este medicamento tem pouca ou nenhuma utilidade na terapêutica de AI em pacientes imunocomprometidos.

Equinocandinas

As equinocandinas têm um papel secundário na terapêutica de AI, visto que os resultados são melhores quando o tratamento é iniciado com voriconazol ou anfotericina B lipossomal.

Entre as equinocandinas, a maior experiência clínica na terapêutica de

aspergilose até o momento é com a caspofungina. Não há disponibilidade de estudos de terapêutica primária com anidulafungina e micafungina.

Outra possibilidade para as equinocandinas é a terapêutica combinada com voriconazol ou uma formulação lipídica de anfotericina B. Tendo em vista o alto custo destas associações, bem como a limitada evidência científica disponível para consubstanciar suas vantagens, o uso da terapêutica combinada deve ser visto como estratégia a ser usada em casos muito selecionados, incluindo pacientes com bom prognóstico de suas doenças hematológicas de base e que apresentem doença invasiva refratária à terapia com voriconazol e anfotericina B em formulação lipídica.

■ Indicações cirúrgicas em aspergilose invasiva

Há muita controvérsia sobre este tema, e poucas evidências estão disponíveis para tornar possíveis recomendações universais. Apesar destas limitações, a remoção cirúrgica de nódulos pulmonares deve sempre ser considerada em lesões de localização próxima ao mediastino e grandes vasos, por causa do alto risco de hemorragia fatal. Da mesma maneira, em pacientes com leucemia aguda em que a AI evolui com nódulo pulmonar solitário e cavitado, que persiste a despeito da terapia antifúngica, havendo programação de novo ciclo de quimioterapia ou transplante, a cirurgia pode ser conveniente para abreviar a duração do tratamento e evitar recidivas.

Na sinusite, a exploração cirúrgica é fundamental não só para obter material para diagnóstico, mas também para remover o tecido necrótico. A demora na intervenção cirúrgica pode comprometer os resultados do tratamento da aspergilose.

■ Medidas preventivas

A aquisição de aspergilose nosocomial está associada a três mecanismos: inalação de bioaerossóis secundários a sistemas de ventilação contaminados; contato direto por meio de objetos contaminados (campos cirúrgicos) ou ambos, como ocorre nos casos de osteomielite de esterno por *Aspergillus* spp. pós-

cirurgias cardíacas.

Não existem níveis seguros reconhecidos para a quantidade de bioaerossóis ou padronização de amostragem ou frequência do controle do ar em hospitais. Sabe-se que a concentração de fungos no ar externo é alta, em torno de 10.000 UFC/m³, e não causa infecções pulmonares na população geral. Entretanto, apesar de ser difícil estabelecer um nível seguro da concentração de fungos dentro do ambiente hospitalar, alguns estudos têm demonstrado correlação positiva entre o aumento da contagem de conídios no ar e a incidência de AI. A contagem de concentração de fungos no ar não é uma prática rotineiramente recomendada em hospitais, porém em algumas situações esta prática é indicada, como diante da ocorrência de surtos (principalmente nos casos de construções e reformas) ou no monitoramento da qualidade do ar em unidades de TCTH.

É importante considerar que vários surtos de AI em ambiente hospitalar já foram descritos na literatura, demonstrando que a incidência desta infecção fúngica pode ser maior em decorrência de construções, reformas ou manutenção imprópria de sistemas de ventilação, condições associadas a maior circulação de propágulos infectantes de *Aspergillus* spp. Construções e reformas nos hospitais estão frequentemente associadas a aumento do número de casos de aspergilose, principalmente em demolições, onde grande quantidade de bioaerossóis é dispersada no meio ambiente. Quando construções ou reformas forem realizadas nas proximidades das áreas de pacientes imunocomprometidos, devem ser implementadas algumas práticas, tais como a adoção de barreiras de contenção e limpeza constante da poeira acumulada. Quando as construções forem externas, o sistema de ventilação pode tornar-se sobrecarregado de poeira, portanto, manutenção e limpeza dos filtros são necessárias para impedir a contaminação do ar interno.

As unidades de TCTH devem ser especialmente desenhadas com fluxo de ar laminar, filtros de alta eficiência (*high efficiency particulate air* – HEPA) e pressão positiva. A filtração HEPA com mínimo de 10 trocas de ar/hora remove 99,97% das partículas maiores de 0,3 µm e deve ser instalada no sistema de ventilação em unidades de risco. Opção a sistemas centrais de ventilação são a

instalação de unidades portáteis. Havendo opção por filtros HEPA, os quartos dos pacientes devem ter as janelas seladas e lacradas para prevenir a contaminação do ar exterior e as portas devem permanecer fechadas para manter a pressão positiva. Existe proposta de que, nas áreas que tenham filtros HEPA e pressão positiva, a contagem de propágulos fúngicos seja $< 15 \text{ UFC/m}^3$ com contagem de *Aspergillus* spp. $< 0,1 \text{ UFC/m}^3$. A combinação filtro HEPA e fluxo laminar parece ser mais eficiente na redução de propágulos fúngicos.

Mais recentemente, sistemas de água têm sido reconhecidos como uma via potencial de transmissão de *Aspergillus* spp., uma vez que tais agentes têm sido encontrados na análise microbiológica de reservatórios de água em hospitais e na comunidade. Os reservatórios de água podem aumentar a presença de propágulos de *Aspergillus* no ar por meio da aerossolização de propágulos existentes no sistema hidráulico após abertura de chuveiros e torneiras, merecendo especial atenção na prevenção da exposição.

Há evidências demonstrando que as medidas de controle ambiental, que visam reduzir a exposição à água ou a melhoria da qualidade do ar por meio da instalação de filtros, trazem alguns benefícios para pacientes de alto risco. Por outro lado, a permanência hospitalar tem sido drasticamente reduzida, com o paciente transplantado recebendo alta cada vez mais precoce e mudanças na epidemiologia da AI têm tornado o seu aparecimento mais frequente no período tardio, colocando em discussão esta estratégia única. Por isso, os benefícios do ambiente hospitalar protegido têm sido reavaliados, pois os pacientes poderão ser expostos aos bioaerossóis após a alta hospitalar. O mais importante fator de risco para a aquisição de AI permanece sendo a imunossupressão do paciente.

■ Bibliografia

Anaisse EJ, Stratton SL, Dignani MC, Lee CK et al. Pathogenic molds (including *Aspergillus* species) in hospital in distribution systems: a 3-years prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;101(7):2542-6.

Beirão F, Araujo R. State of the art diagnostic of mold diseases: a practical guide for clinicians. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious*

Diseases. 2013;32:3-9.

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;46:813-1821.

Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis: formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201-8.

Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1242-50.

Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51:561-70.

Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005;366:1013-25.

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:327-60.

Wingard JR. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(4):487-91.

Zaragoza R, Pemán J. Antifungal treatment options in the critically ill patient. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29(2):108-13.

■ Introdução

Paracoccidioomicose (PCM) é doença granulomatosa sistêmica que pode comprometer qualquer órgão, principalmente pulmões, órgãos ricos em células do sistema fagocítico-mononuclear, mucosas das vias aerodigestivas superiores (VADS), pele e suprarrenais. Os agentes etiológicos são fungos termodimórficos do complexo *Paracoccidioides brasiliensis* – *P. brasiliensis*, *P. lutzii* (Pb01) e fungos Pb01-símiles. Doença endêmica, encontra-se restrita à América Latina, do México à Argentina.

Histórico

Os dois primeiros casos de PCM foram descritos em 1908 por Lutz, que relatou as manifestações clínicas e os achados anatomopatológicos, isolou o agente etiológico em cultura pura, infectou cobaias, observou o termodimorfismo (fase leveduriforme, em tecidos, fase filamentosa, em meios de cultura, e sua reprodução por múltiplos brotamentos). A essa doença deu o nome de hyphoblastomyose pseudococcídica, para diferenciá-la da coccidioomicose, causada por *Coccidioides immitis*, e da doença de Gilchrist, hoje denominada blastomicose, causada por *Blastomyces dermatitidis*.

Apesar de sua grande contribuição ao conhecimento da PCM, Adolpho Lutz não propôs uma denominação ao agente etiológico. Em 1912, Splendore classificou o organismo como levedura do gênero *Zymonema*. Em 1928, Almeida e Lacaz sugeriram o nome *Paracoccidioides* e, em 1930, Almeida o denominou *Paracoccidioides brasiliensis*.

Embora tenha recebido inúmeras denominações, blastomicose sul-americana foi a mais utilizada para identificar a micose de Lutz. No entanto, o relato de casos autóctones da América Central e do México (demonstrando que a micose não era apenas sul-americana) e a tendência de se integrar o nome da doença ao de seu agente etiológico (*Paracoccidioides brasiliensis*) levaram à adoção da denominação paracoccidioidomicose, proposta por Jordan em 1946 e consagrada no Simpósio de Medellín (Colômbia).

Em 1927, Fonseca Filho e Arêa Leão revelaram a existência de muitos indivíduos com infecção paracoccidióidica, por meio de reações intradérmicas utilizando filtrado de cultura de *P. brasiliensis* como antígeno (preparação que recebeu a denominação de paracoccidioidina).

O relato de muitos casos com lesões das mucosas das vias respiratórias e digestivas superiores levou a que se considerasse essas estruturas porta de entrada de *P. brasiliensis* no organismo. No entanto, em 1956 Gonzales-Ochoa sugeriu os pulmões como porta de entrada, hipótese reforçada por achados de Mackinnon (1959) em modelo experimental. Considerando os pulmões como porta de entrada do *P. brasiliensis* no organismo, o fungo deveria ser isolado da natureza em vida saprofítica e poderia viver em um animal heterotérmico, nativo de áreas endêmicas. O isolamento do solo foi feito por Albornoz (1971) e o de tatus por Naiff *et al.* (1986).

Grave *et al.* confirmaram a existência do complexo primário paracoccidióidico em 1979.

Achados histopatológicos da PCM foram bem estudados por Cunha Motta (1935), em pacientes com comprometimento de órgãos ricos no sistema fagocítico-mononuclear. Coube a Fialho (1946) demonstrar que o envolvimento pulmonar era muito frequente, além de caracterizá-lo muito bem. A correlação entre os achados histopatológicos e a avaliação da imunidade celular e humoral foi bem estudada por Iabuki e Montenegro (1979).

P. brasiliensis apresenta complexa estrutura antigênica, que contém glicoproteínas, glicopeptídeos, lipídios e polissacarídeos. A correlação entre a virulência e a existência de α -1,3-glucana em sua parede celular foi o ponto de

partida para vários estudos sobre a bioquímica desse fungo e seu dimorfismo (San-Blas e San-Blas, 1977).

O arco E, revelado por Yazarbal (1971) em reação de imunoeletroforese, identificava a existência de anticorpos séricos específicos, em reação com a glicoproteína de 43 kDa, que se constituía no antígeno dominante de *P. brasiliensis*, posteriormente caracterizada por Puccia *et al.* (1986).

A avaliação sorológica de pacientes com PCM foi feita inicialmente por Moses (1916), que utilizou a reação de fixação de complemento e o teste de precipitação, posteriormente padronizados por Fava Netto (1955), utilizando antígeno polissacarídico. A seguir, Restrepo introduziu o teste de imunodifusão dupla (IDD) em gel de ágar, que se demonstrou de execução simples e elevada especificidade, e útil no seguimento de pacientes em tratamento. A seguir, Biagione *et al.* (1984) demonstraram a correlação entre níveis séricos à IDD e a gravidade da PCM.

A conversão da fase micelial para a leveduriforme, confirmando observação original de Lutz (fase micelial *in vitro* e leveduriforme na cobaia), foi demonstrada por Pablo Negroni (1931) e passou a ser utilizada na rotina laboratorial para identificação do *P. brasiliensis*. Conjugados de imunoglobulinas ligadas à fluoresceína também foram introduzidos na identificação de *P. brasiliensis* em materiais clínicos (Silva, Kaplan, 1965).

Mendes e Rafael (1971) e Musatti *et al.* (1976) demonstraram a depressão da resposta imune celular (RIC) em pacientes com PCM, ao que se seguiram observações acerca da correlação entre a depressão da imunidade celular e a gravidade dos pacientes, e de que essa imunossupressão é antígeno-dependente.

Os diferentes resultados da interação parasito-hospedeiro na PCM (apenas infecção, forma clínica leve, moderada ou grave) e a influência hormonal são fatores que sugerem a relevância do *background* genético no desenvolvimento da doença. Calich *et al.* (1985) desenvolveram importante linha de investigação utilizando camundongos isogênicos suscetíveis e resistentes à infecção paracoccidióidica, com grande contribuição ao conhecimento da imunopatologia da PCM.

Somente em 1940, com o uso da sulfapiridina por Oliveira Ribeiro, pôde-se dispor de medicação eficaz no tratamento da PCM. A segunda opção medicamentosa em seu tratamento (utilizando antifúngico pertencente a outro grupamento químico) só foi introduzida 18 anos depois, por Lacaz e Sampaio. Ambos os medicamentos revolucionaram o prognóstico dos pacientes com PCM.

Estudos envolvendo filogenia e genômica de fungos causadores da PCM permitiram demonstrar a existência de mais de uma espécie do gênero *Paracoccidioides*, com variação em sua distribuição geográfica.

Etiologia

Micologia

P. brasiliensis é fungo termodimórfico, que pode ser cultivado como micélio ou células leveduriformes. Após 15 a 30 dias de cultivo a 25°C, revela colônia branca que passa a aveludada e de cor acastanhada. Utilizando-se o ágar Sabouraud dextrose, observam-se hifas septadas hialinas com ramos; nesse meio, é rara a produção de conídios. Arthroconídios, aleuroconídios e arthroaleuroconídios medem de 2 a 5 µm de diâmetro, tendo sido cultivados em meio livre de carboidratos contendo substratos naturais. A 37°C e em tecidos humano e animal, *P. brasiliensis* se apresenta como células leveduriformes. O crescimento é lento e, 7 a 20 dias depois, observam-se colônias rugosas e pregueadas. Sob microscopia direta, células leveduriformes podem ser ovais, esféricas ou elípticas, com parede birrefringente. As células-mãe apresentam 20 a 30 µm de diâmetro e podem produzir 10 a 12 células-filhas com 2 a 10 µm de diâmetro, uniforme ou variável, formando a característica “roda de leme”.

Filogenia

Estudos recentes demonstraram que o gênero *Paracoccidioides* é constituído pelo complexo *Paracoccidioides brasiliensis* – *P. brasiliensis*, *P. lutzii* (inicialmente identificado como Pb01) e vários outros isolados Pb01-símiles, cuja distribuição varia conforme a região geográfica estudada.

■ Epidemiologia e ecologia

Epidemiologia

PCM é a micose endêmica mais importante da América Latina (com casos relatados do México à Argentina), com maior número de pacientes em cinco países (Brasil, Venezuela, Colômbia, Equador e Argentina). O Chile é o único país da América do Sul que não relatou nenhum caso autóctone. Sudeste, Centro-Oeste e Sul são as regiões brasileiras com maior número de casos.

A PCM compromete indivíduos que são ou foram trabalhadores rurais, com intenso e continuado contato com o solo. Predomina no sexo masculino devido à proteção conferida pelo estrogênio, que inibe ou dificulta a transformação de conídios e fragmentos de micélio para a fase leveduriforme, que é patogênica. A razão homem:mulher é 22:1 em pacientes com a forma crônica (FC) e 1,7:1 nos que apresentam a forma aguda (FA). A doença predomina em pacientes dos 30 aos 59 anos de idade, em especial na faixa etária dos 40 aos 59 anos, em que a prevalência é maior que a dos outros pacientes de um hospital universitário. O mesmo estudo revelou que em indivíduos de cor parda a prevalência de PCM era maior que a de outras causas de internação. O Serviço de Infectologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) recebe, em média, 15 casos novos de PCM por ano.

Testes cutâneos demonstraram elevadas taxas de infecção em várias regiões do Brasil, que a região de Botucatu é hiperendêmica e que a prevalência de infecção paracoccidióidica não varia segundo o sexo. A infecção se dá em idade precoce, que inclui indivíduos com 5 anos de idade.

Estudos que avaliaram certidões de óbito revelaram maior número de óbitos por PCM nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul, mas maior taxa de mortalidade na região Centro-Oeste e no estado de Santa Catarina. A maioria dos óbitos ocorreu após os 60 anos de idade, em todas as regiões. Os mesmos estudos indicaram também que a PCM é a oitava causa de mortalidade entre as doenças infecciosas predominantemente crônicas ou que apresentam recaídas. O estado do Paraná registrou taxa de mortalidade de 3,48 casos/1.000.000 de habitantes, enquanto o mesmo coeficiente foi igual a 2,66 no estado de São

Paulo (1,58 como causa básica e 1,08 como causa associada). No entanto, na região de Botucatu, localizada no centro-oeste do estado de São Paulo, essas taxas foram iguais a 8,73, 4,89 e 3,84, respectivamente, confirmando essa área como hiperendêmica.

A PCM tem sido por vezes relatada em pacientes com doenças de base, tais como *oat cell carcinoma*, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, transplante renal, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e malária. No entanto, a AIDS tem sido a principal doença imunossupressora entre pacientes com PCM. O quadro clínico da coinfeção AIDS-PCM pode variar de fungemia (sem evidência clínica de comprometimento orgânico) a apresentações similares às formas agudas/subagudas e crônicas observadas em hospedeiros sem antecedente de imunossupressão. Vários pacientes, no entanto, revelam quadro clínico com características de ambas as formas – aguda/subaguda e crônica –, constituindo a forma mista. Além disso, há pacientes com coinfeção AIDS-PCM que apresentam doença muito disseminada e participação de órgãos raramente comprometidos por essa micose.

A menor prevalência de certos grupos sanguíneos em pacientes com PCM, em relação a indivíduos saudáveis, e/ou a menor prevalência desses grupos sanguíneos em pacientes com as formas clínicas mais graves sugerem que os antígenos eritrocitários Jka, Jkb, Fyb e Leb poderiam desempenhar papel na imunopatologia dessa micose, possivelmente como fator de resistência.

Há estudos que sugerem relação entre algumas imunodeficiências primárias, tais como a síndrome de hiper-IgM ligada ao cromossomo X, e alterações funcionais de células dendríticas, o que levaria ao aumento da suscetibilidade a infecções fúngicas, inclusive à PCM.

O tabagismo, tão comum entre pacientes com PCM, aumenta 10 vezes o risco para PCM pulmonar e antecipa em 8 anos as primeiras manifestações clínicas.

Ecologia

As regiões geográficas com maior prevalência da PCM costumam ser úmidas,

com muita água, solo geralmente ácido e temperatura variando de 15 a 30°C. A interação de latitude e altitude frequentemente oferece condições adequadas para o desenvolvimento de *Paracoccidioides* spp., como se observa em países como Equador e Venezuela, muito próximos da linha do Equador, mas com elevadas altitudes.

A importância epidemiológica do clima foi avaliada na região de Botucatu, São Paulo, onde, por volta de 1984, demonstrou-se a existência de um *cluster* de pacientes com a forma aguda/subaguda que coincidia com um período chuvoso prévio, o que aumentaria o estoque de água no solo e a umidade absoluta do ar, seguido por maior crescimento de *P. brasiliensis* e liberação de esporos que, por fim, seriam inalados e causariam maior emergência de pacientes com a forma aguda/subaguda.

Estudos que utilizaram métodos moleculares demonstraram diferenças entre *P. brasiliensis* isolados em diferentes áreas geográficas, sugerindo que esse fungo na realidade representa um complexo de espécies. Além disso, demonstrou-se a existência de *Paracoccidioides lutzii*, inicialmente identificado como Pb01, e de vários isolados Pb01-símbolos.

P. brasiliensis foi poucas vezes isolado de seu *habitat* natural (o solo), e por esse motivo seu nicho ecológico continua desconhecido.

O isolamento de *P. brasiliensis* de animais silvestres e/ou de suas secreções tem sido tentado repetidas vezes. Estudos micológicos, imunoquímicos, moleculares e de virulência em vísceras de grande número de tatus da espécie *Dasypus novemcinctus*, capturados em diferentes regiões do Brasil, confirmaram que os isolados apresentavam as mesmas características dos obtidos de materiais clínicos de pacientes. Esses achados confirmam os tatus como reservatórios de *P. brasiliensis*. Os vários relatos de isolamento desse fungo de outros animais constituem achados ocasionais, que não lhes conferem a mesma importância epidemiológica.

■ Fisiopatologia

História natural

Os pulmões são a porta de entrada habitual de *Paracoccidioides* spp. no organismo humano, cujos esporos alcançam bronquíolos terminais e alvéolos pulmonares, causando focos de pneumonite. A partir desses focos, o fungo se dissemina por via linfática para os linfonodos paratraqueais e parabrônquicos, onde causa reação granulomatosa (Figura 15.1). Os focos de pneumonite constituem o polo parenquimatoso, e os dos linfonodos regionais, o polo ganglionar da infecção paracoccidióidica. O conjunto formado pelo polo parenquimatoso, a linfangite ascendente e o polo ganglionar satélite é denominado complexo primário paracoccidióidico.

A resposta imune do indivíduo à infecção por *Paracoccidioides* spp. determinará a evolução da interação parasito-hospedeiro. Assim, caso a resposta imune seja satisfatória, o organismo bloqueará a infecção em nível de complexo primário e de seus eventuais focos metastáticos, acarretando involução da reação inflamatória e formação de cicatrizes, que podem ser estéreis ou conter fungos viáveis, porém latentes. Nesses casos, ocorrerá apenas infecção paracoccidióidica, detectável pela positividade da reação intradérmica à paracoccidioidina. Como dependem do equilíbrio entre hospedeiro, parasito e ambiente, os fungos podem permanecer em latência por muitos anos, inclusive por toda a vida. No entanto, após tempo variável (e em geral prolongado), o desequilíbrio entre esses fatores pode determinar a reativação de focos latentes, denominada reinfecção endógena, que será responsável pela doença.

Tendo em vista que grande parte dos pacientes continua em contato com o solo após a primeira exposição ao fungo, é difícil avaliar a contribuição de nova infecção, denominada reinfecção exógena, no desencadeamento da doença. No entanto, o desenvolvimento de doença em pacientes que há muitos anos deixaram a zona endêmica confirma a importância da reinfecção endógena.

Ao contrário, se a resposta imune não for satisfatória por ocasião da formação do complexo primário paracoccidióidico, os fungos se multiplicarão e se disseminarão para diferentes órgãos, aparelhos e sistemas por via linfática e, em seguida, hematogênica. Nesses casos, a doença se manifesta logo após a infecção, isto é, segue-se ao primeiro contato com o fungo.

A PCM (doença) pode evoluir para óbito ou cura. Em caso de cura, observam-se cicatrizes nos órgãos comprometidos, que podem causar sequelas, entre as quais se destaca a fibrose pulmonar, com comprometimento de sua função. As cicatrizes podem ser estéreis ou conter fungos viáveis, que podem ser responsáveis pela recaída da doença.

Embora excepcional, a inoculação cutânea pode ser a via de entrada de *Paracoccidioides* spp. No entanto, para que uma lesão cutânea tenha sido causada por inoculação direta, deve-se confirmar se houve traumatismo prévio na região lesada de 2 a 3 semanas antes, se há linfadenopatia regional e se não há comprometimento pulmonar. Além desses critérios, outros achados são importantes, como bom estado geral do paciente, ausência de outras manifestações clínicas atribuíveis à PCM, granulomas compactos (detectados no exame histopatológico da lesão) e reação intradérmica fortemente positiva.

Virulência e mecanismos de escape

Isolados de *Paracoccidioides* spp., que vivem no solo, em temperatura ambiente, adaptam seu metabolismo à temperatura interna do corpo humano (37°C) e desenvolvem mecanismos de evasão. Os fagócitos produzem β -glucanase, que digere a parede celular de conídios e micélios, mas não α -glucanase. Assim, a transformação de conídios e fragmentos de micélio em células leveduriformes constitui um dos mecanismos de escape de *P. brasiliensis*. Além disso, elevadas concentrações de α -1,3-glucana e baixas de galactomanana na parede celular da fase leveduriforme de *P. brasiliensis* estão relacionadas à virulência.

Paracoccidioides spp. são seres eucariontes não móveis que dependem de suas propriedades adesivas para interação seletiva com células do hospedeiro. Adesão, colonização, internalização em células epiteliais e endoteliais e, por fim, a disseminação são estágios fundamentais no desenvolvimento da PCM. Após adesão às células epiteliais, as células leveduriformes de *P. brasiliensis* são internalizadas, localizando-se em seu citoplasma, próximo ao núcleo. A internalização em células endoteliais, requisito para a disseminação sistêmica, parece ser muito rápida e intensa. Após ela, as células leveduriformes de *P.*

brasiliensis atravessam o endotélio e invadem tecidos subjacentes. Assim, as células epiteliais e endoteliais funcionariam como reservatório desses fungos, protegendo-os de macrófagos, processo que constitui mecanismo de evasão do fungo. A interação de *P. brasiliensis* com estruturas do hospedeiro se dá por meio de moléculas de adesão, utilizando secreções celulares, a superfície celular ou proteínas da matriz extracelular (ECM) do hospedeiro – colágenos tipos I e IV, fibronectina, fibrinogênio e laminina. Vários componentes antigênicos de *P. brasiliensis* – gp43, adesina de 30 kDa, proteínas de superfície com 54, 32 e 19 kDa, 3-gliceraldeído fosfato desidrogenase (GAPDH) – revelaram ter capacidade ligante a estruturas do hospedeiro. Estudos com cepas de *Paracoccidioides* spp. com genes modificados para essas adesinas permitirão avaliar melhor seu papel na patogenia da PCM.

Em modelo murino, a antigenemia pela gp43 induz depressão da RIC. A antigenemia pela gp43 foi bem demonstrada em pacientes e pode ser muito duradoura, chegando a 2 anos em pacientes com a forma aguda/subaguda. Esses achados sugerem que a gp43 pode exercer importante efeito imunomodulador, mantendo a depressão da RIC e os elevados níveis séricos de anticorpos do paciente.

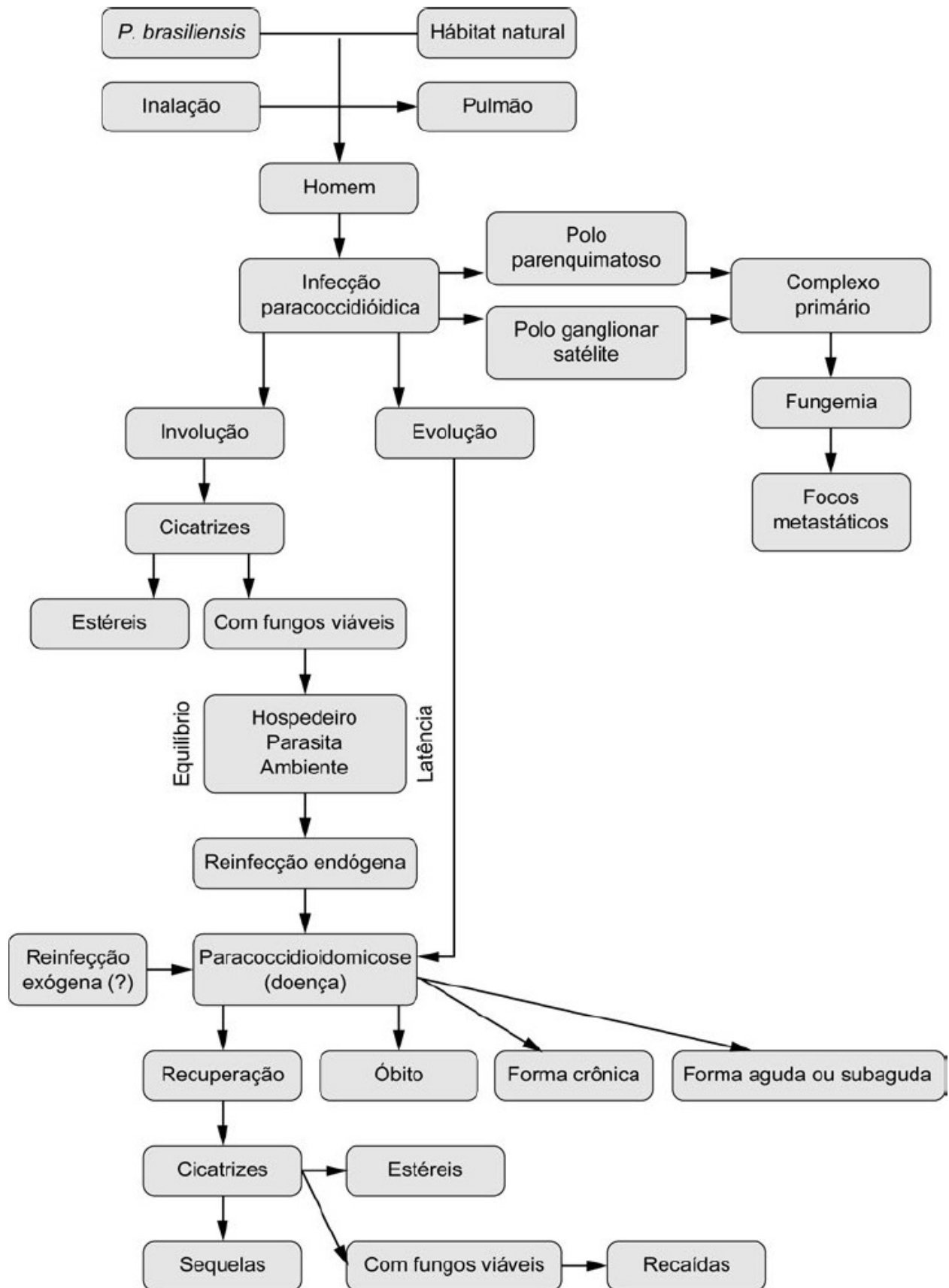


Figura 15.1 História natural da paracoccidioidomicose. Adaptada de Franco *et al.*, 1987.

A conversão de conídios e fragmentos de micélio em células leveduriformes é retardada ou inibida pelo estradiol, permitindo a ação de β -glucanases de fagócitos sobre os propágulos do *P. brasiliensis*. Esse achado explica a maior prevalência de PCM no sexo masculino, com razão de masculinidade de 22:1 em pacientes com FC e mais de 30 anos de idade, e razão de 1:1 quando se avaliam pacientes com menos de 13 anos, idade em que as meninas ainda não tiveram a menarca. Ao contrário dos outros fatores, trata-se de mecanismo de proteção de indivíduos do sexo feminino, no momento da infecção.

Imunogenicidade e patogenicidade de amostras de *P. brasiliensis* recém-isoladas de pacientes com PCM foram avaliadas e comparadas com a gravidade da doença, estabelecendo correlação direta entre esta e a virulência, em especial para os extremos de gravidade dos casos. Ao contrário, a resposta imune se revelou característica do hospedeiro, cabendo ao fungo infectante papel secundário.

Granuloma paracoccidióidico

Estudo realizado em infecção experimental revelou que o contato de *P. brasiliensis* com tecidos do hospedeiro desencadeia resposta inicial inflamatória inespecífica, caracterizada por congestão vascular, edema e acúmulo predominante de polimorfonucleares (PMN). Poucas horas depois, observa-se alteração do padrão inflamatório, com menor número de PMN e predomínio de mononucleares. Com 2 dias de infecção, a maioria das células mononucleares são macrófagos, com 3 dias se observam as primeiras células gigantes e com 5 dias as células epitelioides.

O centro do granuloma em geral apresenta uma ou mais células fúngicas leveduriformes, células gigantes e células epitelioides típicas, por vezes com alguns PMN próximos aos fungos, que podem estar viáveis ou não. Também costuma apresentar, além da supuração, necrose de coagulação. Essa região central é envolvida por halo de células mononucleares. As reações granulomatosas revelam tendência a formar agregados.

O granuloma paracoccidióidico apresenta relação com a RIC do hospedeiro, na tentativa de destruir ou bloquear e circunscrever o fungo, a fim de evitar sua multiplicação. Estudo longitudinal revelou que, logo após a inoculação do fungo, observam-se doença localizada, RIC preservada e granulomas compactos contendo poucas células fúngicas. Com a evolução da doença, observam-se disseminação para outros órgãos, depressão da RIC e granulomas frouxos, ricos em células fúngicas em esporulação.

Entre as células mononucleares que envolvem a área central do granuloma predominam os linfócitos T *helper*, sendo pequeno o número de linfócitos T supressores. Os histiócitos observados no granuloma são predominantemente fagocíticos, padrão observado em outros granulomas imunogênicos.

Assim, o granuloma paracoccidióidico é reação de hipersensibilidade do tipo granulomatoso, e a PCM apresenta duas formas polares: (a) polo hiperérgico, benigno, caracterizado por doença localizada com reação imune celular preservada e exame histopatológico revelando granulomas epitelioides compactos com poucos fungos; (b) polo anérgico, maligno, caracterizado por doença disseminada com RIC deprimida e exame histopatológico mostrando inflamação granulomatosa mista – supurativa e frouxa, com extensas áreas de necrose e grande número de células fúngicas. Entre esses dois polos, vários padrões intermediários são apresentados pelos pacientes.

Resposta imune

O desenvolvimento e a progressão da PCM apresentam forte dependência da relação entre hospedeiro, parasito e meio ambiente. Em sua configuração mais ampla, a imunidade do hospedeiro frente a *Paracoccidioides* spp. está relacionada a três aspectos fundamentais: (a) PCM é doença endêmica e acomete indivíduos saudáveis, isto é, que não apresentam condição imunossupressora prévia (como neoplasia ou uso de fármacos que afetem a resposta imune); (b) o comprometimento da resposta imune está associado à deficiência específica a antígenos do fungo, ou seja, o paciente possui imunidade preservada para outros antígenos; (c) a resposta do indivíduo ao desafio fúngico depende ainda de

outros fatores (carga genética, gênero, estado nutricional e tamanho do inóculo inalado).

A morte de *Paracoccidioides* spp. ocorre devido à ação do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) produzido pelos macrófagos, potencializada pela resposta imune adaptativa do tipo Th1, caracterizada pela produção de IFN- γ pelos linfócitos ativados, atraídos para o sítio da lesão. Assim, a deficiência dessa atuação coordenada desencadeia o estabelecimento da doença e sua progressão. Além disso, com a deficiência da resposta Th1, que em geral inibe a produção de anticorpos, os pacientes passam a apresentar títulos elevados de anticorpos específicos circulantes.

O comportamento imunológico é distinto nas formas aguda/subaguda (FA) e crônica (FC). Na FA, caracterizada por comprometer pacientes com baixa idade e por pequeno tempo de instalação da doença (de algumas semanas a poucos meses), observa-se predomínio da produção de citocinas do perfil Th2/Th9 (interleucina [IL-4], IL-5 e IL-9), conforme apresentado na Tabela 15.1. A produção elevada dessas citocinas acentua a deficiência da RIC, levando à ausência de reatividade frente a antígenos de *Paracoccidioides* spp. nos testes intradérmicos realizados nesses pacientes. Além disso, as citocinas de perfil Th2/Th9 induzem produção muito elevada de anticorpos do isótipo IgG4, que apresenta reduzida capacidade de fixação de complemento e pequena afinidade pelos receptores FcR, encontrados nos fagócitos e responsáveis pela internalização do fungo, o que compromete a fagocitose, mecanismo crítico para auxiliar na eliminação do fungo. Assim, tanto a deficiência acentuada da imunidade celular como a produção de anticorpos pouco eficazes permitem a multiplicação e a disseminação fúngica.

Na FC, que em geral apresenta instalação lenta e progressiva, e que se deve à reativação de focos latentes (reinfecção endógena), o hospedeiro já havia organizado uma resposta imune adaptativa contra o *Paracoccidioides* spp., que foi eficiente durante algum tempo. A resposta Th1 se encontra mais preservada (Tabela 15.1) e esses pacientes (exceto os que apresentam a forma grave) são reatores ao teste intradérmico com paracoccidioidina, apresentando intensa

produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF- α], IL-1 β , IL-17) e peróxido de hidrogênio (Tabela 15.1). Embora sejam importantes para a eliminação do fungo, refletem a incapacidade do hospedeiro em fazê-lo, pois a capacidade de lise microbiana não acompanha a multiplicação do fungo. A produção de anticorpos também pode ser elevada, mas se caracteriza por imunoglobulinas dos isótipos IgG1 e IgG2, que têm maior capacidade de fixação de complemento e maior afinidade pelos receptores FcR (IgG1 > IgG2 > IgG4). Por se tratar de processo inflamatório crônico, esses pacientes costumam apresentar fibrose no primeiro atendimento, quando já se observa produção mais acentuada de fator de transformação de crescimento beta (TGF- β_1) e do fator de crescimento de fibroblasto básico (FGFb), como apresentado na Tabela 15.1.

A resposta imune regulatória, caracterizada pela produção elevada de IL-10 e TGF- β_1 , ocorre nas duas formas clínicas (Tabela 15.1) e possivelmente está mais relacionada à tentativa de o organismo evitar uma resposta inflamatória exacerbada do que à maior suscetibilidade à doença.

Além das formas clínicas, a resposta imune do hospedeiro influencia a gravidade da doença. Nos pacientes graves, independentemente da forma clínica, o comprometimento da imunidade celular é mais acentuado. Assim, a lesão tecidual é caracterizada por granulomas extensos e tipicamente macrofágicos, grande quantidade de fungos, poucos linfócitos na periferia e intensa imunomarcagem de citocinas Th2. Além disso, os títulos de anticorpos específicos estão mais elevados e o teste de hipersensibilidade do tipo tardio revela anergia à paracoccidioidina.

Por outro lado, nas formas moderadas e leves, em que a RIC é mais preservada, o substrato histopatológico da resposta é o granuloma tipicamente tuberculoide, caracterizado por células epitelioides bem diferenciadas, poucas leveduras ou arcabouços de fungos já mortos e espesso halo linfocitário na periferia. Além disso, os títulos de anticorpos específicos estão menos elevados e o teste intradérmico demonstra reação positiva à paracoccidioidina.

Embora pouco estudada, a resposta imune é modificada durante o tratamento antifúngico. Os títulos de anticorpos circulantes diminuem ao longo do

tratamento, à medida que a imunidade celular é recuperada, em um processo lento, que depende, dentre outros fatores, da diminuição da carga antigênica causada por tratamento antifúngico eficaz. A recuperação da imunidade celular é essencial para que, após a retirada do antifúngico, não ocorra proliferação de fungos latentes e recaída.

Avaliações clínica e radiológica têm revelado sequelas em diferentes órgãos, mesmo após tratamento antifúngico eficaz, caracterizadas por fibrose nos diferentes órgãos comprometidos e, nos pulmões, também por enfisema. Essas sequelas levam a comprometimento funcional e incapacitação do paciente. Achados necroscópicos de pacientes com PCM revelam que a fibrose pulmonar é caracterizada por extensas áreas de depósito de colágeno próximas à região hilar e envolve outras estruturas como linfonodos, brônquios e artérias. As fibras colágenas se encontram na periferia dos granulomas e se estendem aos brônquios e vasos sanguíneos próximos. A proliferação de fibras reticulares (colágeno III) também ocorre no septo alveolar, inclusive em áreas distantes do processo granulomatoso. A fibrose é resultado da estimulação antigênica persistente e da constante ativação da resposta imune, distúrbios do processo de reparo e excessiva deposição de proteínas ECM (Figura 15.2). O processo crônico induz dano tecidual e morte (por necrose ou apoptose) de células do parênquima (pneumócitos) e endoteliais, que induz a produção de citocinas e quimiocinas que, por sua vez, ativam, em células vizinhas, a produção de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-1 β) e fatores de crescimento pró-fibrogênicos (como TGF- β_1 e FGFb), além de recrutarem mais leucócitos para o tecido. Esses mediadores estimulam a produção de colágeno por fibroblastos e fibrócitos, estabelecendo-se a fibrose. Embora a fibrogênese na PCM seja pouco conhecida, estudos experimentais demonstram que esse processo é precoce. Além disso, avaliações clínicas revelam que a produção de citocinas pró-fibrogênicas já se encontra elevada no momento do diagnóstico (Tabela 15.1) e estudos necroscópicos já demonstram haver fibrose em pacientes que não receberam tratamento antifúngico.

Tabela 15.1 Comparação entre diferentes perfis imunológicos de pacientes com as formas aguda/subaguda e crônica da paracoccidiodomicose, e de indivíduos saudáveis (controle), de

Th17/Th22 (IL-17, IL-22)	0	0	+	NR	NR	NR	Castro <i>et al.</i> , 2013
Pró-inflamatório (TNF- α , IL-6)	++	+	++	NR	NR	NR	Mamoni e Blotta, 2005
CD4							
Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF- α)	+++	+	++	NR	NR	NR	Mamoni e Blotta, 2006
CD8							
Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF- α)	++	+	+	NR	NR	NR	Mamoni e Blotta, 2006
Monócitos							
Pró-inflamatório (TNF- α , IL-6, IL1- β , IL-12, MIP-1 α , H ₂ O ₂)	+	+	++	++	NR	+++	Mamoni e Blotta, 2006; Calvi <i>et al.</i> , 2003; Parise- Fortes <i>et al.</i> , 2006; Venturini <i>et al.</i> , 2014

Anti-inflamatório (IL-10, TFG-β1)	+	++	++	++	NR	+++	Mamoni e Blotta, 2006; Parise- Fortes <i>et al.</i> , 2006; Venturini <i>et al.</i> , 2014
Pró-fibrótico (FGFb, TFG-β1)	++	NR	++	+	NR	++	Parise-Fortes <i>et al.</i> , 2006; Venturini <i>et al.</i> , 2014
Macrófagos alveolares							
Pró-inflamatório (H ₂ O ₂)	+	NR	+++	NR	NR	NR	Calvi <i>et al.</i> , 2003

FA: forma aguda/subaguda; FC: forma crônica; PBMC: células mononucleares do sangue periférico (linfócitos + monócitos); NR: não realizado.

Aspectos imunogenéticos

Entre os fatores que poderiam explicar a deficiência antígeno-específica observada na PCM, sugere-se a influência da carga genética sobre elementos do sistema imune. Os primeiros estudos demonstraram a maior frequência dos alelos HLA-A9 e HLA-B13 (do antígeno leucocitário humano – HLA) em pacientes colombianos. Estudos brasileiros encontraram resultados diversos, descrevendo aumento na frequência dos alelos B40, Cw1, A2, B7, B2, DR-B1*11 e haplótipos. Além disso, estudos recentes investigaram o papel de

marcadores do tipo *single nucleotides polymorphisms* (SNP) nas regiões promotoras dos genes das citocinas IL-10, TNF- α , IFN- γ e IL-4 e da molécula coestimuladora CTLA-4, e demonstraram aumento da frequência do genótipo -1082 GG do gene IL-10 e do alelo -590T do gene IL-4 entre os afetados. No entanto, esses estudos apresentam limitações: casuística reduzida, grupos-controle constituídos sem consideração de indicador de exposição ao fungo, ausência de análises estratificadas quanto às formas clínicas e, até o momento, poucos genes e marcadores estudados. Assim, esse campo continua aberto na investigação.

Achados de necropsia

A Tabela 15.2 apresenta a prevalência de comprometimento de diferentes órgãos, observada em estudos necroscópicos, e revela predominância de pulmões, linfonodos, mucosa das VADS e suprarrenais.

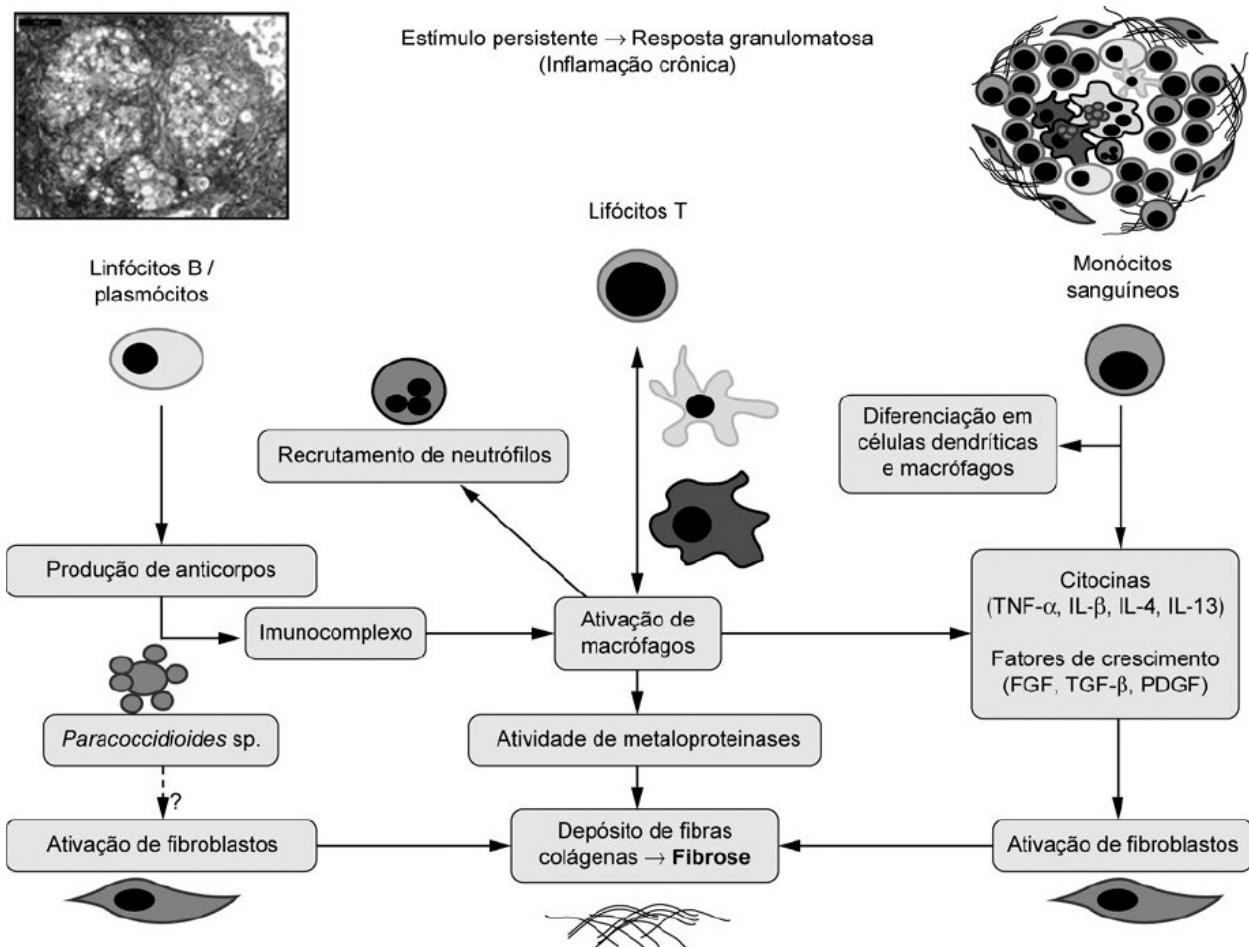


Figura 15.2 Representação esquemática da fibrogênese na paracoccidioidomicose. A fibrose resulta da estimulação persistente do sistema imune por *Paracoccidioides* spp., com resposta inflamatória crônica granulomatosa, caracterizada por intensa ativação macrofágica e recrutamento de linfócitos, monócitos e neutrófilos. A produção constante de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento pelos macrófagos ativados e monócitos recém-recrutados induz proliferação e ativação de fibroblastos, que resulta na produção de fibras colágenas, concentradas na periferia do granuloma. Além da ativação constante de fibroblastos e da intensificação da fibrogênese pela inibição de metaloproteinases, não se descarta a ação de moléculas do próprio fungo. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Tabela 15.2 Prevalência, em porcentagem, de órgãos comprometidos em necropsias de pacientes com paracoccidioidomicose.

	Benaim-Pinto <i>et al.</i> , 1961	Del Negro, 1961	Brass <i>et al.</i> , 1969	Dillon, 1972	Salfelder <i>et al.</i> , 1969	Defaveri e Joaquim, 2002
Órgãos						

	N = 50	N = 56	N = 36	N = 14	N = 11	N = 13 Aguda	N = 40 Crônica
Pulmões	69,6	67,8	75	42	100	100	97,5
Linfonodos	67,7	64,3	33	28	72,7	–	50
Mucosa oral, faringe e laringe	55,6	41,1	40	–	18,2	–	70
Suprarrenais	56,7	48,2	80	57	36,3	74	63
Sistema nervoso central (SNC)	2,2	12,5	–	21	–	–	–
Fígado	29	37,5	27	21	45,5	100,0	–
Baço	17,6	39,3	2,7	21,0	54,5	–	–
Pele	31,3	39,3	2,7	64	–	–	–
Rins	6,2	19,6	8,3	14	9,1	–	–
Intestino	23,4	28,4	2,7	–	–	–	–
Medula óssea	–	–	–	–	–	75,0	–
Coração	2	–	2,7	7	9,1	–	–

■ Quadro clínico

Por se tratar de micose sistêmica com grande tendência à disseminação, com comprometimento de qualquer órgão ou sistema, o quadro clínico da PCM é polimorfo, motivo pelo qual muitas vezes é confundida com outras doenças, principalmente em pacientes do sexo feminino e pacientes mais jovens.

Os pacientes em geral apresentam mal-estar, anorexia e emagrecimento, por vezes tão intenso que pode levar à caquexia. Algumas vezes ocorre febre, que deve ser considerada sinal de gravidade. A seguir, serão apresentadas as manifestações clínicas devidas ao comprometimento de diferentes órgãos e, por fim, a classificação das formas clínicas.

Estudo do comprometimento de órgãos, aparelhos e sistemas

Pulmões

A importância do comprometimento pulmonar se deve à sua frequência, à fibrose residual causada pela doença e ao fato de os pulmões serem a porta de entrada de *P. brasiliensis* em quase todos os pacientes.

O primeiro caso de acometimento pulmonar devido à PCM foi relatado em 1911, e o primeiro caso de paciente com comprometimento pulmonar exclusivo foi publicado 8 anos depois, mas a importância desse quadro foi reconhecida apenas em 1946, ao ser detectado por Fialho, em 84% dos 25 casos necropsiados.

A avaliação de pacientes com PCM pulmonar que não eram tabagistas nem apresentavam outras doenças respiratórias revelou tosse em apenas 57% dos casos e expectoração (quase sempre mucoide, mas hemóptica em 11% dos casos) na metade dos pacientes. Em geral, os pacientes não se queixavam de dor torácica, e a dispneia, manifestação mais frequente, ocorria inicialmente a grandes esforços, apresentando caráter progressivo, podendo se manifestar mesmo com o paciente em repouso. O comprometimento pulmonar pode, no entanto, ser assintomático. O exame físico dos pulmões costuma ser muito pobre, mesmo em pacientes com intensas queixas respiratórias, caracterizando dissociação clínico-semiológica. A semiologia respiratória pode ser normal em até 43% dos pacientes com lesões pulmonares por PCM.

A radiografia simples de tórax revela predomínio de lesões intersticiais ou mistas, predominando alterações intersticiais, em geral bilaterais, para-hilares e simétricas, localizadas mais frequentemente nos terços médios dos pulmões. Os terços superiores se encontram acometidos em cerca de 1/3 dos casos, e os ápices, na metade dos pacientes, bilateralmente. Entre as lesões intersticiais, predominam as reticulonodulares.

Lesões alveolares ou mistas com predomínio de lesões alveolares também são bilaterais, para-hilares e simétricas, em geral preservando ápices e bases pulmonares, oferecendo imagem semelhante à das asas de uma borboleta, muito sugestiva da etiologia paracoccidióidica. Embora sugestiva de PCM, a lesão radiológica em “asa de borboleta” é pouco prevalente.

Além desses padrões de lesão, as alterações radiológicas podem ser do tipo tumoral, pneumônico ou de massas cavitadas. Vale ressaltar que, por vezes, achados radiológicos de pacientes com comprometimento pulmonar por PCM podem simular tuberculose (TB).

Cavitações pulmonares foram inicialmente descritas por Fialho e caracterizadas como escavações irregulares, medindo até 2 cm de diâmetro e contendo exsudato viscoso. A pressão dos tecidos vizinhos reduz essas cavitações a fendas tortuosas, fato que, associado ao intenso comprometimento parenquimatoso, dificulta a sua visualização à radiografia simples de tórax. No entanto, essas alterações podem ser bem identificadas por meio da tomografia convencional (planigrafia) de tórax, na qual aparecem como lesões múltiplas arredondadas, em geral com menos de 2 cm no maior diâmetro e paredes espessas. Algumas dessas lesões cavitadas podem ser confluentes.

O acometimento dos linfonodos hilares e mediastinais também foi observado em necropsia, achados raramente confirmados pela radiografia simples de tórax, pois o intenso comprometimento do parênquima pulmonar, mais evidente próximo aos hilos, também mascara a observação das estruturas hilares. Todavia, em 50% dos casos, a planigrafia de tórax é capaz de revelar linfonodos hipertrofiados.

A participação pleural é observada por meio de radiografia simples de tórax

em apenas 2% dos casos e se caracteriza por pequeno derrame e espessamento.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax trouxe grande contribuição ao conhecimento das lesões pulmonares paracoccidióidicas. Em pacientes não tratados predominavam nódulos, principalmente os pequenos, espessamento septal, linhas espessadas, opacidades alveolares, blocos de fibrose, espessamento da parede brônquica, bronquiectasia, cavidades sem conteúdo líquido e espessamento pleural. Com pouco tempo de tratamento, observa-se tendência de aumentar a frequência de bronquiectasias, bolhas e enfisema difuso.

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) revela que o espessamento de septos interlobulares é o achado mais frequente (92% dos casos), porém se mostra esparso e pouco intenso; seguem-se áreas de enfisema (69%), áreas de atenuação em vidro fosco (62%), espessamento de paredes brônquicas (54%), dilatação da traqueia (46%), nódulos (39%), cavitações, distorção arquitetural, espessamento pleural espiculado e bandas parenquimatosas (31%), áreas de consolidação, reticulado intralobular e espessamento do interstício axial com distorção broncovascular (23%).

O comprometimento pulmonar é raro em pacientes jovens, embora possa ocorrer em 5 a 11% dos casos e, por isso, por vezes o diagnóstico seja confirmado apenas à necropsia. Assim, em zonas endêmicas, essa hipótese deve ser levantada sempre que o paciente apresentar antecedente epidemiológico para PCM ou quando sua evolução não for satisfatória após introdução de antimicrobianos para tratamento das pneumopatias habituais.

A função pulmonar em geral se encontra alterada e o padrão obstrutivo é observado com maior frequência, seguido pelo misto, sendo poucos os pacientes que revelam o padrão restritivo. Observa-se hipoxemia em quase todos os pacientes, e a diferença alveoloarterial de oxigênio se encontra aumentada em praticamente todos os casos, refletindo predominância da perfusão sobre a ventilação. Há dados que sugerem que poderia ter ocorrido alteração na distribuição de ar e de sangue e na difusão nos pulmões, em fase muito precoce da doença. Pacientes com padrão obstrutivo revelam envolvimento precoce das vias respiratórias e alterações na relação ventilação/perfusão, na difusão e na

ventilação alveolar, alterações também observadas em pacientes com o padrão misto, demonstrando que na PCM predominam as alterações de função pulmonar do tipo obstrutivo. Achados espirométricos sugerem que na PCM predominam as lesões da árvore brônquica, em especial em nível de bronquíolos ou do tecido conectivo peribronquiolar, tanto na fase precoce quanto na tardia da doença, não dependendo dos efeitos do cigarro. Essas sugestões se baseiam em cuidadoso estudo necroscópico que revelou granulomas e fibrose em volta dos brônquios, com septos fibrosos fixando essas estruturas a outros brônquios e, também, à parede dos vasos sanguíneos.

A regressão das lesões radiológicas, observada após o tratamento, não é acompanhada pela recuperação da função pulmonar. Como a proliferação de fibras de colágeno e de reticulina nem sempre se correlaciona ao aparecimento de reação granulomatosa, mas com *P. brasiliensis*, pode-se sugerir que o fungo *per se* pode induzir a proliferação reticulínica.

Após o tratamento, observa-se diminuição e/ou desaparecimento das queixas respiratórias iniciais, geralmente persistindo tosse matutina, acompanhada ou não de expectoração hialina. Muitos pacientes passam a apresentar dispneia aos grandes esforços, que pode evoluir, manifestando-se a moderados e mesmo pequenos esforços. A radiografia simples de tórax revela sequelas pulmonares, caracterizadas por fibrose e enfisema difuso ou bolhoso e, por vezes, hipertensão pulmonar. Nesses pacientes, a tomografia computadorizada (TC) de tórax demonstra opacidades alveolares (24% dos casos), nódulos (38%, principalmente pequenos), espessamento septal (100%) e da parede brônquica (89%, em geral leve), bronquiectasias (41%, em geral leves), bolhas (59%), enfisema difuso (70%) e espessamento pleural (65%); cavidades e lesões “em favo de mel” são pouco frequentes. Em geral, os pacientes não revelam adenomegalia hilar ou mediastinal. A função pulmonar poucas vezes é normal, revelando padrão obstrutivo em 85% dos casos, com frequências iguais de obstrução leve, moderada e intensa. Observa-se hipoxemia (nessa fase sequelar) em cerca de 1/3 dos casos.

As Figuras 15.3 e 15.4 representam imagens encontradas no

comprometimento pulmonar por PCM.

Linfonodos

O comprometimento de linfonodos submandibulares foi inicialmente relatado por Lutz, o linfotropismo de *P. brasiliensis* foi sugerido por Habersfeld (1919) e a relação direta entre precocidade e intensidade do comprometimento de linfonodos e mau prognóstico foi sugerida por Niño (1939).

A importância do acometimento de linfonodos pode ser avaliada pela frequência observada em estudos clínicos e necroscópicos, pela identificação de seu comprometimento subclínico, pelo envolvimento linfático demonstrado por exames radiológicos com contraste e cintilografia e, em especial, pela depressão da RIC, resultante da lesão do tecido linfoide.

Paracoccidioides spp. podem alcançar os linfonodos pelas vias hematogênica e linfática. O fungo é drenado das lesões orgânicas a linfonodos regionais, com posterior difusão pelo sistema linfático a outros linfonodos. A disseminação hematogênica permite o alcance de linfonodos (inclusive distantes) pelas artérias que o irrigam.

Tem-se observado comprometimento subclínico de linfonodos – caracterizado pela detecção de lesões paracoccidióidicas em gânglios linfáticos considerados normais ao exame clínico –, tanto nos que recebem a drenagem linfática de áreas lesadas quanto nos muito distantes das lesões fúngicas (nos quais se admite que tenha havido disseminação hematogênica do fungo).

Adenomegalia pode significar a queixa principal do paciente, o que em geral ocorre em crianças, adolescentes e adultos jovens, que exibem a forma aguda/subaguda da PCM, também chamada “forma juvenil”.

As cadeias linfáticas mais comprometidas são as do segmento cefálico, seguida pelas supraclaviculares e axilares. No segmento cefálico, são mais acometidos os linfonodos submandibulares e cervicais, anteriores e posteriores. Os gânglios linfáticos submentonianos, subângulo-mandibulares, pré e retroauriculares, e mesmo o suboccipital também se encontram comprometidos, em diferentes frequências. Embora raro, o comprometimento de linfonodos

intercostais, epitrocleanos e poplíteos tem sido descrito, em geral em pacientes graves.

O acometimento linfático abdominal, inicialmente descrito em 1915, tem sido relatado com frequência na região Centro-Oeste do Brasil e na região de Botucatu, e pode dar origem a quadros clínicos que podem simular abdome agudo. A palpação de grandes massas tumorais sugere doença linfoproliferativa. Adenomegalia abdominal pode causar compressão extrínseca. É comum pacientes com comprometimento de linfonodos do hilo hepático e compressão das vias biliares extra-hepáticas apresentarem icterícia obstrutiva. Além disso, a síndrome da veia cava inferior (SVCI) já foi descrita em paciente com PCM e adenomegalia abdominal.

O acometimento linfático mesentérico pode levar à síndrome de má absorção, por vezes acompanhada de ascite quilosa. O comprometimento do sistema linfático profundo, cuja localização dificulta a adequada caracterização pelo exame físico, pode ser avaliado por meio de ultrassonografia, TC, linfografia ou linfocintilografia.

Pacientes com a FC de PCM podem apresentar adenomegalia cervical e submandibular, relacionadas à drenagem de lesões da mucosa das VADS. No entanto, é importante registrar que pacientes com a FC, sem adenomegalia ao exame físico, revelavam intenso comprometimento do sistema linfático profundo, quando submetidos à linfografia bipodal.

A caracterização clínica do comprometimento linfático como um todo é difícil, pois em um mesmo paciente vários linfonodos de diversas cadeias linfáticas podem estar acometidos e apresentar diferentes características. Assim, do ponto de vista clínico o comprometimento linfático pode ser classificado em três tipos, com base no maior diâmetro do linfonodo e na existência ou não de supuração: (a) tipo inflamatório não supurativo: quando o maior diâmetro de todos os linfonodos for menor que 2 cm e nenhum deles apresentar supuração; (b) tipo tumoral: quando nenhum linfonodo apresentar supuração e pelo menos um deles apresentar diâmetro igual ou superior a 2 cm; (c) tipo supurativo: quando pelo menos um linfonodo apresentar flutuação ou fístula,

independentemente de seu diâmetro. Linfonodos de pacientes que apresentam adenomegalia do tipo inflamatório não supurativo costumam ser indolores, não coalescentes, livres dos planos superficiais e profundos, e sem calor ou rubor; por outro lado, gânglios linfáticos de pacientes com adenomegalia do tipo tumoral geralmente são doloridos à palpação, fixos aos planos profundos ou superficiais, coalescentes, com calor e/ou rubor. Por fim, vale ressaltar que, ao se classificar o tipo de adenomegalia, estabelece-se uma avaliação para aquele momento; caso o paciente não receba o tratamento adequado (e por vezes apesar de sua instituição), observa-se evolução do processo infeccioso, com aumento e/ou supuração dos linfonodos.

A linfografia bipodal permite excelente avaliação morfológica do sistema linfático. A fase linfangiográfica revela dilatação, segmentação, retardo no esvaziamento e, com frequência bem menor, obstrução. A fase linfográfica revela alterações no enchimento, nos contornos, no tamanho, na forma de apresentação e no número de linfonodos opacificados. Pacientes com a FC apresentam alterações simétricas.

A linfocintilografia oferece excelente avaliação fisiológica do sistema linfático, permitindo que se estude o fluxo linfático, por meio de variáveis semiquantitativas e quantitativas, e a captação do radiotraçador pelos linfonodos. Pacientes com a forma aguda/subaguda revelam padrão incrementado de fluxo linfático em membros inferiores, antes da instituição do tratamento antifúngico. Os baixos níveis séricos de albumina observados nesses pacientes podem ajudar a explicar esse achado. A avaliação do tratamento poucos meses após a sua introdução não demonstra alteração no padrão do fluxo linfático desses pacientes, mas aumento do fluxo linfático, em pacientes com a FC. A Figura 15.5 demonstra a adenomegalia paracoccidióidica.

Mucosa das vias aerodigestivas superiores

O comprometimento das VADS (fossas nasais, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe) é muito importante devido à sua frequência e à facilidade de coleta de material para identificação do agente etiológico.

Aguiar Pupo (1936) realizou o primeiro estudo sistemático das lesões mucosas causadas pelo *P. brasiliensis* e descreveu a estomatite ulcerosa moriforme, que posteriormente recebeu seu nome.

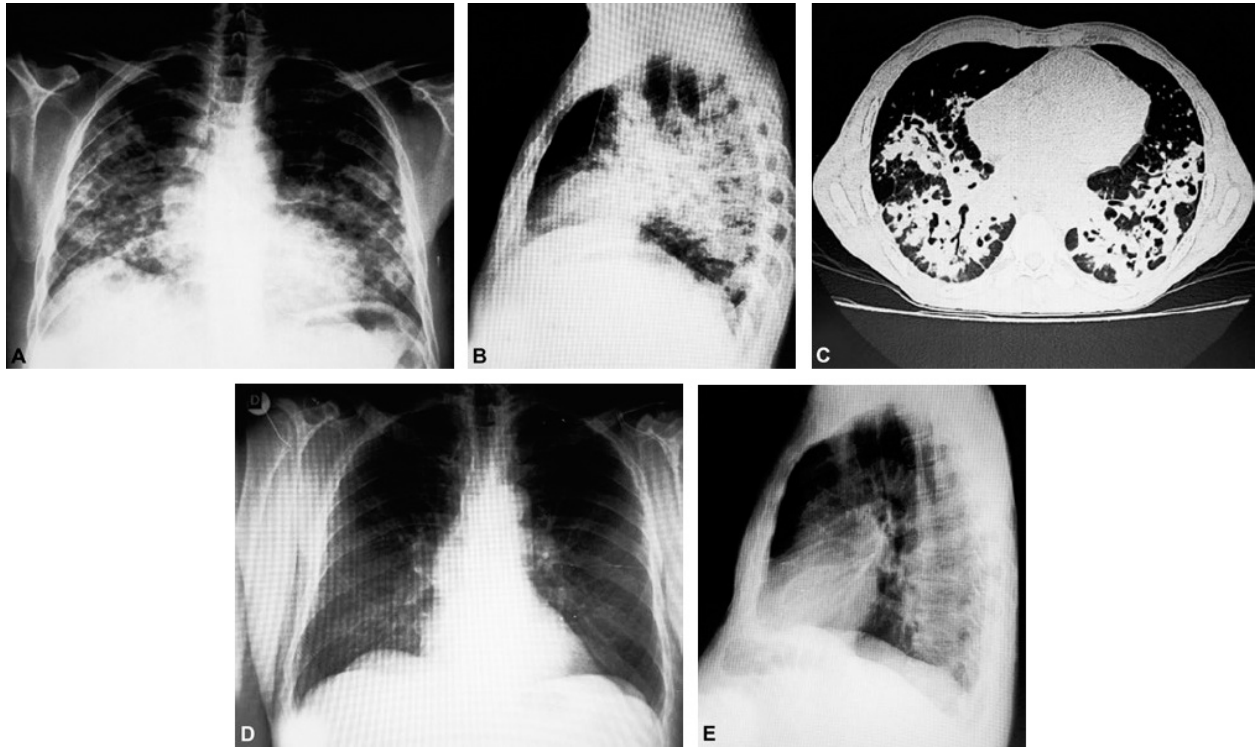


Figura 15.3 **A** e **B**. Radiografia simples de tórax de paciente com a forma crônica, em anteroposterior e perfil D. Opacidade em “asa de borboleta”, com acometimento de alvéolos e de interstícios axial e periférico, e apagamento das estruturas hilares e vasculares. **C**. Tomografia computadorizada de alta resolução com contraste – múltiplos focos de consolidação confluentes, dispersos principalmente nos terços médios e inferiores de ambos os pulmões, alguns cavitados, e bronquiectasias de tração de permeio. Acometimento do interstício axial, caracterizado por brônquios de paredes espessadas e nódulos centrolobulares de dimensões variadas, alguns ramificados, por vezes envolvidos por opacidades em vidro fosco. **D** e **E**. Radiografia simples de tórax de paciente com a forma crônica, em anteroposterior e perfil D, após tratamento com cotrimoxazol. Observar a completa regressão das lesões parenquimatosas, fibrose e enfisema residuais.

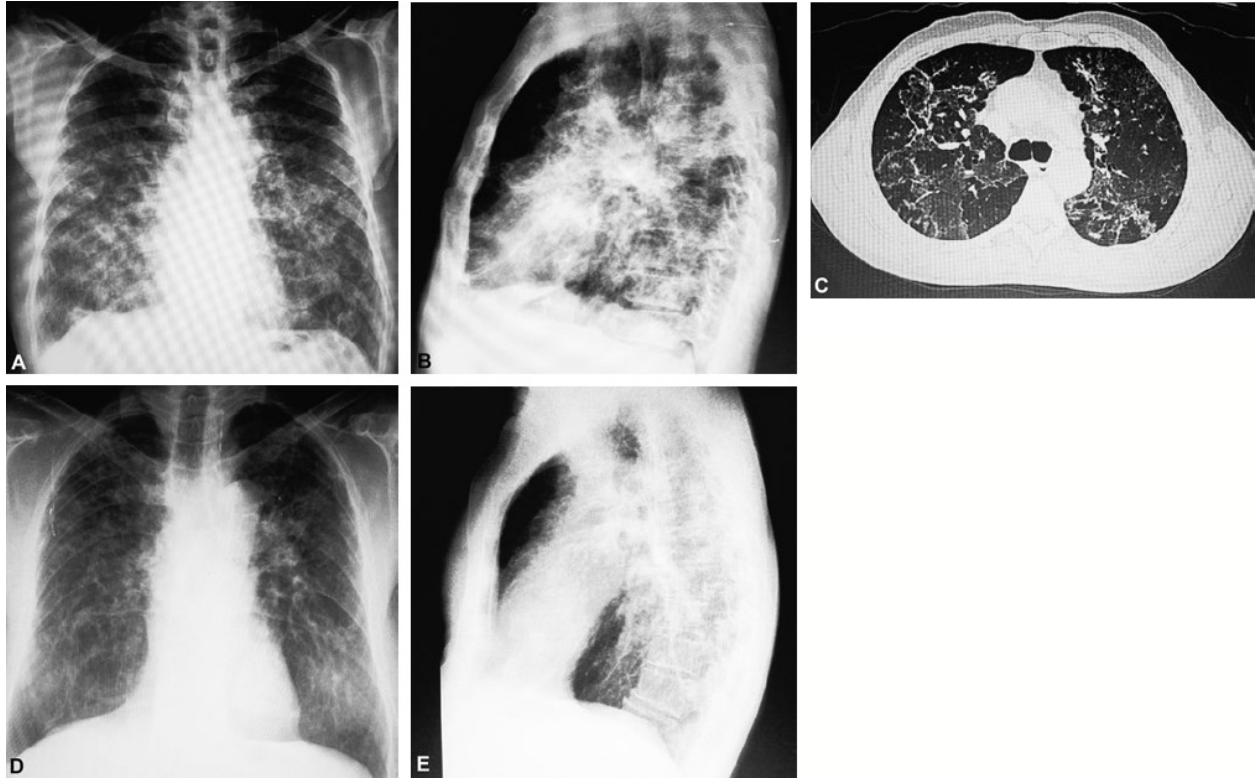


Figura 15.4 **A** e **B**. Radiografia simples de tórax de paciente com a forma crônica, em anteroposterior e perfil **D**. Lesões predominantemente intersticiais reticulonodulares. **C**. Opacidades intersticiais reticulonodulares grosseiras, com fibrose de distribuição difusa e mediana, com sinequias, adenomegalia mediastinal e áreas poupadas hiperinsufladas, com aprisionamento de ar. **D** e **E**. Radiografia simples de tórax de paciente com a forma crônica, em anteroposterior e perfil **D**, após tratamento com itraconazol. Observa-se completa regressão das lesões exsudativas parenquimatosas, fibrose e enfisema residuais.



Figura 15.5 Paciente com a forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose. **A.** Pré-tratamento: paciente muito magro, com intensa adenomegalia cervical e supraclavicular, com adenopatia do tipo tumoral e icterícia conjuntival. **B.** Pós-tratamento com cotrimoxazol: desaparecimento da adenomegalia e da icterícia conjuntival, e recuperação do estado nutricional.

Rouquidão, odinofagia, disfagia, ardor na garganta, sensação de saliência ou referência a ferida na boca e dispneia são as manifestações clínicas mais frequentes. As lesões mucosas podem ser muito doloridas, principalmente quando alimentos quentes ou muito salgados são ingeridos. Em geral, mais de uma região é acometida, com predomínio das lesões de laringe, sucedidas em frequência por orofaringe, hipofaringe e cavidade oral, com prevalências semelhantes. O comprometimento é quase sempre bilateral em todas as localizações, mas a morfologia das lesões é muito variável, já tendo sido

descritos hiperemia, lesão moriforme, edema, lesão infiltrativa granulosa, ulceração, lesão granulosa, lesão infiltrativa e lesão vegetante. A estomatite ulcerosa moriforme de Aguiar Pupo apresenta evolução lenta e aspecto exulcerado, cujo fundo revela granulação fina, muito semelhante à da amora, e é sugestiva de PCM. É a morfologia de lesão que predomina na cavidade oral, juntamente com hiperemia. Lesões de orofaringe são mais frequentes no palato mole e nos pilares anterior e posterior, sucedidas em frequência por lesões nas paredes lateral e posterior, na úvula, língua e loja amigdaliana. As lesões de hipofaringe se distribuem de maneira bastante uniforme nas paredes laterais, anterior, posterior e no seio piriforme. Hiperemia e lesão moriforme constituem os tipos predominantes de lesão na hipofaringe. A laringe também apresenta lesões em todas as suas áreas, com predomínio de banda ventricular, região aritenóidea, corda vocal e porção livre da epiglote, sucedidas em frequência por lesões na face laríngea da epiglote, prega aritenoepiglótica, região subglótica e no espaço ventrículo-laríngeo. Edema, lesão granulosa, hiperemia e lesão moriforme são os tipos mais frequentes de lesão, com prevalências muito semelhantes. Lesão vegetante e úlcera poucas vezes foram observadas, e também se registrou acometimento de mucosa nasal, columela e septo nasal.

É frequente o comprometimento das gengivas, acompanhado de amolecimento dos dentes, achados sugestivos de PCM que comprometem a alimentação e o estado nutricional do paciente.

Por fim, vale ressaltar que a perfuração de palato duro pode ser observada, ainda que raramente. A Figura 15.6 revela lesão mucosa causada por *P. brasiliensis*.

Pele

A importância do comprometimento cutâneo na PCM está relacionada à sua frequência, à facilidade de obtenção de material para identificação do agente etiológico, à exuberância das lesões reveladas por alguns pacientes e às sequelas que pode originar. *P. brasiliensis* alcança a pele após disseminação hematogênica, a partir de focos distantes ou por contiguidade, originando-se de

lesões mucosas ou de linfonodo. A pele constitui a porta de entrada do fungo apenas em situações excepcionais.

Lesões cutâneas podem ser únicas ou múltiplas, esparsas ou agrupadas, podendo se localizar em qualquer parte do organismo, embora sejam mais frequentes na face (48% dos casos), no tronco (15%) e nos membros superiores (15%) e inferiores (22%); são raras nos genitais (0,7%), nas palmas das mãos e plantas dos pés. Caracterizam-se por seu polimorfismo, variando em cor, tamanho e aspecto. Lesões ulceradas (43%) e de padrão infiltrativo (27%) são as apresentações mais frequentes, podendo ainda se apresentar como pápulas ou nódulos, que por vezes se ulceram e se tornam crostosos, ou como abscessos, vegetações ou lesões verruciformes. Placas eritematosas e lesões numulares são pouco frequentes, e às vezes também se pode observar aspectos incomuns, como a apresentação variceliforme. A prevalência de lesões não se altera em função da forma clínica ou da gravidade dos pacientes. As Figuras 15.7 e 15.8 revelam lesões cutâneas paracoccidióidicas.

Suprarrenais

O comprometimento das suprarrenais por *P. brasiliensis* foi inicialmente relatado por Viana (1913; 1914), em necropsia de paciente com doença disseminada, sendo descrito em seguida em paciente que apresentava apenas focos de fibrose pulmonar.

Foi somente em 1952 que sinais e sintomas exibidos por pacientes com PCM foram correlacionados com as manifestações clínicas de insuficiência suprarrenal crônica (ISC). O teste de Thorn, para avaliação da função suprarrenal, só foi utilizado na PCM 9 anos depois, demonstrando elevada incidência de comprometimento em víscera que passou a ser considerada a terceira mais acometida na PCM e que 48% dos pacientes estudados apresentavam reserva suprarrenal diminuída.



Figura 15.6 Paciente com a forma crônica de paracoccidioidomicose e dor ao se alimentar. Lesão de mucosa oral ulcerada (seta). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)



Figura 15.7 Paciente com história de lesão crônica do quinto artelho, não responsiva a diversos tratamentos. Forma crônica da paracoccidioidomicose e lesão crostosa do quinto artelho. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)



Figura 15.8 Paciente com a forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose e abscesso subcutâneo, do qual se aspirou conteúdo purulento, rico em *Paracoccidioides brasiliensis*. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A preferência de *P. brasiliensis* pelas suprarrenais talvez possa ser explicada pela diminuição local da imunidade celular, que seria causada pelo elevado

conteúdo de glicocorticoides observado nessas glândulas.

Os principais sinais e sintomas de ISC em pacientes com PCM são indisposição, fadiga, anorexia, emagrecimento, hipotensão arterial, hipotensão postural, hiperpigmentação de pele e mucosas, náuseas, vômitos e redução da potência sexual e da libido. A hiperpigmentação geralmente é referida ou confirmada pelo paciente e melhor observada em mucosa oral, mamilos, pênis, áreas de atrito (p. ex., cotovelos) e lesões cicatriciais. Em geral, os níveis séricos de potássio, cálcio e ureia se encontram elevados, e os de sódio e cloro, diminuídos.

O diagnóstico de insuficiência suprarrenal é feito por meio da avaliação dos níveis urinários de 17-hidroxiesteroides e plasmáticos de cortisol, antes e depois da estimulação suprarrenal com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) semissintético. Os níveis basais, pré-estímulo, encontram-se baixos, e a resposta à estimulação se revela insuficiente ou mesmo ausente.

Os níveis séricos de aldosterona foram estudados antes e após estimulação suprarrenal com ACTH semissintético, demonstrando a existência de pacientes com baixos níveis séricos de aldosterona antes da estimulação suprarrenal e ausência de resposta à estimulação pelo ACTH, em alguns casos.

Os níveis plasmáticos de ACTH se encontram elevados em pacientes com PCM e quadro clínico compatível com doença de Addison, o que sugere a dosagem desse hormônio para o diagnóstico precoce de insuficiência suprarrenal crônica.

Os métodos de diagnóstico por imagem trouxeram importante contribuição ao diagnóstico do comprometimento suprarrenal por PCM. A TC revela contornos irregulares das suprarrenais e alterações de volume e densidade. A ultrassonografia permite avaliar formato, contornos, densidade e tamanho das suprarrenais.

A comparação de métodos de imagem, TC e ultrassonografia, com as dosagens plasmáticas de cortisol e de aldosterona, antes e após estimulação com ACTH, revelou reserva suprarrenal limitada em 53% dos pacientes, alterações da TC em 43% dos casos e da ultrassonografia em 17% dos pacientes. A

combinação dos dois métodos de imagem permitiu o diagnóstico de 85% dos casos.

A função suprarrenal poucas vezes se recupera após tratamento antifúngico da PCM, sendo muito mais frequente a permanência do quadro residual de insuficiência suprarrenal.

Aparelho digestório

O comprometimento do tubo digestório foi relatado desde os primeiros estudos de pacientes com PCM. Um dos casos relatados por Lutz apresentava diarreia crônica de etiologia indeterminada. Viana relatou um caso de PCM disseminada, cuja necropsia revelou ulcerações micóticas em íleo, apêndice e cólons. A introdução de novas técnicas para abordagem do tubo digestório favoreceu o relato de novos casos, embora continuem sendo pouco numerosos os trabalhos com casuísticas maiores e ainda mais raros os estudos que avaliam todo o tubo digestório.

Mais de 50% dos pacientes interrogados sobre o aparelho digestório relatam queixas quanto ao seu funcionamento. Nesses casos, é frequente haver sialorreia, disfagia, halitose, dor abdominal, sensação de empachamento, pirose e alterações da motilidade intestinal, seguidas de regurgitação, vômitos, soluços e do achado de massa abdominal.

Em outro estudo, dor abdominal, alterações do ritmo intestinal, náuseas e vômitos foram as manifestações clínicas mais frequentes. A dor abdominal é geralmente em cólica ou alternada com o tipo contínuo, e a diarreia apresenta duração superior a 15 dias, em geral com duas a seis evacuações nas 24 h e fezes líquidas ou pastosas. Alguns pacientes referem estrias de sangue e/ou muco nas fezes. A obstipação é tão frequente quanto a diarreia, pode durar até 10 dias e geralmente decorre de compressões extrínsecas ou lesões intestinais isoladas, mas pode estar associada a quadros obstrutivos graves, motivo pelo qual se deve fazer cuidadoso seguimento desses pacientes. Alguns pacientes referem alternância de períodos de obstipação e diarreia, seguidos em frequência por distensão abdominal, icterícia, ascite e pirose. Vale ressaltar que as

manifestações digestivas são mais frequentes em pacientes que apresentam a forma aguda/subaguda, com evidência clínica de comprometimento do sistema linfático abdominal, caracterizado pela existência de massas palpáveis. Nesses pacientes, as manifestações digestivas podem constituir a queixa inicial.

O estudo radiológico do tubo digestório revela que 89% dos pacientes apresentam alterações orgânicas e/ou funcionais. A maioria dos pacientes revela alterações de mais de um segmento, sendo mais frequentes em íleo, estômago, duodeno, jejuno e cólons ascendente e descendente. O comprometimento de esôfago e reto é raro, e o de apêndice é excepcional.

As alterações funcionais (as mais encontradas são hipersecreção, hipotonia, diminuição do peristaltismo e floculação da coluna de bário) são mais frequentes do que as orgânicas (maior incidência de espessamento de pregas mucosas, dilatação, compressão extrínseca por fígado, baço ou linfonodos, estenose e rigidez). Alguns pacientes evoluem para oclusão ou subocclusão intestinal e, conseqüentemente, abdome agudo cirúrgico.

Alguns pacientes apresentam perda entérica de proteínas e deficiência na função absorptiva de glicose e principalmente gorduras. Embora a causa básica seja a obstrução de vasos linfáticos, as manifestações clínicas relacionadas ao tubo digestório justificam sua inclusão nesse tópico. Esses achados são mais frequentes em pacientes que apresentam grande comprometimento do sistema linfático abdominal.

Diarreia, ascite quilosa, hipoalbuminemia e linfopenia caracterizam a síndrome de perda excessiva de proteínas pelo tubo digestório. Estase linfática, decorrente do comprometimento de linfonodos abdominais, determinaria hipertensão do sistema linfático e extravasamento de linfa, rica em proteínas e linfócitos, para o tubo digestório. Ulcerações de mucosa, causadas por *P. brasiliensis*, poderiam contribuir para a perda proteica. Não é necessário que ocorra diarreia para provocar perda proteica, hipótese que deve ser considerada sempre que se observar redução acentuada de albumina sérica, na ausência de perda renal ou síntese deficiente. As avaliações clínica e radiológica não permitem comprovar a perda intestinal de proteínas. Para isso, deve-se avaliar a

excreção fecal de albumina marcada com Cr⁵¹.

Alguns pacientes apresentam fezes extremamente malcheirosas, diarreia, esteatorreia, ascite quilosa e anormalidades na prova de sobrecarga de gorduras, com curvas achatadas de turvação plasmática e aumento da gordura fecal, e frequentemente lesões radiológicas intestinais, sobretudo na região ileocecal.

A absorção de carboidratos, que independe do sistema linfático e se processa em regiões mais proximais do intestino delgado, é comprometida com menor frequência e intensidade que a de gorduras ou a perda intestinal de proteínas. O estudo da absorção da D-xilose permite diagnosticar a má absorção de carboidratos.

Poucos são os estudos que focalizam o comprometimento hepático de pacientes com PCM. Hepatomegalia, que se reduz com o tratamento antifúngico, sugere a etiologia paracoccidióidica, principalmente quando se considera o tropismo de *P. brasiliensis* pelo sistema fagocítico-mononuclear. Em geral, não se observam queixas relacionadas à lesão hepática, embora tenha sido relatado caso com intensa icterícia, sinais e sintomas de grave insuficiência hepática e coma terminal. No entanto, a icterícia apresentada por alguns pacientes se deve à compressão extrínseca de ductos biliares, devido à hipertrofia de linfonodos do hilo hepático.

Biopsia hepática pode revelar lesões de intensidade muito variável, desde leves e não específicas até intensas, caracterizadas por granulomas portais e intrassinusoidais. Nesse estudo, nenhum paciente apresentou sinais de hipertensão portal.

Estudo recente avaliou o fígado e os ductos biliares com radiofármacos, que demonstraram a existência de colestase intra-hepática (mais frequente em pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM), obstrução de ductos biliares, defeitos focais únicos ou múltiplos e captação hepática heterogênea.

A PCM do pâncreas, que pode simular neoplasia da cabeça desse órgão ou tumor abdominal, também já foi relatada, apesar de sua raridade. Um dos pacientes apresentava história de intenso emagrecimento, fraqueza, tonturas, mal-estar generalizado, empachamento e intenso prurido, acompanhados de

icterícia, colúria e acolia fecal. O material obtido por punção aspirativa da cabeça do pâncreas, guiada por TC, revelou células epiteliais pancreáticas e várias células leveduriformes de *P. brasiliensis*.

Ossos e articulações

O conhecimento do comprometimento ósseo e articular na PCM tem se desenvolvido por intermédio do estudo de relatos de casos ou de pequenas casuísticas, pois são poucos os estudos prospectivos e sistemáticos, que revelaram frequências de 16 e 20%. Também foi publicada revisão das publicações sobre envolvimento ósseo até 1964.

Em geral, *P. brasiliensis* alcança os ossos por via hematogênica, justificando sua detecção em pacientes com doença disseminada. O isolamento do fungo em hemocultura, em pacientes com lesões ósseas, apoia essa interpretação. A avaliação de alguns pacientes sugere que o comprometimento ósseo poderia ter ocorrido a partir da lesão de tecidos adjacentes.

Pode ocorrer comprometimento articular a partir de lesão preexistente em um ou mais dos ossos que compõem a articulação. No entanto, a observação pessoal de um paciente com envolvimento articular, mas sem evidência radiológica de participação óssea, permite sugerir a possibilidade de disseminação hematogênica ou linfática.

As lesões ósseas se iniciam na camada medular, alcançam a cortical e, por fim, o periósteo. O comprometimento ósseo geralmente é assintomático. Quando ossos superficiais são comprometidos, a lesão pode ser visível e/ou palpável, sendo necessários métodos de imagem para sua detecção em todos os outros casos. Por sua vez, as manifestações clínicas de comprometimento articular são exuberantes (dor, impotência funcional e articulações com volume e temperatura elevados, o que pode ser verificado por meio de exame físico).

Embora qualquer osso possa ser comprometido, as lesões predominam no tórax (arcos costais, esterno), na cintura escapular (clavículas, escápulas) e nos membros superiores. Esses sítios de lesão, visíveis na radiografia de tórax, auxiliam muito no estabelecimento do diagnóstico diferencial do

comprometimento pulmonar por TB ou PCM. A detecção de lesões ósseas no tórax, na cintura escapular e nos membros superiores reforça a hipótese de PCM.

O exame radiológico costuma revelar lesões líticas, sem reação perifocal, com reação periosteal leve ou ausente e bordas nítidas. A camada cortical se encontra destruída em pouco menos da metade dos casos, e ocorre comprometimento articular em 1/3 dos casos com envolvimento ósseo (Figura 15.9).

A avaliação cintilográfica do esqueleto com metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-99mTc) é valioso auxílio na detecção de lesões paracoccidióidicas, devido à sua elevada sensibilidade e à precocidade com que se altera, por avaliar todo o esqueleto em um só estudo, apresentar raras contraindicações, não ser invasivo e se normalizar após o tratamento.



Figura 15.9 Paciente com a forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose e lesões ósseas líticas, com contornos regulares e escleróticas de clavícula e omoplata (setas).

O tratamento da PCM evolui lenta e gradativamente para fibrose e neoformação óssea, resultando em alterações das características das lesões.

Medula óssea

Geralmente se observa comprometimento da medula óssea em pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM, sendo raro em pacientes com a FC. Biopsias de medula são o melhor material para demonstrar a interação de *P. brasiliensis* com o hospedeiro. As lesões medulares variam de focais e compactas a difusas e frouxas. Nas mais localizadas, predomina a fibrose reticulínica, enquanto nas mais extensas e frouxas predomina a necrose de coagulação, com fibrose reticulínica discreta. A hematopoese residual se encontra comprometida nos casos que apresentam lesões medulares mais extensas. O comprometimento medular talvez possa contribuir para a ocorrência de anemia, leucopenia, plaquetopenia, e para a ausência de linfocitose e de monocitose no sangue periférico. Por fim, vale ressaltar que o achado hematológico que melhor sugere comprometimento medular por *P. brasiliensis* é a existência de reação leucoeritoblástica no sangue periférico.

Sistema nervoso central

A observação de convulsões em paciente com lesões cutâneas paracoccidióidicas disseminadas foi a primeira sugestão de que *P. brasiliensis* poderia comprometer o sistema nervoso central (SNC), seguida pela publicação de vários relatos de caso, que demonstraram ser esse comprometimento mais comum do que se imaginava.

A frequência de comprometimento do SNC varia muito em função do tipo de estudo realizado. Necropsias nem sempre são completas, principalmente no que diz respeito à medula espinal, e em geral correspondem à avaliação de casos terminais, com grande disseminação da doença. Estudos clínicos nem sempre envolvem a avaliação neurológica, principalmente no que se refere a exames

complementares, pois há pacientes com comprometimento de SNC e que são assintomáticos ou apresentam sintomatologia muito discreta – estudo prospectivo dirigido ao SNC revelou sintomatologia sugestiva em 25% dos casos.

As manifestações de comprometimento do SNC em geral ocorrem em pacientes que apresentam ou já revelaram a participação de órgãos comprometidos com maior frequência na PCM, mas há relatos de acometimento isolado do SNC.

As lesões do SNC podem se localizar no parênquima ou nas meninges, originando formas clínicas consideradas polares: a parenquimatosa ou pseudotumoral (mais frequente) e a meníngea. O quadro clínico pode ser classificado em pseudotumoral (observado em 24 dos 34 casos estudados, 11 dos quais com múltiplos granulomas), meningoencefalítico (7/34) ou meningítico (3/34). As lesões foram observadas em cérebro (13 dos 24 pacientes), cerebelo (6/24) e em ambos (5/24).

As formas meníngeas podem ser difusas ou localizadas e comprometem com maior frequência a base do cérebro. A instalação da doença geralmente é arrastada e pode ser confundida com meningoencefalite tuberculosa. O processo inflamatório pode causar hipertensão intracraniana grave. Alterações liquóricas não são características, podendo-se observar pleocitose leve, moderada ou intensa, geralmente com predomínio de linfócitos e elevação dos níveis de proteínas (predominantemente gamaglobulina), acompanhados de hipoglicorraquia. O isolamento de *P. brasiliensis* do liquor é excepcional.

A forma parenquimatosa ou pseudotumoral apresenta grande variabilidade de manifestações clínicas devido à existência de uma ou mais lesões granulomatosas de diferentes tamanhos e localizações. Predomina a sintomatologia de hipertensão intracraniana, de instalação progressiva, com sinais de localização caracterizados por déficits motores ou sensitivos, alterações da linguagem e ataxia cerebelar. Crises convulsivas focais ou generalizadas e edema de papila também têm sido relatados.

Os achados de TC e de ressonância magnética (RM) não são

patognomônicos. A TC revela lesões de aspecto arredondado, de localização variável, sem sinais de neoformação ou destruição óssea, com pequena quantidade de edema perifocal, efeito compressivo discreto e acúmulo do contraste “em anel”. A RM proporciona melhor avaliação que a TC, principalmente para lesões da fossa posterior, em especial quando se utiliza o meio de contraste paramagnético. As lesões se caracterizam por iso ou hipossinal em T1 e hipossinal em T2, com edema periférico e realce nodular ou “em anel”, após administração do contraste. Os autores relacionaram o hipossinal em T2 ao processo granulomatoso crônico. Exames realizados após tratamento revelaram desaparecimento do edema perilesional, com persistência de lesões de hipossinal nas imagens pesadas em T2.

São poucos os relatos de comprometimento da medula espinal, talvez por essa área não ser submetida à avaliação necroscópica rotineira. Os pacientes podem apresentar quadro progressivo, caracterizado por parestesia, anestesia e fraqueza dos membros inferiores, incontinência fecal e urinária, e bexiga neurogênica, com episódios de retenção urinária.

O diagnóstico precoce de neuro-PCM depende da identificação de comprometimento de órgãos envolvidos com maior frequência e/ou da valorização dos antecedentes epidemiológicos do paciente que revela queixas neurológicas, que indicam risco potencial de infecção paracoccidióidica.

Aparelho urogenital

Há poucos relatos de comprometimento urogenital, sendo ainda menor o número de publicações com séries de casos. Viana (1914), em necropsia de paciente com doença disseminada, encontrou lesões renais. Lesões desse tipo costumam ocorrer em pacientes com outros órgãos acometidos e são quase exclusivas do sexo masculino. Raramente são a queixa principal, sendo achados frequentes de necropsia. Epidídimo, testículo e próstata são os órgãos mais acometidos, isolada ou associadamente. Testículo e epidídimo doloridos, aumentados de volume e consistência, dificuldade à micção, polaciúria e aumento de consistência e volume da próstata são encontrados na PCM urogenital.

O acometimento urogenital é raro em pacientes do sexo feminino, responsáveis por apenas 10% dos casos de PCM. Apesar de raros, já foram relatados casos de comprometimento de ovário e anexos, placenta e de mama.

Tireoide

São poucos os relatos de comprometimento da tireoide por *P. brasiliensis* como achado de necropsia, tendo sido descrito apenas um paciente com comprometimento sintomático da tireoide, apresentando quadro crônico caracterizado por emagrecimento, nervosismo e dor no pescoço, ao qual se seguiram inquietação, irritabilidade, ansiedade, insônia e sudorese excessiva. O paciente também referia dor no pescoço, com irradiação para o ouvido. O exame físico revelou hipertrofia da tireoide, que era coberta por pele eritematosa, e o material obtido por punção aspirativa revelava as células foliculares típicas e formas características da fase leveduriforme de *P. brasiliensis*. O exame radiológico de tórax também revelava comprometimento pulmonar.

No primeiro estudo sobre a função tireoidiana em pacientes com PCM, avaliaram-se os níveis séricos de tiroxina (T4) e de tri-iodotironina (T3), e a resposta ao hormônio liberador de tirotropina (TRH), revelando elevada frequência de pacientes com níveis séricos reduzidos de T3, todos apresentando formas graves de PCM. Esses resultados sugerem redução da conversão periférica de T4 a T3, mas não indicam a existência de hipotireoidismo em qualquer de suas formas) tireoidiana, hipofisária ou hipotalâmica).

Olhos e anexos

O primeiro relato de comprometimento ocular por *P. brasiliensis* data de 1923. Até 1988, cerca de 50 casos tinham sido relatados em pacientes que também apresentavam lesões em outros órgãos. O acometimento ocular é unilateral, sem que se observe predominância de um dos olhos. As lesões palpebrais e conjuntivais são muito frequentes, havendo poucos relatos de uveíte anterior ou coroidite. A lesão palpebral se inicia como pápula, em geral próximo à borda, que cresce e se ulcera no centro. A úlcera revela base com finos pontos

hemorrágicos e bordas espessadas e endurecidas, fazendo lembrar as lesões moriformes descritas por Aguiar Pupo. As lesões oculares iniciais podem simular hordéolo ou mesmo blefarite bacteriana.

Outros órgãos

P. brasiliensis pode comprometer qualquer órgão, causando lesões sintomáticas ou não. Lesões assintomáticas são identificadas como achados casuais ou de necropsia. A raridade com que alguns órgãos são comprometidos faz com que a etiologia paracoccidióidica sequer seja suspeitada, a não ser que ocorram lesões em locais mais comuns. É assim que se tem detectado o acometimento de coração, vasos, hipófise, timo, baço e músculos estriados. Vale ressaltar que os métodos modernos de diagnóstico por imagem e a realização de procedimentos diagnósticos mais invasivos têm aumentado a frequência de confirmação de lesões nesses órgãos.

Classificação das formas clínicas

A interação de *P. brasiliensis* com o homem pode ser caracterizada apenas como infecção ou por doença em suas diferentes formas clínicas (Tabela 15.3).

Tabela 15.3 Interação de *Paracoccidioides brasiliensis* com o homem. Formas clínicas da paracoccidioidomicose.

Infecção paracoccidióidica

Paracoccidioidomicose (doença)

1) Forma regressiva

2) Formas progressivas

- Forma aguda/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
- Forma mista
 - Forma orgânica isolada
 - Formas residuais

Essa classificação se baseia em critérios estabelecidos por um grupo de especialistas reunidos no III Congresso Internacional sobre Paracoccidioidomicosis, realizado em Medellín (Colômbia), com algumas modificações com base no estudo das formas agudas/subagudas e na introdução das formas regressiva (bem estabelecida em outras micoses sistêmicas, pela caracterização de gravidade), mista e orgânica isolada.

A infecção paracoccidióidica é apresentada por indivíduos saudáveis que fizeram contato com o fungo e organizaram RIC eficaz, que por sua vez evitou a progressão para doença. A infecção paracoccidióidica é confirmada pela positividade de reações intradérmicas com antígeno específico e pelo encontro de focos latentes em indivíduos necropsiados que faleceram por outras causas.

A forma regressiva de PCM representa o tipo mais benigno da doença, no qual o paciente apresenta apenas manifestações clínicas leves, em geral envolvendo os pulmões, reação cutânea positiva à paracoccidioidina e regressão clínica, mesmo sem tratamento. Tem sido pouco diagnosticada, pois o

desconhecimento do nicho ecológico de *P. brasiliensis* impede que se correlacione um contato suspeito com manifestações clínicas autolimitadas, em geral imputada a outra causa.

As FA, FC, formas mistas e orgânicas isoladas constituem doença progressiva e se caracterizam por 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 sintomatologia, das manifestações clínicas, da existência de doenças associadas e fatores agravantes, da avaliação do estado geral e nutritivo, de radiografia simples de tórax, da resposta ao teste cutâneo com paracoccidiodina e dos níveis séricos de anticorpos anti-*P. brasiliensis* (determinados pela reação de IDD em gel de ágar).

Em geral, a forma aguda/subaguda da PCM compromete crianças, adolescentes e adultos jovens, motivo pelo qual é também denominada forma juvenil. Apresenta história clínica de curta duração (em média 2 meses) e exibe manifestações clínicas compatíveis com o comprometimento do sistema fagocítico-mononuclear (hipertrofia de linfonodos, hepato e/ou esplenomegalia e, com menor frequência, acometimento de medula óssea). Geralmente se observa adenomegalia em várias cadeias ganglionares superficiais e/ou profundas, manifestação clínica dominante da doença. Na FA, o acometimento mucoso é pouco frequente (17 a 20% dos casos), e o pulmonar é ainda menor (5 a 10% dos pacientes). No entanto, *P. brasiliensis* pode ser isolado do lavado broncoalveolar de pacientes com a FA que não apresentem comprometimento pulmonar demonstrável por manifestações clínicas ou radiológicas. Nesses casos, os pulmões se comportam apenas como porta de entrada.

De acordo com as manifestações predominantes, a FA 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 15.3). Por outro lado, tem sido relativamente comum encontrar pacientes em idade adulta com PCM, com expressão clínica semelhante à da FA. A forma clínica desses pacientes deverá ser caracterizada como aguda/subaguda (também denominada tipo juvenil,

nesses casos).

Estudo recente demonstrou que pacientes com menos de 30 anos de idade e com a FA da PCM apresentam maior incidência de lesões cutâneas, maior frequência e intensidade de eosinofilia e níveis séricos mais elevados de anticorpos precipitantes, determinados pela reação de IDD em gel de ágar, se comparados a pacientes com mais de 29 anos. Essas diferenças permitem caracterizar a existência de um padrão clinicolaboratorial de FA que se manifesta em crianças, adolescentes e adultos jovens, e outro que se verifica em adultos.

Com a finalidade de se estabelecer a conduta terapêutica e avaliar o prognóstico, as FA podem ser classificadas em moderadas e graves. Nesses pacientes, a possibilidade de comprometimento leve nunca é considerada, pois a instalação rápida e precoce da doença e o intenso comprometimento do sistema fagocítico-mononuclear sugerem grande depressão da RIC.

A Tabela 15.4 apresenta achados clínicos e laboratoriais frequentemente observados nas apresentações moderadas e graves das FA. Todos os achados nela relacionados devem ser encontrados para que determinada apresentação clínica possa ser caracterizada como moderada; para definir a forma grave, porém, três das características listadas são suficientes.

Em geral, a FC da PCM compromete adultos com mais de 30 anos de idade que apresentem sintomatologia de longa duração, com frequência acima de 6 meses. O acometimento pulmonar é regra, embora possa faltar em alguns casos, e o da mucosa das VADS é muito frequente. Também se observa adenomegalia, mas esta em geral acomete cadeias localizadas no pescoço e não constitui achado dominante.

As FC são classificadas, segundo a gravidade, em leves, moderadas e graves.

Pacientes com a FC leve apresentam bom estado geral e nutricional, com emagrecimento que não excede 5% de seu peso corpóreo normal. O acometimento pulmonar, muito frequente nas FC, é leve ou pode mesmo não ocorrer, e o comprometimento pulmonar (principalmente das mucosas das VADS) é discreto, podendo também não ocorrer. Quando ocorre, a adenomegalia se limita às cadeias do segmento cefálico e são do tipo inflamatório não

supurativo. Esses pacientes não exibem manifestações clínicas de comprometimento de outros órgãos, aparelhos e sistemas, apresentam níveis séricos de anticorpos anti-*P. brasiliensis* baixos e reação intradérmica à paracoccidioidina de forte reator. Por fim, vale ressaltar que todos os critérios propostos têm que ser observados para que se caracterize a FC como leve.

Tabela 15.4 Classificação das formas agudas/subagudas da paracoccidioidomicose, em função da gravidade.

Achado	Moderada (todos os achados)	Grave (três ou mais achados)
Tipo de adenomegalia	Inflamatório não supurativo	Tumoral ou supurativo
Hepato e/ou esplenomegalia	Ausente ou presente (leve)	Presente (intensa)
Comprometimento do estado geral e nutricional	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

No outro extremo, encontram-se pacientes com FC grave, com intenso comprometimento de seu estado geral e nutricional, e emagrecimento acima de 10% de seu peso corpóreo habitual. As manifestações respiratórias são intensas e a radiografia de tórax revela extenso comprometimento pulmonar. Quando ocorre adenomegalia, esta não se limita às cadeias cervicais e pode ser do tipo tumoral ou supurativo. Em geral ocorrem lesões tegumentares graves, e com frequência se observa comprometimento de outros órgãos, como suprarrenais e SNC. Esses pacientes costumam apresentar níveis séricos elevados de anticorpos

anti-*P. brasiliensis* e teste cutâneo negativo à paracoccidioidina. Vale ressaltar que o encontro de três dos critérios assinalados é suficiente para caracterizar a FC grave de PCM.

As FC moderadas de PCM ocupam posição intermediária entre esses dois polos. Os pacientes costumam apresentar comprometimento moderado de seu estado geral e nutricional, com perda de 5 a 10% de seu peso corpóreo normal. Geralmente não apresentam manifestações clínicas de comprometimento de outros órgãos, aparelhos ou sistemas, tais como suprarrenais, SNC, tubo digestório e ossos, 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 pacientes que revelam 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 se caracterizar 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 pacientes 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 15.5 apresenta os critérios clínicos e laboratoriais que caracterizam as formas leves e graves da PCM crônica.

Tabela 15.5 Classificação das formas crônicas da paracoccidioidomicose, em função da gravidade.

Achado	Leve (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 nutricional	Ausente ou presente (leve)	Presente (intenso)
Acometimento de outros órgãos	Ausente	Presente (suprarrenais, SNC, trato digestório e ossos, entre outros)
Reação intradérmica à paracoccidioidina	Forte (> 10 mm)	Negativa (< 5 mm)
Níveis séricos de anticorpos, por imunodifusão	Baixos	Elevados

► **Formas mistas.** Há pacientes que apresentam algumas manifestações clínicas habituais na FA e outras comuns à FC, dificultando sua classificação. Essas apresentações clínicas devem ser classificadas como formas mistas e têm sido observadas em pacientes com intensa depressão da RIC, com grande disseminação da doença, condição em que essa denominação foi sugerida.

► **Forma orgânica isolada.** Alguns casos raros de PCM com manifestações clínicas relacionadas ao comprometimento de um único órgão não se enquadram na FA ou na FC, sendo geralmente diagnosticados após procedimento invasivo e avaliação anatomopatológica que, por vezes, revela comprometimento de estruturas contíguas (em geral linfonodos). Esses casos devem ser classificados como forma orgânica isolada, denominação já utilizada por patologistas.

► **Formas residuais.** São muito comuns na PCM, pois parte significativa dos pacientes apresentará sequelas. As sequelas pulmonares se destacam por sua frequência, gravidade e pela limitação que impõem à vida dos pacientes, e se caracterizam pelo predomínio de fibrose e enfisema (Figura 15.10).

Apesar do tratamento adequado, é comum que pacientes com síndrome de Addison necessitem de reposição hormonal por toda vida. As sequelas neurológicas variam muito em função da localização das lesões, mas em geral causam limitação significativa às atividades dos pacientes. Lesões de traqueia

levam a sequelas de difícil tratamento e, por vezes, exigem intervenção cirúrgica. Lesões intestinais podem levar a quadros de suboclusão ou oclusão, exigindo tratamento cirúrgico, em geral em dois tempos. Lesões cutâneas e mucosas são muitas vezes mutilantes, principalmente as laringeas, que determinam intenso comprometimento da voz, muitas vezes irreversível. Também se podem observar sequelas em outros órgãos.

■ Diagnóstico laboratorial

Diagnóstico micológico

O diagnóstico da PCM é feito pela demonstração de *P. brasiliensis* no material analisado. O microscópio óptico comum possibilita visualizar sua morfologia e a reprodução em exogemulação múltipla, característica da forma parasitária do fungo, permitindo sua identificação (Figura 15.11). No entanto, suas formas pequenas podem ser confundidas com *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* ou com cepas não 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 identificação de *P. brasiliensis* no escarro é mais difícil do que em raspado de lesões tegumentares e secreções ganglionares, nas quais 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 escarro apenas clarificado.

Na grande maioria dos casos essas técnicas permitem identificar o fungo no escarro. Preconiza-se a realização de exame micológico de escarro em 3 dias consecutivos, voltando-se a colher nova amostra somente quando a pesquisa resultar negativa.

Pode-se utilizar também a técnica da citoinclusão do escarro em parafina, corando-se os cortes por hematoxilina-eosina (HE) e Gomori-Grocott (prata),

método que permite conservar a lâmina por vários anos, preservar os blocos de parafina com o escarro incluído e o preparo de novos cortes, que poderão ser corados para a pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes ou de células neoplásicas. Trata-se de técnica dispendiosa e mais demorada, indicada quando o exame micológico direto for negativo. Vale ressaltar que a coloração pela prata facilita a visualização do fungo, o que constitui auxílio valioso (Figura 15.12). A sensibilidade dos métodos de pesquisa de *P. brasiliensis* no escarro tende a ser um pouco menor em pacientes com lesão radiológica pulmonar do tipo intersticial puro, nos quais se deve ampliar o número de amostras pesquisadas.

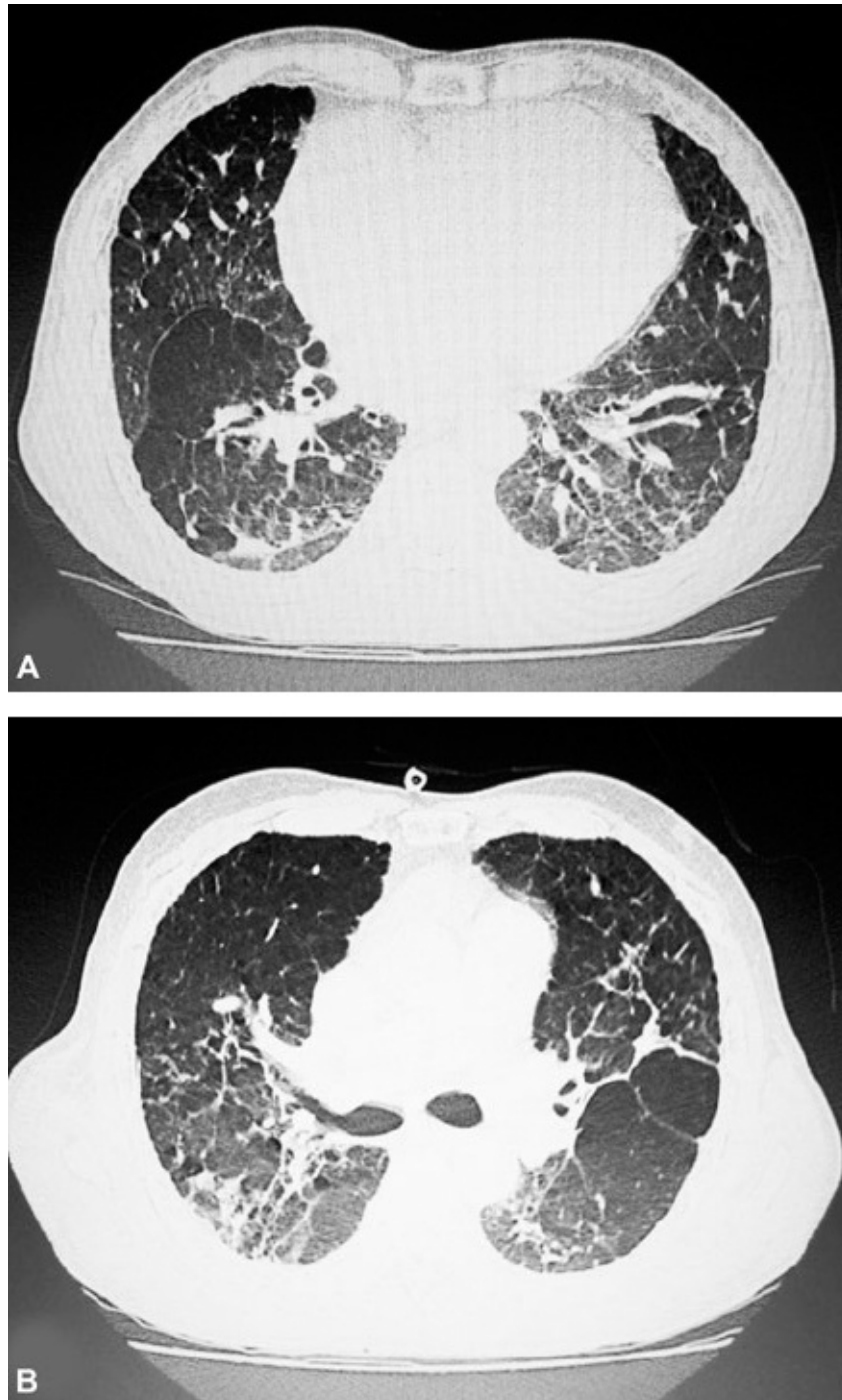


Figura 15.10 Paciente com a forma residual da paracoccidioidomicose, com sequelas pulmonares. **A** e **B**. Tomografia computadorizada de alta resolução. Acometimento do interstício axial caracterizado por brônquios de paredes espessadas e nódulos centrolobulares, associado a acometimento do interstício periférico, caracterizado por espessamento irregular de septos inter e intralobulares, com sinais de distorção arquitetural, acometendo principalmente terços médios e superiores de ambos os pulmões. Opacidades em vidro fosco, em especial no segmento posterior do lobo superior. Observar bolhas de enfisema intraparenquimatosa e subpleurais.

A avaliação dos serviços de rotina de um hospital universitário durante 34 anos revelou que a sensibilidade do exame micológico direto de diferentes espécimes clínicos era de 75%, do escarro era igual a 63% e da citoinclusão de escarro era igual a 55%.

O cultivo de *P. brasiliensis* deve ser feito em um dos seguintes meios: Mycosel (BBL) ou Mycobiotic Agar (Difco), SAHBHI (Difco), ágar Sabouroud e ágar extrato de levedura. O escarro deve ser digerido com pancreatina ou N-acetil-L-cisteína e, em seguida, semeado em meios apropriados e temperatura ambiente. A transformação da fase filamentosa para a leveduriforme, que caracteriza a espécie, deve ser feita semeando o fungo em meio de Kelley com hemoglobina (35 a 36°C).

A pesquisa micológica do fungo também pode ser feita em fragmentos de tecido, triturado em gral estéril para exame entre lâmina e lamínula ou cortado com gilete e inoculado em meio de cultura.

Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico histopatológico é feito em fragmentos de tecidos biopsiados, corados por HE e prata, que cora a parede de fungos. A coloração pela HE permite que se avaliem a resposta inflamatória, a organização do granuloma e a existência das formas típicas da fase leveduriforme de *Paracoccidioides* spp. A coloração pela prata evidencia a existência de fungos, com a característica exoesporulação, que dá origem à forma em “Mickey-Mouse”, fortemente sugestiva de *P. brasiliensis*, ou em “roda de leme”, que é patognomônica desse fungo (Figura 15.13). A coloração pela prata não permite a avaliação da resposta inflamatória tecidual. A sensibilidade do exame histopatológico no diagnóstico da PCM é de 97%.

A avaliação histopatológica permite o diagnóstico de PCM e determinar a gravidade do quadro, em função do tipo de granuloma observado (compacto em pacientes com imunidade celular preservada e frouxo nos que apresentam intenso comprometimento imune celular).

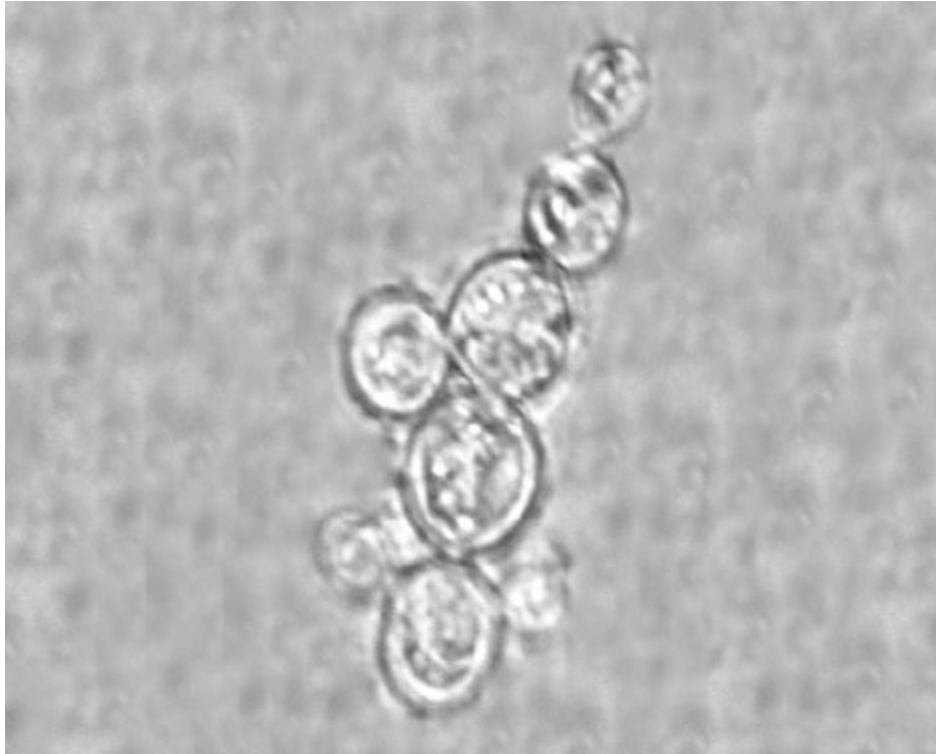


Figura 15.11 Exame micológico direto de escarro clarificado com potassa (400×), de paciente com a forma crônica da paracoccidioidomicose. Observar as formas típicas da fase leveduriforme de *Paracoccidioides brasiliensis*, com paredes birrefringentes, a célula-mãe e as exoesporulações (Laboratório de Micologia da Área de Doenças Tropicais – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

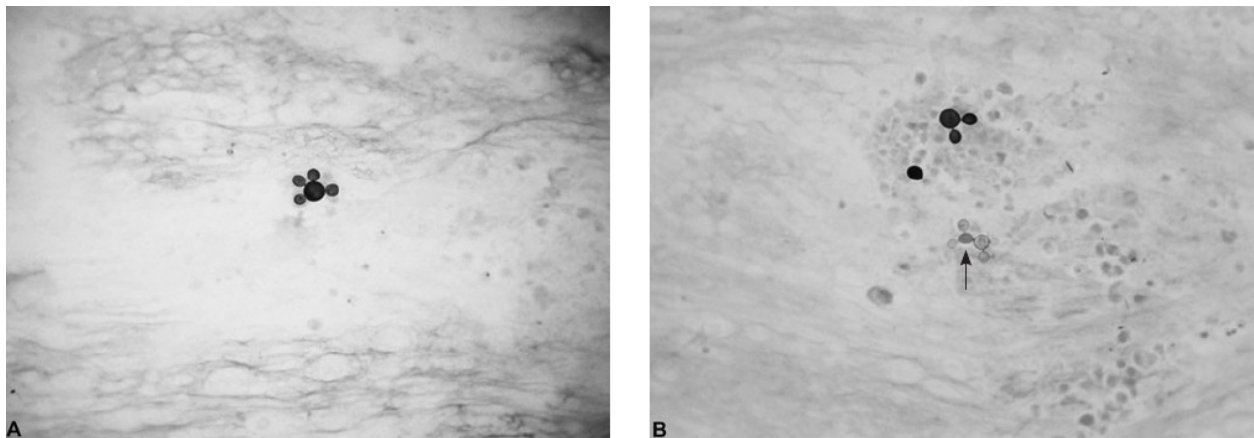


Figura 15.12 Citoinclusão de escarro de paciente com a forma crônica da paracoccidioidomicose, corado por Gomori-Grocott (seta). **A.** Célula-mãe com múltiplas exoesporulações, sugestivas da “roda de leme”. **B.** Célula-mãe com duas exoesporulações, sugestivas do “Mickey-Mouse” (Cortesia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

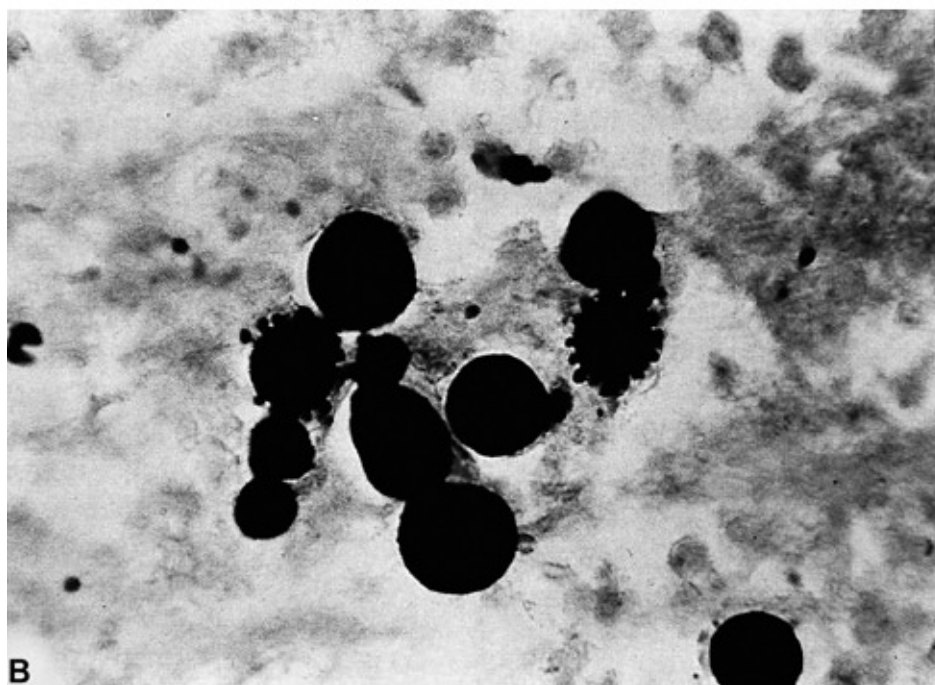
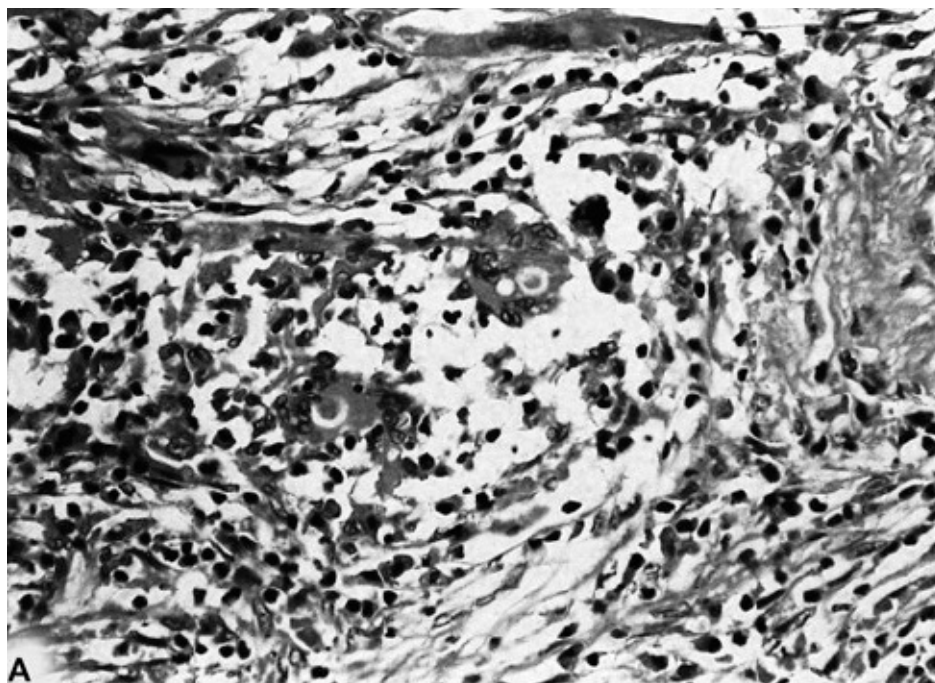


Figura 15.13 Exame histopatológico de paciente com a forma crônica da paracoccidioidomicose. **A.** Coloração por hematoxilina-eosina (HE, 160×). Reação granulomatosa causada por *Paracoccidioides brasiliensis*. Observar o granuloma com células gigantes multinucleadas e fungos em seu interior. **B.** Coloração de Gomori-Grocott (coloração composta de prata). Observar as formas típicas da fase leveduriforme, em “roda de leme” (Cortesia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP). (Esta figura encontra-se

reproduzida em cores no Encarte.)

Diagnóstico sorológico

O encontro de anticorpos séricos específicos tem valor apenas preditivo, pois vários antígenos são comuns a *P. brasiliensis* e a outros fungos, e já foram detectadas reações cruzadas com outras micoses sistêmicas, em especial a histoplasmose clássica. Deve-se buscar, portanto, a reação com maior especificidade.

Vários testes sorológicos foram desenvolvidos para detecção de anticorpos anti-*P. brasiliensis*, tais como a reação de fixação do complemento, a reação de precipitação em tubos, a reação de IDD em gel de ágar, a contraímunoeletroforese (CIE), a reação de imunofluorescência indireta e os 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 se tratar do antígeno dominante de *P. brasiliensis*, ainda que a dificuldade de obtê-lo não permita que seja utilizado na rotina clínica.

Uma comissão de especialistas padronizou um teste sorológico e um antígeno, para utilização em todos os serviços. A reação padronizada foi a de IDD em gel de ágar, com a utilização de exoantígeno rico em gp-43, obtido de amostra de *P. brasiliensis* com 7 dias de cultivo, que apresenta grandes especificidade e sensibilidade.

As técnicas de difusão em gel, em especial a IDD em gel de ágar, têm sido escolhidas na rotina sorológica por causa da sua simplicidade de execução e por sua especificidade. Estudo em serviço de rotina por tempo prolongado revelou que a IDD apresenta sensibilidade de 90%, especificidade e valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 85% e acurácia de 94%.

Além de permitir o diagnóstico presuntivo, a determinação dos níveis séricos de anticorpos é um dos parâmetros utilizados na avaliação da gravidade da doença, devido à relação direta que guardam entre si. No entanto, em alguns

casos graves a pesquisa de anticorpos anti-*P. brasiliensis* resulta negativa. Admite-se, nesses casos, que o excesso de antígenos fúngicos consumiria os anticorpos produzidos pelo organismo e formaria imunocomplexos, fator que determina 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 se negativar (como na IDD) ou se manter positivos, com valores baixos, chamados cicatriciais (como na reação de fixação de complemento, atualmente pouco utilizada).

Definição de caso

Os casos de PCM podem ser definidos como: (a) casos confirmados, caracterizados por manifestações clínicas compatíveis e identificação de formas típicas da fase leveduriforme de *P. brasiliensis* em materiais clínicos; (b) casos prováveis, caracterizados por manifestações clínicas compatíveis e detecção de anticorpos séricos específicos pela reação de IDD em gel de ágar, mas nos quais *P. brasiliensis* não foi identificado.

Exames complementares

O exame citológico de escarro revela macrófagos alveolares e neutrófilos em todos os casos, simulando processo bacteriano não tuberculoso. No entanto, os neutrófilos comparecem em quantidade muito maior que os macrófagos. Linfócitos são encontrados em 1/3 das amostras, geralmente em pequena quantidade; eosinófilos (apenas 18% das amostras), células epitelioides (39% das amostras) e células gigantes (78% das amostras) são encontrados sempre em pequena quantidade. O escarro também revela pequena quantidade de hemácias, em apenas 1/3 das amostras. Entre as células do epitélio respiratório, a metaplasia escamosa é a mais frequente (33%), mas também em pequena quantidade.

O exame citológico do lavado brônquico revela predomínio de macrófagos, embora também se acompanhe de exsudato neutrofílico; linfócitos, células

epitelioides e células gigantes são raros.

Geralmente o hemograma revela anemia normocítica e normocrômica, sendo raro o achado de hemoglobina inferior a 8 g/dl ou de hematócrito abaixo de 30%. Pacientes com a FC, entre os quais se encontram quase todos os casos de envolvimento pulmonar, geralmente apresentam leucometria normal. Pacientes com a FC grave apresentam leucocitose discreta, com neutrofilia e desvio à esquerda. A eosinofilia é talvez a alteração hematológica mais característica da PCM, sendo mais intensa na forma juvenil que na crônica, e parece não depender da existência de parasitos intestinais. Em pacientes com a FC o número de linfócitos se encontra no limite inferior ou diminuído.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) está aumentada na quase totalidade dos casos, com predomínio de valores bastante elevados, acima de 40 mm na primeira hora. Esse parâmetro se normaliza gradativamente, acompanhando a melhora clínica, pelo que pode ser utilizado no controle do tratamento. Essa correlação só não é observada em pacientes que recebem anfotericina B (AMB), uma vez que esse antibiótico mantém a hemossedimentação elevada.

Os níveis séricos de mucoproteínas, α_1 -glicoproteína ácida e proteína C reativa se encontram elevados e se normalizam com o tratamento, em geral antes mesmo que a VHS.

A eletroforese de proteínas séricas revela diminuição dos níveis de albumina e elevação, muitas vezes intensa, dos níveis da gamaglobulina. Pode-se observar aumento dos níveis de α_2 -globulina com menor frequência e intensidade. Essas alterações são revertidas com o tratamento.

■ Tratamento

O tratamento da PCM deve compreender medidas gerais e combate à tríade desnutrição-imunodepressão-infecção. A desnutrição, por si só, deprime a resposta imune, comprometendo a recuperação do paciente com doenças infecciosas, inclusive as causadas por fungos.

Entre as medidas gerais se encontram repouso, tratamento de doenças

associadas (entre as quais a verminose é a mais frequente) e controle das condições agravantes. A supressão da ingestão alcoólica e o controle do tabagismo, tão comuns entre os pacientes com PCM, contribuem muito para a recuperação.

O comprometimento do estado nutricional dos pacientes com PCM apresenta várias causas: alimentação deficiente (devido à baixa renda da população acometida), anorexia (determinada pelo estado infeccioso), impossibilidade de ingestão de alimentos (devido à lesão da mucosa das vias digestivas superiores, em especial da cavidade oral, orofaringe e hipofaringe) e o comprometimento da absorção (que, em alguns casos, apresenta-se com quadro clínico que caracteriza a síndrome de má absorção, em especial de gorduras e de proteínas). O tratamento da desnutrição é feito por meio de dieta adequada, em geral hiperproteica e hipercalórica, suplementação vitamínica e, quando indicado, nutrição parenteral.

O combate a *Paracoccidioides* spp., feito com fármacos antifúngicos, envolve o tratamento inicial ou de ataque e o complementar ou de manutenção, para os quais se dispõe de derivados sulfamídicos, associação de sulfamida com trimetoprima, AMB e derivados azólicos.

Tratamento inicial ou de ataque

Derivados sulfamídicos

A utilização da sulfapiridina, em 1940, constituiu o primeiro tratamento eficaz da PCM. A seguir, vários derivados sulfamídicos de excreção rápida, lenta e ultralenta foram utilizados.

A sulfadiazina, único derivado sulfamídico comercializado atualmente no Brasil, apresenta excreção rápida e deve ser administrada por via oral (VO), na dose diária de 100 mg/kg de peso corporal, dividida em quatro tomadas iguais, tanto para crianças quanto para adultos. A dose diária máxima, no entanto, deve ser igual a 4 g. Os níveis séricos dos derivados sulfamídicos devem ser controlados, mantendo-se as concentrações de sulfa livre entre 70 e 100 µg/ml.

Bem tolerados, os efeitos colaterais, quando ocorrem, em geral estão

relacionados à hipersensibilidade ao fármaco e à cristalúria. No entanto, o grau de adesão do paciente ao tratamento nem sempre é satisfatório, provavelmente devido à necessidade de administração da medicação a cada 6 h. A utilização de sulfamídicos no tratamento da PCM proporciona melhora ou cura clínica em apenas 69% dos casos. Assim, os sulfamídicos podem ser indicados nos casos leves e em pacientes que apresentem intolerância à AMB e que não possam receber derivados azólicos.

Associação de sulfamídico com trimetoprima

A associação de um derivado sulfamídico com trimetoprima se revelou muito eficaz no tratamento inicial da PCM. As preparações mais utilizadas são as associações de sulfametoxazol e trimetoprima (400 mg + 80 mg) – cotrimoxazol (CMX) 480 mg, disponível para uso oral, intravenoso (IV) e intramuscular (IM) – e de sulfadiazina e trimetoprima (410 mg + 90 mg) – cotrimazina (CMZ) 500 mg, disponível apenas para uso oral.

O CMX é utilizado na dose de 960 ou 1.440 mg a cada 12 h, VO ou IV, e a CMZ na dose de 500 mg a 1 g 2 vezes/dia. Quando necessário, pode-se indicar doses mais elevadas. Crianças devem receber a metade das doses indicadas para adultos.

Ao se utilizar a via venosa, cada 5 ml de CMX devem ser diluídos em 125 ml de soro glicosado a 5% e administrados, gota a gota, durante 60 a 90 min, devendo-se evitar infusões rápidas ou em *bolus*. Por outro lado, depois que o CMX é diluído em soro glicosado, a solução não deve ser colocada em refrigerador e precisa ser utilizada em até 6 h. Em pacientes sob restrição hídrica, cada 5 ml do fármaco devem ser diluídos em 75 ml de solução glicosada a 5%, devendo a solução ser preparada imediatamente antes de sua administração, que deve ser feita em tempo não superior a 2 h.

Em pacientes com função renal comprometida, a dose de CMX deve ser ajustada em função da depuração de creatinina endógena (DCE). 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. CMX é contraindicado quando o

clearance estiver abaixo de 15 mL/min.

A dosagem dos níveis séricos de sulfá livre também deve ser feita nesses pacientes, ajustando-se as doses diárias de CMX ou de CMZ para mantê-los entre 70 e 100 µg/mL.

No tratamento inicial ou de ataque, o CMX apresenta eficácia e efetividade de 98% e 94%, respectivamente, valores reduzidos no tratamento complementar ou de manutenção para 90% e 78%, respectivamente, em grande parte devido ao abandono decorrente do longo período de terapia.

Após administração VO, 14% dos pacientes apresentam intolerância gástrica que, em alguns casos, exige a substituição da medicação. A hepatotoxicidade se caracteriza pela elevação de aspartato aminotransferase (AST) em 11% dos casos, alanina aminotransferase (ALT) em 15%, bilirrubina total (BT) em 5%, bilirrubina conjugada (BC) em 10%, fosfatase alcalina (FA) em 26% e γ -glutamyl-transferase (γ -GT) em 33% dos casos. As elevações foram de pequena intensidade, aqui apresentadas como o número de vezes maior que o limite superior da normalidade – AST (1,32 vezes), ALT (1,61), BT (1,30), BC (2,58), FA (1,42) e γ -GT (1,41). A hepatotoxicidade induzida pelo CMX é predominantemente do tipo hepatocelular e reversível durante o tratamento.

Além disso, observou-se elevação discreta dos níveis séricos de ureia (13% dos casos) e creatinina (14%), sem qualquer manifestação clínica associada. A elevação dos níveis séricos de creatinina se deve à inibição competitiva entre creatinina e trimetoprima pela excreção tubular renal. Por esse motivo, o *clearance* de creatinina endógena não deve ser feito na vigência da administração do CMX, devendo ser substituído pelo de inulina.

Durante o uso do CMX, os pacientes devem manter ingestão hídrica adequada, para evitar cristalúria e litíase renal. Por outro lado, 7,5% dos pacientes apresentam leucopenia discreta, e há relatos de plaquetopenia e anemia. As alterações hematológicas estão relacionadas à ação antagônica ao ácido fólico, demonstrada tanto pelo sulfametoxazol quanto pela trimetoprima. Assim, nos casos de depressão medular, caracterizada por trombocitopenia, leucopenia e anemia megaloblástica, deve-se administrar ácido fólico

(Leucovorin®), na dose diária de 3 a 6 mg IM, durante 3 dias ou até que se restaure a hematopoese.

O CMX é contraindicado durante a gravidez de termo e o período de amamentação, e os sulfamídicos não podem ser utilizados no último mês de gestação, pois ultrapassam 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 lipídios, aos quais se liga no cérebro, devido à barreira hematencefálica ainda pouco desenvolvida, levando a grave encefalopatia denominada *kernicterus*. Além disso, os derivados sulfamídicos são excretados pelo leite materno, alcançando níveis séricos suficientes para o desencadeamento de *kernicterus*.

As vantagens do CMX são a distribuição gratuita pelos serviços oficiais de saúde, no Brasil, e a disponibilidade VO, IV e IM.

Anfotericina B

A AMB é antibiótico poliênico de ação fungistática e fungicida, isolado de *Streptomyces* spp., que se liga à molécula do ergosterol da membrana citoplasmática dos fungos, formando o complexo esterol-polieno, que altera a permeabilidade da membrana citoplasmática do fungo, determinando 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 utilização de AMB na PCM teve início em 1958, com o tratamento de quatro pacientes que apresentavam resistência a derivados sulfamídicos. Um ano depois, dois trabalhos com casuísticas maiores e acompanhamento dos pacientes por tempo mais prolongado somaram-se ao primeiro estudo, constituindo a experiência inicial no tratamento da PCM com a AMB.

Amostras de *P. brasiliensis* têm conservado a sensibilidade à AMB ao longo dos anos. A obtenção de níveis fungicidas é lenta, pois a AMB deve ser administrada em doses crescentes. Sua eliminação ocorre principalmente por

conversão metabólica e pela bile, e sua vida média é de alguns dias. Não é dialisável, apresenta concentração líquórica muito baixa após administração intravenosa e sua farmacocinética não se altera em pacientes anúricos ou nefrectomizados.

Trata-se de antibiótico muito pouco solúvel, que se precipita quando em contato com soro fisiológico. Assim, a AMB deve ser administrada por intravenosa, suspensa em 500 ml de soro glicosado a 5% e protegida da luz, que a decompõe após 6 h de exposição.

O tratamento deve ser iniciado com doses crescentes a partir de 5 mg, aumentando-se 10 mg a cada nova administração, até se chegar a 1 mg/kg de peso corporal, tomando-se o cuidado de não ultrapassar 50 mg para adultos e 25 mg para crianças, em cada administração.

Deve ser administrado em dias alternados, pois os níveis séricos obtidos 48 h após a infusão de 1,2 mg/kg de peso corporal são bastante superiores à concentração inibitória mínima da AMB sobre o *P. brasiliensis*. O tempo de infusão não deve ser inferior a 6 h, pois a AMB deve ser administrada lentamente.

Os efeitos colaterais imediatos da AMB se caracterizam por febre, mal-estar generalizado, calafrios de grande intensidade e duração, taquicardia, taquipneia e hipertensão arterial, causados pela liberação da prostaglandina E₂. Pode-se evitar ou minimizar esses efeitos colaterais por meio da administração de 5 ml de dipirona por via intravenosa, ligada em “Y” ao equipo que infunde a AMB. 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 VO (2 h e, em seguida, 30 min antes de se iniciar a infusão de AMB) também ajuda a combater os efeitos colaterais imediatos do antibiótico, inibindo a síntese de prostaglandina E₂.

A flebite é bastante frequente e deve ser tratada com a colocação de bolsa de água quente e o uso tópico de anti-inflamatórios. Por vezes é tão intensa que se torna difícil puncionar a veia para novas infusões do antibiótico ou coleta de sangue destinado à realização de exames complementares.

Deve-se tomar cuidados especiais com a função renal, pois a AMB é muito nefrotóxica. Esse efeito colateral determina a diminuição do ritmo de filtração glomerular, hipopotassemia, hipomagnesemia, acidose tubular renal e nefrocalciose. Há sugestões de que a AMB interfira na retroalimentação tubuloglomerular. Esse seria o mecanismo pelo qual o aumento da demanda de íons cloro à mácula densa do túbulo distal determinaria rápido declínio no ritmo de filtração glomerular, provavelmente devido a aumento da resistência vascular da arteríola aferente. A retroalimentação tubuloglomerular é potencializada pela privação de sódio e suprimida pela sobrecarga sódica prévia, observações confirmadas pela recuperação ou preservação da função renal de pacientes que recebiam AMB, após administração de sobrecarga sódica.

Em pacientes que recebem AMB, o nível sérico de creatinina e a DCE devem ser determinados 1 vez/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 regra. Nesses casos, a dose de AMB deve ser diminuída, em função da DCE, pois esse procedimento preserva a função renal, mantendo a eficácia do tratamento. Para facilitar o cálculo da dose corrigida, deve-se utilizar a Tabela 15.6, 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 DCE. Assim, se um paciente que recebia 50 mg de AMB 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 0,8 (fator de correção para valores de depuração de creatinina entre 75 e 79 ml/min). Assim, a fórmula $D_c = f \cdot D$ permite a correção da dose de AMB a ser administrada, em função dos valores de DCE.

Acreditava-se que, na maioria dos casos, a função renal retornasse

praticamente ao normal algumas semanas ou meses após a interrupção do tratamento. Estudo posterior demonstrou, entre pacientes tratados com AMB, incidência de hipertensão arterial três vezes superior à da população da mesma região. A avaliação da função renal desses pacientes foi feita pela dosagem do nível sérico de creatinina endógena, pela DCE e pela avaliação da vida média do ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) Cr^{50} e do ritmo de filtração glomerular por ele determinado. Os resultados revelaram que, entre os pacientes tratados com AMB com os cuidados antes referidos, mas sem a correção da dose pela DCE, era muito elevada a frequência de comprometimento da função renal. Por outro lado, entre os pacientes que receberam AMB com os cuidados já citados e correção da dose pela depuração de creatinina, a frequência de hipertensão arterial não diferia da observada na população da mesma região.

Tabela 15.6 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 a 24	0,3
25 a 29	0,35
30 a 35	0,4
36 a 40	0,45
41 a 46	0,5
47 a 52	0,55
53 a 57	0,6
58 a 63	0,65
64 a 68	0,7

69 a 74	0,75
75 a 79	0,8
80 a 85	0,85
86 a 90	0,9
91 a 96	0,95
> 97	1

AMB pode causar hipopotassemia devido à nefrotoxicidade que determina e como consequência 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 hipopotassemia se iniciam com a administração profilática diária de 500 ml de suco de laranja com duas ampolas de cloreto de potássio a 19,1%. Se mesmo assim persistir a hipopotassemia, deve-se proceder à reposição do potássio por meio de comprimidos de cloreto de potássio ou por sua administração por via intravenosa.

As alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com PCM, durante a administração de AMB, revelam estimulação do nó sinusal, aumentando a frequência cardíaca, diminuição da velocidade de condução atrioventricular e incremento do automatismo auricular e ventricular, que acarreta o aparecimento de extrassístoles, 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, isoeletrica 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 se assemelham às observadas em distúrbios metabólicos ou eletrolíticos (p. ex., hipopotassemia), embora os níveis séricos de cálcio, sódio, potássio e fosfatase alcalina, avaliados em muitos casos, estejam normais. Considerando-se que

muitos pacientes também apresentam hipopotassemia induzida pela AMB, esses efeitos podem se somar. Vale ressaltar que essas alterações são transitórias, desaparecendo com a suspensão da medicação.

Além das alterações eletrocardiográficas, observou-se aumento de área cardíaca em alguns pacientes que recebiam AMB e corticosteroides. O hematócrito pode diminuir devido à queda na produção de eritrócitos, induzida pela AMB, o que exige o controle periódico desse parâmetro.

Outros efeitos colaterais da AMB podem ser observados, com frequência muito baixa, entre os quais hipomagnesemia, disfunção hepática, trombocitopenia e arterioloconstrição periférica, que é muito grave, exigindo cuidadosa avaliação na indicação desse antibiótico para pacientes muito idosos ou com comprometimento arterial periférico.

A AMB 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 1/3 do nível sérico materno. Observa-se intensificação da anemia habitual da gravidez, o que por vezes leva à indicação de transfusão sanguínea. Apesar de ser pequeno o número de grávidas que receberam AMB até o presente momento, a indicação desse antibiótico não é motivo para interrupção da gravidez. Ao contrário, a AMB está indicada no tratamento de grávidas com PCM.

A dose total de uma série de AMB não deve ultrapassar 30 mg/kg de peso corporal. Com a atual disponibilidade de antifúngicos administráveis VO, a AMB deve ser mantida até que as condições do paciente permitam substituí-la por um desses compostos.

Corticosteroides devem ser administrados apenas em casos selecionados, na tentativa de evitar as complicações que a cicatrização pode causar (p. ex., em paciente com comprometimento articular, que pode apresentar restrição de movimentos em função de sequelas fibróticas). Nesses casos, utiliza-se a prednisona na dose diária de 20 mg, administrados VO, em tomada única.

A AMB não alcança níveis líquidos adequados quando administrada por via intravenosa. Assim, no tratamento de alguns pacientes com neuro-PCM,

deve-se considerar a associação da administração intravenosa com a intratecal (IT), dando-se preferência à via intrarraquidiana (IR) lombar. Também por essa via as doses administradas devem ser crescentes, iniciando-se com 0,1 mg, aumentando progressivamente em 0,1 mg a cada administração, até a dose máxima de 1,0 mg por aplicação. A administração IT de AMB deve ser feita inicialmente 3 vezes/semana. Observada a melhora do quadro, deve-se reduzir para duas administrações e, por fim, apenas uma aplicação semanal. A AMB deve ser administrada juntamente com 25 a 30 mg de hidrocortisona ou doses equivalentes de dexametasona para evitar, ou pelo menos reduzir, os efeitos irritativos locais e a aracnoidite. Radiculite transitória, cefaleia, 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 IT de AMB.

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 paciente.

A AMB é o fármaco mais eficaz de que se dispõe para o tratamento da PCM (Figura 15.14). A avaliação de pacientes tratados apenas com AMB (muitos seguidos por até 14 anos) revelou resultados plenamente satisfatórios em 54% dos casos. Devido à sua toxicidade, a AMB só deve ser indicada no tratamento de casos muito graves e naqueles em que CMX e derivados azólicos são contraindicados (p. ex., gestantes de termo), devendo ser utilizada com cautela, acompanhada de cuidadosa avaliação clínica e laboratorial. Os níveis séricos de sódio, potássio, creatinina e a DCE devem ser avaliados 1 vez/semana, enquanto hemograma e eletrocardiograma podem ser feitos a intervalos maiores.

A incorporação da AMB a lipossomas (vesículas de fosfolipídios) aumenta em cerca de 15 vezes a ligação desse antibiótico ao ergosterol e reduz sua ligação ao colesterol, o que diminui sua toxicidade. Formulações lipídicas da AMB têm sido poucas vezes utilizadas no tratamento da PCM.

Derivados azólicos

Derivados azólicos apresentam atividade antifúngica de amplo espectro, que inclui *Paracoccidioides* spp. O miconazol, administrado por via intravenosa, foi um dos primeiros a ser utilizado no tratamento de micoses sistêmicas, incluindo a PCM, mas nunca foi comercializado no Brasil.

Outros derivados azólicos mostraram atividade antiparacoccidióidica. Entre os imidazólicos, além do miconazol, o cetoconazol (CTC) mostrou boa atividade tanto *in vitro* como no uso clínico. Entre os triazólicos, tem-se utilizado o itraconazol (ITC), sendo pequena a experiência com fluconazol (FLC) e voriconazol (VRC).

Os derivados azólicos inibem o citocromo P-450, do qual depende a 14- α -demetilase, enzima fundamental na conversão do lanosterol a ergosterol. Os esteróis têm a função de modular a permeabilidade da membrana celular do fungo e a atividade de enzimas ligadas à membrana celular. 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. Por outro lado, a inibição da enzima 14- α -demetilase proporciona acúmulo de 14- α -metilesteróis, que também interferem com as funções da membrana celular.

Além da ação na membrana celular de fungos os derivados azólicos, ao inibirem o citocromo P-450, interferem com as membranas microssômicas e mitocondriais de células do hospedeiro, devido ao papel fundamental da 14- α -demetilase, dependente do citocromo P-450, na conversão de lanosterol a colesterol, principal esterol da célula de mamíferos. Esse 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 (p. ex., testosterona). Entre os derivados azólicos, o ITC apresenta maior afinidade pelo citocromo P-450 do fungo e menor pelo citocromo P-450 de membranas celulares de mamíferos.

O CTC é bem absorvido pelo tubo digestório em pH ácido. Assim, antiácidos administrados VO, bloqueadores de receptores H₂ (cimetidina e ranitidina) e a acloridria diminuem sua absorção e, conseqüentemente, seus níveis séricos. Após administração de 200 mg VO, os níveis séricos máximos são obtidos de 2 a 3 h depois e se encontram entre 2 e 4 µg/ml. O CTC 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 maneira que sua dose não precisa ser modificada na vigência de insuficiência renal.

A administração simultânea de rifampicina e CTC acelera o metabolismo do derivado azólico pela estimulação de enzimas microssômicas hepáticas, induzida pela rifampicina, processo importante no tratamento de pacientes com PCM e TB associadas, no qual a rifampicina faz parte do esquema tríplice específico. A substituição da rifampicina por outro fármaco antituberculoso ou a elevação da dose diária de CTC em 200 mg resolve esse problema.

O CTC foi utilizado inicialmente na dose diária de 400 mg, em tomada única, 2 h antes do desjejum, durante 30 dias, reduzindo-se a dose à metade, durante tempo bastante prolongado. Estudo posterior demonstrou a eficácia do tratamento inicial de curta duração, administrando-se 400 mg/dia em dose única, durante 3 meses e, na seqüência, a dose diária de 200 mg em tomada única, pelo mesmo período. A Figura 15.14 mostra a evolução de um paciente com a FC, tratado com CTC. Crianças devem receber a dose diária de 5 a 8 mg/kg de peso corporal em tomada única, durante 6 meses.

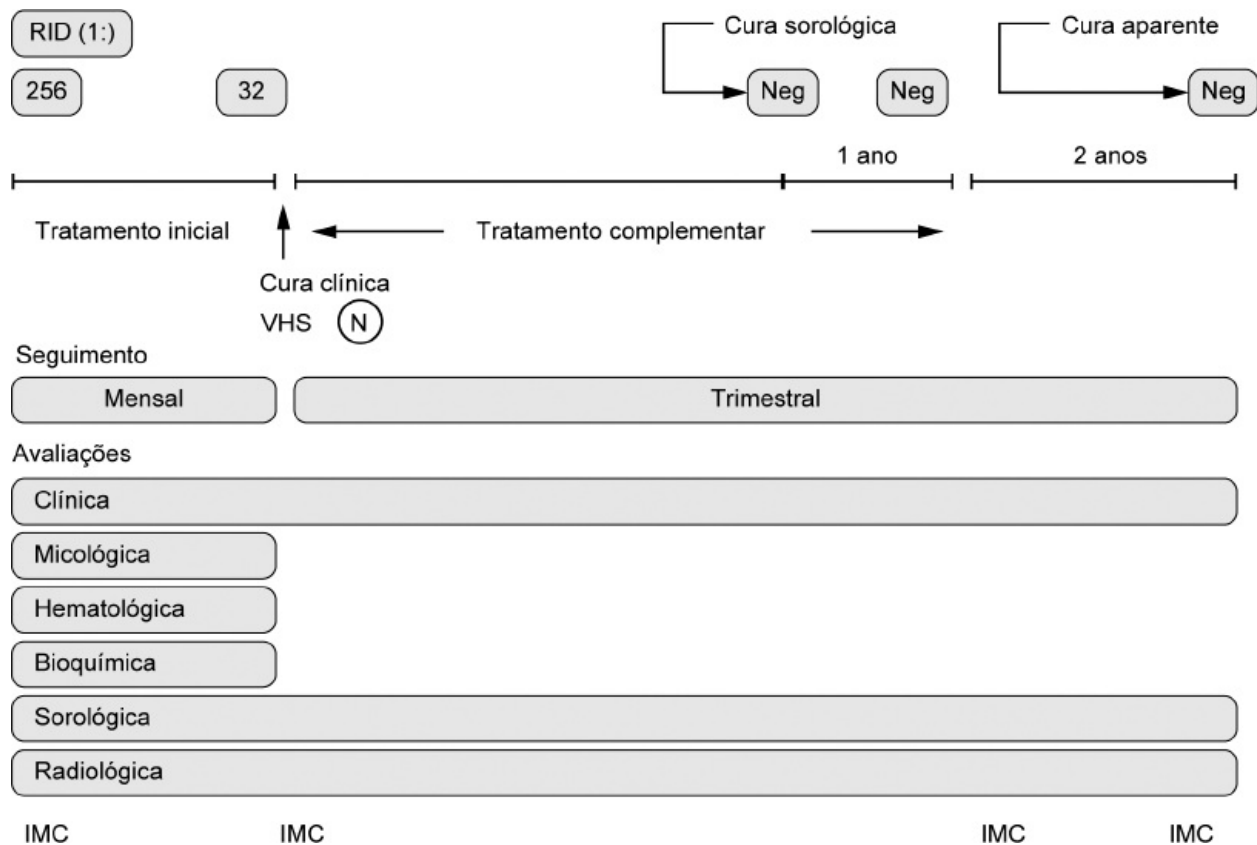


Figura 15.14 Seguimento de pacientes com paracoccidioidomicose sob tratamento antifúngico. Esquema terapêutico e critérios de cura.

O CTC geralmente é bem tolerado, sendo pouco frequentes e transitórios os efeitos colaterais (p. ex., intolerância gástrica e discretas alterações dos níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina [FA] e γ -GT). As alterações hepáticas induzidas pelo CTC desaparecem com a interrupção do tratamento. No entanto, embora muito pouco frequentes, já foram relatados casos mais graves, inclusive fulminantes, de hepatite por CTC. Embora raros, há casos de prurido intenso e generalizado, induzido pelo CTC.

Na dose diária de 400 ou 600 mg, o CTC bloqueia a síntese de cortisol durante 8 a 16 h. Embora não se tenha observado repercussão clínica relacionada a esse efeito, os pacientes devem ser seguidos com muita atenção, em especial os que apresentam lesão suprarrenal paracoccidióidica.

A síntese de testosterona também pode ser bloqueada pelo CTC. Embora os níveis séricos de testosterona diminuam em pacientes que recebem até 400 mg

de CTC por dia, eles em geral se mantêm dentro da faixa de normalidade, e os pacientes, sem as manifestações clínicas correspondentes.

São necessárias doses muito elevadas de CTC (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 (ginecomastia, impotência sexual, oligospermia e até azospermia).

Pacientes com PCM em tratamento com CTC podem apresentar redução da atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase e da glutatona-redutase. Um desses pacientes revelou episódio de hemólise de pequena intensidade, que não exigiu a interrupção do tratamento. Assim, pacientes com defeitos de enzimas eritrocitárias e que recebem CTC devem fazer cuidadoso seguimento hematológico.

O CTC é bastante eficaz no tratamento da PCM, inclusive em pacientes com recaída. No entanto, há relatos de casos resistentes ao tratamento com CTC.

Apesar de permitir o tratamento ambulatorial, da tolerância e da eficácia, o CTC tem sua indicação limitada pelo baixo poder aquisitivo dos pacientes com PCM.

O ITC foi introduzido no arsenal antifúngico, e no tratamento da PCM em passado relativamente recente. A ação antiparacoccidióidica do ITC é 10 a 50 vezes maior que a do CTC. Apesar de melhor absorvido quando administrado VO após o jejum, a formulação em cápsulas proporciona absorção irregular e biodisponibilidade variável.

Bons resultados foram observados no tratamento da PCM, com doses diárias de 100 ou de 200 mg, administrados em uma única tomada, durante 2 a 6 meses, como revela a Figura 15.15.



Figura 15.15 **A.** Paciente com a forma aguda/subaguda e intensas lesões cutâneas. **B.** Desaparecimento das lesões após tratamento com itraconazol, na dose diária de 200 mg, administrados em tomada única após o desjejum. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

O ITC revela eficácia de 100% nos tratamentos inicial e complementar. Além disso, leva à rápida cura clínica, principalmente em pacientes com a FC (em média em 3,5 meses). As taxas de efetividade são menores (96% no tratamento inicial e 74% no complementar), porque alguns pacientes abandonam o tratamento após os bons resultados iniciais. O ITC é muito bem tolerado, apresentando poucas queixas clínicas – cefaleia (2% dos casos), tonturas (2%) e intolerância gástrica (2%).

A hepatotoxicidade se caracteriza pela elevação dos níveis séricos – AST (19% dos casos), ALT (20%), BT (13%), BC (23%), FA (26%) e γ -GT (36%). As elevações foram de pequena intensidade, aqui apresentadas como o número de vezes maior que o limite superior da normalidade – AST (1,37 vez), ALT (2,11), BT (1,60), BC (2,35), FA (1,14) e γ -GT (2,22). A hepatotoxicidade induzida pelo ITC é predominantemente do tipo misto leve e irreversível durante o tratamento, mas não exigiu a suspensão da medicação.

Outros trabalhos revelaram achados semelhantes. 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. Erupções cutâneas, tonturas, intolerância gástrica e hipopotassemia, apesar de incomum, podem ocorrer.

Por fim, casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram observados em pacientes que recebiam ITC. Assim, considerando estudos farmacológicos prévios, que indicavam efeito inotrópico negativo do ITC, foi sugerida associação entre esse antifúngico e a ICC observada. Por esse motivo, o ITC deve ser contraindicado em pacientes com evidência de disfunção ventricular e sua utilização em pacientes com idade mais avançada deve ser acompanhada de cuidadoso monitoramento cardíaco.

O FLC é derivado triazólico hidrossolúvel que se difunde para o líquido cefalorraquidiano, onde alcança níveis elevados, e é excretado pelos rins, sob forma ativa. O FLC parece possuir menor atividade contra o *P. brasiliensis* que CTC e ITC, sendo pequena a experiência no tratamento da PCM. Utilizado na dose diária de 400 mg durante 3 meses, com redução da dose em seguida para 200 mg, apresentou como grandes vantagens sua excelente tolerância e hepatotoxicidade praticamente ausente. Trata-se de alternativa para pacientes que revelam intolerância e/ou hepatotoxicidade ao CMX e ao ITC. No Brasil, esse triazólico está licenciado apenas para tratamento de candidíases e criptococose, motivo pelo qual se impõe prévia autorização do paciente para seu uso na PCM. Novas formulações do ITC, ainda indisponíveis em nosso país, foram submetidas a ensaio clínico, utilizando ciclodextrinas como veículo, para administração VO, sob forma de suspensão (maior biodisponibilidade), e para uso IV.

Entre os novos derivados triazólicos, em fase de ensaio clínico, encontram-se posaconazol, ravuconazol e VRC.

O VRC foi avaliado em ensaio clínico aberto no tratamento da PCM, em comparação com o ITC. Os dois azólicos apresentaram eficácia de 100% e não diferiram quanto à efetividade (VRC = 89%; ITC = 94%). No entanto, os efeitos

colaterais foram mais frequentes com o VRC (83% dos casos) que com o ITC (56%), observando-se alterações visuais, cefaleia, erupções cutâneas, dor abdominal e elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas com VRC. Devido à sua boa difusão para o SNC, infecções desse sítio seriam as principais indicações para o tratamento de PCM com VRC.

Escolha do fármaco a ser utilizado no tratamento inicial

Na escolha do fármaco 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 digestório, a existência de condições associadas e a adesão do paciente ao esquema proposto.

Casos graves devem ser tratados com o fármaco mais eficaz, preferencialmente IV, pelo menos no início do tratamento, para se garantir a biodisponibilidade da medicação. Deve-se evitar administrar fármacos VO em pacientes que apresentem comprometimento linfático abdominal, mesmo que não se evidencie síndrome de má absorção.

Deve-se observar se há doenças associadas, a fim de se evitar o agravamento dos efeitos colaterais (p. ex., AMB deve ser evitada em pacientes que tenham função renal comprometida e pacientes idosos com arteriopatia periférica). Derivados azólicos, em especial o CTC e o CMX, são fármacos hepatotóxicos e devem ser utilizados com cuidado em pacientes com hepatopatia. A elevada incidência de erupções entre pacientes com PCM exige o monitoramento da bioquímica hepática durante o tratamento com esses fármacos.

Por outro lado, pacientes com doenças associadas também recebem outros fármacos e, como consequência, deve-se analisar a possibilidade de interação medicamentosa. É o caso, por exemplo, de um paciente com TB sob tratamento tríplice específico e com PCM, recebendo CTC. A rifampicina estimulará a metabolização do CTC, diminuindo seu nível sérico, que poderá estar abaixo do considerado necessário para atividade antifúngica que, por esse motivo, estará comprometida. Nesse caso, deve-se aumentar a dose de CTC ou substituí-lo por CMX ou AMB.

Além disso, é intuitivo que fármacos que já se mostraram ineficazes para o tratamento da PCM não devem ser utilizados no mesmo paciente. No entanto, é importante considerar que o paciente em questão costuma ter feito tratamento irregular ou abandonado o tratamento, não se tratando de resistência ao fármaco utilizado.

A sulfadiazina exige a administração de doses a cada 6 h, o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento correto, levando com frequência à obtenção de níveis séricos inferiores aos necessários e, conseqüentemente, à falência do tratamento.

Embora raramente, a PCM pode acometer mulheres grávidas ou em período de amamentação. Nesses casos, derivados azólicos são contraindicados e os sulfamídicos não podem ser utilizados a partir do último mês de gestação, pois podem levar ao *kernicterus*. Por esse motivo, o fármaco de escolha para o tratamento de grávidas com PCM é a AMB que, apesar de ultrapassar a barreira placentária, não é teratogênica.

Estudo recente demonstrou que: (a) CMX e ITC não diferiram quanto à eficácia e efetividade do tratamento inicial; (b) a cura clínica de pacientes com a FC tratados com ITC foi mais rápida que a daqueles tratados com CMX; (c) a tolerância dos pacientes ao ITC é melhor que ao CMX. Assim, levando-se em consideração esses dados e a facilidade da administração VO em dose única diária, o ITC deve ser o fármaco de escolha para o tratamento da grande maioria dos casos de PCM. No entanto, como no Brasil o ITC não é distribuído pelos serviços oficiais de saúde e seu custo ainda se encontra acima do poder aquisitivo da quase totalidade dos pacientes com PCM, essa indicação fica prejudicada.

Assim, a distribuição gratuita do CMX e sua disponibilidade para uso oral e IV podem ser decisivas para a sua indicação no tratamento da PCM. Sulfadiazina, AMB e derivados azólicos devem ser reservados para casos selecionados.

Tratamento de manutenção

Após tratamento inicial ou de ataque, realizado com sulfamídicos, associação sulfamídico + trimetoprima, AMB ou derivados azólicos, deve-se instituir o tratamento complementar ou de manutenção.

O tratamento de manutenção pode ser feito com o CMX ou o ITC utilizado no tratamento inicial, ou utilizando o CMX, independentemente do tratamento inicial. A eficácia e a efetividade do tratamento complementar foram as mesmas em pacientes tratados com ITC, CMX ou ITC seguido de CMX. No entanto, pacientes que realizaram tratamento inicial e complementar com CMX ou com ITC apresentaram cura sorológica mais rápida que os que receberam ITC no tratamento inicial e CMX no complementar.

O CMX pode ser utilizado na dose de 480 ou 960 mg, administrados VO a cada 12 h, desde que se mantenham os níveis séricos de sulfametoxazol livre acima de 50 µg/ml. Quando não puder ser utilizado, deve-se indicar o CTC, em dose única diária de 200 mg, administrados VO, 2 h antes do desjejum.

Estimulantes imunológicos

Inicialmente, o uso de imunoestimulantes na PCM se deu em modelo animal, revelando resultados muito satisfatórios. No entanto, existe apenas um trabalho que avalia a evolução de pacientes com PCM que, além do antifúngico, também receberam β -glucana como imunoestimulante. A β -glucana é a β -1,3-poliglicose, extraída de *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada na dose de 10 mg, IV ou IM, 1 vez/semana no primeiro mês, passando a 1 vez/mês, durante 1 ano. Os pacientes tratados com β -glucana associada a antifúngico revelaram melhor evolução que aqueles que não receberam imunoestimulação, quando avaliadas as manifestações clínicas, a normalização da VHS e a imunidade humoral e celular.

A β -glucana se revelou potente indutor da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e do 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 monitorar os níveis séricos de TNF- α do paciente, pois seu excesso é deletério para o paciente.

Duração do tratamento

A duração do tratamento varia em função de vários fatores (grau de imunossupressão, se há desnutrição e qual a sua intensidade, virulência e inóculo de *P. brasiliensis*, fármaco e esquema terapêutico utilizados) que dificilmente podem ser avaliados adequadamente e que variam de um paciente para o outro. Por esse motivo, estabeleceram-se critérios que são aplicáveis a todos os pacientes e, ao mesmo tempo, 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 VHS (Figura 15.14). A duração do tratamento inicial, portanto, certamente será diferente de um paciente para o outro, mas obedecerá aos mesmos critérios, que individualizarão a conduta tomada.

Encerrado o tratamento inicial, deve-se introduzir o tratamento de manutenção, que deverá ser mantido até 1 ano após se negativar a pesquisa de anticorpos séricos específicos, feita pela reação de IDD em gel de ágar. A persistência do tratamento de manutenção por 1 ano após a cura sorológica tem por objetivo garantir 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 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$. Por outro lado, trabalho recente observou que a pesquisa de anticorpos por método imunoenzimático (ELISA), que é muito mais sensível, sendo capaz de detectar até 0,05 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ de anticorpos, corroborou a conduta tomada em relação ao tratamento de manutenção, na quase totalidade dos pacientes.

Portanto, o tratamento de manutenção deve ser feito até 1 ano depois de se tornar negativa a reação de IDD em gel de ágar, desde que o paciente continue sem doença clinicamente manifesta e apresente lesões pulmonares cicatriciais à radiografia de tórax.

Para os pacientes que não apresentam positividade da reação de IDD em gel de ágar, antes da introdução do tratamento, perde-se esse parâmetro para avaliação da duração do tratamento de manutenção. Nesses casos, deve-se utilizar como referencial a regressão da VHS a valores normais, considerando-se

que ela geralmente ocorre de 4 a 11 meses antes de se negativar a reação de IDD em gel de ágar.

Assim, esses critérios de definição da duração do tratamento permitem monitorá-lo com base em variáveis biológicas do próprio paciente, que refletem sua interação com *P. brasiliensis* que o infectou.

Controle do tratamento

Os pacientes que estão recebendo o tratamento inicial devem ser colocados sob controle mais intensivo. Pacientes tratados com AMB ou com CMX IV devem permanecer hospitalizados até que se complete essa fase do tratamento. Os pacientes que recebem fármacos administrados VO devem permanecer internados apenas o tempo suficiente para a recuperação do estado nutricional e a 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 complementar, os pacientes devem ser reavaliados a cada 3 meses. Além da observação clínica completa, devem ser realizadas a radiografia simples de tórax e a pesquisa de anticorpos séricos contra *P. brasiliensis* (Figura 15.14).

Na eventualidade de reativação da doença, com manifestações clínicas evidentes, identificação do fungo e elevação dos níveis séricos de anticorpos, deve-se realizar nova série de tratamento de ataque. Nos casos em que se verificar apenas a elevação dos níveis séricos de anticorpos, sem manifestações clínicas, identificando-se *P. brasiliensis* ou lesões radiológicas de pulmão (sugestivas de atividade), deve-se aumentar a dose do fármaco de manutenção e reavaliar o paciente em 30 dias. A piora do quadro, caracterizada por qualquer sinal de atividade da doença, é indicativa de nova série de tratamento de ataque.

Na eventualidade de não se contar com avaliação sorológica, o acompanhamento do paciente pode ser feito com exames mais simples, como a VHS e a verificação dos níveis de gamaglobulina, determinados pela eletroforese de proteínas séricas. A recuperação do paciente se acompanha de diminuição da VHS, aumento dos níveis séricos de albumina e diminuição dos

de gamaglobulina.

A reação intradérmica à paracoccidioidina deve ser avaliada antes da instituição do tratamento inicial, após cura clínica e normalização da VHS, ao se concluir o tratamento de manutenção e quando o paciente completa 2 anos sem tratamento de manutenção, durante os quais nenhum sinal ou sintoma indicativo de doença em atividade tenha se manifestado e a sorologia tenha se mantido negativa, conforme revela a Figura 15.14.

Crítérios 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 paciente 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.** Pesquisa negativa do fungo em exame micológico, que se observa após tratamento eficaz. A cura micológica se refere, portanto, ao desaparecimento de *P. brasiliensis* apenas das secreções onde foi anteriormente identificado. Para que se afirme com segurança que houve cura micológica, métodos adequados devem ser utilizados por micologistas experientes.

► **Cura radiológica.** Refere-se à avaliação radiológica dos pulmões, pois cerca de 80% dos pacientes apresentam a FC, 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 3 meses, ao longo de 1 ano.

► **Cura imunológica.** A avaliação imunológica inclui a da imunidade humoral, feita pela determinação dos níveis séricos de anticorpos contra *P. brasiliensis*, e a da imunidade celular. Os níveis séricos de anticorpos específicos diminuem com o tratamento, tornando-se negativos, como na reação de IDD em

gel de ágar, ou se estabilizando em valores muito baixos, considerados cicatriciais, como na reação de fixação do complemento. A imunidade celular poucas vezes foi estudada após instituição do tratamento, motivo pelo qual não se padronizou um teste para sua avaliação que possa ser feito de forma rotineira. O teste que vier a ser indicado para essa avaliação deverá dar ideia global da capacidade de resposta imune específica, ser de execução viável em laboratórios clínicos de rotina e não exigir leitura no paciente em dias subsequentes, como ocorre com a reação intradérmica à paracoccidioidina, pois implicaria internação ou retorno precoce do paciente, o que inviabilizaria sua execução rotineira. A resposta linfoproliferativa, a reação intradérmica à paracoccidioidina e o equilíbrio entre as citocinas dos braços Th1 e Th2 se restabelecem após tratamento realizado com sucesso.

► **Cura aparente.** Refere-se aos pacientes que apresentam cura clínica, micológica, radiológica e imunológica durante 2 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 (erradicação do fungo do organismo), fato que não pode ser confirmado, pois focos com fungos latentes certamente persistem no organismo, após tratamento eficaz. Estudo realizado em pacientes com a FC 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 pacientes apresentavam cura aparente. Assim, essa 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 sobreviventes.

Evolução do paciente com o tratamento

A evolução do paciente com o tratamento depende da gravidade do quadro clínico e da conduta terapêutica instituída.

A melhora clínica acentuada ocorre com cerca de 2 meses e meio de tratamento, enquanto a cura clínica em geral é observada 2 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 de *P. brasiliensis* em material orgânico. A cura radiológica se relaciona ao estudo dos pulmões. Observa-se que as lesões alveolares desaparecem mais rapidamente que as intersticiais, que regridem lentamente.

Lesões intersticiais se comportam de maneira 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 *P. brasiliensis*. As lesões residuais mais frequentes 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. A normalização da radiografia simples de tórax só é observada em raros casos, nos quais as lesões iniciais eram muito discretas.

A cura sorológica, caracterizada por se tornar negativa a reação de IDD em gel de ágar, ocorre tardiamente (média de 161 dias em pacientes tratados com ITC e 495 dias quando o CMX foi utilizado). Após a instituição do tratamento, os pacientes começam a apresentar recuperação da imunidade celular específica, que começa a ser observada após a cura sorológica e se completa quando o paciente apresenta cura aparente. A correlação inversa entre regressão dos níveis sérios de anticorpos específicos, determinados por CIE, e a elevação das concentrações de IL-2 e de IFN- γ , permite inferir que a cura sorológica se acompanha de recuperação imune celular, que será responsável pela manutenção da cura do paciente após a suspensão do tratamento.

■ Prognóstico

O prognóstico do paciente com PCM depende da gravidade do quadro, do tempo necessário para a confirmação diagnóstica, da conduta terapêutica instituída e da

adesão do paciente ao tratamento.

A gravidade da doença depende de fatores do hospedeiro e, provavelmente, da virulência de *P. brasiliensis*. Fatores genéticos de predisposição, grau de comprometimento imunológico, doenças associadas, estado nutricional 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 parece exercer papel importante na determinação da gravidade do paciente, pois se observou 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, nutricional e imunológico do paciente, e o combate ao fungo.

Pelo exposto, pode-se concluir que o conhecimento da história natural da PCM, o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado favorecerão o prognóstico do paciente.

No entanto, apesar de todos esses cuidados, parte significativa dos pacientes evoluirá com sequelas. Entre elas, deve-se destacar as sequelas pulmonares, com predomínio de fibrose e enfisema, a síndrome de Addison, que exige reposição hormonal por toda a vida, as sequelas neurológicas, que variam em função da localização das lesões, as lesões cutâneas e mucosas, muitas vezes mutilantes, e as digestivas, pela grande interferência no estado nutricional dos pacientes e, conseqüentemente, em sua imunidade celular.

Além disso, muitos pacientes se tornam incapacitados para o trabalho que exerciam e sentem dispneia, inclusive a pequenos esforços. Por esse motivo, muitos deles solicitam aposentadoria, comprometendo muito a sua situação econômica.

A adesão do paciente ao esquema terapêutico é fundamental para o sucesso do tratamento. A análise de múltiplos parâmetros, alguns baseados em informação dos pacientes e outros em dados laboratoriais objetivos (p. ex., níveis séricos de antifúngicos e evolução da curva sorológica), revelaram adesão acima de 80% dos pacientes estudados, que certamente contribuiu muito para a boa

evolução dos casos.

A persistência de fungos viáveis, em estado latente, mesmo após tratamento eficaz, possibilita a recaída do paciente. A prevalência de recaídas, em pacientes tratados conforme o proposto neste capítulo, foi baixa (5,2%), não diferiu em função da forma clínica e foi tardia, ocorrendo 5 anos após a suspensão da medicação. A sensibilidade do teste de IDD em gel de ágar revelou baixa sensibilidade (45%) no diagnóstico de recaída; o teste ELISA apresentou sensibilidade maior (65%), porém ainda insatisfatória. O mesmo estudo permitiu concluir que o diagnóstico de recaída depende dos exames micológico, citopatológico e histopatológico. No seguimento do tratamento instituído após recaída, o teste ELISA não revelou boa correlação com a evolução clínica, como ocorreu por ocasião do primeiro tratamento instituído.

■ Profilaxia

O desconhecimento do nicho ecológico de *Paracoccidioides* spp. 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 toailete 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 possibilidade muito remota, mas tem por objetivo evitar a fixação de fungos que eventualmente estejam na corrente sanguínea, pois as sequelas de lesões nessas localizações podem ser muito graves, em especial se o reto for acometido.

Os técnicos de laboratório que trabalham com *Paracoccidioides* spp. devem tomar cuidado ao manipular meios de cultura. Caso ocorra acidente que possa levar à infecção do paciente, a área exposta deve ser muito bem lavada com água e sabão. Além disso, o paciente deverá ser submetido à pesquisa de anticorpos séricos específicos e receber a dose diária de 200 mg de ITC, em tomada única após o café da manhã, durante 1 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 em gel de ágar, deve-se suspender a medicação, mas proceder à avaliação clínica e sorológica do paciente por mais 2 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 paracoccidioidicas ou de viragem sorológica pela reação de IDD em gel de ágar, o tratamento antifúngico deve ser mantido e conduzido de acordo com o esquema já apresentado.

■ Bibliografia

- Afonso JE, Nery LE, Romaldini H, Bogossian M, Ratto OR. Função pulmonar na paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1979; 21:269-80.
- Ajello L. Paracoccidioidomycosis: a historical review. *Proceedings of the First International Symposium on Paracoccidioidomycosis*. Pan Am Health Organ. *Sci Publ*. 1972; 254: 3-10.
- Barbosa W, Vasconcelos WMP. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetropim na terapêutica da blastomicose sul-americana. *Rev Pat Trop*. 1973; 2:329-39.
- Benaim-Pinto H. *Mycopathologia*. La paracoccidioidomycosis brasiliensis como enfermedad sistémica. 1961; 15:90-114.
- Benard G, Hong MA, Del Negro GMB, Batista L, Shikanai-Yasuda MA, Duarte AJS. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1996; 54:7-12.
- Benard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ. Imbalance of IL-2, IFN-gamma and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*. 2001; 13:248-52.
- Brass K. Observaciones sobre la anatomía patológica, patogénesis y evolución de la paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*. 1969; 37: 119-38.
- Calvi SA, Soares AMVC, Peraçoli MTS, Franco M, Ruiz Jr RL, Marcondes-Machado J et al. Study of bronchoalveolar lavage fluid in paracoccidioidomycosis: cytopathology and alveolar macrophage function in

- response to gamma interferon; comparasion with blood monocytes. *Microb Infect.* 2003;5:1373-9.
- 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.
- Castro LF, Ferreira MC, da Silva RM, Blotta MH, Longhi LN, Mamoni RL. Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. *J Infect.* 2013 Nov; 67(5):470-85.
- Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1976; 31:194-8.
- Cavalcante RS. Comparação do cotrimoxazol com o itraconazol no tratamento da paracoccidioidomicose [tese]. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, 2013.
- Coutinho ZF, Silva D, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980 – 1995). *Cad Saúde Pública.* 2002; 18:1441-54.
- Defaveri J, Joaquim A. Acute form of paracoccidioidomycosis: analysis of thirteen autopsies with emphasis on the pulmonary involvement. *Ann Rev Biomed Sci.* 2002 (special issue): 111.
- Defaveri J, Joaquim A. Chronic form of paracoccidioidomycosis: analysis of forty autopsies with emphasis on the pulmonary pathogeny. *Ann Rev Biomed Sci.* 2002 (special issue): 111.
- Del Negro G. Localização suprarenal da paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul Americana) [tese] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP); 1961.
- Del Negro G, Wajchenberg BL, Pereira VG *et al.* Addison's disease associated with South American blastomycosis. *Ann Intern Med.* 1961; 54:189-97.
- Desjardins CA, Champion MD, Holder JW *et al.* Comparative genomic analysis of human fungal pathogens causing paracoccidioidomycosis. *PLoS Genet.* 2011; 7:e1002345.
- Dillon NL. Tratamento da paracoccidioidomicose pela anfotericina B. Avaliação de 119 pacientes num período de 14 anos [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), 1972.

- Fava Netto C. Estudos quantitativos sobre a fixação do complemento na blastomicose sul-americana, com antígeno polissacarídico. *Arq Cir Clin Exp*. 1955; 18:197-254.
- Fava Netto C. Contribuição para o estudo imunológico da blastomicose de Lutz. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1961; 21:99-194.
- Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomicose [livre-docência]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 1988.
- Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1987; 20(2): 129-132.
- Franco M, Peracoli MT, Soares A *et al*. Host-parasite relationship in paracoccidiodomycosis. *Curr Top Med Mycol*. 1993; 5:115-49.
- 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.
- 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.
- Iwama de Mattos MCF, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Meira DA, Morceli J, Pereira PCM, Barraviera B. Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary paracoccidiodomycosis. *Mycopathologia*. 1991; 114:187-91.
- Kiy Y, Marcondes-Machado J, Mendes RP, Barraviera B, Pereira PCM, Cury PR. Paracoccidiodomycosis in Region of Botucatu (State of São Paulo, Brazil). Evaluation of serum thyroxina (T₄) and triiodothyronine (T₃) levels and of the response to thyrotropin releasing hormone (TRH). *Mycopathologia*. 1988; 103:3-9.
- Lacaz CS. Historical evolution of the knowledge on paracoccidiodomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds.). *Paracoccidiodomycosis*. CRC Press: Boca Raton, FL, 1994, p. 1-7.
- Lacaz CS, Sampaio SAP. Tratamento da blastomicose sul-americana com

- anfotericina B. Resultados preliminares. Rev Paul Med. 1958; 52: 443-50.
- Levorato AD. Avaliação da bioquímica sanguínea de pacientes com paracoccidioidomicose, tratados com cotrimoxazol ou itraconazol [dissertação]. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, 2014.
- 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.
- Lopes OSS. Descrição de uma técnica de concentração para pesquisa do Paracoccidioides brasiliensis no escarro. Hospital (RJ). 1955; 5:69-79.
- Mamoni RL, Blotta MH. Kinetics of cytokines and chemokines gene expression distinguishes Paracoccidioides brasiliensis infection from disease. Cytokine. 2005;32:20-9.
- Mamoni RL, Blotta MH. Flow-cytometric analysis of cytokine production in human paracoccidioidomycosis. Cytokine. 2006;35:207-16.
- Marcondes J, Barraviera B, Meira DA, Mendes RP. Emprego da anfotericina B corrigida pelo clearance de creatinina em pacientes com paracoccidioidomicose. In: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Ribeirão Preto (SP). 1982; F19.
- 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.
- Marques SA, Cortez DB, Lastória JC, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese das lesões tegumentares. An Br Dermatol. 2007; 82: 411-7.
- Matute DR, McEwen JG, Puccia R, Montes BA, San-Blas G, Bagagli E, Rauscher JT, Restrepo A, Morais F, Niño-Vega G, Taylor JW. Cryptic speciation and recombination in the fungus Paracoccidioides brasiliensis as revealed by gene genealogies. Mol Biol Evol. 2006; 23: 65-73.
- Meira DA, Pereira PCM, Marcondes-Machado J *et al.* The use of β -glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg. 1996; 55:496-503.
- Mendes RP. Estudo linfográfico de pacientes adultos com a forma crônica de paracoccidioidomicose e sem alterações importantes do sistema linfático [livre-docência]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina da Universidade

Estadual Paulista, 1984.

- Mendes RP. Paracoccidioidomicose. In: Meira DA. Clínica de doenças tropicais e infecciosas, 1a ed. Rio de Janeiro, Interlivros: 259–97, 1991.
- Mendes RP, Oliveira BGV, Kiy Y, Marcondes-Machado J, Pereira PCM. Cintilografia hepato-biliar e hepato-esplênica em pacientes com paracoccidioidomicose. In: Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Natal (RN). 1990; 284.
- Mendes RP, Pereira PCM, Ueda AK, Franco M. Breast involvement in paracoccidioidomycosis (PBM). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1994; 27(supl. 1):20.
- Mendes RP, Reis VLL, Cavalcante RS. Paracoccidioidomicose. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4 ed. Atheneu: São Paulo, 2015, p. 867-82.
- 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.
- Mendes-Giannini MJS, Bueno JP, Shikanai-Yasuda MA, Ferreira AW, Masuda A. Detection of the 43,000 molecular-weight glycoprotein in sera of patients with paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 1989; 27:2842-5.
- Minguetti G. Tomografia computadorizada dos granulomas blastomicóticos encefálicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1983; 25:99-107.
- Moreto TC, Marques ME, de Oliveira ML, Moris DV, de Carvalho LR, Mendes RP. Accuracy of routine diagnostic tests used in paracoccidioidomycosis patients at a university hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105(8):473-8.
- Mota NGS, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Audi RC, Mendes RP, Marcondes J, Marques SA, Dillon NL, Franco MF. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985; 79:765-72.
- Nanni L, Pereira ICMR. Aspectos radiográficos da paracoccidioidomicose óssea. *Radiol Bras.* 1988; 21:101-6.
- Negróni R, Robles AM, Arechevala A, Tuculet MA, Galimberti R. Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. *Rev Infect*

- Dis. 1980; 4:643-9.
- Oliveira SJ, Mamoni RL, Musatti CC, Papaiordanou PM, Blotta MH. *Microbes Infect.* 2002; 4:139-44.
- Parise-Fortes MR, Marques SA, Soares AM, Kurokawa CS, Marques ME, Peracoli MT. *Br J Dermatol.* 2006; 154:643-50.
- 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.
- 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.
- Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinol-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:1462-9.
- Resende LSR, Mendes RP, Bacchi MM, Barraviera B, Souza LR, Meira DA, Niéro-Melo L. Infiltrative myelopathy by paracoccidioidomycosis. A review and report of nine cases with emphasis on bone marrow morphology. *Histopathology.* 2006; 48:377-86.
- Restrepo A. La prueba de inmunodifusión en el diagnóstico de la paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia.* 1966; 4:223-30.
- Salfelder K, Doehnert G, Doehnert H-R. *Virchows Arch Abt A Path Anat.* 1969; 348:51-76.
- Severo LC, Kauer CL, Oliveira FM, Rigatti RA, Hartmann AA, Londero AT. Paracoccidioidomycosis of the male genital tract. Report of eleven cases and a review of Brazilian literature. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000; 42:37-40.
- Silva MRBM, Mendes RP, Lastória JC, Barraviera B, Marques AS, Kamegasawa A. Paracoccidioidomycosis: study of six cases with ocular involvement. *Mycopathologia. Paracoccidioidomycosis. Anatomic study with complete autopsies.* 1988;102:87-96.
- 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 a experimental murine model. Clin Exp Immunol. 1994; 97:113-9.
- Sylvestre TF, Silva LRF, Cavalcante RdS *et al.* Prevalence and serological diagnosis of relapse in paracoccidioidomycosis patients. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(5):e2834. doi:10.1371/journal.pntd.0002834.
- Tani EM, Franco M. Pulmonary cytology in paracoccidioidomycosis. Acta Cytol. 1984; 28:571-5.
- Tranches 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.
- Troncon LEA, Martinez R, Meneghelli UG, Oliveira RB, Iazigi N. Perda intestinal de proteínas na paracoccidioidomicose. Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo. 1981; 36:172-8.
- Venturini J, Cavalcante RS, Golim MA, Marchetti CM, Zacarias PA, Amorim BC, Arruda MS, Mendes RP Phenotypic and functional aspects of the peripheral blood monocytes in paracoccidioidomycosis patients before and after treatment [submetido]. BMC Infect Dis. 2014 Oct 16;14:552. doi: 10.1186/s12879-014-0552-x.

16

Zigomicose

Robert Rosas

■ Introdução

Zigomicose e mucormicose, termos frequentemente utilizados na literatura médica como sinônimos, referem-se a um grupo de infecções causadas por fungos filamentosos propensos a acometer pacientes diabéticos, usuários de corticosteroides ou indivíduos imunocomprometidos, por exemplo, transplantados de medula óssea.

Entre os fungos filamentosos pertencentes a essa classe constam a ordem Mucorales e a ordem Entomophthorales, grupos de grande importância médica. Fungos Mucorales podem causar doenças fúngicas sistêmicas (mucormicose) em pacientes imunocomprometidos; fungos Entomophthorales causam doenças mais localizadas, acometendo pacientes imunocompetentes.

De modo geral, os agentes de mucormicose têm distribuição geográfica universal e apresentam tropismo por vasos sanguíneos, causando doenças de partes moles ou trato respiratório, com curso rápido e intensa destruição tecidual. O curso clínico e a progressão da doença são caracteristicamente fulminantes devido ao rápido crescimento fúngico e à destruição tissular concomitante.

As micoses causadas por fungos da ordem Entomophthorales têm ocorrência mais limitada a áreas tropicais e subtropicais, levando a infecções crônicas dos tecidos subcutâneo, nasal e sinusal de hospedeiros imunocompetentes.

Na apresentação deste capítulo, serão revisadas as características microbiológicas, epidemiológicas e clínicas, os procedimentos diagnósticos e as opções de tratamento, inicialmente, das infecções causadas por fungos da ordem

Mucorales e, em seguida, da ordem Entomophthorales.

■ Agente etiológico

As zigomicoses são infecções causadas por fungos da classe Zygomycetes, que compreende as ordens Mucorales e Entomophthorales. Estas, por sua vez, produzem padrões clínicos de infecção diferentes. A maioria das infecções em humanos é causada pelos gêneros: *Rhizopus* (*R. arrhizus*), *Mucor* (*Mucor circinelloides*), *Rhizomucor* (*R. pusillus*), *Cunninghamella* (*C. bertholletiae*) e *Absidia* (*A. corymbifera*).

Um dos maiores problemas concernentes às zigomicoses é a identificação completa do organismo envolvido. Na taxonomia moderna, os Zygomycetes constituem filo distinto, o filo Zygomycota, composto por fungos filamentosos hialinos com hifas cenocíticas (sem septações) que apresentam reprodução sexuada, com a formação de zigósporos. Esse filo está dividido em duas classes: os Trichomycetes, que não são patogênicos aos humanos; e os Zygomycetes, que incluem as ordens Mucorales e Entomophthorales. Conforme ilustrado na Tabela 16.1, os Mucorales são divididos em seis famílias, incluindo agentes potencialmente patogênicos ao homem e outros animais: Mucoraceae, Cunninghamellaceae, Saksenaceae, Thamniaceae, Syncephalastraceae e Mortierellaceae.

Os fungos da ordem Mucorales são termotolerantes, encontram-se amplamente distribuídos na natureza, crescem rapidamente (em 2 a 5 dias) e produzem abundantes esporos, que são facilmente aerossolizados e constituem seu mecanismo de disseminação no ambiente, podendo causar infecções nas cavidades sinusais e nos pulmões.

Embora os esporos sejam o mecanismo infectante típico, as hifas angioinvasivas são responsáveis pelos processos de invasão e disseminação no tecido.

■ Mucormicoses

Epidemiologia e modo de transmissão

Agentes do gênero *Mucor* são encontrados em material orgânico em decomposição no solo, em regiões geográficas do mundo todo. Esses fungos crescem rapidamente em qualquer substrato de carboidrato e produzem grande número de hifas e esporangiosporos (propágulos infectantes assexuados), os quais permitem ao organismo se propagar no ambiente. Muitos dos Zygomycetes são capazes de crescer a temperaturas acima de 37°C. Sua ampla distribuição na natureza, seu rápido crescimento e sua termotolerância são propriedades de particular importância no desenvolvimento de doença em humanos.

O mecanismo principal de aquisição da infecção parece ser a inalação de esporos do ambiente. Em menor frequência, pode ocorrer infecção por meio da implantação traumática de esporos, bem como pelo uso de agulhas no âmbito hospitalar, nos sítios de inserção de cateteres, sítios de injeção de drogas ilícitas e tatuagens. O desenvolvimento de mucormicose em feridas cirúrgicas devido ao uso de curativos ou adesivos contaminados em hospitais também tem sido relatado. Mais raramente, há relatos de possível infecção por via gastrointestinal associada à ingestão de leite ou bebidas fermentadas de milho.

Tabela 16.1 Agentes etiológicos de mucormicoses.

Filo: Zygomycota		
Classe: Zygomycetes		
Ordem: Mucorales		
Família	Gênero	Espécie
	<i>Absidia</i>	<i>Absidia corymbifera</i>
	<i>Apophysomyces</i>	<i>Apophysomyces elegans</i>
		<i>Mucor circinelloides</i>
		<i>Mucor hiemalis</i>

Mucoraceae/Absidiaceae	<i>Mucor</i>	<i>Mucor racemosus</i> <i>Mucor indicus (Mucor rouxianus)</i> <i>Mucor ramosissimus</i>
	<i>Rhizomucor</i>	<i>Rhizomucor pusillus</i>
	<i>Rhizopus</i>	<i>Rhizopus arrhizus (Rhizopus oryzae)</i> <i>Rhizopus azygosporus</i> <i>Rhizopus rhizopodiformis</i> <i>Rhizopus stolonifer</i> <i>Rhizopus schipperae</i> <i>Rhizopus microsporus var. microsporus</i> <i>Rhizopus microsporus var. oligosporus</i> <i>Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis</i>
Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella</i>	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>
Mortierellaceae	<i>Mortierella</i>	<i>Mortierella wolfii</i>
Saksenaceae	<i>Saksenaea</i>	<i>Saksenaea vasiformis</i>
Syncephalastraceae	<i>Syncephalastrum</i>	<i>Syncephalastrum racemosum</i>
Thamniaceae	<i>Cokeromyces</i>	<i>Cokeromyces recurvatus</i>

Adaptada de Ribes *et al.*, 2000.

A apresentação clínica das infecções causadas por Zygomycetes da ordem

Mucorales (mucormicose) é influenciada basicamente por dois fatores: porta de entrada do agente etiológico e doença de base do hospedeiro. A apresentação clínica correlacionada com a condição predisponente do hospedeiro está detalhadamente descrita na Tabela 16.2.

A mucormicose é a terceira causa mais comum de infecção fúngica invasiva, sendo responsável por 8,3 a 13% de todas as infecções fúngicas encontradas em estudos de necropsia de pacientes com doenças hematológicas malignas. A incidência é provavelmente subestimada devido à dificuldade em estabelecer o diagnóstico *ante mortem* da infecção.

A mucormicose responde por pequena proporção das infecções fúngicas invasivas documentadas em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. A incidência de mucormicose em transplantes de órgãos sólidos varia nas seguintes proporção: 0,2 a 1,2% dos casos de transplante de rim; 0 a 1,6% dos casos de transplante de fígado; 0 a 0,6% dos casos de transplante de coração e 0 a 1,5% dos casos de transplantes de pulmão.

Na experiência de alguns autores, o aumento no número de casos de zigomicoses desde 2002 representa *breakthrough* da infecção em pacientes recebendo profilaxia ou tratamento efetivo antifúngico contra *Aspergillus*, com voriconazol ou equinocandinas, antifúngicos sabidamente ineficazes contra Zygomycetes.

Tabela 16.2 Relação entre a condição predisponente e o sítio de infecção.

Condição predisponente (em ordem de frequência)	Sítio predominante da infecção
Cetoacidose diabética	Rinocerebral, pulmonar, sino-orbital, cutâneo
Neoplasias hematológicas (neutropenia)	Pulmonar, sinusal, cutânea, sino-orbital
Transplante de medula óssea	Pulmonar, disseminada, rinocerebral
Transplante de órgão sólido	Sinusal, cutâneo, pulmonar, rinocerebral, disseminado

Usuários de substâncias intravenosas	Cerebral, endocardite, cutâneo, disseminado
Corticosteroides	Pulmonar, disseminado, rinocerebral
Deferoxamina	Disseminada, pulmonar, rinocerebral, cerebral, cutâneo, gastrointestinal
Desnutrição	Gastrointestinal, disseminado
Trauma, sítio de cateter/injeção, pele macerada	Cutâneo/subcutâneo
Sem condição predisponente	Cutâneo, pulmonar, sino-orbital, rinocerebral, gastrointestinal

Patogênese e fatores de risco

A patogênese da infecção por *Zygomycetes* é pouco entendida até hoje, pois a maioria dos estudos se baseia em modelos animais. O que se sabe é que os neutrófilos têm papel importante, mas as vias pelas quais sua função é comprometida em pacientes diabéticos e usuários de corticosteroides não estão esclarecidas.

Em pacientes imunocompetentes, sabe-se que a morte e a remoção de *Mucorales* são mediadas por neutrófilos e macrófagos. Os macrófagos matam os esporos intracelulares por meio de mecanismos oxidativos, enquanto os neutrófilos podem causar lesão da célula fúngica por meio de mecanismos extracelulares. A inibição da germinação dos esporos mediada por células fagocíticas está comprometida em usuários de corticosteroides e diabéticos. Portanto, diminuição do número de neutrófilos circulantes (p. ex., neutropenia) e função fagocítica comprometida (como ocorre em diabéticos e usuários de corticosteroides) são fatores de risco para essa infecção.

As neoplasias hematológicas constituem relevante condição de risco para ocorrência de mucormicose, sendo as leucemias e os linfomas os diagnósticos da maioria dos pacientes. Outras doenças hematológicas associadas com essa

infecção incluem: mieloma múltiplo; síndrome mielodisplásica; anemia aplásica e anemia sideroblástica.

Pacientes submetidos a transplante de órgão sólido são populações de risco para o desenvolvimento de mucormicose, particularmente se forem tratados para rejeição aguda do enxerto. Em pacientes submetidos a transplante de fígado, o uso de grandes volumes de hemoderivados no intraoperatório, infecções bacterianas e retransplante devido à falha no enxerto são fatores de risco que aumentam a ocorrência de mucormicoses.

O tratamento para a sobrecarga de ferro ou alumínio com deferoxamina, principalmente em pacientes em hemodiálise, está associado com mucormicose. Cerca de 75% dos casos relatados de pacientes em diálise com mucormicose tinham recebido deferoxamina no momento do diagnóstico. Nessa população, *Rhizopus* spp. tem sido o organismo predominantemente recuperado em cultura, com 44% dos pacientes apresentando a forma disseminada e 31%, a forma rinocerebral. A taxa de mortalidade nessa população foi de aproximadamente 80%.

Pacientes com cetoacidose diabética são predispostos a mucormicoses rino-orbitocerebrais. Alterações do pH sérico predispoem à ocorrência de mucormicose, visto que a acidose diminui as capacidades fagocítica e quimiotática dos neutrófilos. Por outro lado, pacientes com acidose sistêmica têm níveis elevados de ferro sérico, provavelmente por causa da liberação de ferro ligado às proteínas devido à acidose. Havendo níveis elevados de ferro sérico e pH ácido, observou-se aumento do crescimento de *Rhizopus oryzae*, o que não acontece quando há pH alcalino. Portanto, é provável que o aumento da suscetibilidade de pacientes com cetoacidose diabética à mucormicose se deva, ao menos em parte, à elevação do ferro sérico durante a cetoacidose.

Infecção por HIV não parece aumentar o risco de infecção por Mucorales, visto que os neutrófilos têm papel mais importante de defesa contra esse gênero do que os linfócitos. Em geral, mucormicose em pacientes infectados pelo HIV se dá em contexto de usuários de drogas intravenosas. As formas clínicas associadas a esse grupo de risco ocorrem principalmente no sistema nervoso

central (SNC), pele, articulações e no parênquima renal.

Trauma local ou queimaduras que resultam em ruptura da integridade da pele ou tecido celular subcutâneo, com inoculação acidental de esporos fúngicos, podem determinar quadros de zigomicose cutânea em pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos. O uso de antibióticos de largo espectro e preparações antibacterianas tópicas em pacientes queimados parece aumentar o risco de infecção cutânea por *Zygomycetes*. Os fatores de risco para a ocorrência de zigomicoses estão resumidos na Tabela 16.3.

Quadro clínico

Com base na apresentação clínica e no envolvimento de um sítio anatômico em particular, a mucormicose pode ser dividida em seis categorias clínicas: rinocerebral, pulmonar, cutânea, gastrintestinal, disseminada e miscelâneas.

Mucormicose rinocerebral

Forma mais comum da doença, sendo responsável por entre 1/3 e metade dos casos de mucormicoses. Aproximadamente 70% dos casos ocorrem em pacientes com cetoacidose diabética. Não há predileção por sexo ou raça. A doença também tem sido associada com imunossupressão, como no caso de pacientes com leucemia, porém é raramente relatada em pacientes HIV-positivo.

Tabela 16.3 Fatores predisponentes para zigomicoses.

Diabetes melito	Cetoacidose diabética Diabetes melito malcontrolado
Acidose metabólica crônica	Insuficiência renal Envenenamento crônico por salicilatos
Terapia com deferoxamina	Excesso de ferro sérico
	Neutropenia (devido a neoplasias ou quimioterapia)

Imunossupressão	Terapia com corticosteroides Transplante de medula óssea ou de órgão sólido Infecção por HIV
Lesões de pele ou tecidos moles	Queimados Trauma Ferida operatória
Miscelâneas	Uso ilícito de drogas intravenosas Prematuridade Desnutrição Uso prolongado de antimicrobianos de largo espectro

Adaptada de Gonzáles *et al.*, 2002.

Rinossinusite, pansinusite e formas rino-orbital e rinocerebral são manifestações características de zigomicoses com significativas sobreposições clínicas.

A mucormicose rino-orbitocerebral se instala no hospedeiro infectado em vários estágios. Na primeira fase, o fungo é inalado e os esporos se localizam nos seios paranasais. A partir dessa localização, estende-se ao tecido adjacente, podendo progredir para a órbita, região de palato e/ou SNC. Havendo comprometimento do SNC, ocorre formação de abscessos únicos ou múltiplos. A literatura relata que nessa forma clínica, o gênero *Rhizopus* spp. é responsável por 70% das culturas.

As manifestações clínicas da doença refletem o envolvimento sequencial de nariz, seios paranasais, olhos e cérebro. Na primeira fase da doença, os sintomas incluem congestão nasal, rinorreia escura sanguinolenta ou epistaxe, cefaleia

retro-orbitária, febre e mal-estar. Na segunda fase, os sintomas do comprometimento da órbita incluem edemas facial e periorbitário, escurecimento visual, lacrimejamento, quemose, dormência periorbitária, diplopia, proptose e perda da visão do olho afetado. Ainda nessa fase da doença, ocorre disseminação para a cavidade oral, provocando úlcera necrótica escura e dolorosa no palato duro. No exame da cavidade nasal, podem ser evidenciadas ulceração e placa enegrecida em regiões do septo ou cornetos (conchas). Na terceira fase da doença, a deterioração do *status* mental é sinal ominoso que denuncia o envolvimento cerebral, cujas manifestações usuais são letargia, convulsões e coma. Nesses casos, a morte é comum e rápida, ocorrendo nos primeiros 10 dias em casos refratários ou não tratados.

A disseminação da doença para o SNC ocorre através do nervo óptico ou pelas veias de drenagem dos seios paranasais para o seio cavernoso, levando à ocorrência de complicações representadas por sinais e sintomas de trombose. As manifestações de trombose do seio cavernoso incluem perda da visão, oftalmoplegia interna e externa, anestesia corneal e anidrose facial. Pode ocorrer trombose da artéria carótida interna, causando hemiplegia contralateral.

A mucormicose cerebral isolada é frequentemente observada em pacientes usuários de drogas intravenosas; em mais de 90% dos casos, caracteriza-se por abscessos cerebrais localizados na região dos gânglios da base.

Mucormicose pulmonar

A mucormicose pulmonar é mais comum em pacientes com leucemia que estão recebendo quimioterapia e pacientes transplantados de medula óssea. É o segundo sítio de localização mais comum nas infecções por Mucorales. A mucormicose pulmonar pode se desenvolver por inalação dos esporos e disseminação hematogênica ou linfática. Há predomínio de casos em homens, com relação de 3:1. Pacientes com tumores sólidos raramente desenvolvem mucormicose pulmonar.

As manifestações clínicas da zigomicose pulmonar são similares às daquelas da aspergilose pulmonar invasiva. O diagnóstico oportuno da zigomicose pulmonar

é um desafio, pois os sintomas são sutis e inespecíficos até estágios tardios da infecção, sobretudo em pacientes usuários de anti-inflamatórios que mascaram a resposta imune (p. ex., corticoterapia sistêmica, infliximabe). Pacientes com zigomicose pulmonar apresentam febre refratária à antibioticoterapia de largo espectro, tosse caracteristicamente não produtiva, dor torácica leve ou grave e dispneia rapidamente progressiva.

Os Zygomycetes também podem causar celulite da parede torácica e comprometimento pleural. A angioinvasão do parênquima pulmonar resulta em necrose, a qual pode levar, em última instância, a cavitação ou hemoptise. Ocasionalmente, tem-se relatado hemoptise fatal resultante de invasão fúngica de grandes vasos sanguíneos.

Em pacientes com neoplasias hematológicas, algumas pistas para distinguir a zigomicose pulmonar da aspergilose pulmonar invasiva são presença de pansinusite concomitante, história de profilaxia antifúngica contra *Aspergillus* spp. com voriconazol ou equinocandinas e ausência de galactomanana sérica.

Quando a infecção não é tratada rapidamente, a zigomicose pulmonar pode disseminar-se ao pulmão contralateral e outros órgãos. Pacientes com zigomicose não tratada geralmente morrem por infecção disseminada antes de a insuficiência respiratória ocorrer. A taxa de mortalidade global por zigomicose pulmonar varia de 50 a 70%, mas é maior que 95% quando relacionada à infecção disseminada.

É incomum a ocorrência de mucormicose pulmonar em pacientes imunocompetentes, mas quando ocorre, os sintomas podem se manifestar vários meses antes do diagnóstico.

Mucormicose cutânea

Pacientes com lesões da barreira cutânea normal apresentam alto risco de desenvolver mucormicose cutânea, visto que os agentes causadores das mucormicoses são incapazes de penetrar na pele intacta. A doença cutânea pode decorrer de inoculação primária do fungo após trauma ou da disseminação por via hematogênica.

Doença cutânea primária pode ser muito invasiva localmente, envolvendo não somente a pele e o tecido subcutâneo, como também os tecidos gorduroso e muscular, a fáscia e o osso. Lesões cutâneas decorrentes da disseminação hematogênica tendem a ser nodulares, com centro equimótico e uma área pálida circundante.

A mucormicose cutânea primária pode se desenvolver após ruptura da integridade da pele, decorrente de procedimento cirúrgico, queimadura, trauma, acidentes com veículos motorizados, fraturas ósseas, cateteres intravenosos, trauma com espinho de *cactus*, abrasões, lacerações, biopsias, curativos adesivos contaminados e injeções intramusculares. Historicamente, curativos contaminados têm causado surtos de mucormicose cutânea dentro dos hospitais. Recentes eventos cataclísmicos, tais como a tragédia do tsunami no Sudeste Asiático, também têm sido associados com o aumento das infecções necrosantes de tecidos moles causadas por Zygomycetes.

De modo geral, essa forma clínica é a mais frequente em pacientes sem doença de base. Entretanto, leucemia e diabetes melito facilitam a ocorrência da doença, havendo exposição. Clinicamente, as características da mucormicose cutânea variam desde o comprometimento de estruturas cutâneas superficiais (p. ex., placas, edema de pele, pústulas, celulites, nódulos, ulcerações e lesões semelhantes a ectima gangrenoso), até infecções de tecidos profundos (p. ex., fasciite necrosante, osteomielite e infecção disseminada).

Em virtude de as lesões cutâneas necróticas em pacientes imunossuprimidos terem amplo diagnóstico diferencial, é necessária a biopsia de pele. A amostra de biopsia pode ser coletada da parte central da lesão, incluindo o tecido celular subcutâneo, porque as hifas frequentemente invadem os vasos sanguíneos da derme e da epiderme, resultando em um cone isquêmico até a superfície da pele.

Topograficamente as lesões cutâneas se distribuem da seguinte maneira: membros inferiores (31%), membros superiores (24%), cabeça e pescoço (14%), tórax anterior (14%) e tórax posterior (9%). Entre as espécies de Mucorales mais frequentemente associadas à mucormicose cutânea estão *R. oryzae* e *R. rhizopodiformis*.

Mucormicose gastrintestinal

A mucormicose do trato gastrintestinal é rara, mas todos os segmentos do trato gastrintestinal podem ser afetados. Somente 1/4 dos casos é diagnosticado *ante mortem*. Essa doença ocorre principalmente em pacientes com desnutrição grave, podendo também acontecer em indivíduos que ingerem persistentemente substâncias não alimentares, como solo ou terra (síndrome de pica ou alotriofagia), pacientes com doenças sistêmicas graves, extremos de idade e pacientes imunossuprimidos graves. Em casos de abscesso hepático causado por Zygomycetes, tem sido descrita a ingestão de ervas medicinais contaminadas com *Mucor indicus*.

Populações de neonatos prematuros também podem ser afetadas e apresentam enterocolites necrosantes como manifestação clínica comumente associada a essa forma de mucormicose, enquanto em pacientes neutropênicos é mais frequente pseudotumor apendicular ou lesão ileal.

Um terço dos casos de mucormicose gastrintestinal ocorre em crianças. Nas com menos de 1 ano de idade, os sítios mais comumente envolvidos são estômago (59%), colón (53%) e intestino delgado (24%). Em crianças com idades entre 2 e 18 anos, os sítios frequentemente envolvidos são: estômago (85%), esôfago (38%), intestino delgado (31%) e colón (31%). Já em adultos, o estômago é o sítio mais frequentemente comprometido, sob a forma clínica de úlcera péptica, sendo indicada, portanto, biopsia endoscópica precoce.

Os sinais e sintomas da mucormicose gastrintestinal são inespecíficos e dependem da extensão e da localização da infecção, podendo incluir dor abdominal, distensão abdominal, náusea, vômito, diarreia, febre, hematêmese, melena e hematoquezia. É possível que órgãos adjacentes sejam envolvidos, e os resultados dependem da extensão da lesão vascular. A morte é comum, em geral devido à hemorragia massiva ou à perfuração de víscera oca. A taxa de mortalidade está em torno de 85% dos casos.

Mucormicose disseminada

A mucormicose disseminada é definida como o envolvimento de dois ou mais

órgãos não contíguos. A mucormicose hematogênica pode se originar de qualquer sítio primário de infecção. O órgão mais associado com disseminação é o pulmão, e o sítio mais comum de disseminação é o cérebro. Menos comumente, a disseminação pode se originar do trato gastrointestinal, das cavidades sinusais ou de lesões cutâneas – estas, principalmente em pacientes queimados. Outros sítios de disseminação também podem ser encontrados no baço, no coração, na pele e em outros órgãos.

A infecção cerebral, seguindo a disseminação hematogênica, é diferente da mucormicose rinocerebral, e resulta na formação de abscessos e infartos. Os pacientes apresentam quadro súbito de déficit neurológico ou coma, com mortalidade associada que atinge 100%.

O risco para o desenvolvimento de zigomicose disseminada a partir de qualquer sítio anatômico varia em função das características do hospedeiro. Análise multivariada dos fatores de risco para a ocorrência de disseminação identificou como fatores de risco independentes: populações de queimados, recém-nascidos prematuros, usuários de deferoxamina e diabéticos. A disseminação ocorre em 23 a 62% dos pacientes com neoplasias hematológicas. Séries recentes de casos têm relatado disseminação da doença em pacientes transplantados sob profilaxia com voriconazol. Dezoito casos de mucormicose disseminada foram identificados em pacientes pós-transplante de medula óssea (TMO) que estavam recebendo voriconazol profilática ou terapêutica para outras infecções fúngicas.

As manifestações clínicas são variadas, refletindo invasão vascular e infarto de tecido em vários órgãos. Os sintomas são inespecíficos, mas apontam envolvimento neurológico, pulmonar ou gastrointestinal. Entre os sinais associados a essas formas clínicas, foram relatados febre (61%), estertores crepitantes ou roncos (45%), hepatoesplenomegalia, coma ou confusão mental, lesões cutâneas e sinais neurológicos em menos de 20% dos casos. A taxa de mortalidade para a forma disseminada é próxima de 100%.

Miscelâneas

Formas clínicas mais raras, com eventual envolvimento de diferentes tecidos, podem acontecer por contiguidade ou disseminação hematogênica. Vale ressaltar infecções renais em hospedeiros saudáveis ou em pacientes com AIDS, em cujas populações podem também ser vistos casos de osteomielites, infecções cutâneoarticulares e cardíacas.

Peritonite tem sido raramente descrita em pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), que têm mucormicose relacionada a cateter venoso central. Raramente são descritos casos isolados de mucormicose de traqueia, mediastino, rim ou osso. Uso de drogas intravenosas é fator de risco para endocardite por *Zygomycetes* de válvula nativa ou protética e abscesso cerebral, na ausência de pneumonia concomitante. As infecções de válvulas protéticas se apresentam com vegetações grandes e frequentes embolizações para artérias maiores.

Pode ocorrer osteomielite associada a infecções de tecidos contíguos e também por disseminação hematogênica. Têm sido relatadas manifestações incomuns, tais como otite externa, ceratite e síndrome da veia cava superior.

Diagnóstico

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é feito com base na correlação entre exames micológicos, histopatológicos e as manifestações clínicas. Como se trata de micose fulminante, o diagnóstico rápido é de extrema importância para que o tratamento tenha sucesso.

Por causa das semelhanças clínicas entre zigomicoses e outras doenças causadas por fungos filamentosos, assim como pela dificuldade em fazer um diagnóstico específico, muitos casos de zigomicoses não são suspeitados na sua apresentação inicial.

Na abordagem inicial, e antes mesmo de coletar material biológico para exame direto e cultura, recomenda-se a realização de exames de imagem, a fim de definir os órgãos comprometidos e a extensão da lesão. Uma vez identificados os órgãos supostamente acometidos, é fundamental obter material biológico para

processamento laboratorial, sendo o diagnóstico definitivo estabelecido com base no encontro de formas filamentosas características do fungo em tecido ou fluido biológico estéril, assim como a recuperação do agente em cultura.

Como os fungos responsáveis por essas infecções podem ser contaminantes de laboratório, resultados isolados de culturas positivas sem a demonstração concomitante de hifas largas em tecido ou fluido biológico não permitem o diagnóstico definitivo dessa micose.

Exame direto

Pode-se obter material biológico dos sítios infectados observados. Nas formas rinocerebrais, deve-se coletar raspado da mucosa nasal e aspirados dos seios paranasais, e enviá-los para processamento laboratorial. Para as infecções envolvendo os pulmões, amostras de escarro e lavado broncoalveolar (LBA) centrifugado são úteis para o diagnóstico.

As amostras de fluidos biológicos devem ser clareadas com auxílio de KOH (potassa) e submetidas a exame microscópico para pesquisa de elementos fúngicos característicos de Zygomycetes, constituídos por hifas hialinas largas, não septadas, com ramificações em ângulo de 90°. Zygomycetes de aparência incomum apresentam formas leveduriformes de *Mucor circinelloides*, que podem ser confundidas com *P. brasiliensis* em material biológico.

Exame anatomopatológico

A importância do exame histopatológico é indiscutível, já que os Zygomycetes podem ser encontrados como contaminantes em amostras clínicas. Diferentes métodos de coloração, como a hematoxilina e eosina (HE), podem ser usados em amostras de tecido, embora o método de Grocott seja a melhor técnica para demonstrar as hifas no tecido.

Nas infecções agudas por Zygomycetes, os tecidos infectados apresentam invasão dos vasos sanguíneos pelos fungos, levando a trombose, infarto e necrose. A resposta inflamatória observada no tecido comprometido pode ser neutrofílica, granulomatosa, piogranulomatosa ou ausente. Hifas largas, sem septos e ramificadas em ângulo de 90° constituem achados relevantes para o

diagnóstico.

Após tratamento do material biológico com hidróxido de potássio, para maceração da amostra, pode-se proceder com o exame do fungo por meio de microscopia apropriada, utilizando coloração fluorescente – coloração com *calcofluor-white* e exame em microscópio fluorescente. Com esse procedimento, os *Zygomycetes* são facilmente identificados em amostras frescas e permitem o diagnóstico quando há pequeno número de microrganismos ou limitada quantidade de tecido. A definição de gênero e espécie dos fungos envolvidos só é possível mediante a recuperação do agente em cultura.

Cultura

Os *Zygomycetes* demoram de 12 a 18 h para crescer em meios de cultura *standard*, e a maturação da colônia ocorre em 4 dias, formando colônias cotonosas de cor cinza ao marrom. O material biológico pode ser inoculado em ágar-malte, ágar-batata ou ágar-sabouraud, e incubado a 25 ou 30°C. Deve-se adicionar antibióticos aos meios de cultivo sempre que se desejar isolar o fungo de amostras contaminadas, tais como secreção nasal e escarro. A sensibilidade da cultura no diagnóstico da zigomicose é limitada, e costuma-se obter resultados falso-negativos em até 50% dos casos. Para otimizar o resultado da cultura, deve-se tomar cuidados especiais no processamento das amostras. Recomenda-se não macerar o material a ser cultivado, o que reduz significativamente a recuperação do agente em cultura.

Hemoculturas são geralmente negativas em todas as formas de mucormicose. Portanto, mesmo quando hifas fúngicas são vistas em amostras de tecido as culturas para fungos podem não ser positivas. Contudo, os clínicos devem ser orientados a coletar o maior número de amostras clínicas para cultura. Essas amostras deveriam ser coletadas de sítios estéreis e com técnica asséptica estrita.

Não são recomendadas quantidades inadequadas de material biológico, demora na semeadura e/ou refrigeração, porque essas condições diminuem o rendimento das culturas. Fluidos biológicos contaminados (LBA, escarro, secreção nasal) devem ser homogeneizados e semeados em meios específicos sem ciclo-heximida, mas com antibióticos. Coletas repetidas de material

biológico são úteis em casos de cultura negativa com exame histológico positivo.

Como a contaminação de amostras clínicas por esses fungos não é incomum, devido ao pequeno tamanho dos esporos e à fácil disseminação pelo ar, o crescimento de Zygomycetes em cultura pode não representar doença invasiva. Por mais que o isolamento de Mucorales de sítios estéreis ou repetidas culturas positivas de sítios não estéreis seja considerado significativo em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de zigomicose, culturas de amostras não estéreis devem ser interpretadas com precaução e podem requerer correlação entre os achados e a situação clínica.

Diagnóstico molecular

Técnicas moleculares para detecção de Zygomycetes por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou outros métodos não estão amplamente disponíveis e estão reservadas somente para pesquisa. De fato, as primeiras técnicas utilizando o MicroSeq® D2 para sequenciamento do DNA ribossômico para detectar fungos filamentosos tinham alta taxa de identificação errada entre os Mucorales.

Estudos experimentais recentes mostram que técnicas de PCR quantitativa realizada em plasma, lavado broncoalveolar e tecido pulmonar de animais de laboratório para detecção de DNA específico para Zygomycetes foram sensíveis e específicas para detectar e quantificar a infecção em modelos experimentais.

Outros métodos

Não há exames sorológicos confiáveis para o diagnóstico de mucormicose. A pesquisa de anticorpos pelo método ELISA (do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*) relatou boa sensibilidade e especificidade, mas observou-se reação cruzada com soro de pacientes com aspergilose e candidíase, fenômeno que limitou sua utilidade como teste diagnóstico.

Assim, a pesquisa de anticorpos contra Zygomycetes pode ser realizada por métodos como ELISA e difusão dupla, enquanto ensaios de *Immunoblot* podem ser utilizados para detectar antígenos de *R. arrhizus*.

Não há métodos comercialmente disponíveis ou com validação clínica que

sejam de utilidade para a detecção de DNA ou antígenos específicos de Zygomycetes.

Diagnóstico por imagem

Técnicas radiológicas convencionais são pouco úteis no diagnóstico de zigomicose; por sua vez, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são muito úteis no diagnóstico de zigomicose pulmonar e disseminada.

Múltiplos padrões radiológicos podem ser encontrados em pacientes com zigomicose pulmonar, incluindo, em ordem decrescente de frequência: consolidação lobar ou infiltrados inespecíficos, cavitações, massas e nódulos. Além disso, estudos prévios mostraram que as lesões pulmonares em pacientes com zigomicose têm predileção por lobos pulmonares superiores em 55 a 84% dos casos relatados.

A TC de tórax pode identificar infiltrados que não foram detectados nas radiografias comuns. Na mucormicose pulmonar, as lesões ocorrem frequentemente nos segmentos superiores dos lobos superiores pulmonares, e os achados tomográficos podem ser infiltrados periféricos ou consolidações e massas pulmonares. Ocorrem consolidações em aproximadamente 60% dos casos, enquanto cavitações ocorrem somente em 40% dos casos.

A TC de tórax é o melhor método para determinar a extensão da zigomicose pulmonar e demonstrar evidências de infecção antes de esta aparecer em radiografias pulmonares *standard*. Sinal do halo e o sinal do halo invertido têm sido descritos nas infecções pulmonares por Zygomycetes. Estudos realizados em pacientes oncológicos relataram sinal do halo invertido em oito de 189 (4%) pacientes com diagnóstico de infecção fúngica pulmonar, dos quais sete tinham diagnóstico confirmado de zigomicose pulmonar e um de aspergilose pulmonar invasiva. Derrame pleural e múltiplos nódulos pulmonares (mais de 10) também são considerados preditores independentes de zigomicoses.

Nas formas disseminadas de zigomicoses, os achados radiológicos vão depender do órgão comprometido. No cérebro, a região infartada apresenta

imagem hipodensa, com áreas de hemorragia e aspecto de massa. Embora a TC seja essencial, em alguns casos, quando o tratamento cirúrgico é necessário, deve-se completar a investigação com RM, para determinar a exata localização da área afetada, principalmente nos casos de abscesso cerebral.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da mucormicose deve ser realizado por meio de aspergilose pulmonar invasiva e fusariose pulmonar e disseminada.

Visto que as populações de risco envolvidas são semelhantes, o diagnóstico diferencial entre elas se fundamenta nas formas clínicas de apresentação, nos exames laboratoriais específicos e nas características radiológicas de cada patologia. As características diferenciais estão resumidas na Tabela 16.4.

Tratamento e prevenção

O sucesso do tratamento requer quatro passos: diagnóstico precoce, correção dos distúrbios metabólicos ou resolução da neutropenia, apropriado desbridamento cirúrgico do tecido infectado e início imediato da terapia antifúngica sistêmica.

O tratamento com poliênicos realizado nos primeiros 5 dias do diagnóstico da mucormicose, quando comparado com o tratamento iniciado após 6 dias, foi associado à melhora na sobrevida (83% *versus* 49% de sobrevida, respectivamente).

Corrigir ou controlar os fatores predisponentes é também essencial para melhorar os resultados do tratamento. Em pacientes diabéticos cetoacidóticos, deve-se corrigir a hiperglicemia e a acidose. Em pacientes com neoplasias hematológicas, o controle da doença de base e a recuperação da neutropenia são metas fundamentais para o sucesso terapêutico. Em pacientes submetidos a tratamento com corticoides, deve-se considerar a redução da dose do medicamento ou sua suspensão.

O tratamento da mucormicose requer abordagem concomitante envolvendo intervenção cirúrgica, para remoção mecânica de foco infeccioso, e terapia antifúngica específica. O diagnóstico precoce é importante, porque pequenas

lesões focais podem ser cirurgicamente ressecadas antes de progredirem e comprometerem estruturas críticas ou disseminarem a distância por via hematogênica.

Os fatores-chave para o melhor prognóstico dessas infecções são o diagnóstico precoce e a instituição de terapia agressiva, a qual requer excelente colaboração entre o clínico, o cirurgião e os profissionais de laboratório.

Tabela 16.4 Diagnóstico diferencial da mucormicose.

Doenças	Formas clínicas	Exames laboratoriais	Exames radiológicos
Mucormicose	Comprometimento de cavidades sinusais, órbita e cérebro é mais comum e pode estar associado à lesão pulmonar ou evoluir para formas disseminadas	Exame direto e cultura de material proveniente dos órgãos comprometidos	Sinal do halo invertido Múltiplos nódulos pulmonares Pansinusite concomitante
Aspergilose	Comprometimento pulmonar e infecção disseminada são mais frequentes	Galactomanana sérica positiva Biopsia pulmonar é o padrão-ouro	Sinal do halo e sinal do crescente de ar
Fusariose	Comprometimento cutâneo e disseminado é mais frequente	Exame direto e cultura de material de biopsia de pele Hemoculturas positivas	Infiltrados pulmonares intersticiais, nódulos ou cavernas

Papel da cirurgia

A trombose de vasos sanguíneos e a consequente necrose tecidual durante a mucormicose podem resultar em pobre penetração dos antifúngicos no local da

infecção. Portanto, o tratamento cirúrgico deve incluir ressecção completa do tecido necrosado, desbridamento extenso e drenagem adequada dos locais.

Em modelos de regressão logística, o desbridamento cirúrgico foi identificado como variável independente para resultados favoráveis entre pacientes com mucormicose. Estudos comparativos em pacientes submetidos a desbridamento cirúrgico mostram que houve melhora de sobrevida nestes.

Finalmente, a mucormicose cutânea localizada, tratada com desbridamento cirúrgico agressivo e terapia antifúngica específica, tem mortalidade menor que 10%.

Antifúngicos

Poliênicos

A anfotericina B permanece como o único antifúngico liberado para tratamento da mucormicose. Anfotericina B convencional deve ser usada em doses diárias de 1 a 1,5 mg/kg/dia, tendo como limitante a toxicidade renal. No entanto, as formulações lipídicas de anfotericina B são menos nefrotóxicas e podem ser administradas com segurança em altas doses e por longos períodos de tempo. Nessas condições, formulações lipídicas como a anfotericina B lipossomal podem ser administradas em doses de 5 a 10 mg/kg de peso/dia.

Azólicos

Fluconazol e voriconazol não têm atividade contra os Zygomycetes, e a atividade do itraconazol está limitada a *Absidia* spp. Em contraste, o posaconazol tem atividade excelente *in vitro* contra Mucorales, com CIM₉₀ de 1 a 4 µg/ml.

O posaconazol, atualmente disponível somente em suspensão oral, é um novo triazólico de amplo espectro, que tem sido bem tolerado em estudos clínicos. A biodisponibilidade parece ser satisfatória, mas ainda não há investigação adequada em pacientes de alto risco para a ocorrência de mucormicose.

Estudos em pacientes febris com neutropenia mostraram que o nível sérico é

menor que 1 µg/ml quando administrado em doses de 400 mg 2 vezes/dia, sendo insuficiente para erradicar o fungo. Portanto, com base nos estudos em animais e ante a falta de estudos em humanos, a monoterapia com posaconazol não pode ser recomendada como terapia primária de tratamento da mucormicose.

Há dados limitados sobre seu uso em crianças. Estudos de resgate com posaconazol para tratamento de mucormicose têm mostrado eficácia em doses de 800 mg/dia administrados em doses divididas.

Equinocandinas

As equinocandinas apresentam atividade mínima contra os agentes da mucormicose quando testadas *in vitro* com técnicas *standard*. A experiência clínica com caspofungina na mucormicose é extremamente limitada. Alguns dados sugerem atividade sinérgica quando utilizada em combinação com anfotericina B nas formulações lipídicas.

Terapias adjuvantes

A utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), transfusões de leucócitos e câmara hiperbárica são tratamentos coadjuvantes já utilizados e preconizados por alguns autores, mas sua real eficácia não foi demonstrada em estudos clínicos randomizados. A maioria dos relatos envolve a descrição de poucos casos em que essas medidas foram testadas, com níveis diversos de sucesso.

O papel central do metabolismo do ferro na patogênese da mucormicose sugere a possibilidade de utilizar quelantes de ferro como terapia antifúngica coadjuvante, mas o potencial dessa terapia em combinação com outros antifúngicos está sob ativa investigação.

Na ausência de dados comparativos, a duração total da terapia para mucormicose poderia ser individualizada para cada paciente. Em geral, a terapia antifúngica poderia ser continuada até todos os seguintes objetivos serem alcançados: resolução dos sinais e sintomas da infecção, resolução ou

estabilização dos sinais radiológicos residuais da doença e resolução da imunossupressão de base.

Pacientes com mucormicose que estão recebendo imunossupressores devem manter profilaxia antifúngica secundária durante todo o tempo da imunossupressão. Caso os poliênicos não possam ser utilizados por períodos prolongados, o posaconazol pode ser opção. Para pacientes com imunossupressão intermitente, recomenda-se reiniciar a profilaxia secundária durante a neutropenia e mantê-la enquanto a neutropenia persistir.

Nas Tabelas 16.5 a 16.7 estão descritas opções de tratamento de primeira linha, terapia combinada e de resgate, respectivamente.

Prevenção

É extremamente difícil indicar medidas para reduzir a incidência de zigomicose em pacientes de risco, pois não há medidas consensuais estabelecidas para a prevenção da mucormicose em diferentes populações de risco. Assim, a redução de propágulos infectantes em sistemas de ar de unidades hospitalares ocupadas por pacientes de risco é medida que pode auxiliar na prevenção dessa micose, particularmente em pacientes neutropênicos.

Tabela 16.5 Antifúngicos de primeira linha para mucormicose.

Antifúngico	Dose recomendada	Vantagens e <i>desvantagens</i>
Anfotericina B deoxicolato (AmB)	1,0 a 1,5 mg/kg/dia	Mais de cinco décadas de experiência clínica e barato <i>Elevada toxicidade</i>
Anfotericina B lipossomal (LAmB)	5 a 10 mg/kg/dia	Menor nefrotoxicidade, maior penetração no SNC <i>Muito caro</i>
Anfotericina B complexo		

lipídico (ABLC)	5 a 7,5 mg/kg/dia	Menor nefrotoxicidade <i>Menor eficácia em infecções do SNC</i>
-----------------	-------------------	--

Adaptada de Spellberg *et al.*, 2009.

Tabela 16.6 Terapia antifúngica combinada para mucormicose.

Antifúngico	Dose recomendada	Vantagens e <i>desvantagens</i>
Caspofungina + poliênico em formulação lipídica	70 mg IV, como dose de ataque, 50 mg/dia durante 2 semanas ou mais	Bons resultados em mucormicose rino-orbitocerebral <i>Dados muito limitados</i>
Micafungina ou anidulafungina + poliênico em formulação lipídica	100 mg/dia durante 2 semanas ou mais; micafungina 4 mg/kg/dia em crianças; anidulafungina 1,5 mg/kg/dia para crianças	Sinérgico com anfotericina B lipossomal em modelos murinos <i>Não há dados clínicos suficientes</i>
Deferasirox + poliênico em formulação lipídica	20 mg/kg/dia VO durante 2 a 4 semanas	Elevado efeito antifúngico <i>in vitro</i> ; sinérgico com anfotericina B lipossomal <i>Não há dados clínicos suficientes</i>

Adaptada de Spellberg *et al.*, 2009.

Tabela 16.7 Terapia de resgate.

Antifúngico	Dose recomendada	Vantagens e <i>desvantagens</i>
Posaconazol com ou sem poliênico, em formulação lipídica	200 mg/dia VO ou 400 mg VO 2 vezes/dia	Séries de casos retrospectivos mostram 60 a 70% de sucesso <i>Monoterapia é menos eficaz que poliênicos</i>

Transfusão de granulócitos	Cerca de 10^9 células/kg	Neutrófilos e ABLC interagem sinergicamente contra Mucorales <i>in vitro</i> <i>Dados clínicos limitados</i>
Citocinas recombinantes	Doses: G-CSF 5 µg/kg/dia; GM-CSF 100 a 250 µg/m ² ; IFN-γ 50 µg/m ² (> 0,5 m ²) e 1,5 µg/kg (< 0,5 m ²)	Aumento da resposta dos PMN contra hifas de <i>Rhizopus</i> spp. (<i>in vitro</i>) <i>Dados clínicos limitados</i>

Adaptada de Spellberg *et al.*, 2009.

Salas de pré-transplante e quimioterapia são isoladas com filtros de alta eficiência para tratar o ar, mantendo pressão positiva e prevenindo o acúmulo de pó. Em adição, flores e plantas poderiam ser excluídas dos ambientes hospitalares, devido ao fato de poderem conter uma variedade de propágulos fúngicos.

O controle metabólico adequado é medida de utilidade em pacientes diabéticos. A utilização racional de corticosteroides e deferoxamina também contribui para a redução de casos. Finalmente, o adequado treinamento de clínicos e microbiologistas é fundamental para a diagnose precoce dessa micose.

Prognóstico

O local da doença e fatores relacionados ao hospedeiro são determinantes para o prognóstico da zigomicose. Portanto, doença hematológica maligna em atividade, transplante de medula óssea e infecção disseminada estão associados com prognóstico reservado.

Na mucormicose rinocerebral, o prognóstico é muito melhor se a doença ainda não tiver ultrapassado a cavidade sinusal antes do desbridamento cirúrgico. A natureza da doença de base imunossupressora e a reversibilidade da disfunção imune são também importantes elementos para a sobrevida.

A taxa de sobrevivência global de pacientes com mucormicose é de, aproximadamente, 50%, embora taxas de sobrevivência acima de 85% tenham sido relatadas recentemente. A variabilidade dos resultados está relacionada às várias formas da doença.

A taxa de mortalidade é maior em pacientes com mucormicose pulmonar (aproximadamente 65% em 1 ano), por causa da dificuldade no diagnóstico e da ocorrência maior em pacientes neutropênicos.

A taxa de mortalidade em pacientes com doença disseminada alcança 100%, em grande parte porque a remoção cirúrgica do tecido infectado não é viável, e em menor parte porque esses pacientes tendem a estar mais imunossuprimidos.

A mucormicose cutânea primária tem melhor prognóstico que outras formas clínicas de mucormicose.

■ Entomophthorales

Os Entomophthorales compreendem dois gêneros patogênicos para o homem, *Conidiobolus* (causador da conidiobolomicose) e *Basidiobolus* (causador da basidiobolomicose) (Tabela 16.8), patógenos que provocam infecções subcutâneas crônicas não angioinvasivas em indivíduos imunocompetentes.

Casos de conidiobolomicose têm sido relatados na África tropical, América do Sul, América Central e Ásia. Relatos de basidiobolomicose reportam principalmente à região tropical da África, ao Sudeste Asiático e às regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Austrália e América do Sul.

Conidiobolomicose é incomum em crianças, enquanto 88% das basidiobolomicoses foram relatadas em pacientes com menos de 20 anos de idade.

Quadro clínico

Conidiobolomicose

Infecções por *Conidiobolus* spp. causam tipicamente infecção crônica e indolente de face. Há relatos de casos no oeste da África, América do Sul, Índia,

Arábia Saudita, Oman e Taiwan.

A infecção tem início na mucosa nasal e se estende progressivamente a áreas adjacentes bilateralmente, incluindo nariz, bochecha, lábio superior, seios paranasais e faringe. O edema, afetando toda a área infectada, leva a significativa deformidade da face. Os sintomas mais comuns incluem obstrução nasal, rinorreia e epistaxe. A invasão da faringe pode causar disfagia. Em geral, não há febre ou outros sinais de infecção sistêmica. A infecção invasiva é rara, e a evolução é lenta durante anos. Doenças causadas por *Conidiobolus incongruus* são extremamente raras, mas muito agressivas.

Basidiobolomicose

Infecção crônica, predominantemente de tecido subcutâneo, causada por *Basidiobolus ranarum*, organismo que reside em material orgânico em decomposição, solo, folhas de árvores e intestinos de peixes, rãs, sapos, insetos, répteis e morcegos insetívoros. Muitos casos de basidiobolomicoses vêm da África (Uganda e Nigéria), Índia e Sudeste Asiático.

Em geral, *B. ranarum* infecta crianças com menos de 10 anos (76%). A basidiobolomicose envolve principalmente a coxa, a nádega e o tronco, distribuição essa que pode ser explicada pelo uso de folhas para o asseio anal após a defecação.

Tabela 16.8 Agentes etiológicos de entomoforomicoses.

Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie
Zygomycota	Zygomycetes	Entomophthorales	Ancylistaceae	<i>Conidiobolus</i>	<i>Conidiobolus coronatus</i>
					<i>Conidiobolus incongruus</i>
					<i>Conidiobolus</i> spp.
					<i>Basidiobolus</i>

	Basidiobolaceae	<i>Basidiobolus</i>	<i>ranarum</i> (<i>Basidiobolus</i> <i>haptosporus</i>)
--	-----------------	---------------------	---

Adaptada de Ribes *et al.*, 2000.

Do ponto de vista clínico, as lesões se manifestam como massa subcutânea única, dolorosa, unilateral, bem circunscrita. Lesões extensas podem ser dolorosas, sobretudo quando comprometem a região perineal ou perirretal. A lesão tumoral geralmente não adere a planos profundos, preserva a integridade da pele, sendo rara a ocorrência de sinais inflamatórios ou mesmo ulceração. O envolvimento de músculo ou tecido ósseo é raro, sendo eventualmente observada adenomegalia local.

O envolvimento gastrointestinal por *B. ranarum* é extremamente incomum, com poucos casos descritos na literatura médica até 2010. Esses casos foram descritos no Arizona, na Flórida e em Utah (nos EUA), na Nigéria, no Brasil, no Kuwait, na Arábia Saudita, no Irã e no Egito. A doença geralmente se manifesta por tumoração abdominal, acompanhada por dor abdominal, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos, evacuação mucossanguinolenta, febre e perda de peso. O envolvimento gastrointestinal pode comprometer estômago, intestino delgado, colón e reto. Em hospedeiros imunocompetentes, além das infecções subcutânea e gastrointestinal também tem sido relatada basidiobolomicose disseminada.

Diagnóstico

O exame histopatológico geralmente apresenta infiltrado eosinofílico granular denso ao redor dos elementos filamentosos, conhecidos como fenômeno de Splendore-Hoeppli. O infiltrado inflamatório é misto com eosinófilos, histiócitos, neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e células gigantes. As culturas para fungos podem ser negativas.

Testes sorológicos não são amplamente disponíveis e têm relevância clínica não definida. Alguns autores relataram alta sensibilidade e especificidade com teste de imunodifusão para detecção de anticorpos contra *Conidiobolus* e

Basidiobolus.

Tratamento

Não existe tratamento *standard* disponível para Entomophthoromicoses. As infecções por *Conidiobolus* spp. são mais resistentes a todos os antifúngicos testados que as causadas por *Basidiobolus* spp. Os antifúngicos utilizados para tratar entomofthoromicoses, com resultados variáveis, incluem: iodeto de potássio, miconazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, terbinafina e anfotericina B.

Não há dados disponíveis para os novos triazólicos, tais como voriconazol, posaconazol ou caspofungina.

Apesar das limitações apontadas em relação à escolha de tratamento, a maior experiência de centros médicos de referência é com o uso de itraconazol, na dose de 400 mg/dia, por períodos que variam de 3 a 19 meses.

Também são úteis tratamento cirúrgico, em combinação com a terapia antifúngica, para remoção dos nódulos, e cirurgia reconstrutiva.

■ Bibliografia

Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious*. 2006;25:215-29.

González CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2002;16:895-914.

Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2006;20:581-607.

Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13:236-301.

Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:1743-51.

■ Introdução

Entre a grande variedade de fungos patogênicos, os fungos demácios podem causar amplo espectro de micoses em humanos e outros animais. Também são conhecidos como fungos melanizados, fungos negros, fungos escuros, dematiácios ou feoides, em referência à sua coloração escura ou acastanhada devido à grande concentração de melanina na parede celular. A melanina é considerada um de seus principais fatores de virulência, conferindo coloração escura às colônias formadas por esses agentes. Fungos demácios são responsáveis por amplo espectro de micoses em indivíduos imunocompetentes ou não, podendo envolver vários sítios orgânicos, desde a pele e seus anexos até órgãos internos, incluindo os pulmões, os ossos e as articulações, o sistema nervoso central (SNC) etc. As principais doenças relacionadas aos fungos demácios são: feo-hifomicose, cromoblastomicose, eumicetoma, manifestações alérgicas (pulmonar e sinusal) e fungemia.

O termo feo-hifomicose (significa micose por hifas escuras ou pigmentadas) foi criado por Ajello em 1974 para designar doenças causadas por fungos demácios e que apresentam ampla variedade morfológica em vida parasitaria, isto é, pode-se visualizar estruturas fúngicas polimórficas no material clínico examinado.

■ Microbiologia

Todos os fungos demácios, incluindo os agentes de feo-hifomicoses, pertencem ao filo Ascomycota, e muitos deles são classificados na ordem Chaetothyriales.

São amplamente distribuídos na natureza e ocasionalmente podem causar diferentes tipos de infecções humanas, veterinárias e em vegetais superiores. Assim como em outras áreas da micologia médica, as ferramentas de biologia molecular vêm alterando significativamente a classificação dos fungos patogênicos. Nesse contexto, pode-se destacar a criação de novas espécies em gêneros já existentes, como *Paracoccidioides lutzii* e *Sporothrix brasiliensis*. Sem fugir a essa tendência, a taxonomia dos fungos demácios é dinâmica e vem sendo constantemente atualizada, sob impacto das ferramentas de biologia molecular. As frequentes mudanças na nomenclatura de gêneros e espécies podem trazer certa dificuldade aos clínicos e microbiologistas. Entretanto, de modo geral, não há evidências correlacionando as constantes reclassificações e a crescente criação de novas espécies com manifestações clínicas da doença e seu diagnóstico laboratorial, ou mesmo com o tratamento.

Assim como outros fungos demácios, os agentes de feo-hifomicose possuem diferentes quantidades de melanina na parede celular. A melanina é um composto onipresente na natureza, podendo ser encontrada em vários microrganismos e animais. No Reino Eumycota (Reino Fungi), vários patógenos também apresentam diferentes quantidades de melanina em sua composição (p. ex., *C. neoformans*, *S. apiospermum*, *S. prolificans*, *A. niger*, *P. brasiliensis* etc.). Entretanto, são considerados agentes de feo-hifomicose os fungos melanizados que apresentam ampla variação morfológica em diferentes materiais clínicos, formando colônias escuras em meios de cultivo. Alguns autores classificam *S. apiospermum* e *S. prolificans* entre os agentes de feo-hifomicose, devido ao fato de serem fungos melanizados; entretanto, as espécies patogênicas do gênero *Scedosporium* não se apresentam em material clínico com as estruturas típicas dos demais fungos demácios patogênicos.

Embora a maioria dos agentes de feo-hifomicose seja classificada entre os gêneros *Exophiala* spp., *Cladophialophora* spp., *Bipolaris* spp. e *Alternaria* spp., mais de 150 espécies, distribuídas em aproximadamente 70 gêneros, já foram relacionadas a diferentes formas clínicas da doença. Espera-se que o número de espécies seja crescente, à medida que os avanços da medicina aumentem o grau e a intensidade de imunodepressão dos pacientes, ou mesmo da exposição aos

agentes em suas fontes ambientais.

Apesar de tradicionalmente a identificação das espécies ter por base métodos micológicos rotineiros, o que inclui o estudo das características macro e microscópicas dos agentes, cada vez mais as técnicas de biologia molecular são importantes para a identificação mais precisa e acurada destes. Os principais agentes etiológicos associados às diferentes formas clínicas de feo-hifomicose são mostrados na Tabela 17.1.

■ Ecoepidemiologia

Fungos demácios são onipresentes na natureza e têm vida saprobiótica associada ao solo e a vegetais vivos ou mortos. Entretanto, algumas espécies são restritas a certos micronichos ecológicos ou mesmo a uma região geográfica específica. Desse modo, *F. pedrosoi*, em geral causador de cromoblastomicose, pode também causar feo-hifomicose disseminada. Essa espécie ocorre em zonas úmidas, localizadas em regiões tropicais e subtropicais do planeta. Outros exemplos podem ser encontrados, como o de espécies do gênero *Exophiala*. Algumas espécies sobrevivem em microambientes extremos, como *E. xenobiotica*, capaz de sobreviver em xileno, tolueno e cresóis. *Hortaea werneckii*, agente de tinea nigra, pode ser isolado em água salgada de ambientes tropicais ou subtropicais. *Rhinocladiella mackenziei* (*Ramichoridium mackenziei*), agente neurotrópico, está associado a casos de feo-hifomicose cerebral em indivíduos de países do Oriente Médio. Em relação ao estado do hospedeiro, a feo-hifomicose ocorre tanto em indivíduos aparentemente hígidos como em imunodeprimidos. De modo geral, as formas superficiais e cutâneas ocorrem em pacientes imunocompetentes, e as formas subcutâneas acometem tanto pacientes aparentemente hígidos como imunodeprimidos. Entre os pacientes de risco para feo-hifomicose subcutânea, destacam-se aqueles submetidos a transplante renal, neutropênicos e que fazem uso de corticosteroides. Pacientes sem evidência de imunodepressão, que apresentem lesões de feo-hifomicose subcutânea, em geral são do sexo masculino e desempenham profissões como lavrador, carpinteiro ou outras que os exponham

a matéria de origem vegetal. Já as formas disseminadas da doença ocorrem em pacientes com diversas deficiências de mecanismos de resistência, em especial pacientes com câncer, neutropênicos ou que fazem uso de fármacos imunossupressores. Estudo retrospectivo realizado em importante centro norte-americano para tratamento de pacientes com câncer demonstrou, durante período de 10 anos, a ocorrência de 39 pacientes com diagnóstico de feo-hifomicose provável ou provada. A incidência da doença em pacientes com câncer aumentou de 1 para 3,1 casos por 100.000 pacientes no período analisado. Uma das formas disseminadas mais frequentes de feo-hifomicose é a infecção do SNC. Ao contrário das outras formas disseminadas da doença, nesta, metade dos pacientes não apresenta imunodepressão aparente. Ampla revisão de 101 casos de feo-hifomicose cerebral, realizada por Revankar *et al.*, relatou a distribuição mundial da doença, com prevalência de *C. bantiana* (48%), agente sabidamente neurotrópico. *R. mackenziei* foi o segundo agente mais isolado em 13% dos casos, somente em pacientes do Oriente Médio. *Ochroconis gallopavum* foi o terceiro agente encontrado na casuística, sendo responsável por 5% dos casos. A AIDS não é considerada fator significativo de predisposição a feo-hifomicose, embora poucos casos sejam citados na literatura.

Tabela 17.1 Principais síndromes clínicas associadas à feo-hifomicose.

Forma clínica	Patógeno
Feo-hifomicoses superficiais	
Tinea nigra	<i>Hortaea werneckii</i> ; <i>Stenella araguata</i>
Piedra negra	<i>Piedraia hortae</i>
Ceratite	<i>Curvularia</i> spp.
	<i>Bipolaris</i> spp.
	<i>Exserohilum rostratum</i>

	<i>Lasiodiplodia</i> spp.
Feo-hifomicoses cutâneas	
Dermatomicoses	<i>Alternaria</i> spp. <i>Hendersonula toruloidea</i> <i>Taenionella stilbospora</i>
Onicomicose	<i>Scytalidium</i> spp. <i>Onychocola</i> spp. <i>Alternaria</i> spp.
Feo-hifomicoses de implantação (subcutâneas)	
Nodular, cística, em placa etc.	<i>Exophiala</i> spp. <i>Phialophora</i> spp. <i>Alternaria</i> spp. <i>Bipolaris</i> spp. <i>Cladophialophora bantiana</i>
Feo-hifomicoses sistêmicas	
Sinusite invasiva	<i>Curvularia</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Bipolaris</i> spp. <i>Exophiala</i> spp. <i>Cladophialophora bantiana</i> , <i>Ramichloridium mackenzii</i> <i>Ochroconis</i> spp., <i>Fonsecaea monophora</i>

Pulmonar	<i>Chaetomium</i> spp.
Cerebral	<i>Phialophora</i> spp.
Disseminada	<i>Fonsecaea</i> spp.
	<i>Curvularia</i> spp.
	<i>Alternaria</i> spp.

■ Patogênese

Os fungos demácios estão amplamente disseminados na natureza. Seus propágulos (conídios, micélio etc.) podem ser implantados ou inalados por humanos em várias oportunidades, entretanto, a incidência de feo-hifomicose e de outras doenças por eles causadas não é elevada, o que sugere forte e eficiente resistência natural às doenças por esses agentes. De modo geral, pouco se sabe a respeito dos mecanismos patogênicos de fungos demácios, principalmente em indivíduos imunocompetentes. Melanina, lipídios intracelulares e termotolerância são considerados fatores de virulência e, portanto, relacionam-se à virulência e à patogenicidade dos fungos melanizados. Nos fungos demácios, a melanina é componente da parede celular, e sua concentração pode variar conforme o gênero e a espécie do agente. A melanina é o principal fator de virulência e patogenicidade dos demácios, apresentando-se sob a forma de di-hidroxi-naftaleno-melanina, composto análogo ao pigmento melânico da epiderme humana. É considerada um dos principais elementos relacionados à sobrevivência dos fungos demácios, tanto na natureza como em organismos parasitados.

A melanina é composto extremamente resistente a ampla variedade de agentes físico-químicos, como metais tóxicos, compostos com radicais livres, hipoclorito, dessecação e radiação ionizante. No meio ambiente externo, a melanina protege os fungos melanizados contra fatores ambientais, como a

radiação ultravioleta, permitindo sua vida saprobiótica mesmo sob a ação direta da luz do sol. Espécies de *Chaetomium* foram cultivadas a partir de gramíneas contidas em glaciais de mais de 5.000 anos de idade.

Esse pigmento também protege os agentes do mecanismo oxidativo de células fagocitárias e inativa enzimas hidrolíticas, impedindo sua lise intracelular, tanto por macrófagos como por neutrófilos, o que poderia, em parte, explicar sua patogenicidade para indivíduos imunodeprimidos. Estudos experimentais demonstraram que a ruptura da melanina determina restrição de crescimento em hifas de *E. dermatitidis*, reduzindo sua virulência e aumentando a sobrevivência de modelos animais.

Estudos realizados com vários fungos melanizados também sugerem que a melanina seja um fator responsável pelo aumento da resistência a fármacos antifúngicos, como anfotericina B e derivados azólicos. Embora as doenças alérgicas causadas por fungos demácios não sejam classificadas entre as formas clínicas de feo-hifomicose, sabe-se que manifestações alérgicas pulmonares ou sinusais, relacionadas a demácios como *Alternaria* spp., *Curvularia* spp. e *Bipolaris* spp., são capazes de estimular a degranulação de eosinófilos, possivelmente por meio de protease aspártica.

■ Principais síndromes clínicas

As feo-hifomicoses compreendem doenças causadas por fungos melanizados e que se apresentam em vida parasitária com ampla variabilidade morfológica, incluindo hifas septadas, pseudo-hifas, hifas catenulares, leveduras, elementos císticos etc. Todas essas formas costumam ser observadas em associação de um ou mais elementos fúngicos. O termo feo-hifomicose é bastante útil para diferenciar micoses causadas por demácios da cromoblastomicose, atualmente classificada entre as micoses de implantação ou subcutâneas e caracterizada por células muriformes (escleróticas ou fumagoides) nos tecidos (Figura 17.1).

A classificação das formas clínicas das feo-hifomicoses segue o princípio utilizado para classificar as micoses em geral e está relacionada à topografia do sítio orgânico acometido. Assim, temos formas superficiais, cutâneas, de

implantação (subcutâneas) e sistêmicas ou disseminadas. As manifestações alérgicas por fungos demácios (sinusite, pneumonia etc.) não são formas clínicas de feo-hifomicose e não serão abordadas neste capítulo.

Feo-hifomicose superficial e cutânea

As formas superficial e cutânea de feo-hifomicose constituem as manifestações clínicas mais frequentes, observadas em todo o mundo e, comumente, em imunocompetentes. Em geral, estão associadas a microtraumas ou exposição ambiental, como ocorre na tinea nigra palmar ou plantar. Essa entidade dermatológica é causada por *Hortaea werneckii* e *Stenella araguata*, e tem importância principalmente cosmética, sendo assintomática e caracterizada por lesões maculares de margens bem definidas, acometendo geralmente a palma das mãos, e menos frequentemente a região plantar ou outras áreas. A tinea nigra deve ser diferenciada de outras lesões maculares hiperpigmentadas da pele como melanoses, melanomas, pintas e sífilis. Após o diagnóstico provado, o tratamento pode ser feito com antifúngicos tópicos (derivados azólicos) e/ou esfoliantes epidérmicos (ácido salicílico ou retinoico) aplicados topicamente. A piedra negra, outra forma de feo-hifomicose superficial, causada por ascos de *Piedraia hortae*, caracteriza-se por pequenos nódulos duros e escuros, que envolvem a bainha de pelos do couro cabeludo, barba, bigode ou pelos pubianos. A infecção é localizada e ocorre geralmente em adultos jovens da América Latina e Sudeste Asiático, podendo ser transmitida por uso comum de pentes ou escovas contaminados. Também é assintomática e de efeito cosmético, devendo ser diferenciada de outras tricopatias nodulares, como tricolorrexe nodosa e triconodose. Em geral, o tratamento é feito pelo corte dos pelos acometidos pelos nódulos do fungo ou pelo uso tópico de terbinafina. Após os dermatófitos, *Candida* spp., *Fusarium* e *Aspergillus*, os fungos pigmentados também são envolvidos na etiologia de dermatomicoses e principalmente de onicomicoses. Em geral, a onicomicose por demácios é pós-traumática, envolve um ou dois pododáctilos e é pouco responsiva ao tratamento com antifúngicos tópicos ou sistêmicos, como terbinafina e itraconazol. Há vários demácios envolvidos na

etiologia de onicomicoses, incluindo *Scytalidium* spp., *Onychocola* spp. e *Alternaria* spp.

Mais de 70 espécies de fungos podem causar ceratite micótica. Seus principais agentes são espécies de *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida* e fungos demácios. Entre as espécies de demácios mais isoladas de ceratite por fungos melanizados, destacam-se *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp., *E. rostratum* e *Lasiodiplodia* spp. A doença pode ser superficial e tornar-se invasora da córnea e de outras estruturas do globo ocular, como a câmara anterior do olho, sendo sua patogenicidade agravada pela produção de enzimas proteolíticas e micotoxinas. A doença tem início após trauma local, que pode ser causado por objetos variados, fragmentos de vegetais, cirurgias oculares, imunodepressão ou mesmo pelo uso de lentes de contato. A ceratite por demácios pode ser acompanhada de reações inflamatórias e necrose de diferentes graus e intensidades. Seu quadro clínico é bastante amplo e pode variar desde a sensação de corpo estranho ocular até a perda da visão e do globo ocular. O diagnóstico e o tratamento devem sempre ser acompanhados por um oftalmologista.

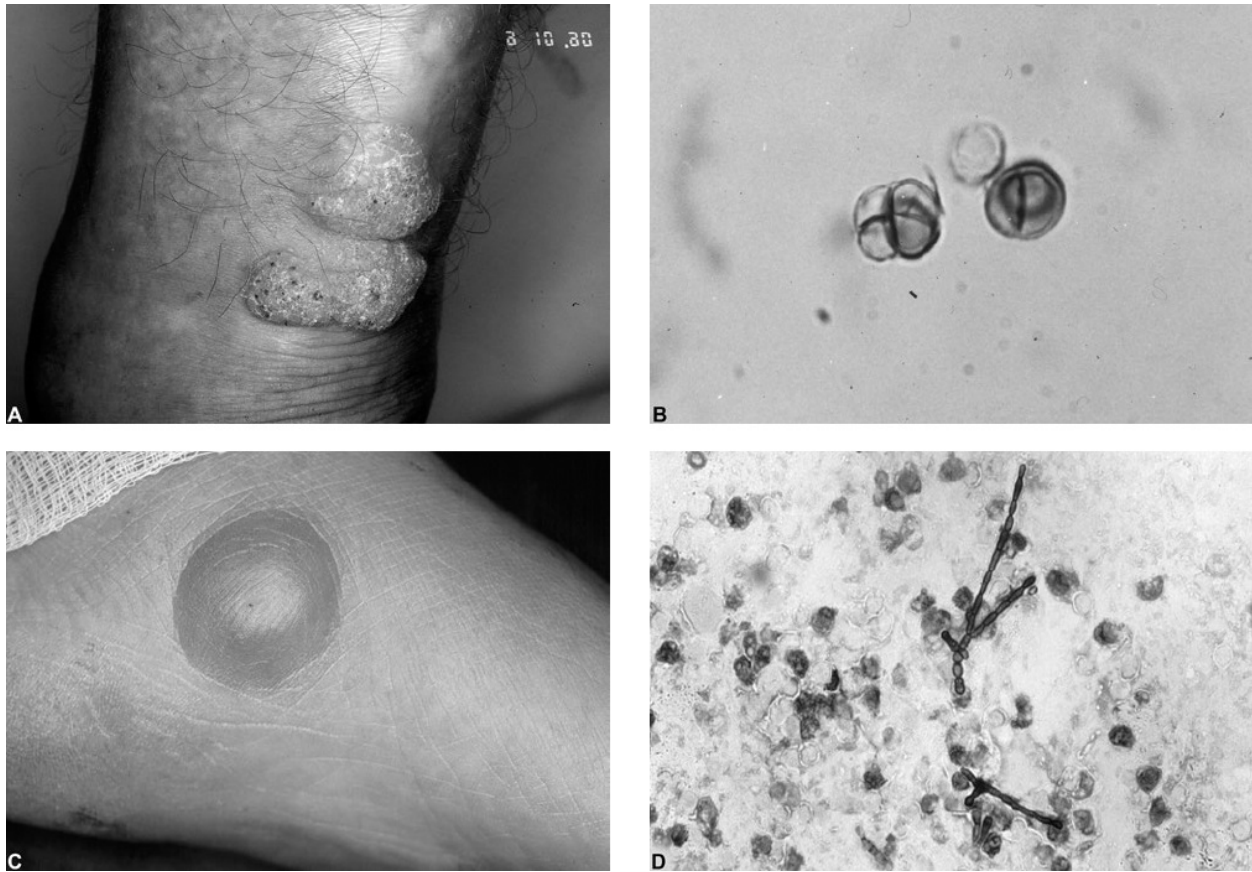


Figura 17.1 Aspectos clínicos e microbiológicos de doenças causadas por fungos melanizados: cromblastomicose e feo-hifomicose. **A.** Lesões nodulares de superfície descamativa da cromblastomicose. **B.** Células muriformes (escleróticas), patognomônicas da doença. **C.** Lesão cística no pé de paciente transplantado renal, resultante de feo-hifomicose de implantação (subcutânea). **D.** Observam-se hifas catenulares pigmentadas em secreção coletada do cisto. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Feo-hifomicose de implantação | Subcutânea

A feo-hifomicose subcutânea é uma das doenças causadas por fungos demácios mais frequentemente relatada pela literatura (Figura 17.2). É classificada entre as micoses de implantação, resultando do implante transcutâneo dos agentes, geralmente veiculados por trauma ocasionado por diversos fragmentos de vegetais (espinhos, lascas, farpas, folhas etc.). Ocorre igualmente em pacientes imunocompetentes ou imunodeprimidos, e entre esse grupo, o transplante de órgãos sólidos é o principal fator de risco associado. A intensidade do trauma pode ser variável, e muitas vezes este não é mencionado pelo paciente. Diversas

espécies dos gêneros *Exophiala*, *Alternaria*, *Phialophora* e *Bipolaris*, entre outros, são as mais relacionadas à etiologia das lesões de feo-hifomicose subcutânea. As lesões podem ser isoladas ou múltiplas. A lesão inicial tem aspecto eritematopapular ou nodular e se localiza em áreas de maior exposição ao trauma, é indolor e geralmente confinada à pele e ao tecido celular subcutâneo. Sua evolução é lenta, e com o tempo, pode evoluir para lesões de aspecto clínico polimórfico. A forma mais relatada por diversos autores é a lesão cística, que geralmente consiste em lesão solitária, medindo de 1 a 5 cm de diâmetro, com área de flutuação central. Ao corte, as lesões císticas de feo-hifomicose são bem delimitadas por cápsula espessa, fibrótica, contendo secreção serossanguinolenta, às vezes de cor achocolatada e com abundante quantidade de elementos fúngicos melanizados. Em alguns casos, fragmentos de vegetais, como espinhos ou acúleos, são encontrados no interior do cisto, indicando ser a origem da infecção. O rompimento de um cisto feomicótico pode originar lesões cutâneas satélites de aspecto verruciforme. Em outros casos, a lesão inicial evolui para lesão nodular, ulcerativa, em placa ou verruciforme, constituindo diagnóstico diferencial com vários processos infecciosos ou não (Tabela 17.2). Em alguns pacientes, os agentes de lesões subcutâneas podem se tornar invasores, disseminar-se para o tecido osteoarticular ou mesmo invadir outros órgãos, como o SNC. Os métodos de tratamento mais indicados nessa forma clínica da doença incluem, para lesões iniciais e cistos bem delimitados, a remoção cirúrgica, acompanhada de antifúngicos sistêmicos. O tratamento com antifúngicos sistêmicos é apresentado em conjunto com o tratamento das formas sistêmicas de feo-hifomicose.

Feo-hifomicose sistêmica ou disseminada

Além do envolvimento superficial, cutâneo, subcutâneo e osteoarticular, os fungos demácios podem acometer órgãos internos, principalmente os pulmões e o cérebro, sob a forma de abscesso cerebral. Diferentemente das micoses sistêmicas endêmicas, onde em geral há disseminação a partir de um foco pulmonar primário, na feo-hifomicose o envolvimento de órgãos internos pode

se dar a partir de um foco pulmonar ou de lesões subcutâneas preexistentes. Metade dos pacientes não apresenta evidências de imunodepressão ou doença de base, como em outras micoses invasivas. Entretanto, neoplasias hematológicas, quimioterapia com substâncias citotóxicas e transplante de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas são referidos como fatores predisponentes da doença.

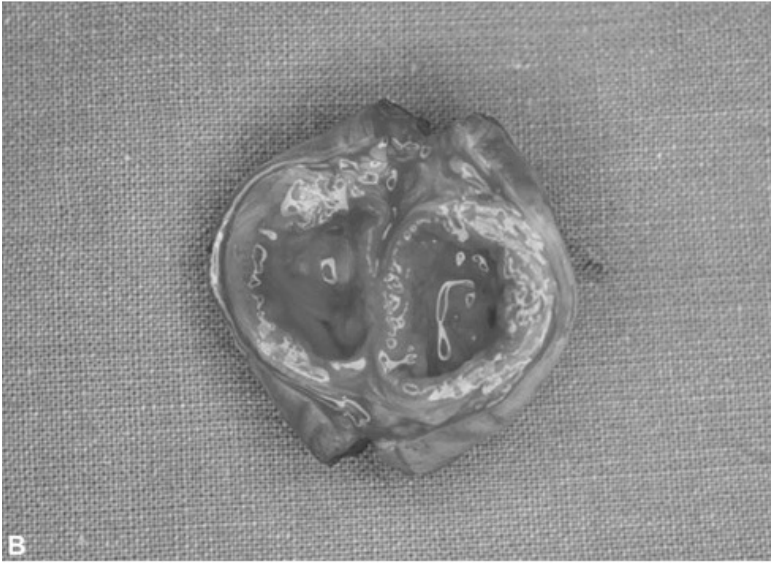


Figura 17.2 Feo-hifomicose de implantação em receptores de transplante renal. **A.** Múltiplas lesões císticas no pé. **B.** Cisto feomicótico, encapsulado, mostrando loja no interior. **C.** Lesões nodulares apresentadas por outro paciente. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Pacientes imunodeprimidos, em especial os transplantados de órgãos sólidos que utilizam inibidores de calcineurina e corticoterapia, apresentam risco de disseminação hematogênica com comprometimento de cérebro, pulmão e trato digestivo. Embora sejam raros os relatos de disseminação em imunocompetentes, essa pode ocorrer com alguns fungos, como *Cladophialophora bantiana*, *Rhinochrysiella mackenziei*, *Ochroconis (Verruconis) gallopava*, *Bipolaris spicifera*, *Exophiala dermatitidis* e *Chaetomium strumarium*. O sítio orgânico mais acometido é o SNC, em geral sob a forma de abscesso cerebral. Na revisão da maior casuística de feo-hifomicose cerebral, os autores identificaram *C. bantiana* como principal agente. Recentemente, *F. monophora* e *R. mackenziei* também passaram a ser apontados como fungos neurotrópicos e causadores desse tipo de infecção. O quadro clínico é compatível com o dos abscessos cerebrais, podendo ser acompanhado de cefaleia, sinais neurológicos focais e convulsões. As formas meningíticas ou meningoencefalíticas de feo-hifomicose já foram descritas, mas não são comuns, e a mortalidade observada nesses pacientes varia de 70 a 100%. Em geral, a infecção pulmonar por fungos melanizados ocorre em pacientes imunodeprimidos ou com alguma doença de base, ao contrário da feo-hifomicose cerebral. Clinicamente, a doença se manifesta como pneumonia, nódulos pulmonares ou, menos frequentemente, com lesões endobrônquicas, que podem causar episódios de hemoptise. Entre os tipos de sinusite por fungos demácios, há uma forma alérgica, decorrente de fenômenos de hipersensibilidade, e outra considerada invasora, na qual os elementos fúngicos invadem a mucosa dos seios da face e podem acometer o tecido ósseo adjacente (Figura 17.3).

Tabela 17.2 Diagnóstico diferencial da feo-hifomicoses de implantação.

		Cromoblastomicose
--	--	-------------------

Doenças infecciosas	Fungos	<p>Esporotricose fixa</p> <p>Formas granulomatosas de candidíase e tricofitose</p> <p>Paracoccidioidomicose, blastomicose, coccidioidomicose</p>
	Bactérias	<p>Tuberculose cutânea</p> <p>Hanseníase</p> <p>Sífilis terciária</p> <p>Nocardiose</p> <p>Ectima</p> <p>Micobacterioses (<i>M. marinum</i>, <i>M. fortuitum</i>)</p>
	Protozoários	<p>Leishmaniose tegumentar</p> <p>Rinosporidiose</p>
Doenças não infecciosas		<p>Carcinoma escamoso</p> <p>Psoríase</p> <p>Sarcoidose</p> <p>Lúpus eritematoso e outras</p>

Outras formas sistêmicas incluem acometimento hepático, endocárdico, peritoneal e disseminado. Relatos de episódios de fungemia devido a *E.*

jeanselmei em 23 pacientes com fatores predisponentes, internados em um hospital terciário no Brasil, apontaram a água utilizada para preparação de soluções venosas como provável veículo da infecção.

■ Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da feo-hifomicose depende da demonstração do agente em vida parasitária, e somente a cultura revela o agente etiológico. A doença é caracterizada pela observação de elementos fúngicos parasitários de morfologia variada em diferentes materiais clínicos. Esses elementos incluem, entre outros: células leveduriformes ou elementos vesiculares, pseudo-hifas, hifas septadas, hifas toruloides ou catenuladas. Essas formas podem ser observadas isoladamente ou em associação, por meio de exame micológico direto a fresco, corado ou diferentes técnicas histológicas. Em geral, a melanina da parede celular determina que os elementos apareçam naturalmente pigmentados ao microscópio óptico. Entretanto, alguns agentes podem ser hipopigmentados e se apresentar como fungos hialinos. Nesse caso, a coloração de Fontana-Masson é fundamental para revelar a melanina da parede celular. Não é possível identificar o gênero ou a espécie do agente por observação das características microscópicas dos elementos fúngicos em vida parasitária. Para a correta classificação, os agentes devem ser isolados em cultivo, empregando-se os meios micológicos clássicos. Recomenda-se que, após estudo de características macro e micromorfológicas, a identificação seja confirmada por métodos de biologia molecular (Figuras 17.4 e 17.5). Nos últimos anos, com o aumento dos casos de feo-hifomicoses em pacientes transplantados tratados com fármacos imunossupressores que interferem na via da calcineurina (tacrolimo e ciclosporina), tem-se isolado agentes que não são capazes de esporular em meios de cultura convencionais, o que inviabiliza a sua identificação por meio da metodologia clássica com base na observação das estruturas de conidiogênese no microcultivo. Assim, a identificação molecular desses agentes não esporuladores contribui para o conhecimento da epidemiologia dos agentes da feo-hifomicose nesta população.

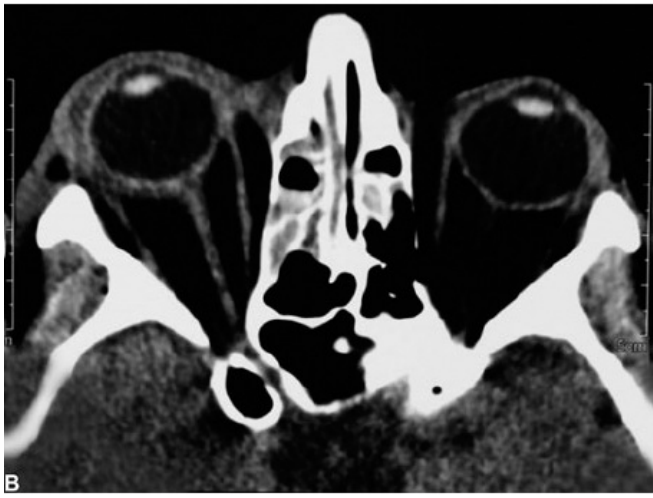
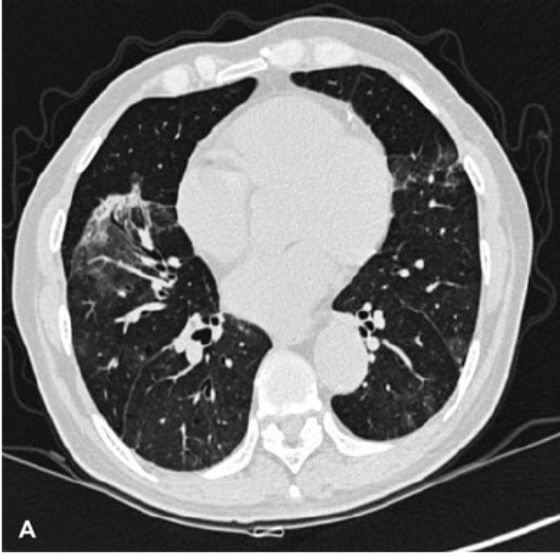


Figura 17.3 A. Imagens de feo-hifomicose sistêmica. Feo-hifomicose pulmonar por *Exophiala* spp. Observa-se infiltrado pulmonar em lobo médio do pulmão direito, com áreas de enchimento alveolar, vidro fosco adjacente e fibrose. **B.** Rinossinusite invasiva por *Alternaria* spp. em receptor de transplante de medula alogênico. Observa-se velamento dos seios maxilar e etmoidal, além de protrusão do globo ocular direito. **C.** Abscesso cerebral de aproximadamente 4 cm no maior diâmetro, localizado em lobo frontal esquerdo, adjacente ao corno anterior do ventrículo lateral de paciente com feo-hifomicose cerebral.

■ Tratamento

Ao indicar o tratamento de formas subcutâneas e sistêmicas de feo-hifomicose, o médico deve sempre considerar os antifúngicos sistêmicos e o tratamento cirúrgico. Em geral, lesões iniciais e bem delimitadas, assim como cistos e outras lesões, devem sempre ser ressecadas cirurgicamente. Do mesmo modo, lesões osteoarticulares e sinusite invasiva devem ser desbridadas ou curetadas para a remoção de tecidos infectados. Abscessos cerebrais e pulmonares devem ser amplamente drenados ou ressecados. O tratamento antifúngico sistêmico deve ser sempre associado à remoção cirúrgica.

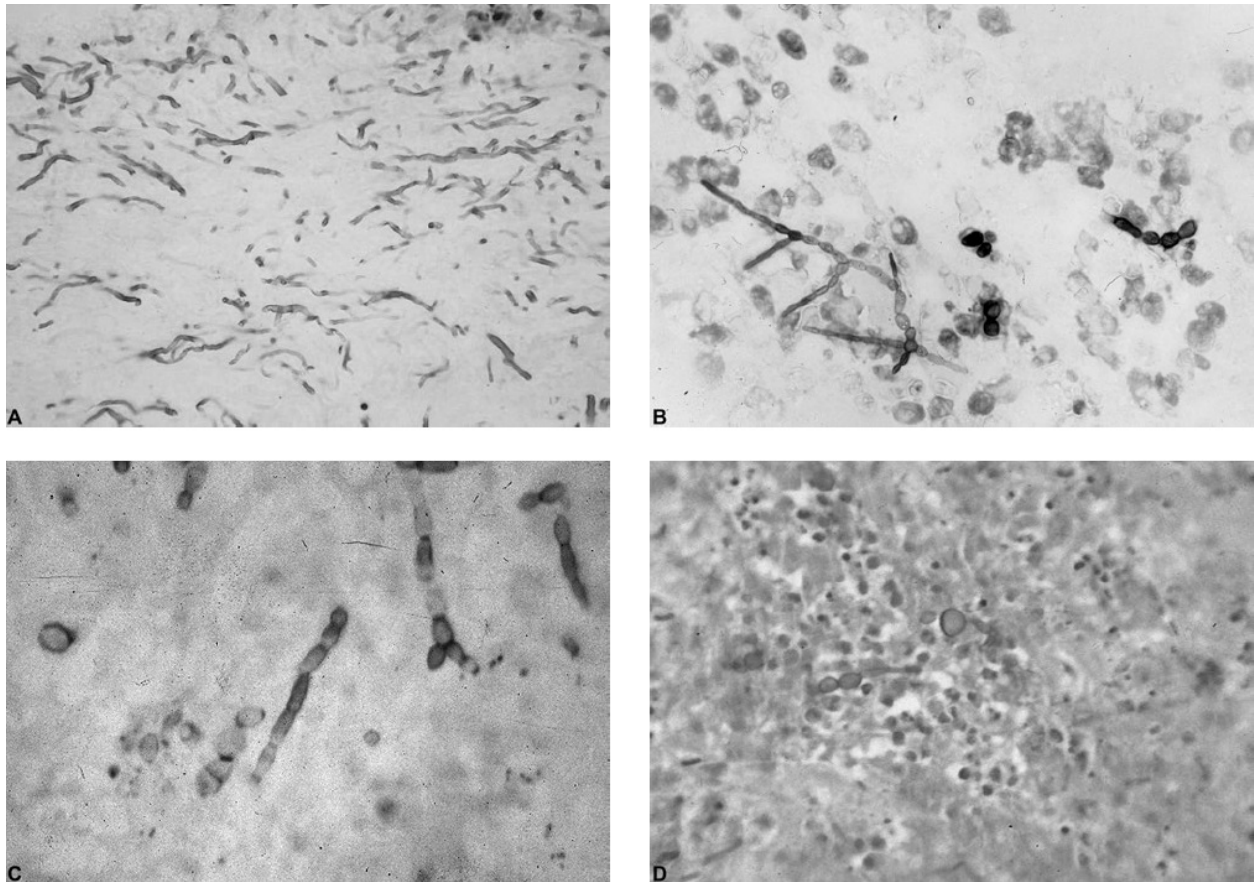


Figura 17.4 Agentes de feo-hifomicoses podem ser observados em material clínico com morfologia variada. Os elementos fúngicos podem se apresentar com formato único ou como várias formas associadas. **A.** Biopsia de seio etmoidal de paciente com rinossinusite invasiva por *Alternaria* spp. A coloração por Fontana-Masson realça o pigmento melânico das hifas septadas encontradas no material. **B.** Associação de elementos catenulares e leveduriformes em esfregaço de secreção de cisto feomicótico de paciente transplantado renal. **C.** Leveduras, hifas septadas e catenulares de fungo demácio causador de abscesso cerebral em paciente imunocompetente. Material observado em biopsia de congelação. **D.** Corte histológico do tecido cerebral do mesmo paciente, corado por ácido periódico de Schiff (PAS). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Em geral, fungos demácios apresentam maior sensibilidade *in vitro* aos derivados triazólicos de segunda geração que a anfotericina B. Ainda não há estudos comparativos publicados de eficácia do tratamento em feo-hifomicose. Desse modo, a escolha do melhor tratamento tem por base a experiência acumulada em casuística publicada e estudos retrospectivos seriados. A experiência de tratamento em cromoblastomicose também é considerada ao se

indicar o tratamento atual das formas subcutâneas e sistêmicas de feohifomicose. Itraconazol, na dose de 200 a 400 mg/dia, é o tratamento mais utilizado, podendo ser associado a terbinafina, 250 mg 2 vezes/dia, ou ainda a 5-fluorocitosina, na dose de 100 mg/kg/dia. Para infecções refratárias, o posaconazol, na dose de 800 mg/dia, pode ser eficaz.

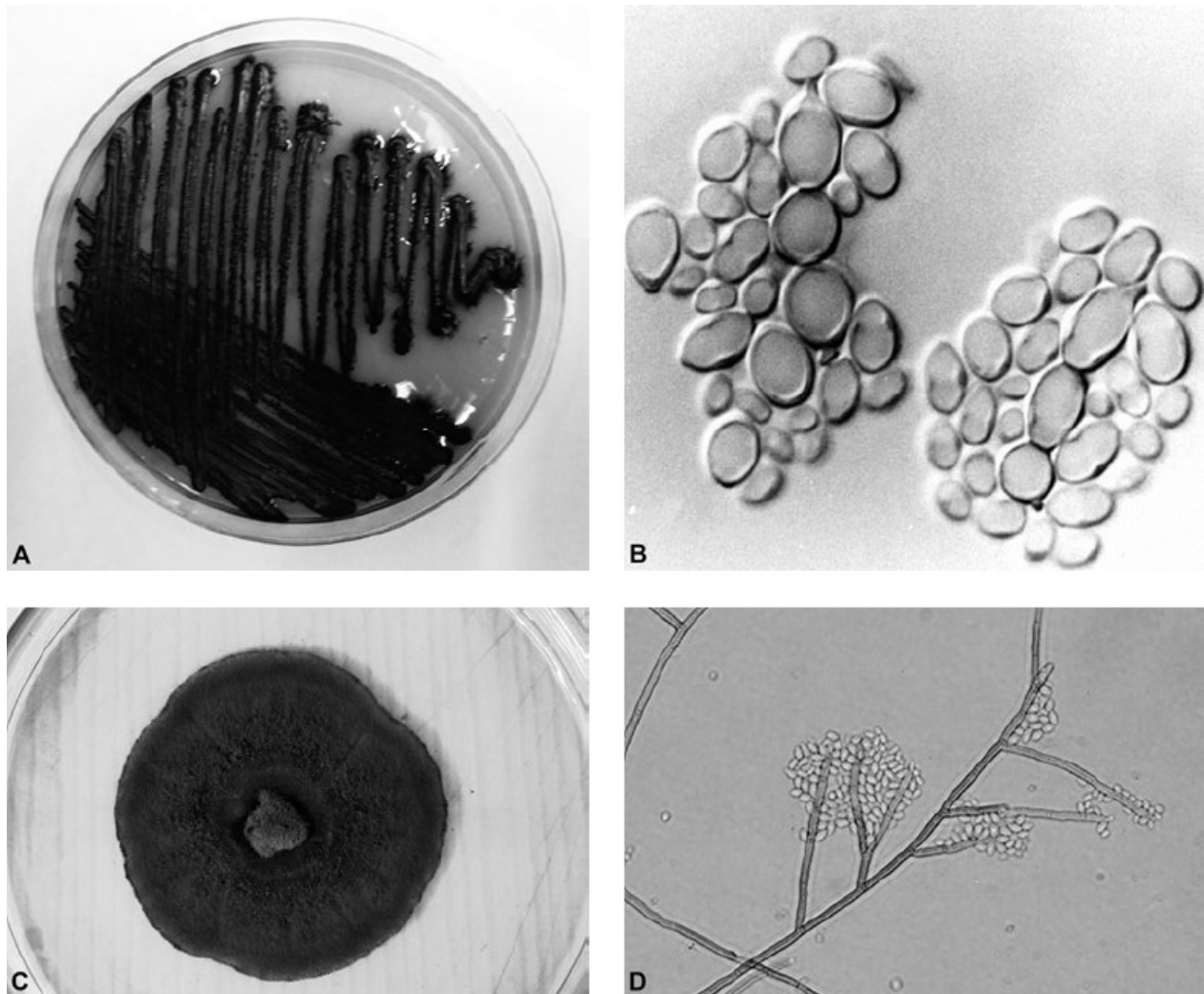


Figura 17.5 A e B. Aspectos micológicos de *Exophiala* spp. Alguns demácios são dimórficos, apresentando-se logo após o isolamento como colônias de leveduras negras. **C e D.** Com o tempo e à temperatura ambiente, colônias de *Exophiala* spp. se tornam filamentosas, escuras e de aspecto aveludado. Sua fase micelial apresenta conidiogênese a partir de anelídeos do micélio reprodutivo. A diferenciação de espécies é feita por meio de métodos de biologia molecular. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A anfotericina B desoxicolato ou lipídica pode ser empregada em formas

sistêmicas ou disseminadas de feo-hifomicose, mas não há evidências de que sua eficácia seja superior à dos derivados triazólicos. A dose sugerida para anfotericina B desoxicolato é de 1 mg/kg/dia, até um total de 2 g acumulados. As infecções do SNC devem preferencialmente ser tratadas com formulações lipídicas de anfotericina B, como a anfotericina lipossomal, devido à sua melhor penetração no tecido cerebral, além da melhor tolerabilidade que a anfotericina em desoxicolato. As doses recomendadas variam de 3 a 5 mg/kg/dia.

Os novos triazólicos (voriconazol, posaconazol e isavuconazol) têm espectro de ação expandido e atuam *in vitro* e *in vivo* contra fungos melanizados. Em relação ao voriconazol, não há experiência acumulada suficiente de sua utilização em feo-hifomicose. Esse composto tem indicação potencial em feo-hifomicose cerebral, devido aos bons níveis obtidos no SNC. O posaconazol é indicado para formas refratárias de cromoblastomicose e tem uso potencial em pacientes com feo-hifomicose e eumicetoma por fungos melanizados. Atualmente, o posaconazol é comercializado no Brasil apenas em solução oral, 40 mg/ml. Espera-se que futuramente as apresentações em cápsulas de liberação estendida e a solução de uso intravenoso também estejam disponíveis. O isavuconazol, mais recente derivado triazólico, é hidrossolúvel e comercializado apenas no hemisfério norte. Em breve, esse composto também estará disponível no Brasil. O isavuconazol, assim como o voriconazol e o posaconazol, tem amplo espectro, atuando *in vivo* contra fungos demácios. Entretanto, apresenta perfil de segurança melhor que o voriconazol.

■ Bibliografia

- Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang CJ. A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia*. 1974 May-Jun; 66(3): 490-8.
- Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1033-41.
- Casadevall A, Rosas AL, Nosanchuk JD. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:354-8.
- Garcia-Diaz JB, Baumgarten K. Phaeohyphomycotic infections in solid organ

- transplant patients. *Semin Respir Infect.* 2002;17(4):303-9.
- Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003;21:257-68.
- Hamilton AJ, Gomez BL. Melanins in fungal pathogens. *J Med Microbiol.* 2002;51:189-91.
- Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors. *Cornea.* 2009;28:638-43.
- Kantarcioglu AS, de Hoog GS. Infections of the central nervous system by melanized fungi: a review of cases presented between 1999 and 2004. *Mycoses.* 2003 Feb;47:4-13.
- Langfelder K, Streibel M, Jahn B, Haase G, Brakhage AA. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal Genet Biol.* 2003; 38:143-58.
- McGinnis MR. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis and mycology. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(1):1-16.
- Ogawa MM, Galante NZ, Godoy P, Fischman-Gompertz O, Martelli F, Colombo AL et al. Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(6):977-85.
- Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2009;47:3-15.
- Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobon A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2011;49:225-36.
- Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:609-20.
- Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:884-928.
- Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:206-16.
- Rippon JW. Chromoblastomycosis and related dermal infections caused by dematiaceous fungi. In: Rippon JW. *Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;

1982:249-76.

Santos DW, Padovan AC, Melo AS, Gonçalves SS, Azevedo VR, Ogawa MM, Freitas TV, Colombo AL. Molecular identification of melanised non-sporulating moulds: a useful tool for studying the epidemiology of phaeohyphomycosis. *Mycopathologia*. 2013;175(5-6):445-54.

Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):369-74.

Taj-Aldeen SJ, Almaslamani M, Alkhalif A et al. Cerebral phaeohyphomycosis due to *Rhinocladiella mackenziei* (formerly *Ramichloridium mackenziei*): a taxonomic update and review of the literature. *Med Mycol*. 2010; 48:546-56.

18

Candidemia e Candidíase Invasiva

Thaís Guimarães ■ Arnaldo Lopes Colombo

■ Introdução

Candidíase hematogênica engloba amplo espectro de situações clínicas, incluindo desde o encontro isolado de levedura em hemocultura de paciente com sepse, até casos em que o fungo encontrado na corrente sanguínea dissemina-se para um ou mais órgãos do hospedeiro infectado. Considerando-se que a maior parte dos dados publicados sobre infecções hematogênicas por *Candida* se referem à candidemia, este será o termo utilizado neste capítulo.

Essa complicação infecciosa é reconhecidamente uma das principais causas de sepse tardia em pacientes admitidos em ambiente hospitalar por longos períodos, apresentando mortalidade geral da ordem de 40 a 50%. Pacientes com candidemia podem apresentar complicações não apenas ao longo da internação, em que se documentou inicialmente essa micose, mas também após a alta. Há pacientes que apresentam quadros tardios de endoftalmite, meningite, endocardite ou osteomielite por *Candida*, documentados após semanas ou meses de internação com exposição a múltiplos fatores de risco para fungemia. Porém, devido à não confirmação do diagnóstico microbiológico, não se pode quantificar o número exato de casos.

Nesse contexto, é fundamental que os clínicos que trabalham com pacientes críticos e/ou imunodeprimidos conheçam as condições de risco e síndromes

clínicas associadas à candidíase invasiva, para que possam diagnosticá-la precocemente e iniciar o tratamento correto.

■ Epidemiologia

Infecções de corrente sanguínea constituem hoje um grande desafio em hospitais terciários do mundo todo, seja por sua alta prevalência, seja pela mortalidade a elas associada. A incidência de candidemia em hospitais públicos terciários no Brasil sofre grande variação em função das características dos centros médicos e sua clientela, mas situa-se entre 1,2 e 6 casos por 1.000 admissões hospitalares, taxa considerada muito alta frente a índices registrados nos hospitais de países da Europa e dos EUA.

Apesar do grande número de espécies de *Candida* já descritos, as principais espécies de interesse clínico são *Candida albicans*, complexo *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, complexo *Candida guilliermondii* e *Candida lusitaniae*. Entretanto, tem-se descrito vários casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas a espécies emergentes de *Candida*, envolvendo isolamentos de *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, complexo *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua*, entre outras. Recentemente, ferramentas moleculares têm sido utilizadas na revisão da taxonomia desse gênero, tendo fundamental importância na caracterização de algumas espécies emergentes como agentes de infecções no hospedeiro humano, assim como *C. dubliniensis*, *Candida pseudorugosa*, *Candida metapsilosis* e *Candida orthopsilosis* – estas duas últimas associadas ao “complexo *parapsilosis*”, antigamente caracterizado como *C. parapsilosis* genótipos I, II e III.

Existe grande variação geográfica no padrão etiológico de candidemia documentada em diferentes centros médicos. No Brasil, estudos realizados em hospitais terciários do sistema público descrevem a prevalência de *C. tropicalis* e espécies do complexo *C. parapsilosis*. Vale mencionar que essa epidemiologia pode variar entre diferentes instituições, sendo que estudo recente observou maior ocorrência de *C. glabrata* em hospitais privados de São Paulo, Rio de

Janeiro, Salvador, Belo Horizonte e Curitiba, onde o uso de fluconazol teve início já nos anos 1990. Confirmando esses dados, outras séries publicadas após 2008 encontraram taxas de candidemia por *C. glabrata* e/ou *C. krusei* acima de 10% em nosso meio, dados que reforçam a importância da realização de programas de vigilância microbiológica das infecções na corrente sanguínea para otimização das definições de estratégias de controle e tratamento dessas complicações infecciosas.

■ Patogênese

Acredita-se que a maioria dos casos de candidemia seja adquirida por via endógena, pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local onde há rica colonização por *Candida* spp. em até 70% da população normal. A maior parte das candidemias é precedida por colonização pela mesma espécie de levedura, considerada fator de risco independente para o seu desenvolvimento. Métodos de genotipagem mostram a similaridade entre cepas colonizantes e infectantes, comprovando a provável origem endógena da maioria das infecções por tais patógenos. Qualquer variável que provoque desequilíbrio na microbiota ou lesão na mucosa gastrointestinal pode ser agente facilitador de translocação de *Candida* spp. até os capilares mesentéricos. Sendo assim, fatores que aumentem a colonização intestinal por *Candida* (uso de antibióticos, corticosteroides, íleo, oclusão intestinal) ou determinem atrofia ou lesão de mucosa intestinal (jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão, procedimento cirúrgico, mucosite secundária a quimioterapia ou radioterapia) podem potencializar o fenômeno de translocação no tubo gastrointestinal.

Infecções hematogênicas por *Candida* spp. também podem ser adquiridas por via exógena, seja pela contaminação de procedimentos médicos invasivos, implante de próteses ou infusão de soluções contaminadas, seja pela colonização de cateteres vasculares em posição central.

Estudos de caso-controle conduzidos durante os anos 1980 e 1990 identificaram inúmeros fatores de risco associados à ocorrência de candidemia em pacientes hospitalizados, incluindo: uso prévio de antibióticos, colonização

por *Candida* spp. em diferentes sítios, hemodiálise, cirurgias de grande porte, uso de cateter venoso em posição central, quimioterapia, neutropenia, uso de esteroides e nutrição parenteral.

■ Quadro clínico

Candidíase hematogênica é complicação infecciosa que deve ser sempre investigada em pacientes com sepse após longo período de internação e exposição aos fatores de risco de candidemia, particularmente exposição a antibioticoterapia de amplo espectro, procedimentos médicos invasivos, tratamento com imunodepressores e nutrição parenteral. Dados brasileiros sugerem que 40 a 50% desses pacientes encontram-se em ambiente de terapia intensiva no momento do diagnóstico, sendo que número substancial de casos tem como antecedente grande cirurgias, particularmente com manipulação do trato gastrointestinal.

O estudo da história natural de pacientes com candidemia mostra que parte dos episódios de fungemia tem caráter transitório e autolimitado, particularmente em hospedeiros não neutropênicos. Entretanto, não há dados clínicos ou laboratoriais que permitam ao clínico identificar com segurança, no momento em que há o diagnóstico de fungemia, quais episódios serão apenas transitórios e quais acarretarão quadros de candidíase hematogênica disseminada com invasão tecidual em vísceras e sepse grave. Outro aspecto relevante a ser considerado é que, em alguns pacientes, as complicações infecciosas documentadas em vísceras aparecem semanas ou meses após o episódio de candidemia, como acontece em alguns casos de retinite, meningite ou osteomielite por *Candida* spp.

O padrão clínico mais frequente de apresentação de candidemia em adultos consiste apenas em febre não responsiva aos antibióticos em pacientes de risco. A febre pode ter início insidioso, sem envolvimento importante do estado geral, ou apresentar-se subitamente, acompanhada de calafrios, mialgia, taquicardia e hipotensão. Eventualmente, alguns pacientes evoluem com hipotermia e outras evidências de sepse.

Pacientes com candidíase hematogênica podem apresentar três padrões de manifestações da infecção: candidemia, candidíase disseminada aguda e candidíase disseminada crônica.

Candidemia

Trata-se do isolamento de *Candida* spp. na corrente sanguínea de paciente sem evidência clínica e laboratorial de focos infecciosos em vísceras. Na prática clínica, são poucos os casos em que há documentação do envolvimento de diferentes órgãos durante a ocorrência de candidemia.

Candidíase invasiva

Candidíase disseminada aguda

Refere-se à documentação de fungemia concomitantemente a infecção em outras vísceras. Quando ocorre, a disseminação aguda da candidemia para órgãos afeta a pele e o globo ocular. Entretanto, pode ocorrer disseminação da infecção para múltiplos órgãos, incluindo casos de pielonefrite, endocardite, envolvimento osteoarticular e envolvimento do sistema nervoso central (SNC), entre outros. O aparecimento de lesões cutâneas pode ser a primeira manifestação clínica de doença invasiva, sendo, portanto, marcador de disseminação da doença. As lesões de pele podem acometer cerca de 10% dos casos, apresentando-se caracteristicamente como pápulas ou pequenos nódulos com base eritematosa ou purpúrica. Candidíase sistêmica com lesões de pele é particularmente frequente em pacientes neutropênicos com candidemia por *C. tropicalis*. Estudos recentes, com avaliação sistemática de fundoscopia realizada por oftalmologista, sugerem que ocorra comprometimento ocular em até 16% dos pacientes com candidemia, sendo 2 a 9% dos casos de coriorretinite e 1% dos casos de endoftalmite. Os sintomas incluem borramento visual, escotomas e dor bulbar. As anormalidades oftalmológicas são caracterizadas por lesões algodinosas na retina e no vítreo, múltiplas hemorragias retinianas, manchas de Roth e uveíte. Todas as estruturas oculares podem ser afetadas, porém, quando ocorre endoftalmite, o tratamento é

difícil e a incidência de sequelas é alta. O reconhecimento do envolvimento ocular em pacientes com candidemia é fundamental, visto que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controle do processo. O diagnóstico deve ser feito precocemente, antes do envolvimento de vítreo. Em adultos, a meningite por *Candida* geralmente decorre de contaminação de procedimento neurocirúrgico, sendo poucas vezes documentada como complicação de candidemia. Entretanto, segundo dados obtidos em séries de necropsia (podem não representar população geral), pacientes com sepse por *Candida* que evoluem a óbito apresentam lesões fúngicas no SNC em até 20% dos casos. Endocardite por *Candida* ocorre geralmente como complicação de pós-operatório de troca valvar, em usuários de drogas ilícitas intravenosas, particularmente heroína. Endocardite raramente é registrada como complicação isolada de candidemia em paciente não submetido a cirurgia cardíaca. O envolvimento osteoarticular como consequência de candidemia é bastante raro, mas pode surgir como complicação tardia (mais de um ano depois do suposto episódio de fungemia). O envolvimento ósseo é reconhecido por dor local, febre e alterações radiológicas compatíveis com osteomielite.

Candidíase disseminada crônica

Trata-se de complicação documentada em pacientes com neutropenia, em que os pacientes desenvolvem lesões supurativas predominantemente localizadas no baço e no fígado (mas podem ocorrer em outros órgãos, particularmente os rins), reveladas após a recuperação dos neutrófilos e da capacidade de resposta inflamatória do hospedeiro. Febre alta é o sintoma mais importante e acontece em quase todos os pacientes, associada a anorexia, perda de peso, dor no hipocôndrio direito, náuseas e vômitos. Hepatoesplenomegalia é identificada na metade dos casos. A importante elevação nos níveis séricos de fosfatase alcalina, a qual pode se elevar até 10 vezes do valor basal, é o achado laboratorial mais importante para a suspeita diagnóstica de candidíase disseminada crônica em pacientes com febre alta persistente após recuperação de neutrófilos. O

diagnóstico pode ser confirmado pela realização de ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) de abdome, comprovando aumento de volume dos órgãos acometidos e múltiplos abscessos no fígado, baço e/ou rins. Em geral, as hemoculturas são negativas e, caso seja realizada biopsia dirigida, pode-se encontrar elementos celulares necróticos e ausência de elementos fúngicos. Nesse contexto, raramente se obtém confirmação microbiológica do processo. Na maioria das vezes, o paciente é tratado tendo em vista os achados epidemiológicos e clínicos, somados às evidências laboratoriais de candidíase crônica disseminada, representada por abscessos em exames de imagem abdominal e altos níveis de fosfatase alcalina.

■ Diagnóstico

A investigação diagnóstica de candidíase hematogênica em pacientes de risco requer exame clínico cuidadoso para a identificação de lesões de pele e alterações de fundo de olho compatíveis com candidemia, além da coleta de hemoculturas, procedimento obrigatório em qualquer paciente com suspeita clínica de infecção sistêmica por *Candida*. É fundamental que as hemoculturas sejam processadas por sistemas automatizados que apresentem melhor sensibilidade e isolamento mais rápido do agente.

A mortalidade tem relação direta com o tempo que se leva para iniciar o tratamento de candidemia. Assim, todo o esforço deve ser feito para reconhecimento precoce de pacientes com candidíase hematogênica.

Para o diagnóstico de candidemia, além das hemoculturas processadas por sistemas automatizados, foram desenvolvidos métodos não dependentes de cultivo para a detecção de antígenos específicos circulantes. No caso específico do diagnóstico de candidemia, entre os sistemas não dependentes de cultura disponíveis comercialmente, merece destaque o *kit* comercial para dosagem de beta-1,3-glucana, componente da parede celular de fungos patogênicos. Trata-se de antígeno encontrado na parede celular de diferentes gêneros de fungos, incluindo *Candida* spp., *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.,

sendo, portanto, exame que informa se há elementos fúngicos em determinado fluido biológico. Não é exame específico para o diagnóstico de infecções por *Candida*, mas biomarcador que sinaliza se há fungos em material biológico suspeito. Na prática clínica, esse exame deve ser solicitado em ao menos duas amostras de sangue coletadas de pacientes com suspeita diagnóstica de micose invasiva. Apresenta sensibilidade de 80 a 90%, especificidade de 84 a 90%, observando-se resultados falso-positivos em cerca de 10 a 20% dos casos, majoritariamente relacionados a pacientes que evoluem com bacteriemia (predominantemente Gram-positivos), em uso de hemodiálise com membranas de celulose, pacientes em pós-operatório com manipulação de vísceras com gases e compressas, bem como alguns casos de indivíduos expostos a imunoglobulinas e antimicrobianos como amoxicilina-clavulanato.

Têm-se desenvolvido métodos moleculares com base em técnicas da reação em cadeia da polimerase (PCR), mas estes, apesar da alta sensibilidade (96,9%) e dos bons níveis de especificidade, ainda se encontram em fase de investigação e padronização.

Diante dessas dificuldades diagnósticas, acredita-se que cerca de 30 a 50% dos pacientes com candidemia ou candidíase invasiva não sejam identificados na rotina, o que acaba levando os clínicos à prática de terapêutica empírica em pacientes de risco que apresentam quadros infecciosos sem definição etiológica e não respondem a medidas terapêuticas convencionais.

Tendo em vista a baixa frequência de lesões viscerais na grande maioria dos pacientes adultos com candidemia, a investigação de endocardite fúngica (ecocardiograma) e de lesões em outras vísceras (exames de imagem abdominal) deve ser reservada para pacientes que persistem com isolamento de *Candida* em hemocultura, apesar do tratamento antifúngico adequado, ou que apresentem deterioração clínica e sinais/sintomas sugestivos de infecção em cavidade abdominal e/ou endocardite. Já o exame fundoscópico deve ser realizado em todos os pacientes com candidemia e sintomas visuais. Nos pacientes com candidemia e sem sintomas visuais, recomenda-se a realização de fundoscopia uma semana após o início do tratamento, para aumentar a sensibilidade de

detecção de lesões oculares.

A biopsia com pesquisa de elementos fúngicos em exame anatomopatológico e cultura é estratégia diagnóstica fundamental para comprovar o envolvimento de pele, pulmões, ossos ou outras vísceras por este agente, em pacientes que evoluem com fungemia. O diagnóstico de endoftalmite é feito majoritariamente por critérios clínicos e de alteração em exame de fundo de olho, realizado por oftalmologista.

■ Tratamento

A definição da melhor estratégia terapêutica a ser instituída em pacientes com candidíase hematogênica deve considerar os seguintes aspectos:

- Complicações infecciosas em vísceras: endoftalmite, osteomielite, meningite, endocardite, candidíase disseminada crônica, são exemplos de condições clínicas em que o tratamento antifúngico deve ser mantido por período prolongado. Nesse cenário, dá-se preferência a consolidar o tratamento utilizando-se derivado triazólico de uso oral
- Gravidade da apresentação clínica do caso: pacientes com sepse e insuficiência de órgãos são tratados inicialmente com antimicóticos de amplo espectro, fungicidas e de atuação rápida, sendo o uso de fluconazol guardado para um segundo momento, em que haja resposta clínica inicial e identificação da espécie de *Candida*
- Determinação da espécie de *Candida*: espécies não *albicans* podem apresentar menor suscetibilidade ao fluconazol, requerendo ajuste de dose ou mesmo mudança de medicamento
- Risco de toxicidade renal mediante uso de anfotericina B convencional: ponderar o risco e as implicações sobre mortalidade da ocorrência de insuficiência renal aguda em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI), pacientes idosos ou indivíduos recebendo outras substâncias nefrotóxicas
- Exposição prévia a antifúngicos em esquemas de profilaxia e/ou tratamento

empírico requer consideração sobre mudança de classe terapêutica

- Cateter intravascular em posição central: a remoção desse dispositivo pode ser necessária para controle do foco infeccioso
- Necessidade de remoção cirúrgica de foco infeccioso: casos de osteomielite e endocardite são exemplos de situações clínicas em que a limpeza cirúrgica (ou troca de válvula) deve ser considerada na abordagem terapêutica do paciente.

Atualmente, temos disponíveis para o tratamento de episódios de candidíase invasiva os seguintes fármacos: anfotericina B e suas formulações, fluconazol, voriconazol e equinocandinas.

Dentre esses medicamentos, o fluconazol constitui opção interessante, devido ao baixo custo, à segurança e à disponibilidade para uso parenteral e oral. Entretanto, nos últimos cinco anos, mudanças importantes ocorreram na epidemiologia de candidemia, sendo que vários centros médicos vêm relatando aumento nas taxas de fungemia por espécies resistentes a fluconazol, em particular *C. glabrata* e *C. krusei*, em muitos deles superior a 10% dos casos. Por outro lado, é sabido que as taxas de candidemia persistente em pacientes tratados com fluconazol são muito superiores àquelas de pacientes tratados desde o início com medicamentos fungicidas, sejam equinocandinas ou formulações de anfotericina B. Ainda em relação a este fármaco, recente estudo clínico comparativo entre equinocandina e fluconazol no tratamento de candidemia observou taxas de sucesso significativamente superiores em pacientes tratados com equinocandina, mesmo em infecções por espécies sensíveis ao fluconazol (*C. albicans*).

Nesse contexto, as equinocandinas têm ocupado espaço importante no cenário terapêutico de pacientes com candidíase hematogênica. Tendo em vista seu amplo espectro de ação, atividade rapidamente fungicida contra as principais espécies de *Candida*, perfil de segurança e excelentes resultados obtidos em estudos clínicos, esses fármacos têm sido apontados em diretrizes de sociedades de infectologia de diferentes países como a melhor classe terapêutica a ser utilizada no tratamento inicial de pacientes com candidíase hematogênica. Vale

ressaltar que valores de concentração inibitória mínima (CIM) mais elevados têm sido observados com equinocandinas, quando testadas contra *C. parapsilosis*, mas os resultados do tratamento são satisfatórios nos ensaios clínicos, sem diferença estatística em relação à taxa de sucesso, quando comparadas a infecções por outras espécies de *Candida*. Entretanto, persistindo as hemoculturas positivas em casos de candidemia por *C. parapsilosis* tratados com equinocandinas, o clínico deverá substituir o fármaco utilizado por antifúngico de outra classe terapêutica.

Diante desses dados, a melhor utilização de fluconazol passou a ser considerada tratamento sequencial de pacientes que apresentam boa resposta ao tratamento inicial com equinocandina, mediante a identificação do agente etiológico envolvido, para concluir o período mínimo de 14 dias de tratamento. Outra possibilidade para uso de fluconazol é no tratamento de pacientes clinicamente estáveis, considerados de menor gravidade, que não foram expostos a esquemas de profilaxia com triazólicos, e que se encontram internados em serviços médicos de baixa incidência de infecções por *C. glabrata* e *C. krusei*. Centros médicos com taxas de incidência superiores a 10% de espécies resistentes a fluconazol não devem utilizar fluconazol em qualquer paciente antes que tenham disponibilidade da identificação do agente.

O voriconazol é antifúngico triazólico de segunda geração, com excelente atividade e eficácia clínica em pacientes infectados por fungos filamentosos, em especial aspergilose. Em candidemia, apresenta eficácia semelhante ao fluconazol, com espectro de ação ampliado em relação à maioria das cepas de *C. krusei*, mas apresentando maior custo e toxicidade. Nesse contexto, seu uso em pacientes com candidemia é muito restrito, sendo eventualmente indicado no tratamento sequencial oral de pacientes infectados por cepas resistentes a fluconazol e sensíveis a voriconazol, assim como na abordagem terapêutica de pacientes com envolvimento de SNC/endoftalmites. Esse medicamento é contraindicado em infecções de escape a fluconazol e/ou infecções invasivas por *C. glabrata*, tendo em vista possibilidade de resistência cruzada e limitada disponibilidade de estudos de eficácia nesse cenário.

A anfotericina B convencional, antifúngico de amplo espectro, com atividade fungicida contra a maioria das espécies de *Candida*, tem sido utilizada por muitos anos no tratamento de micoses invasivas. Entretanto, tendo em vista as inúmeras reações adversas observadas ao longo de sua infusão intravenosa (febre, calafrios, eventualmente broncospasmo, vômitos e flebite) e a alta frequência de lesão renal (redução de filtração glomerular e doença tubular), deve-se evitar seu uso clínico em pacientes críticos de UTI, ou cenários de pacientes com outros fatores de risco para lesão renal aguda.

Formulações lipídicas de anfotericina B constituem alternativa de tratamento para candidemia por apresentarem a mesma atividade antifúngica que a anfotericina B convencional, mas com menor toxicidade, sobretudo renal. Entretanto, ainda assim apresentam maior toxicidade renal que as equinocandinas e maior custo. A única formulação lipídica avaliada no tratamento de candidemia em estudo randomizado e comparativo com equinocandina é a formulação lipossomal de anfotericina B, sendo indicada na dose de 3 mg/kg/dia no tratamento de adultos com candidemia. Formulações lipídicas de anfotericina B são utilizadas em pacientes intolerantes ou com doença refratária a equinocandinas, assim como constituem fármacos de eleição no tratamento de endocardite e meningite por *Candida*.

Pacientes com endoftalmite e meningite não devem ser tratados com equinocandinas, tendo em vista sua baixa penetração no SNC. Nesse contexto, são esperados melhores resultados com fluconazol, voriconazol e formulação lipossomal de anfotericina B.

Com relação ao tempo de tratamento, em todos os ensaios clínicos com antifúngicos realizados na última década, a duração do tratamento antifúngico foi de pelo menos 14 dias após a negatificação das culturas e o desaparecimento dos sinais e sintomas relacionados à candidíase hematogênica. Nesse sentido, deve-se coletar hemoculturas seriadas até a negatificação do sítio de infecção, sendo recomendado no mínimo repetir coletas no terceiro e quinto dias após o início do tratamento, para checagem do sucesso microbiológico.

Casos de endocardite, osteomielite, meningite ou candidíase disseminada

crônica exigem tratamento mais prolongado, sendo muito importante a disponibilidade de medicamentos antifúngicos de uso oral, com boa biodisponibilidade.

Cuidados com o cateter venoso central em pacientes com candidemia

A maioria dos pacientes com candidemia tem pelo menos um cateter venoso central (CVC) no momento do diagnóstico da sepse. O apelo para a remoção de CVC em pacientes com candidemia reside no fato de que *Candida* pode colonizar o CVC, produzindo biofilmes, e sua não remoção pode resultar na persistência de um foco de infecção. Vários estudos retrospectivos analisaram o impacto da remoção de CVC em desfechos como duração da candidemia e mortalidade, e a maioria mostrou melhores resultados da abordagem terapêutica quando o CVC foi removido.

Esses estudos formam a base para as recomendações de remoção de CVC de guias de manejo de candidemia publicados na última década. Entretanto, tais estudos têm várias limitações, incluindo a ausência na definição do tempo de retirada do CVC após o diagnóstico da fungemia, bem como da inclusão de escore de gravidade na análise multivariada sobre fatores associados ao desfecho clínico desfavorável. Recentemente, em análise *post-hoc* de 842 episódios de candidemia em adultos tratados com equinocandinas (caspofungina ou micafungina) ou anfotericina B lipossomal, pesquisadores avaliaram o efeito da remoção precoce (até 24 ou 48 h após o início do tratamento da candidemia) do CVC em relação a seis desfechos: sucesso terapêutico, duração da candidemia, taxa de candidemia persistente, taxa de candidemia recorrente e mortalidade em 28 e em 42 dias. Os autores observaram que nenhum dos seis desfechos foi influenciado pela remoção precoce de CVC (tanto em 24 h como em 48 h).

Diante dessa controvérsia, e tendo em vista os custos e riscos associados a troca e/ou remoção de CVC, salientamos que a remoção precoce (24 a 48 h do início do tratamento) desse cateter pode não ser recomendada em pacientes clinicamente estáveis que estejam recebendo equinocandina ou anfotericina B

lipossomal. Nesse caso, a remoção do CVC será recomendada caso haja persistência (> 72 h) de isolamento de *Candida*, a despeito do tratamento ou da instabilidade clínica.

Por outro lado, em pacientes críticos não neutropênicos que apresentem sepse grave, assim como nos casos de candidemia de escape em pacientes recebendo mais de três dias de antifúngico sistêmico com atividade sobre o agente isolado, deve-se considerar a remoção precoce do CVC.

■ Bibliografia

- Almirante B, Cuenca-Estrella M. Candidemia: impact of epidemiological studies on the treatment and prognosis of a serious infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5): 325-7.
- Camargo TZS, Marra AR, Silva CV, Cardoso MF, Martino MD, Camargo LF et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010; 38(7): 546-51.
- Cole GT, Halawa AA, Anaisse EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis*. 1996; 22 (suppl 2): 73-88.
- Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis: a joint meeting report of three medical societies. *Braz J Infect Dis*. 16(Suppl.1): S1-S34.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 2003; 36(5): 599-607.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(8):2816-23.
- Debusk CH, Daoud R, Thirumoorthi MC, Wilson FM, Khatib R. Candidemia: current epidemiologic characteristics and a longterm follow-up of the survivors. *Scand J Infect Dis*. 1994; 26: 697-703.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*.

2002; 40(4): 1298-302.

Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clin Epidemiol.* 2011; 3:175-91.

Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(5): 561-70.

Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(3): 295-303.

Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(3): 262-8.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(5): 503-35.

Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 (suppl 2): S89-S94.



SEÇÃO 2.4

Infecções e Doenças Causadas por Parasitos

19

Aspectos Gerais

Marcelo Simão Ferreira

As doenças parasitárias são responsáveis por consideráveis morbidade e mortalidade em todo o mundo, e frequentemente apresentam sinais e sintomas inespecíficos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que pelo menos 1 bilhão de pessoas no planeta (cerca de 1/7 da população mundial) sofra de alguma doença parasitária, hoje consideradas entre as chamadas doenças negligenciadas – estima-se que esse número seja maior do que o relatado, particularmente em certas áreas do globo, como a África subsaariana, a Índia e países do Sudeste Asiático. Algumas dessas enfermidades afetam indivíduos por toda a vida (esquistossomose, cisticercose), causando alto grau de morbidade e, havendo complicações, mortalidade. Outras são doenças agudas (p. ex., malária) que podem ter desfechos fatais, particularmente em áreas de alta endemicidade e poucos recursos médicos.

A malária permanece como a doença parasitária mais importante do ser humano, afetando, ainda, mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, e causando a morte de mais de 700 mil indivíduos, particularmente na África subsaariana. As perdas decorrentes dessa protozoose são consideráveis em áreas

endêmicas e constituem o maior problema de Saúde Pública, demandando imensuráveis recursos médicos e financeiros. No Brasil, após décadas conseguimos o controle progressivo da doença na nossa maior área endêmica, a Amazônia Brasileira. Menos de 150 mil casos da doença foram notificados em 2014, o menor índice nas últimas três décadas. Predomina a doença pelo *P. vivax*, (85%) mais benigna em relação ao *P. falciparum* (15%).

Em contrapartida, houve importante incremento nos casos de leishmanioses em nosso país, particularmente no que se refere à leishmaniose visceral, que hoje acomete indivíduos em quase todo o território nacional, de Roraima até o Rio Grande do Sul. A urbanização da doença fez com que cidades de vários estados brasileiros (p. ex., Terezina, no Piauí; Campo Grande, no Mato Grosso do Sul; Belo Horizonte, em Minas Gerais; Palmas, no Tocantins) sofressem epidemias anuais da doença, acometendo principalmente crianças. A mortalidade em pessoas idosas tem sido elevada, devido à dificuldade de diagnóstico precoce nesses pacientes.

A esquistossomose mansônica é outra parasitose endêmica de grande importância no nosso meio e em várias regiões do mundo, particularmente na África Equatorial. Nos anos 1970, cerca de 12% da população brasileira era afetada pela doença, com pelo menos 10% de formas graves (hepatoesplênicas). O advento dos fármacos esquistossomicidas de alta eficácia (oxaminiquina, praziquantel) levou ao controle progressivo da doença e quase ao desaparecimento das formas graves dessa moléstia. Tratamentos repetidos periodicamente levaram à diminuição considerável de casos em vários países endêmicos, na África e no Oriente Médio.

Também se obteve controle considerável da transmissão da doença de Chagas, que chegou a afetar de 10 a 12 milhões de pessoas na América Latina – estima-se, em países latino-americanos, cerca de 8 milhões de portadores da forma crônica da moléstia. São cada vez mais raros os casos agudos transmitidos por vetores. No Brasil, a transmissão oral através da ingestão de caldo de cana ou açaí contaminados tem levado ao surgimento de epidemias com elevada morbidade e mortalidade, em particular na região Amazônica. Infelizmente, o

único fármaco para o tratamento dessa enfermidade (que ainda acomete cronicamente pelo menos 1,5 milhão de brasileiros) disponível no país é o benzonidazol, extremamente tóxico.

Parasitas costumam ser oportunistas, acometendo pacientes com várias modalidades de imunodepressão, tais como: transplantados de órgãos sólidos, pacientes em uso de corticosteroides e outros imunossupressores, e principalmente pacientes HIV-positivos. Esses indivíduos são acometidos por várias infecções por protozoários (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Toxoplasma gondii*, *Giardia* etc.) e helmintos (*S. stercoralis*), algumas delas com consideráveis morbidade e mortalidade. É preciso conhecer profundamente a biologia desses patógenos para o manuseio correto dos pacientes.

Finalmente, vale ressaltar a importância das helmintíases intestinais, ainda tão frequentes em nosso meio e nos países em desenvolvimento. A disponibilidade de fármacos para uso em dose única (albendazol, ivermectina, mebendazol) tem facilitado a instalação de campanhas de tratamento em massa da população infectada, levando à diminuição considerável dessas enfermidades em muitas áreas do nosso país e do mundo. A filariose linfática praticamente desapareceu do Brasil e da América Latina, apenas com o uso de fármacos microfilaricidas oferecidos em campanhas de tratamento em massa da população. Infelizmente, esse não é o caso da neurocisticercose, que permanece como importante parasitose do sistema nervoso central (SNC), com consideráveis morbidade e mortalidade. Medidas de controle para essa doença têm sido escassas, e ela permanece endêmica em muitas áreas de nosso país e de outros países latino-americanos (Peru, Equador, Colômbia).

Nos capítulos que se seguem, são detalhados os vários aspectos das enfermidades causadas por protozoários, helmintos e ectoparasitos, objetivando divulgar os últimos conhecimentos científicos ligados a elas, ainda tão frequentes em nossa população, particularmente na parcela com baixas condições socioeconômicas.

■ Bibliografia

Murray HW, Berman JD, Davres CR, Sarawa NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 2005; 366(4): 1561-77.

Peterson E, Chen LH, Schlagenhauf P, editors. *Infectious diseases: a geographic guide*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2011.

WHO [homepage na internet]. *World Malaria report 2014*. Geneva. [acesso em 2014]. Disponível em: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/.

Maria Aparecida Shikanai Yasuda

■ Introdução

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana foi descrita em 1909 pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas. É uma antropozoonose, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Manifesta-se como doença aguda, potencialmente fatal, mas sua apresentação mais comum é a forma crônica, responsável por absenteísmo e importante morbimortalidade, com custo elevado para o tratamento de formas cardíacas e digestivas graves. Pode se manifestar tardiamente, sob a forma de reativação, em paciente com a doença crônica submetido a condições de imunossupressão.

■ Agente etiológico

O *T. cruzi* é um protozoário hemoflagelado que parasita indivíduos ou animais infectados, na forma de tripomastigota, no sangue periférico ou líquidos biológicos (liquor, líquido pericárdico), e na forma de amastigota, nos tecidos. Utiliza a hematina obtida da hemoglobina sanguínea para respiração aeróbia. 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 parasito quando se alimenta do sangue do vertebrado. O protozoário se mantém no intestino do inseto do sexto ao 15º dias seguintes, sob a forma de epimastigotas, que se multiplicam e migram para o intestino grosso ou reto, onde evoluem para

a forma de tripomastigotas metacíclicos. Essas formas são eliminadas 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 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.

T. cruzi infecta exclusivamente insetos hematófagos da subfamília Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), conhecidos como “barbeiro”, “chupança”, chupão, protocó ou bicudo (“vinchuca”, nos países de língua espanhola), que são vetores e transmissores da doença, alimentando-se principalmente em animais mamíferos e aves.

Após a interrupção da transmissão vetorial pelo vetor mais importante no país, *Triatoma infestans* (*T. infestans*), outras espécies de triatomíneos podem invadir o peridomicílio e assumir importância na transmissão da doença ao homem: *Triatoma brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata* e *Triatoma sordida*. Outras espécies dos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius* têm importância nas diferentes regiões do país, estando as do último gênero associadas a palmeiras, com importância na transmissão oral por alimentos derivados dos frutos dessas árvores.

Na natureza, o parasito se mantém através de reservatórios silvestres, que podem variar de uma região para outra, ocupando nichos e *habitats* nas florestas. Infecta mais de 100 espécies de mamíferos, entre as quais animais silvestres e domésticos (roedores, marsupiais, principalmente gambás, tatus, raposas, primatas, morcegos, coelhos, cães e outros). Aves, particularmente as galinhas no peridomicílio, são imunes a *T. cruzi*, que parasita preferencialmente pequenos mamíferos, entre os quais os gambás, que atuam como intermediários entre os ciclos silvestre e domiciliar, devido à alta taxa de infecção e elevada parasitemia,

quando infectados. Alguns desses animais vivem em galinheiros, currais e depósitos no peridomicílio, em zonas rurais e periurbanas, e entram no ciclo como fonte de infecção para os insetos vetores que ocupam os mesmos *habitats* dos humanos. Tem-se registrado baixa parasitemia em alguns animais que vivem no peridomicílio. Apesar de essa parasitemia ser insuficiente para que estes sirvam como reservatório, permite que funcionem como sentinelas, indicando se há ciclo de transmissão de *T. cruzi* nas proximidades.

■ Epidemiologia

Acomete cerca de 6 a 7 milhões de infectados, principalmente na América Latina. Apenas a doença aguda e a reativação da doença de Chagas são de notificação compulsória. Devido ao elevado número de pacientes na forma crônica cardíaca, causa importante absenteísmo, e morbidade e mortalidade consideráveis, devendo-se ainda considerar o custo do tratamento das formas graves de arritmias, da implantação de marca-passo ou das intervenções cirúrgicas nas formas digestiva e cardíaca.

A urbanização e a globalização da doença de Chagas atingiram não só os países endêmicos como vários países não endêmicos, para cujas metrópoles migraram contingentes de pessoas infectadas em zonas rurais. Nos centros urbanos, deve-se atentar para o risco de reintrodução de mecanismos de transmissão, como transfusão de sangue e derivados, transplante de órgãos ou transmissão congênita, e a reativação da tripanossomíase, face à coinfeção com o vírus de imunodeficiência humana (HIV).

Distribuição

A doença de Chagas ocorre endemicamente na América – do norte do México até a Argentina, e ao sul do Chile. Afeta aproximadamente 7 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 entre 1975 e 1980 mostrou prevalência de 4,2% em áreas rurais no Brasil, excetuando-se 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. No último inquérito nacional realizado em crianças menores de 5 anos (2001-2008), a prevalência de infecção registrada foi de 0,03% – possivelmente 0,02% correspondendo à transmissão congênita pela concomitância de positividade nas mães e 0,01% à positividade apenas na criança, sugerindo infecção por via vetorial.

A transmissão vetorial pelo principal vetor no país, *T. infestans*, foi considerada sob controle em todo o território nacional desde junho de 2006 pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). O sucesso do controle vetorial é comprovado pelo baixo índice de triatomíneos intradomiciliares, além da redução drástica da taxa de crianças infectadas no período. 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% das mortes e 50% das incapacitações por doença de Chagas. A efetividade estimada para o controle da transmissão por sangue e hemoderivados foi de 81%, considerando-se a triagem sorológica em bancos de sangue. Quanto aos gastos médico-hospitalares, estimou-se redução de 64%, bem como de 19% nos gastos previdenciários.

Ao lado da elevada morbimortalidade associada à doença transmitida pelo vetor, surtos de transmissão por via oral (VO) têm emergido como a principal forma de transmissão da doença, nas localidades onde ocorreu o controle intradomiciliar e peridoméstico do vetor. De sete a oito surtos, envolvendo 112 casos agudos, ocorreram entre 1965 e 2009 fora da Amazônia, onde o vetor estava sob controle. De 2000 a 2010, 138 surtos foram registrados, envolvendo mais de mil casos agudos, principalmente na Amazônia Brasileira, estando 71% deles associados à ingestão de bebidas e alimentos contaminados e 7% à transmissão vetorial.

Dados recentes demonstram que a doença de Chagas se tornou problema de saúde pública em 19 países endêmicos, nas regiões rurais e nas grandes cidades,

devido aos grandes movimentos migratórios, atingindo também países antes não endêmicos da Europa (Espanha, França, Itália, Inglaterra), Ásia (Japão), Austrália e América do Norte (EUA, Canadá), nos quais milhares de migrantes passaram a configurar fonte de infecção para transmissão por sangue e hemoderivados, transplante de órgãos e transmissão vertical, além da ocorrência da reativação em pacientes imunodeprimidos com a forma crônica da doença. Na América Latina, 300 mil novos casos são registrados por ano, com dois a três milhões de pacientes apresentando complicações crônicas da moléstia, atingindo 21 mil óbitos por ano. É considerada a quarta causa de morte no Brasil entre as doenças infectoparasitárias, nas faixas etárias acima de 45 anos. Calcula-se que entre 10 e 40% dos infectados têm ou terão cardiopatia crônica, e que pelo menos 10% do total apresentarão formas graves que provavelmente representarão a causa principal de óbito.

Vias de transmissão

Vetorial

Os vetores mais importantes são os triatomíneos dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongilus*, ocorrendo a contaminação após a picada, com deposição das formas infectantes após o repasto sanguíneo e inoculação destas após o ato de coçar a pele lesada no local da picada, ou pelo contato com mucosas sãs. Considerada a via mais comum de transmissão no país – antes do controle de *T. infestans* no estado de São Paulo, desde a década de 1970, e nacionalmente, desde junho de 2006.

Oral

Mecanismo de manutenção do ciclo do parasito na natureza, onde ocorre a ingestão de vetores e reservatórios infectados. Tem sido registrada na Amazônia, sob a forma de surtos epidêmicos desencadeados pelo consumo de alimentos acidentalmente contaminados (caldo de cana, açaí, bacaba, sucos) por triatomíneos infectados ou secreção de marsupiais contaminados. Há registros de ingestão acidental de triatomíneos por crianças.

Tal infecção VO por meio de bebidas contaminadas artificialmente já havia sido registrada em animais de laboratório. Ainda que pouco comum, pode ocorrer transmissão do parasito durante a amamentação, devido à ingestão de leite materno contendo formas infectantes ou de sangue de mãe infectada, através de fissura mamilar.

Transfusão de sangue e hemoderivados

Uma das mais importantes vias de transmissão após o controle vetorial da doença no Brasil. Sua importância aumentou em países endêmicos, em decorrência da migração para centros urbanos, e também em áreas não endêmicas, nas quais imigrantes infectados podem se tornar doadores de sangue. A prevalência média de doadores com provas sorológicas positivas em bancos de sangue no Brasil decresceu para menos de 0,4%, no entanto, índices mais elevados têm sido registrados em outros países, como a Bolívia.

A transmissão por via transfusional ocorre na ausência de triagem sorológica adequada dos doadores, preconizando-se atualmente no país apenas uma técnica de alto desempenho para triagem em bancos de sangue.

Vertical

Ocorre principalmente por via transplacentária, em qualquer fase da doença: aguda, indeterminada ou crônica. No Brasil, o risco de transmissão é de cerca de 1%, sendo variável de 0,5 a 4%, principalmente após o terceiro mês de gestação, mas pode ocorrer em qualquer período gestacional. Em países como a Bolívia e o Chile, essa forma de transmissão é mais significativa. Dados preliminares sugerem que essa taxa seja muito mais elevada em mães coinfectadas pelo HIV e o *T. cruzi*.

Há possibilidade de transmissão pelo leite, tanto durante a fase aguda como na fase crônica, nos casos de fissura mamilar.

Transplante de órgãos

Relevante quando não se realiza triagem adequada dos doadores, por meio de

pelo menos duas provas sorológicas de altas sensibilidade e especificidade. Deve-se ressaltar que, sendo o receptor imunodeprimido, a doença aguda primária, caso ocorra, pode ter apresentação grave e disseminada.

Acidentes perfurocortantes

Transmissão por picada com agulha contaminada com sangue de paciente com elevada parasitemia ou acidentes laboratoriais foram registrados por inoculação em pele sã ou contato de mucosas com formas infectantes do parasito (sangue de animais infectados, contato com culturas de formas tripomastigotas ou amastigotas, exposição acidental a excretas de triatomíneos contaminados). Em ambientes hospitalares ou laboratoriais, pode também ocorrer a transmissão por acidente com material biológico contaminado de paciente com elevado número de parasitos, havendo necessidade de práticas seguras e vigilância para monitorar possível infecção oligossintomática.

■ Patogênese e patologia

Conforme a via de transmissão, ocorre um período de incubação variável entre a entrada das formas infectantes no hospedeiro vertebrado e o início do quadro clínico. O protozoário é fagocitado por macrófagos e se multiplica sob a forma de amastigotas no interior da célula até a sua ruptura, com liberação das formas íntegras ou degeneradas de epi, tripo e amastigotas, que se disseminam para o sangue e os tecidos, parasitando quaisquer células do organismo, exceto as hemácias (Figura 20.1).

Forma aguda

Ação direta do parasito e resposta inflamatória aos seus antígenos são responsáveis pelas alterações observadas na fase aguda. Ocorre disseminação a partir do local da entrada para os gânglios linfáticos regionais, disseminando via vasos linfáticos e sanguíneos para todos os órgãos do organismo. A parasitemia por tripomastigotas é elevada, com resposta anticórpica em sangue periférico, migrando os parasitos para os tecidos, particularmente miocárdio e plexos

mioentéricos, observando-se infiltrado mononuclear ao redor dos parasitos no miocárdio e nos plexos mioentéricos, assim como circundando fibras não parasitadas. Além dos gânglios linfáticos regionais e generalizados e do miocárdio, a doença pode se disseminar para o tubo digestivo e os sistemas nervosos central e periférico (SNC e SNP), havendo ninhos de amastigota em todos os tecidos. Também pode ocorrer denervação intensa. Na fase aguda, por via vetorial, estima-se um caso agudo aparente para 29 inaparentes. Há resposta inflamatória devido ao parasito, sugerindo-se que, após a primeira semana, a amplificação da resposta de hipersensibilidade tardia aos antígenos do parasito contribua para a manutenção do infiltrado inflamatório em nível do miocárdio.

Forma crônica

Nesta fase, a parasitemia é baixa e intermitente, estando os parasitos em infiltrados linfomonucleares focais no miocárdio e nos plexos mioentéricos, sob a forma de amastigotas. Epítomos comuns entre o parasito e a fibra cardíaca ou nervosa, e a escassez de parasitos, sugerem que a inflamação, na forma crônica, também se deva à reatividade cruzada entre tais epítomos, além da resposta ao parasito. Tem-se demonstrado a presença do parasito, e mesmo do seu DNA, nos focos inflamatórios no miocárdio, embora, na doença humana, ainda não se tenha estabelecido relação quantitativa entre sua presença, a intensidade do foco inflamatório e a evolução da cardiopatia.

A parasitemia é baixa, e a multiplicação de amastigotas na fibra cardíaca deve facilitar a liberação de antígenos, que se incorporarão novamente às células cardíacas, servindo de alvo às células citotóxicas. Em função disso, o tratamento mais eficiente na forma crônica seria aquele que eliminasse as formas amastigotas nos tecidos, não sendo suficiente a supressão temporária da parasitemia.

Propõe-se que, na forma crônica, haja predomínio de diferentes perfis, conforme a forma clínica. Na forma indeterminada, predomina a secreção de citocinas do tipo Th2, e na forma cardíaca, as do tipo Th1. Na miocardiopatia chagásica crônica, linfócitos T CD8+ citotóxicos, 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.

Ocorrem fibrose no miocárdio e intensa denervação neuronal no plexo mioentérico. Também podem ocorrer cardiomegalia, dilatação e hipertrofia das câmaras, aneurismas e trombozes apicais, insuficiência mitral e tricúspide. Na forma digestiva, em consequência da destruição neuronal, ocorre dilatação do esôfago (megaesôfago) e/ou dilatação (megacolo) e alongamento (dolocolo) do colo.

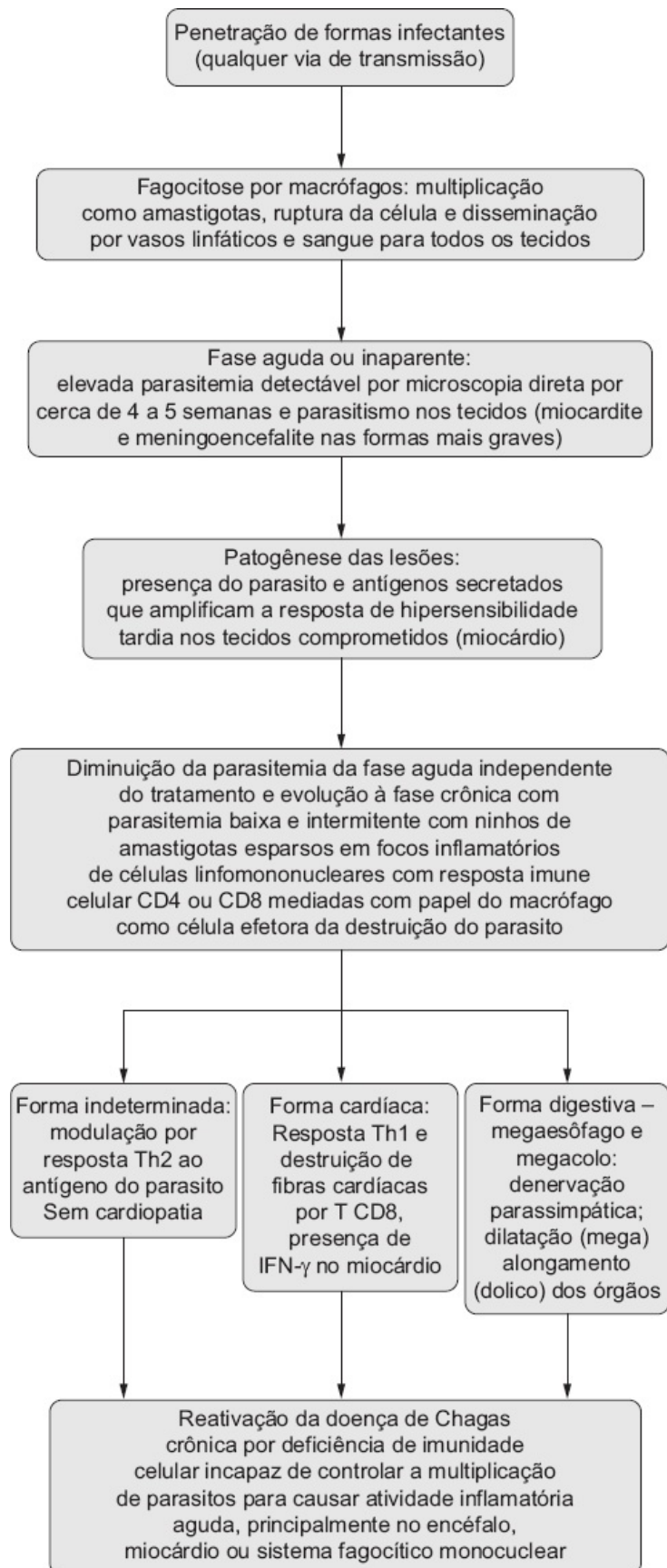


Figura 20.1 Patogenia da doença de Chagas.

■ Quadro clínico

O período de incubação desde a infecção até os primeiros sinais e sintomas varia de acordo com a via de transmissão:

- Transmissão vetorial: 5 a 22 dias, mais comumente 6 a 10 dias
- Transmissão transfusional: de 20 a 30 dias, podendo chegar a 117 dias
- Transmissão vertical: transmitida em qualquer período da gestação, durante o parto ou no pós-parto (amamentação, em casos específicos)
- Transmissão oral: de 3 a 22 dias
- Transmissão acidental: até 20 dias após exposição.

O quadro clínico apresenta sinais e sintomas relacionados com a via de transmissão.

Os indivíduos com infecção por *T. cruzi* podem apresentar o parasito no sangue, nos tecidos e órgãos por toda a vida, mas a parasitemia é mais elevada na fase aguda ou em fase de reativação da doença.

Fase aguda

Também conhecida como forma aguda, quando clinicamente aparente (Tabela 20.1). A parasitemia dura de 1 a 3 meses e diminui espontaneamente com o aparecimento de anticorpos, independentemente de terapêutica antiparasitária. Na maior parte dos pacientes, a fase aguda pode ser oligossintomática, com desaparecimento dos sintomas após 4 a 12 semanas, mas pode apresentar grave comprometimento miocárdico, meningoencefálico ou sistêmico (hepatoesplenomegalia, comprometimento do tubo digestivo) em neonatos, lactentes e pacientes idosos ou imunodeprimidos. A letalidade é de 5 a 10% em indivíduos sem imunodepressão conhecida; em imunodeprimidos, a letalidade pode atingir 100%, na ausência de tratamento precoce (Tabela 20.1).

Os chagomas de inoculação constituem a porta de entrada do parasito e são observados em cerca de 50% dos pacientes que adquiriram a infecção por vetor. O mais conhecido é o sinal de Romaña (Figura 20.2) (edema indolor unilateral nas pálpebras superior e inferior, de cor róseo-violácea, acompanhado de hiperemia e congestão conjuntival), podendo também manifestar-se como lesão infiltrativa em rosto, tronco ou membros superiores e inferiores, acompanhada de aumento de linfonodos satélites. Esse edema tem sido atribuído a reações de hipersensibilidade à saliva do triatomíneo. Na transmissão por via transfusional, não são conhecidos sinais de porta de entrada, e na transmissão VO, hemorragias digestivas têm sido registradas como lesões de porta de entrada dos parasitos.



Figura 20.2 Sinal de Romaña. Paciente com sinal de Romaña, com doença de Chagas aguda adquirida por via vetorial. Olho direito normal. Edema não inflamatório na pálpebra superior e inferior do olho esquerdo, representando o sinal Romaña. Imagem cedida pelo Prof. Dr. Mário Shiroma do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

- ▶ **Síndrome febril com adenomegalia, hepato e esplenomegalia, exantema cutâneo e edema não inflamatório.** O quadro clínico comumente descrito é de síndrome similar à mononucleose infecciosa sem faringite, com adenomegalia regional, cervical e generalizada. O exantema pode ser variável, com máculas, pápulas, vesículas, petequial, purpúrico, ou apresentar características de outros exantemas. Após o aparecimento do sinal de Romaña, ocorre edema não inflamatório, inicialmente em face, bipalpebral e bilateral, que pode acometer os membros superiores e inferiores, e comumente é registrado na fase aguda da doença de Chagas, não tendo causa conhecida.
- ▶ **Miocardite.** Ocorre sob a forma de taquicardia sinusal, arritmias, com ou sem sopro sistólico mitral, com ou sem cardiomegalia. O exame mais sensível é o eletrocardiograma de repouso (ECG), com alterações primárias na repolarização ventricular, complexos QRS de baixa voltagem, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e arritmias atriais ou ventriculares.
- ▶ **Meningoencefalite.** Ocorre nas formas graves, com parasitos no liquor e hiperplacidez, com predomínio de células linfomononucleares e hiperproteinorraquia.

Transmissão oral

Quadro clínico com algumas manifestações similares às da forma vetorial, com adenomegalia e hepatoesplenomegalia, miocardite com pericardite, insuficiência cardíaca e quadros disseminados com meningoencefalite. Os registros de exantema cutâneo e hemorragia digestiva (hematêmese, hematoquezia ou melena) são mais frequentes na forma aguda transmitida VO, e quadros de hepatite focal, com icterícia e aumento das aminotransferases, enterites e abdome agudo também têm sido descritos. Apresenta morbimortalidade mais elevada do que na transmissão vetorial.

Tabela 20.1 Manifestações da doença de Chagas aguda e reativação da doença de Chagas.

Doença de Chagas aguda

Período de incubação variável conforme a via de transmissão (Quadro clínico)

Sinal de porta de entrada:

- Sinal de Romaña ou chagoma de inoculação em 50% dos casos na transmissão vetorial
- Hemorragia com manifestação de lesão em mucosas digestivas na transmissão oral

Adenomegalia/hepatoesplenomegalia: síndrome mononucleose infecciosa-símile sem faringite

Exantema, mais frequentemente na transmissão VO

Edema não inflamatório bilateral bpalpebral, membros superiores e inferiores não cardíaco

Miocardite e meningoencefalite nos quadros mais graves, podendo ser disseminadas com enterite e simular quadros de sepse

Pericardite e hepatite, mais comumente registradas na transmissão VO

Na transmissão vertical: aborto, prematuridade, baixo peso ao nascer ou quadros disseminados (transmissão no terceiro trimestre ou canal do parto): miocardite, pericardite, hepatite, pneumonite, meningoencefalite, exantema, hepatosplenomegalia

Reativação da doença de Chagas

Quadros oligossintomáticos e mononucleose infecciosa símile em transplante renal

Quadros graves de miocardite, pericardite, encefalites em transplante de coração e de órgãos sólidos (incluindo rim)

Pacientes com AIDS: meningoencefalite (mais frequente), miocardite, quadros de mononucleose infecciosas-símile, comprometimento digestivo, pericardite, pleurite, cervicites (mais raros)

VO: via oral.

Transmissão vertical

Como resultado da transmissão materna podem ocorrer aborto, prematuridade e

baixo peso; quando a transmissão ocorre no último trimestre ou no canal de parto, pode ocorrer quadro disseminado similar à sepse, com miocardite, pericardite, pneumonite, meningoencefalite, hepatite, púrpura, icterícia e aumento do sistema fagocitário mononuclear (gânglios, fígado e baço).

Definições para fins epidemiológicos

Caso agudo segundo Grupo Técnico de doença de Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, MS

Caso suspeito

Indivíduo com febre persistente (> 7 dias) e uma ou mais das seguintes manifestações clínicas: edema de face ou de membros, exantema, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiopatia aguda (taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca), manifestações hemorrágicas, icterícia, sinal de Romana, chagoma de inoculação, ou que: (a) tenha tido contato direto com triatomíneo ou suas excretas; (b) tenha recebido sangue/hemocomponentes ou transplante de células/tecidos/órgãos contaminado por *T. cruzi*; (c) tenha ingerido alimento suspeito contaminado pelo *T. cruzi*; (d) seja recém-nascido, proveniente de mãe infectada.

Caso confirmado

Os casos de doença de Chagas devem ser confirmados sempre por meio dos seguintes exames:

- Parasitológico: *T. cruzi* circulante no sangue periférico identificado por meio de exame microscópico direto (exame a fresco, creme leucocitário, Strout, QBC, micro-hematócrito, gota espessa ou esfregaço do material suspeito) ou estudo histopatológico, com encontro do parasito (Figura 20.3 A-D)
- Sorológico: sorologia reagente com anticorpos da classe IgM anti-*T. cruzi* por reação de imunofluorescência indireta (RIFI); sorologia reagente com anticorpos da classe IgG anti-*T. cruzi* por RIFI, com alteração na

concentração de IgG de pelo menos dois títulos, em intervalo mínimo de 21 dias, em amostras preferencialmente pareadas; soroconversão por qualquer um dos métodos (ELISA, hemaglutinação indireta – RHAI ou RIFI).

Critério clínico-epidemiológico

Os casos de doença de Chagas devem ser confirmados sempre por meio de diagnóstico laboratorial (ver a seguir situação especial de transmissão oral).

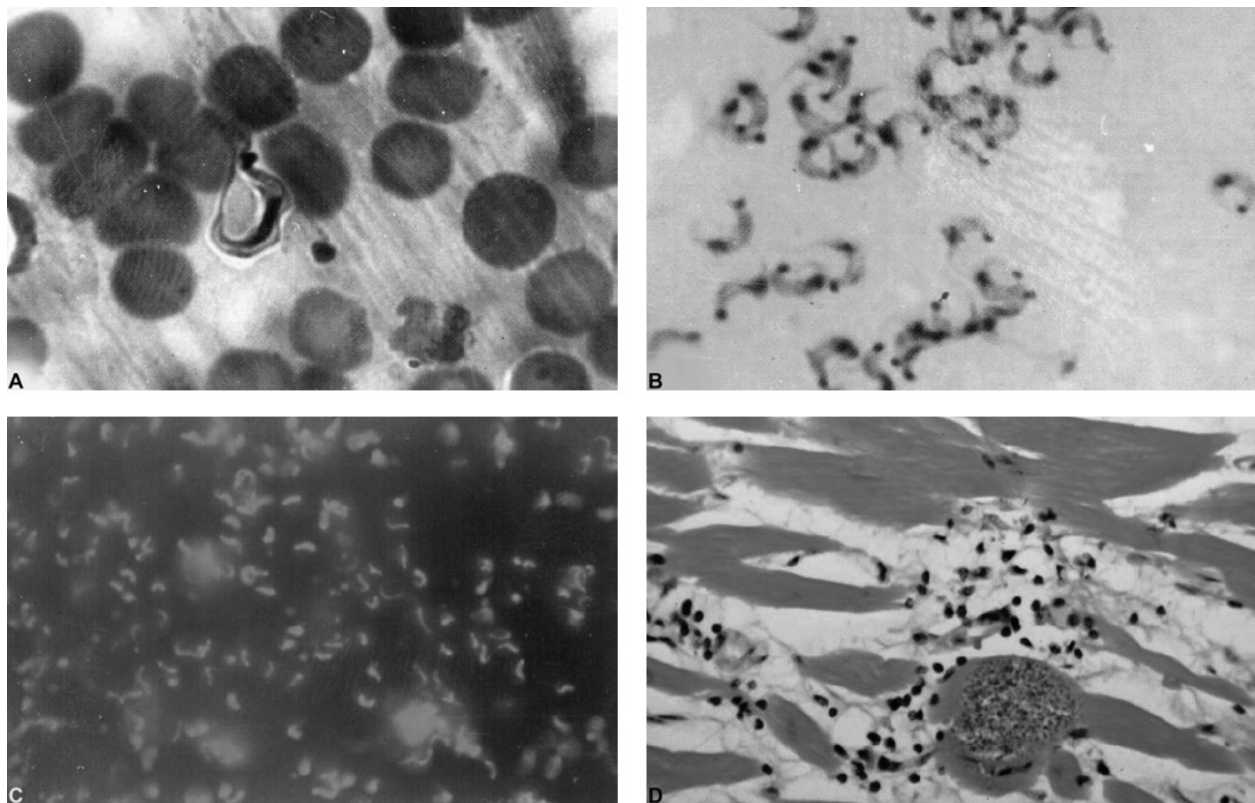


Figura 20.3 Fase aguda ou reativação da doença de Chagas diagnosticada por microscopia direta no sangue periférico, liquor ou biópsia de miocárdio. **A.** Esfregaço do sangue periférico com tripomastigotas, corado com Giemsa. **B.** Liquor de paciente com AIDS e meningoencefalite chagásica (imagem cedida por Medeiros EAS). **C.** Análise de sangue periférico de paciente com doença aguda por QBC (*quantitative buffy coat*), como utilizado na malária com acridina *orange* (imagem cedida pelo LIM 46 de Parasitologia do HCFMUSP). **D.** Histopatologia de lesão do miocárdio, com ninhos de amastigota em meio a infiltrado inflamatório agudo. Imagem cedida pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Caso descartado

Caso suspeito notificado, cujo resultado dos exames laboratoriais foi negativo ou teve como diagnóstico outra doença.

Caso agudo por transmissão oral segundo a OPAS, 2009

Caso confirmado

Caso confirmado parasitologicamente (com provas diretas) como doença de Chagas aguda, sem sinal de porta de entrada externa, tendo sido excluídas outras vias de transmissão, com evidência epidemiológica de mais de um caso e de um alimento como fonte comum de transmissão.

Caso provável

Caso confirmado parasitologicamente (exame direto) de doença de Chagas aguda, com provável ausência de outras formas de transmissão e ocorrência simultânea de mais de um caso com vinculação epidemiológica (procedência, hábitos, elementos culturais).

Caso suspeito

Mais de um caso de doença de Chagas aguda com quadro clínico, critério imunológico compatível e ausência de outras formas prováveis de transmissão.

Caso confirmado de doença de Chagas por transmissão vertical

Filho de mãe com doença de Chagas (confirmada por exame parasitológico positivo ou sorológico reagente para *T. cruzi*), com exame parasitológico positivo a partir do nascimento ou identificação de anticorpos antiparasitos a partir do 9º mês e sem evidência de infecção por outras formas de exposição ao *T. cruzi*. Anticorpos encontrados até o 8º mês podem representar anticorpos maternos de aquisição por via transplacentária.

Fase crônica

A parasitemia é baixa e intermitente nesta fase. Inicialmente, assintomática e sem sinais de comprometimento cardíaco e/ou digestivo. Pode se apresentar nas

formas a seguir.

Forma indeterminada

Representa o início da fase crônica da doença, mas pode permanecer pelo resto da vida, afetando cerca de 40 a 60% dos indivíduos infectados no Brasil e 20% na Argentina e no Chile, 20 a 30 anos após a contaminação.

Paciente assintomático, normal ao exame físico, com ECG de repouso sem alterações e radiografias do coração, esôfago e colo normais. A aplicação de técnicas mais sensíveis, como eletrocardiografia dinâmica, ecocardiograma e vetocardiograma, estudos com radioisótopos e histopatológicos detectam alterações em 30 a 60% dos pacientes, mas geralmente sem alterações importantes do aparelho cardiocirculatório. Esse quadro pode perdurar por toda a vida do indivíduo infectado ou evoluir para a forma cardíaca, digestiva ou associada (cardiodigestiva), observada em 1% dos pacientes da forma indeterminada (ao ano).

Forma cardíaca

Ocorre em 30 a 40% dos pacientes nas áreas endêmicas do Brasil, sendo mais comum em adultos jovens (geralmente homens, com idade superior aos 25 anos). As síndromes mais comumente observadas são: (a) insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com dispneia e tosse; (b) arritmias simples ou complexas, acompanhadas de palpitações; (c) distúrbios de condução, com bloqueios atrioventriculares (p. ex., síndrome de Stokes-Adams, com síncope por baixo débito, indicação de marca-passo, bradiarritmias e taquiarritmias associadas a tonturas); (d) acidentes tromboembólicos. A frequência de pacientes oligossintomáticos varia, sendo estes mais comumente encontrados entre candidatos a doadores de sangue, tendo o diagnóstico confirmado por exame eletrocardiográfico e provas sorológicas.

O ecocardiograma sugere miocardiopatia com disfunção ventricular (fração de ejeção – FE < 55%), estando associada à insuficiência cardíaca com ou sem sinais de congestão. A classificação da New York Heart Association (NYHA)

estabelece as seguintes classes funcionais da insuficiência cardíaca: Classe funcional I (indivíduo assintomático a limitação para esforços, similarmente aos indivíduos normais); Classe funcional II (sintomas ao exercer atividades cotidianas como tomar banho, lavar louça); Classe funcional III (sintomas causados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços); e Classe funcional IV (sintomas encontrados inclusive ao repouso).

Pequenas áreas de fibrose são fatores associadas a arritmias graves e também podem ser responsáveis por distúrbios de condução, acometendo o sistema nervoso autônomo (SNA) com deficiência de atividade parassimpática, facilitando o desencadeamento de potenciais arritmogênicos. Outro fator é o surgimento de áreas discinéticas/acinéticas com a formação de aneurismas na região apical dos ventrículos, que funcionam como focos de arritmia e embolias.

O ECG mostra alterações na condução no ritmo e na morfologia, variando de alterações pouco significativas às relacionadas a um pior prognóstico (arritmias ventriculares polifocais frequentes, taquicardia ventricular paroxística, padrões de fibrose, entre outras).

Em regiões endêmicas, a comparação entre grupos de indivíduos com provas sorológicas positivas e negativas possibilitou analisar fatores como alterações de ritmo, condução e morfológicas ao ECG, mais comuns em pacientes com provas sorológicas positivas para doença de Chagas em regiões endêmicas, em comparação a indivíduos com provas sorológicas negativas.

As alterações encontradas ao ECG foram:

- Bradicardia sinusal (menor de 50 bpm)
- Taquicardia sinusal
- Extrassístoles ventriculares polifocais
- Fibrilação e *flutter* atrial
- Alteração de condução
- Bloqueio completo de ramo direito
- Bloqueio da divisão anterossuperior
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau

- Bloqueio atrioventricular total
- Alterações morfológicas
- Alterações da onda T e do QRS sem hipertrofia ventricular por outras causas
- Padrões de fibrose.

O exame de eletrocardiografia dinâmica é indicado na avaliação de arritmias, sendo mais sensível que o ECG.

Em geral, a insuficiência cardíaca ocorre com miocardiopatia dilatada com falência do miocárdio, podendo ocorrer pericardite; costuma evoluir insidiosa ou rapidamente para a morte. O estudo radiológico de área cardíaca pode mostrar o seu aumento (Figura 20.4), o ecocardiograma mostra 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 digestiva

Megaesôfago

O paciente com megaesôfago apresenta dificuldade de deglutição ou disfagia progressiva a sólidos e depois a líquidos, dor retroesternal (causada pela esofagite de refluxo), regurgitação, hipersalivação e hipertrofia da glândula parótida. Desnutrição e caquexia com broncoaspiração são registradas nas formas mais graves, e, como complicação, a broncopneumonia pode levar ao óbito.

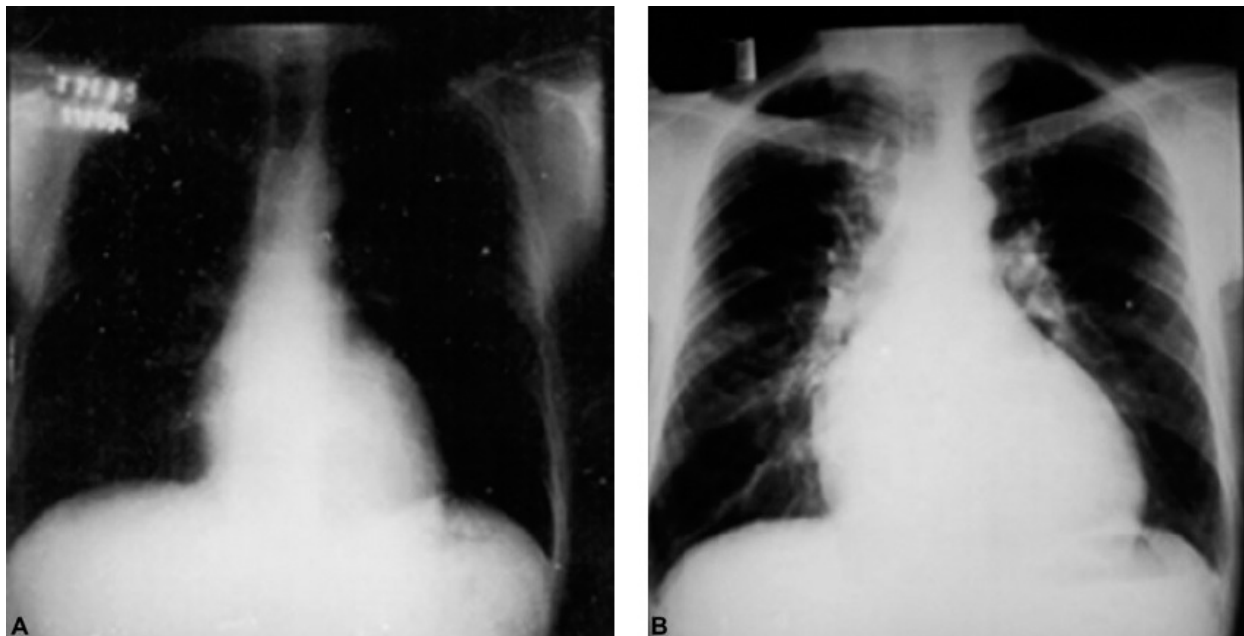


Figura 20.4 Reativação da doença de Chagas em paciente com miocardiopatia chagásica crônica sob a forma de miocardite antes da reativação (A) e após a reativação (B). Imagens cedidas pela Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

O megaesôfago pode ser classificado conforme o grau de dilatação, coordenação motora e tempo de trânsito, em quatro grupos:

- Grupo I: ausência de estase, com tempo de trânsito aumentado da boca ao estômago, embora o diâmetro do esôfago esteja dentro dos limites normais
- Grupo II: dilatação moderada do esôfago e incoordenação motora
- Grupo III: dilatação e tempo de trânsito mais pronunciados, e atividade motora diminuída
- Grupo IV: formas avançadas com grande dilatação e alongamento do esôfago (dolico megaesôfago).

Em geral, grande parte dos casos de megaesôfago se encontra nos grupos II e III. Alongamento de vísceras (dolico) e dilatação do órgão são descritos principalmente no esôfago e no colo.

Megacolo

Nos pacientes com megacolo, há obstipação de grau variável de 6 dias a 6 meses, com fecaloma. Como complicação do colo alongado (dolicocolo), pode ocorrer torção do colo sobre a sua própria raiz, bloqueando a circulação e causando quadro grave conhecido por vólvulo, associado a abdome agudo, que pode causar o óbito do paciente.

Doença de Chagas em imunodeprimidos

Em pacientes imunodeprimidos com doença de Chagas crônica e infecção por vírus HIV, doenças linfoproliferativas – sob uso de terapêutica imunossupressora, ou com doença de Chagas crônica, submetidos a transplante de órgãos, há risco de reativação da parasitose (20 a 30% em transplantes e 10% em coinfeção HIV/*T. cruzi*) por causa da deficiência dos mecanismos de controle de parasitemia, em geral associados à deficiência de resposta T mediada com deficiência de macrófagos. Deve-se considerar que, sendo o paciente crônico já portador de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* e de exames parasitológicos e moleculares positivos sem reativação, nem sempre haverá anticorpos antiparasito da classe IgM, e a simples existência de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou exame parasitológico indireto não são indicativos de reativação. A doença pode se manifestar em transplantes como paniculite, apresentando amastigotas nas lesões e parasitemia negativa por microscopia direta, mas positiva, nos tecidos lesados (miocardite, paniculite, encefalite), sob formas menos graves (quadro similar à mononucleose infecciosa em transplante renal, mas com formas graves como miocardite aguda, particularmente em transplante de coração e outros órgãos sólidos, e encefalite e miocardite na AIDS, na qual a reativação está geralmente associada a níveis de linfócitos T CD4+ < 200/mm³ (70%) ou 300/mm³ (80%)). O diagnóstico precoce e a terapêutica antiparasitária, quando administrada por pelo menos 30 dias e precocemente introduzida, acarretam sucesso terapêutico em mais de 2/3 dos pacientes com reativação. Outros sítios de reativação foram registrados na AIDS (tubo digestivo, cérvix uterina, pericárdio, peritônio e quadros similares à mononucleose infecciosa, além de quadros oligossintomáticos em mães de

recém-nascidos com doença de Chagas congênita, com índice de transmissão observado em mais de 50% das mães coinfectadas). Em parte dos pacientes com coinfeção HIV/*T. cruzi*, tem-se mostrado a ocorrência de parasitemia mais elevada do que em pacientes não imunodeprimidos, recomendando-se monitoramento para possível indicação de terapêutica preemptiva.

A reativação é diagnosticada por: (a) detecção do parasito no sangue ou líquido cefalorraquidiano (LCR), por exame direto ou por meio de tratamento com acridina *orange*; (b) achados histopatológicos similares aos encontrados na doença de Chagas aguda, sendo recomendada biopsia quando persistir a dúvida diagnóstica, especialmente em casos de paniculite, encefalite e miocardite.

A negatividade dos testes parasitológicos no sangue não exclui a possibilidade de reativação da doença de Chagas, pois estes exames são menos sensíveis do que os realizados nos tecidos-alvo da reativação, dependendo também da fase da doença. As provas sorológicas não são fidedignas para o diagnóstico de reativação, em função do comprometimento da resposta imune e por se tratar de pacientes crônicos já com anticorpos IgG antiparasito.

Ressalta-se que, a partir de janeiro de 2004, a reativação da doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) passou a ser reconhecida oficialmente na lista de doenças indicativas de AIDS do Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o território nacional (http://www.AIDS.gov.br/sites/default/files/criterios_AIDS_2004.pdf).

■ Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial, na fase aguda, deve considerar o sinal de Romãña, devidamente diferenciado das picadas do inseto. Doenças que evoluem como síndrome similar à mononucleose infecciosa (toxoplasmose, mononucleose infecciosa por vírus Epstein-Barr [EBV] e por CMV), que evoluem com hepatoesplenomegalia (leishmaniose visceral, malária, febre tifoide, sepsis e doenças autoimunes), doenças febris com exantema e/ou icterícia, hemorragia (leptospirose, dengue, febre amarela e outras arboviroses, meningococemia,

sepsis, hepatites virais, febre purpúrica brasileira, hantavirose e riquetsioses), e outras causas de miocardite (vírus Coxsackie) e meningoencefalite também devem ser consideradas, sendo excluídas, porém, na ausência de porta de entrada. Em pacientes com AIDS, devem ser consideradas outras causas de encefalite (neurotoxoplasmose, linfoma, tuberculose e micose do SNC).

O diagnóstico diferencial de cardiomiopatia crônica deve incluir doenças isquêmicas e hipertensivas, outras cardiomiopatias e derrame pericárdico.

Na forma digestiva, o diagnóstico diferencial deve considerar também outras formas de megacolon (congenito) e carcinoma associado ao megacolon, causando quadros obstrutivos. Também já foi registrada associação de carcinoma com o megaesôfago, mas não há estudos controlados conclusivos sobre tal associação. No entanto, o diagnóstico diferencial com neoplasias deve ser realizado em pacientes com perda de peso e dificuldade à deglutição.

Diagnóstico clínico-epidemiológico e complementar

Na forma aguda, o leucograma apresenta linfocitose e atipia; na meningoencefalite, são encontradas formas tripomastigotas, além de pleocitose e hiperproteinorraquia no líquor. Para o manejo do paciente em casos em que ocorra icterícia ou hemorragia digestiva, são necessárias avaliações funcionais hepáticas (enzimas hepatocelulares e hepatocanaliculares, tempo de protrombina, hemoglobina, hematócrito) e exames laboratoriais, se esse apresentar hipotensão, choque etc.

Para avaliação da função cardíaca, o ECG mostra alterações de ritmo, condução e morfologia, e a eletrocardiografia dinâmica detecta melhor as alterações de ritmo. Embora o estudo radiológico de tórax possa evidenciar cardiomegalia e congestão pulmonar, o ecocardiograma é mais fidedigno para avaliação dos aspectos funcionais das aurículas e ventrículos, e de áreas de hipomotilidade. Para avaliação dos megacolon, o estudo radiológico contrastado do esôfago e do cólon orienta sobre a morfologia e a função dos diversos órgãos, e a endoscopia digestiva alta e colonoscopia/retossigmoidoscopia complementam informações sobre a mucosa digestiva e outras alterações funcionais ou

anatômicas.

Diagnóstico etiológico

O diagnóstico etiológico da doença de Chagas pode ser feito por meio dos exames parasitológico, sorológico, histológico e molecular (Tabela 20.2).

Fase aguda

Microscopia direta no sangue periférico ou líquidos biológicos

A pesquisa do parasito por exame microscópico direto do sangue periférico ou liquor, ou material biológico do sítio acometido é o método de escolha para firmar o diagnóstico de fase aguda ou reativação. A pesquisa é inicialmente realizada no sangue a fresco. Quando o exame a fresco for negativo, a amostra de sangue deve ser simultaneamente coletada em tubos com anticoagulante (creme leucocitário), sem anticoagulante (Strout) e com micro-hematócrito, a fim de pesquisar o parasito por um desses métodos de concentração. Esses exames podem ser repetidos mediante suspeita clínica ou epidemiológica de doença de Chagas aguda, principalmente nas primeiras 3 a 4 semanas, a partir das quais a positividade diminui. Esfregaço de sangue corado é alternativa de menor sensibilidade. O teste de gota espessa tem sido útil na região amazônica, onde 10% dos casos febris sem a identificação de *Plasmodium* foram positivos para *T. cruzi*. Na ausência do parasito em exame direto do sangue periférico, o exame histopatológico da lesão suspeita também pode confirmar o diagnóstico, caso indique ninhos de amastigota em meio a infiltrado inflamatório nos tecidos.

Histopatologia

Nos casos de reativação, a pesquisa por ninhos de amastigotas em meio a infiltrado inflamatório agudo nos tecidos (achado sugestivo de fase aguda) é mais sensível nos tecidos em que ocorreu a reativação do que no sangue periférico (miocárdio, encefalites).

Tabela 20.2 Diagnóstico laboratorial da doença de Chagas, segundo a positividade dos exames.

--	--	--	--

Exames	Fase aguda	Fase crônica	Reativação
Parasitológicos diretos (microscopia)	↑↑↑↑	↓↓	↑↑ se reativação for sistêmica, pode ser negativa no sangue e positiva no tecido comprometido
Histopatologia	↑↑↑	↓ ninhos esparsos	↑↑↑ no tecido atingido
Anticorpos IgG anti- <i>T. cruzi</i>	A partir da 3a e 4a semana da infecção	↑↑↑↑	Não tem papel no diagnóstico da reativação: anticorpos são encontrados na doença crônica
Anticorpos IgM	Positivo após 3 semanas; resultado de falso-positivo deve ser afastado com absorção de fator reumatoide	Ausente	Menor valor diagnóstico, por se tratar de paciente com anticorpos IgG
Métodos parasitológicos indiretos de enriquecimento	↑↑↑↑ com leitura demorada de pelo menos 2 a 3 semanas	↓↓	↑↑↑↑ com leitura demorada de pelo menos 2 a 3 semanas
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	↑↑↑↑	↑↑ sensibilidade de 50% na fase crônica	↑↑↑↑ exame sensível, mas positiva em 50% de pacientes crônicos sem reativação, tem valor limitado na reativação, sendo necessário ter um

			limiar (PCR quantitativa) capaz de diferenciar a reativação da doença crônica
--	--	--	--

Gradação em quatro níveis, variando de 0 a 100%. ↓ ou ↑: cerca de 25%; ↑↑ ou ↑↑: cerca de 50%; ↑↑↑: cerca de 75%, ↑↑↑↑: cerca de 100%.

Provas sorológicas

A partir do final da terceira semana, as provas sorológicas podem ser utilizadas: ensaio imunoenzimático, reação de imunofluorescência indireta e de hemaglutinação indireta. Até 2013, a quimioluminescência, apesar de disponível comercialmente, não foi validada em nosso meio. O antígeno mais utilizado é derivado das formas epimastigotas, sendo responsável por reatividade cruzada e resultados falso-positivos na leishmaniose, malária, hanseníase e nas doenças autoimunes, entre outras enfermidades. Antígenos derivados de tripomastigotas são mais fidedignos, mas não são disponibilizados a preços acessíveis a ponto de figurarem como métodos de fácil execução para uso rotineiro. Anticorpos da classe IgM podem sugerir fase aguda, mas, devido à falta de padrão positivo e à ocorrência de reatividade cruzada em várias infecções, só podem ser investigados com confiabilidade em poucos laboratórios no Brasil. Para fins de confirmação pela vigilância epidemiológica, o laboratório de referência é a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), de Minas Gerais. Para se confirmar um caso agudo por IgG são necessárias duas coletas, com intervalo de 21 dias entre elas, com demonstração de soroconversão.

Na fase aguda, o diagnóstico por meio da PCR é de uso restrito, sendo útil nos pacientes previamente não imunes (sorologicamente negativos) devido à sua elevada sensibilidade. Essa prova é positiva na fase crônica, mas não diferencia pacientes nesta fase dos de fase aguda, exceto se previamente não infectados. A PCR não é comercializada e não foi validada em nosso meio, sendo confiável em poucos laboratórios reconhecidos por especialistas. Em geral, os pacientes apresentam quadros clínicos ou clínico-epidemiológicos compatíveis com a fase aguda da doença de Chagas.

Doença congênita

Realizar a pesquisa do parasito no recém-nascido nos primeiros 10 dias de vida. Quando as alterações clínicas são sugestivas da doença, mesmo com parasitológico negativo, deve-se procurar orientação médica para tratamento específico. Quando não houver exame parasitológico positivo nem sinais e sintomas de doença congênita, recomenda-se repetir as provas sorológicas aos 9 meses, para pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG. Os anticorpos encontrados antes desse período podem ter sido transferidos pela mãe. Diante da ausência de anticorpos, fica excluída a transmissão vertical.

Em casos de alta parasitemia na mãe, decorrentes de doença de Chagas aguda ou coinfeção *T. cruzi* + HIV, recomenda-se a pesquisa do parasito até 2 meses após o nascimento (exames parasitológicos diretos, xenodiagnóstico e hemocultura); caso as provas sorológicas sejam negativas, devem ser realizadas após os 9 meses.

Fase crônica

Provas sorológicas ELISA, reação e imunofluorescência indireta e reação de hemaglutinação indireta

O padrão-ouro para o diagnóstico é representado pela descoberta de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* por imunoensaio (ELISA), imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta, com elevada sensibilidade (embora sem a especificidade ideal), ocorrendo reatividade cruzada com outras doenças, conforme referido.

Recomenda-se a utilização de duas técnicas distintas ou o imunoensaio com antígenos diferentes. Considera-se que há infecção mediante exame positivo por duas técnicas ou pela mesma técnica em duas amostras diferentes. Não há obrigatoriedade de notificação compulsória dos pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Diante de pacientes que apresentam provas sorológicas inconclusivas (uma positiva e uma negativa ou duvidosa, ou duas duvidosas) ou resultados contraditórios em diferentes amostras (uma positiva e outra negativa ou duvidosa), pode-se recorrer a provas de elevada sensibilidade e

especificidade, mas que não se encontram disponíveis na rotina (*immunoblot* com antígenos de tripomastigotas) e/ou PCR e/ou hemocultura.

Provas parasitológicas indiretas de enriquecimento

A parasitemia é baixa e intermitente na fase crônica, sendo a sensibilidade da hemocultura e/ou xenodiagnóstico variáveis de 30 a 50%, com pouco valor no diagnóstico, embora a elevada especificidade torne o seu valor indiscutível diante de quaisquer dúvidas.

Métodos parasitológicos indiretos

Trata-se de pesquisa indireta do parasito no sangue periférico que pode ser feita da seguinte maneira:

- Xenodiagnóstico *in vivo* e *in vitro*: o xenodiagnóstico *in vivo* é realizado com 20 a 40 ninfas de terceiro estágio de *T. 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 min. Um exame positivo, resultante da multiplicação do parasito no tubo digestivo do inseto, será observado por leitura microscópica aos 30, 60 e 90 dias
- Xenodiagnóstico *in vitro* ou artificial: método preferencial, realizado por meio da coleta de 10 ml de sangue do paciente em seringa heparinizada, que são oferecidos como fonte de alimento ao mesmo número de ninfas do xenodiagnóstico *in vivo*, através de uma membrana (Magipack®). Em nossos estudos, a sensibilidade alcançada com o exame artificial é levemente inferior à obtida com o exame natural, porém registros de outros autores encontram resultados similares em ambos os exames. 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 dos vetores após exames sucessivos, além de soluções de continuidade facilitadoras de infecções em pacientes imunodeprimidos. Muito sensível na fase aguda (100%), tem baixa sensibilidade na fase

- crônica (30 a 50%), e não permite excluir um caso agudo de um caso crônico ou reativação de caso crônico
- Hemocultura: realizada com 10 a 30 ml de sangue em meio de LIT (*liver infusion tryptose*), no qual os parasitos crescem durante 30, 60, 90 e 120 dias, sendo a leitura realizada por microscopia em amostras do sangue nesses períodos. Resultados de elevada sensibilidade na fase aguda e de 30 a 60% de positividade na forma crônica.

Prova molecular

A reação em cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction* (PCR), é técnica qualitativa com iniciadores a partir de sequências do DNA do cinetoplasto ou DNA genômico, que se apresentam com cerca de 80.000 cópias por parasito. Utilizada no país em laboratórios de pesquisa, ainda sem protocolos bem definidos. É mais sensível que os métodos parasitológicos indiretos na fase crônica e tem-se proposto maior sensibilidade também na fase aguda, mas seu valor não está completamente elucidado nessa fase, em comparação com os métodos clássicos em estudo cinético adequado.

A PCR qualitativa é positiva em cerca de 45 a 95% dos pacientes na forma crônica, sendo variável conforme a região estudada no Brasil, podendo ser influenciada conforme o tempo de afastamento de regiões endêmicas.

A técnica quantitativa se presta ao monitoramento de pacientes imunodeprimidos com doença de Chagas crônica, que podem evoluir com alta parasitemia, mas também é de uso restrito a poucos centros de pesquisa, sem protocolos definidos nem procedimentos operacionais padronizados e comercialmente acessíveis.

■ Tratamento

Tratamento antiparasitário

O medicamento disponível no país é um benzimidazólico (benznidazol), que se constitui no medicamento de escolha para os casos isolados no país, seguido de melhor resposta ao tratamento do que o nifurtimox. O benznidazol é dispensado

pelo Ministério de Saúde, e o nifurtimox, quando houver indicação, deve ser solicitado diretamente ao Grupo Técnico de Doença de Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Na fase aguda e nas formas de reativação, o tratamento deve ser indicado em todos os casos, e o mais rápido possível após a confirmação diagnóstica. O tratamento antiparasitário é seguido de resposta terapêutica sugestiva de cura (soroconversão negativa) na maioria dos casos agudos (> 60%) e congênitos (> 95%), apresentando ainda boa eficácia em 50 a 60% em casos crônicos recentes (com até 5 anos de infecção). Trabalhos realizados em diferentes regiões da América Latina por um mesmo grupo demonstraram, com base na soroconversão negativa, que a resposta ao tratamento em crianças tem grande variabilidade regional (0% a 92,7%).

O tratamento etiológico tem como objetivos: curar a infecção, prevenir lesões orgânicas ou a evolução das mesmas e diminuir a possibilidade de transmissão de *T. cruzi*. Tem sido recomendado, também com base em estudos controlados, para pacientes na fase crônica, na forma indeterminada, especialmente crianças e adultos jovens. Em virtude da toxicidade dos fármacos disponíveis, não é recomendado o tratamento durante a gestação, a menos que se trate de caso agudo e grave. Em função de estudos de seguimento de pacientes com forma indeterminada e cardiopatia não grave por longo período e observação de controle da evolução de alterações cardíacas, tem-se proposto o tratamento de todas as formas crônicas, exceto as graves e descompensadas, e em pacientes idosos com mais de 50 anos de idade. Encontra-se em fase final um grande estudo randomizado (Benefit) para a avaliação dos efeitos do benznidazol na evolução das alterações eletrocardiográficas de pacientes com cardiopatia chagásica crônica não descompensada. A utilização tanto de benznidazol, como de nifurtimox, deve se dar sob controle médico, em função de eventos adversos (descritos a seguir) que podem ocorrer em cerca de 30% ou mais dos casos, sendo mais raros os eventos graves. Considerado o papel do parasito na gênese das lesões das fases aguda e crônica, e a sua ocorrência nos tecidos na forma crônica, é importante a sua eliminação. É possível que a falta de maior ação tecidual explique a menor eficácia dos fármacos utilizados na forma crônica.

Assim, é fundamental o avanço no encontro de medicamentos menos tóxicos, que possam atuar com eficácia nos tecidos. É bem conhecida a ação supressiva dos medicamentos utilizados sobre o parasito circulante, com negativação temporária dos exames parasitológicos e da PCR, necessitando de seguimento de pelo menos 24 meses após o tratamento (preferencialmente pelo menos 5 anos) para monitorar recidiva parasitológica.

Os esquemas terapêuticos propostos são:

- Benznidazol: 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 como eventos adversos: náuseas, vômitos, exantema maculopapular, purpúrico ou eritema polimorfo, polineuropatia, agranulocitose, polineuropatia periférica. Na reativação da doença de Chagas, propõe-se a dose de 7 a 10 mg/kg/dia durante mais de 60 dias. Após o tratamento, pode-se realizar profilaxia secundária com benznidazol se linfócitos T CD4+ for menor que 300/mm³ em pacientes portadores de AIDS com encefalite ou miocardite aguda chagásica, depois do tratamento inicial por 60 dias. Pelo efeito *antabuse* resultante da interação do álcool com benznidazol, o uso de bebidas alcoólicas é proibido durante o tratamento
- Nifurtimox: indicado na dose de 8 a 10 mg/kg/dia para adultos e 15 mg/kg/dia para crianças. Sua eficácia foi confirmada na Argentina, no Chile e no sul do Brasil; no restante do país registrou-se menor eficácia que o benznidazol. Tem sido indicado como alternativa a este em casos de intolerância ou de insucesso do tratamento. São registrados eventos adversos, como náuseas, anorexia, vômitos, perda de peso, insônia, psicose, polineuropatia periférica, alergia cutânea e leucopenia.

Tratamento de suporte

A internação hospitalar é indicada em casos de maior comprometimento geral, cardiopatia de moderada a grave, quadros hemorrágicos e formas agudas graves,

e reativação da doença de Chagas.

Quanto às atividades profissionais, escolares ou desportivas, segue-se recomendação do profissional médico, com especial atenção para atividades que tenham repercussão coletiva, como motoristas de ônibus, caminhões etc.

O tratamento sintomático da insuficiência cardíaca deve ser realizado com dieta com restrição hídrica e sódica, sintomáticos e diuréticos, sendo por vezes indicados os cardiotônicos em doses baixas. Pode-se utilizar amiodarona e outros antiarrítmicos, 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, estando indicado esvaziamento de fecaloma mediante orientação específica, com esvaziamento mecânico quando localizado no reto, ou lavagem intestinal (clister) em outras localizações.

Tratamento cirúrgico

Técnicas não invasivas (dilatação do segmento inferior) ou ressecção cirúrgica são indicadas para a correção do megaesôfago, particularmente em graus avançados. O tratamento cirúrgico do megacolo é indicado para as formas mais graves (casos avançados) e quando há vólvulo.

Seguimento clínico pós-tratamento e critérios de cura

Não existem critérios clínicos que possibilitem definir com exatidão a cura de pacientes com doença de Chagas aguda. A soroconversão negativa de provas sorológicas após o tratamento da fase crônica ocorre em cerca de apenas 20% dos casos, recomendando-se a pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* por 5 anos, esperando-se sua negatificação, que é considerada mediante dois exames sorológicos sucessivos. As provas parasitológicas apresentam baixa sensibilidade e têm valor quando positivas, indicando fracasso terapêutico.

Na fase crônica pré-tratamento, a maior sensibilidade da PCR chega a apenas 50%, podendo ser uma opção no controle pós-terapêutico com essa limitação da

sensibilidade e por não estar padronizada para o uso na rotina. O controle de eventos adversos durante o tratamento deve ser feito a cada 2 semanas por hemograma completo e provas de função hepática e renal. Se houver agranulocitose, é importante a descontinuidade imediata do medicamento, em virtude da possibilidade de reversão com a suspensão do medicamento. É recomendado o controle clínico evolutivo de alterações cardíacas e digestivas, para orientação ao paciente sobre a evolução de sua doença.

Prognóstico

O prognóstico de um paciente com a forma aguda da enfermidade depende da idade, do estado imune e da gravidade da doença. A letalidade é alta na doença congênita, em pacientes imunodeprimidos, lactentes e idosos.

Quanto à doença, cardiopatia crônica, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares e atriais graves indicam mau prognóstico. Têm sido associados a mau prognóstico os seguintes indicadores, sob a forma de escore: Classe funcional mais avançada de III a IV (NYHA), cardiomegalia à radiografia de tórax, anormalidade segmentar ou global da parede dos ventrículos, taquicardia ventricular não sustentada ao Holter, baixa voltagem do QRS ao ECG e sexo masculino. Também já foram registrados como indicadores de pior prognóstico: extrassistolia ventricular polifocal, bloqueio atrioventricular (BAV) total, padrões de fibrose, taquicardia ventricular paroxística. Na forma cardíaca, o óbito pode advir da insuficiência cardíaca ou de acidentes tromboembólicos, por morte súbita resultante de taquiarritmia cardíaca, taquicardia ventricular paroxística com fibrilação ventricular, ou por causa ainda não definida.

Nos pacientes com megaesôfago, a morte pode decorrer de desnutrição grave ou broncoaspiração, pneumonia e outras complicações; em pacientes com megacolo, pode decorrer de obstrução intestinal aguda ou outras complicações.

■ Prevenção

► **Transmissão vetorial.** O controle do principal vetor, *T. infestans*, foi alcançado no país através de dedetização periódica do interior das casas, com

inseticidas residuais como hexacloro de benzeno (BHC) ou com o piretroide sintético menos tóxico (deltametrina ou cipermetrina). O controle de recolonização por *T. infestans* ou infestação peridomiciliar por outros triatomíneos é importante, com participação comunitária para a notificação dos insetos suspeitos e o envolvimento dos municípios visando à educação para as condições de limpeza e higiene nas casas e peridomicílio, o uso de telas, mosquiteiros e a proteção com repelentes ao pernoitar na mata.

► **Transmissão oral.** Proteção e equilíbrio do meio ambiente, evitando distúrbios ao ciclo silvestre pela invasão do homem. Manter hábitos higiênicos em todas as fases de produção de alimento para consumo. Orientar a população sobre a manipulação inadequada dos alimentos e os riscos de contaminação de alimentos e bebidas – manter os alimentos armazenados em recipientes fechados, distantes de fontes de iluminação e de equipamentos de extração de suco, protegendo-os de insetos. Tratamento térmico (preferencialmente a pasteurização) para o açaí e branqueamento para o preparo artesanal (cocção acima de 45°C) – a pasteurização e a liofilização previnem a transmissão VO.

► **Transmissão vertical.** Proceder à triagem sorológica das grávidas que residiram em regiões endêmicas ou com antecedentes de infecção chagásica, e monitorar a mãe e o recém-nascido, com especial atenção às mães com coinfeção HIV-*T. cruzi* e suspeita de doença aguda, com elevado índice de transmissão da doença. Para as mães com doença aguda, recomenda-se não oferecer aleitamento materno devido à elevada parasitemia. No caso de coinfeção HIV-*T. cruzi*, o risco de parasitemia elevada deve também ser considerado e monitorado. Na doença crônica, não se recomenda a suspensão da amamentação, exceto quando houver sangramento por fissura mamilar.

► **Transmissão transfusional.** Tem sido efetiva a cobertura de triagem em bancos de sangue, inicialmente com dois ensaios, ELISA e IFI, sendo atualmente preconizado um ensaio, em vista da baixa prevalência. Deve-se ter em mente os fluxos migratórios de pessoas infectadas de regiões endêmicas da América Latina para os grandes centros urbanos. O tratamento do sangue para transfusão com violeta genciana (0,25 g/1.000 ml de sangue a 4°C por 24 h) é efetivo, mas

não tem sido utilizado no país, em vista da excelente cobertura por triagem sorológica. A prática sorológica nem sempre tem sido segura na transmissão por transplantes de órgãos, devendo-se realizar duas provas sorológicas.

▶ **Em caso de acidentes perfurocortantes com material biológico de pacientes com parasitemia elevada.** Recomenda-se o uso de benznidazol 5 a 7 mg/kg/dia durante dez dias, divididos de 8/8 ou 12/12 h. 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 10 dias.

Fluxos de notificação

A ocorrência de casos suspeitos de doença de Chagas aguda e de reativação requer imediata notificação (até 24 h após a suspeição), a ser realizada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

■ Tópicos relevantes

▶ **Importância da doença no mundo.** Globalização da doença de Chagas para todos os continentes e urbanização nos países endêmicos e não endêmicos, devido aos fluxos migratórios da América Latina para os diversos continentes, trazendo novos desafios para o controle das diferentes formas ativas de transmissão, principalmente por transfusão de sangue e derivados, transplante de órgãos e congênita.

▶ **Situação epidemiológica atual no Brasil.** Controle vetorial do principal vetor no país (*T. infestans*), sendo necessária a vigilância para evitar sua recolonização e/ou invasão do peridomicílio por outros triatomíneos. Controle da transmissão por sangue e derivados com atenção para migrantes de países endêmicos. Relevância da transmissão congênita e por transplante de órgãos. Surtos de transmissão oral, principalmente na Amazônia, constituem desafios para o controle da doença no país.

▶ **Papel do parasito na patogenia.** O parasito exerce papel central na

gênese da lesões nas formas aguda e crônica. Imunomodulação em resposta ao parasito e seus antígenos nas formas indeterminada (resposta Th2) e cardíaca (resposta Th1).

▶ **Orientação diagnóstica nas formas aguda e de reativação.** É fundamental lembrar os antecedentes epidemiológicos e os parâmetros clínicos para proceder ao diagnóstico da doença aguda e da reativação. Variabilidade do quadro clínico conforme a via de transmissão e quadros clínicos diversos na reativação. O sucesso do tratamento depende do diagnóstico precoce, com melhor resposta terapêutica, sendo elevada a sensibilidade da pesquisa do parasito por microscopia direta no sangue, materiais biológicos dos sítios lesados ou biopsia.

▶ **Importância das formas crônicas.** Predominância da forma indeterminada, com maior morbimortalidade das formas crônicas cardíacas e digestivas, e prognóstico reservado para as formas cardíacas graves.

▶ **Padrão-ouro para o diagnóstico nas formas crônicas.** Provas sorológicas de maior sensibilidade e especificidade (ELISA), ainda que exista reatividade com várias doenças com o uso de antígenos das formas epimastigotas.

▶ **Tratamento.** O sucesso terapêutico na forma aguda, reativação, em crianças ou na forma crônica precoce (influência regional na eficácia do tratamento em crianças) se alcança por meio de soroconversão negativa com benznidazol por 60 dias. Esse tratamento também é indicado na forma indeterminada, segundo estudos controlados com avaliação da parasitemia, e nas outras formas (exceto as crônicas descompensadas), com base em estudos evolutivos sugerindo o controle da evolução de alterações cardíacas.

▶ **Como realizar o controle e a prevenção da doença.** Controle químico de vetores, manutenção do controle ambiental, na triagem sorológica de doadores de sangue e tecidos, diagnóstico e tratamento da infecção congênita e de casos agudos e crônicos, com notificação compulsória dos casos agudos e de reativação da doença.

■ Bibliografia

- Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil. PNUD/FNS. 1996.
- 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.
- Britto C et al. Polymerase chain reaction detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. *Parasitology*. 1995;110:241-47.
- Camargo ME, Takeda GKF. Diagnóstico de laboratório. In: Brener Z, Andrade Z. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. p. 165-98.
- 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.
- de Freitas VL et al. Real-time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* coinfection with and without Chagas disease reactivation: association with HIV viral load and CD4 level. *PLoS Negl Trop Dis*. 30 ago 2011; 5(8):e1277. doi: 10.1371/journal.pntd.0001277. Epub 2011 Aug 30.
- Dias JCP. Epidemiologia in *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000, p. 48-74.
- Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo E, Luquetti A, Shikanai Yasuda MA, Coura JR et al. II Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Epidemiol Serv Saúde*. Brasília, 25 (núm. esp.): 7-86, 2016.
- Furuchó CR et al. Inconclusive results in conventional serological screening for Chagas' disease in blood banks: evaluation of cellular and humoral response. *Trop Med Int Health*. 28 out 2008;13(12):1527-33. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02172.x. Epub 2008 Oct 28.
- Luz MP, Coutinho MG, Cançado JR, Kretzli 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.
- Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trend for Chagas disease in

- Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Ows Cruz. Rio de Janeiro*, 2009; 204(suppl 1):17-30.
- Pinto AY, Valente AS, Valente VC, Ferreira Junior AG, Coura JR. Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region. Study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:602-14.
- Portela Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. *Rev Saúde Pública.* 2002;37:107-15.
- Ramos Jr AN, Luquetti A, Guaraldo AM. Grupo Técnico Consultor para Elaboração. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: Panafiosa – VP/OPAS/OMS. 2009:92. p.:ii. (Série de Manuais Técnicos, 12 PAHO/HSD/CD/539.09).
- Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 6 mar 2007;115(9):1101-8.
- Sartori AM et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101:31-50.
- Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica* 2010; 115:14-21.
- Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Doença de Chagas aguda por transmissão oral. Nota técnica. Doença de Chagas aguda por transmissão oral no. Brazil, 2007. Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_chagas2308.pdf. Accessed 17 January 2009.
- Shikanai Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(6):845-52 DOI: 10.1093/cid/cir956.
- Silveira AC, Vinhaes MC. Elimination of vector-borne transmission on Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999; 94:supl. 1;405-11.
- Yun O et al. Feasibility, drug safety and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis.* 7 jul 2009;3(7):e488. doi: 10.1371/journal.pntd.0000488.

Who, how, what and where? Outlook: Chagas disease. *Nature*. 2010; 465 (suppl):S8-9. doi:10.1038/nature0922.

■ Introdução

A malária é reconhecidamente a doença parasitária humana mais importante na perspectiva da saúde global. Conhecida desde a Antiguidade, acredita-se que tenha se originado na África, de onde se disseminou para outros continentes. A introdução do parasito no continente americano se deu com a colonização europeia. Os conhecimentos mais acurados acerca da etiologia e do modo de transmissão da malária datam do final do século 19, com a descrição do parasito por Laveran (1880) e da transmissão por anofelinos por Manson (1894) e Ross (1897). A malária é causada por parasitos do gênero *Plasmodium*, inoculados no hospedeiro humano pela picada de fêmeas de *Anopheles* infectadas. São cinco as espécies de *Plasmodium* incriminadas na transmissão da malária humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*, reconhecido mais recentemente, no Sudeste Asiático. As infecções por *P. falciparum* e *P. knowlesi*, quando não reconhecidas ou tratadas tardia ou inadequadamente, podem evoluir com manifestações clínicas de doença grave, potencialmente letal. O agravamento pode ocorrer em dias ou mesmo horas, evoluindo para anemia grave, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência renal, edema pulmonar e coma. Em áreas endêmicas onde a infecção por *P. falciparum* é mais frequente, a malária constitui importante causa de mortalidade em crianças, adultos não imunes e gestantes. Cabe ressaltar, contudo, que também há relatos de casos graves em infecções causadas por *P. vivax*.

■ Epidemiologia

Estima-se que 3,3 bilhões de pessoas vivam sob o risco de contrair malária no mundo (Figura 21.1). Em 2013, foram notificados 198 milhões de casos e 584 mil óbitos a ela relacionados, sendo que 90% desses ocorreram na África, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), e 78% em crianças com idade inferior a 5 anos.

Segundo dados do Ministério da Saúde, foram notificados 144.111 casos de malária no Brasil em 2014 (Tabela 21.1), sendo que 99,6% desses ocorreram nos nove estados que compõem a Amazônia Legal: Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, com 23 óbitos. Do total nacional, 559 casos foram notificados na região Extra-Amazônica. Deve-se salientar que 85% dos casos diagnosticados no Brasil em 2014 foram decorrentes de infecções por *P. vivax*, e 14% causados por *P. falciparum*.



Figura 21.1 População sob risco de contrair malária no mundo (2013), de acordo com o percentual de risco. Adaptada de WHO, 2014. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Tabela 21.1 Distribuição de casos de malária, de acordo com os meses, classificação epidemiológica e espécie de *Plasmodium*.

Resumo epidemiológico nacional mensal																		
Mês	Exame Detecção passiva	Exame Detecção ativa	Positivo Detecção passiva	Positivo Detecção ativa	Exame total	Positivo total	Autóctone	Importado outro país	LVC exame	LVC positivo	PLP (%)	F (%)	F	V	F + V	M	O	Não F
Janeiro	62.695	87.840	8.608	3.919	150.535	12.527	11.939	588	6.192	1.775	8,32	1,59	2.395	9.860	116	1	0	155
Fevereiro	56.276	78.547	6.694	3.004	134.823	9.698	9.350	348	5.272	1.350	7,19	1,19	1.601	7.856	105	4	1	131
Março	62.874	64.658	6.846	2.603	127.532	9.449	9.076	373	4.994	1.268	7,41	1,20	1.528	7.751	74	2	0	94
Abril	65.196	81.806	7.182	3.181	147.002	10.363	9.923	440	5.371	1.298	7,05	1,18	1.738	8.498	91	1	0	35
Maior	69.986	86.503	8.955	3.709	156.489	12.664	12.239	425	5.344	1.353	8,09	1,47	2.293	10.257	84	0	0	30
Junho	59.230	78.893	8.514	3.746	138.123	12.260	11.823	437	5.765	1.550	8,88	1,34	1.853	10.311	79	2	0	15
Julho	71.553	86.994	10.907	4.400	158.547	15.307	14.755	552	8.281	1.838	9,65	1,44	2.287	12.867	126	2	0	25
Agosto	69.685	78.233	9.914	3.857	147.918	13.771	13.437	334	8.310	1.951	9,31	1,36	2.006	11.653	81	1	0	30
Setembro	65.978	79.207	9.928	3.841	145.185	13.769	13.456	313	9.698	2.175	9,48	1,37	1.984	11.657	95	2	0	31
Outubro	67.446	72.964	9.539	3.320	140.410	12.859	12.548	312	8.881	2.074	9,16	1,15	1.618	11.139	69	4	0	30
Novembro	56.215	64.191	8.203	2.985	120.406	11.188	10.952	237	7.035	1.951	9,29	1,27	1.524	9.571	76	5	0	13
Dezembro	47.122	54.176	6.852	2.298	101.298	9.150	8.879	271	5.868	1.577	9,03	1,33	1.343	7.726	61	3	0	17
Total	754.256	914.012	102.142	40.863	1.668.268	143.005	138.377	4.630	81.011	20.160	8,57	1,33	22.170	119.146	1.057	27	1	606

F: malária *faciiparum*; LVC: lâmina de verificação de cura; M: malária *malariae*; O: malária *ovale* (importado); PLP: porcentagem de lâminas positivas; V: malária *vivax*. Adaptada de Ministério da Saúde/SVS/SIVEP-Malária. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica, 2014.

A distribuição dos casos de malária em nosso país é heterogênea, mesmo na Região Amazônica, havendo concentração de notificações em alguns municípios considerados de alto risco para a transmissão (Figura 21.2).

A transmissão vetorial se dá pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. Para tanto, as condições ambientais devem ser favoráveis, com temperatura ambiente entre 20 e 30°C e alta umidade do ar. Não ocorre transmissão em temperaturas inferiores a 16 ou superiores a 33°C, ou em altitudes acima de dois mil metros. Embora as chuvas favoreçam a formação de criadouros do vetor, quando muito fortes podem levar a perda de larvas e pupas.

A capacidade vetorial dos anofelinos (ordem Diptera, família Culicidae, gênero *Anopheles*) de transmitir a doença é bastante variável. No Brasil, têm importância epidemiológica algumas espécies com características distintas em relação a seu *habitat* e comportamento. Na Região Amazônica, destaca-se o *An. darlingi*, cujos criadouros se estabelecem em grandes coleções hídricas, como rios, lagos e igarapés. Na faixa litorânea brasileira, predomina o *An. aquasalis*, em coleções de água salobra, enquanto na faixa remanescente de Mata Atlântica da região Sudeste são encontrados o *An. bellator* e o *An. cruzi*, que se reproduzem em pequenos volumes de água acumulados nas folhagens de bromélias. A maior atividade dos vetores se concentra nos períodos crepuscular e noturno, com autonomia de deslocamento variável de até sete mil metros.

A intensidade de transmissão da malária influencia a imunidade protetora

adquirida e o perfil clínico da doença. Em áreas com transmissão estável, com indivíduos frequentemente expostos e taxa de inoculação pelo vetor superior a 10 picadas/ano, a imunidade adquirida na infância leva à diminuição do risco de malária grave em adultos semi-imunes, que podem albergar parasitos de modo assintomático. Nesse cenário, crianças com idades inferiores a 5 anos podem desenvolver altas parasitemias sanguíneas, com evolução para casos graves e morte. Gestantes e indivíduos que migram para áreas sem transmissão perdem essa imunidade adquirida. Em áreas de transmissão instável, como em algumas regiões da Ásia e na América Latina, a transmissão varia de acordo com a época do ano, e a taxa de inoculação pelo vetor é inferior a cinco casos ao ano. Nessas regiões, *P. vivax* costuma ser mais prevalente, e infecções por *P. falciparum* podem apresentar quadros graves, devido à falta de imunidade. Um grande desafio para os programas de controle em tais regiões é a possibilidade de ocorrência de epidemias, devido ao aumento da capacidade vetorial. Independentemente da endemicidade, o controle da malária se pauta em ações integradas que envolvem controle vetorial, diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

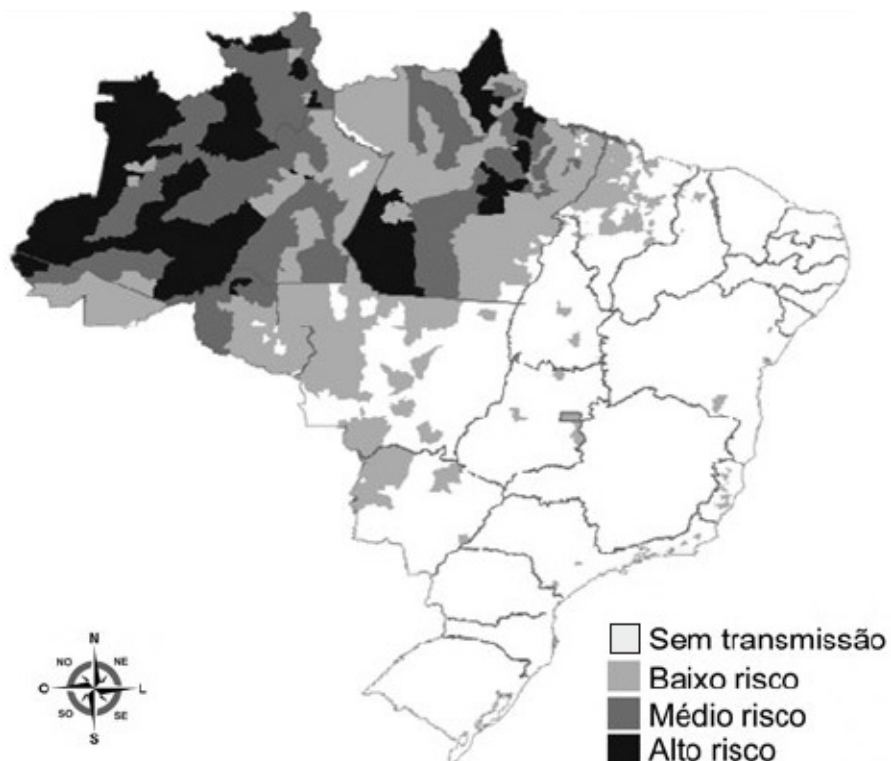


Figura 21.2 Mapa de risco de malária por município de infecção, Brasil, 2014. Adaptada de Sinan/SVS/Ministério da Saúde e Sivep-Malária/SVS/Ministério da Saúde. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Na investigação epidemiológica da malária, empregam-se alguns conceitos básicos:

- Caso autóctone: quando a transmissão ocorre no local, sem que o indivíduo tenha realizado deslocamentos para outras regiões. Supõe a existência de casos anteriores e continuidade da transmissão
- Caso importado: quando a transmissão ocorre em local distinto ao de origem do indivíduo, em deslocamento realizado para área malarígena, e é detectado fora da área onde houve a infecção
- Caso introduzido: quando a transmissão é local, porém não continuada, e o caso detectado se origina de outro, importado
- Caso induzido: quando a transmissão ocorre sem a participação do vetor, ou seja, por transfusão sanguínea, uso compartilhado de seringas contaminadas ou por via congênita no momento do parto, em consequência de lesões nos vasos sanguíneos de mãe e filho
- Recaída: quando a parasitemia sanguínea reaparece sem que o indivíduo tenha realizado novos deslocamentos para áreas com possibilidade de transmissão; o novo episódio de malária decorre de ataque primário anteriormente diagnosticado e tratado.

A série temporal de casos de malária notificados ao Ministério da Saúde brasileiro nas últimas décadas, segundo a espécie de *Plasmodium* responsável pela infecção, é apresentada na Figura 21.3.

■ Patogênese

A interação parasito-hospedeiro é responsável pelas manifestações clínicas observadas na malária, e compreendê-la requer conhecimento acerca do ciclo biológico do agente e dos mecanismos que se estabelecem a partir da resposta imune do indivíduo infectado. Para tanto, deve-se partir da integração dos

seguintes conhecimentos:

- Aspectos parasitológicos – ciclo biológico do *Plasmodium*
- Mecanismos de interação parasito-hospedeiro
- Compreensão dos achados clínicos da malária.

O ciclo biológico da malária tem início quando a fêmea de *Anopheles* realiza o repasto sanguíneo, para viabilizar a maturação dos ovos (Figura 21.4). No momento da picada, há inoculação de saliva do mosquito, ocasionando a entrada de cerca de 10 a 100 esporozoítos na derme do hospedeiro humano. Estes permanecem até 6 h na derme, depois atravessam o endotélio capilar, alcançam a circulação sanguínea, migram em direção ao fígado, atravessam as células de Kupffer e penetram em pequeno número de hepatócitos. Duas proteínas localizadas na superfície dos esporozoítos participam do processo de invasão dos hepatócitos: a *circumsporozoite protein* (CSP) e a *thrombospondin-related adhesive protein* (TRAP). No interior dessas células ocorre a diferenciação dos esporozoítos, por meio de mecanismo de reprodução assexuada, denominado esquizogonia, que resulta na formação de esquizontes hepáticos. A esquizogonia consiste na divisão nuclear do parasito sem divisão citoplasmática, o que leva à formação de células parasitárias multinucleadas, denominadas esquizontes. Essa etapa do ciclo biológico do parasito é denominada fase pré-eritrocítica. Cabe ressaltar, contudo, que a maioria dos esporozoítos inoculados pela picada do vetor não resulta em infecção produtiva, com formação de esquizontes no fígado. Ao final desse período, os esquizontes hepáticos concluem sua reprodução assexuada tecidual, ao liberarem milhares de formas parasitárias unicelulares, os merozoítos, que são transportados aos sinusoides hepáticos no interior de vesículas denominadas merossomos, e desses à corrente sanguínea, iniciando-se, assim, o ciclo eritrocítico ou ciclo sanguíneo. É importante ressaltar que, diferentemente do que se observa nas infecções pelas demais espécies de *Plasmodium*, nas infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale* nem todos os parasitos que invadem os hepatócitos iniciam simultaneamente o processo de esquizogonia. Nesses casos, estágios latentes do parasito,

denominados hipnozoítos, podem ser encontrados em estado de dormência nos hepatócitos, por período variável, após o qual (habitualmente alguns meses após a infecção) prosseguem em seu desenvolvimento, iniciando a esquizogonia hepática, que se segue em ciclos de esquizogonia sanguínea, responsáveis pelo aparecimento de sintomas nas recaídas da infecção.

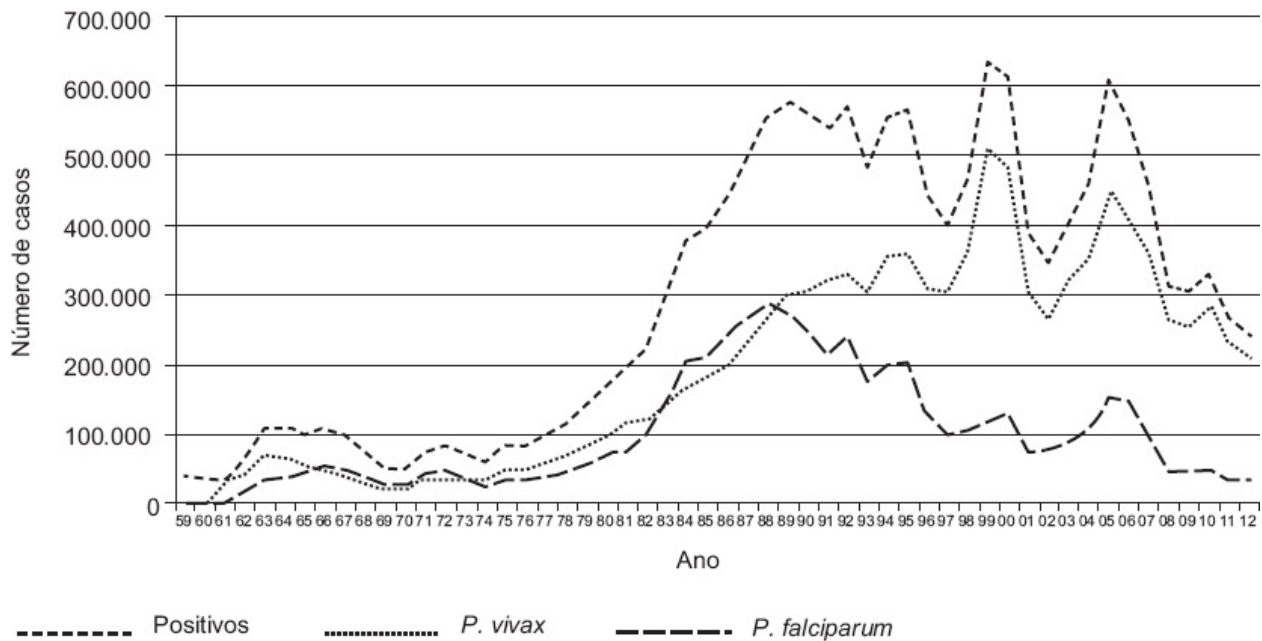


Figura 21.3 Número de casos notificados de malária no Brasil de 1959 a 2012, segundo a espécie do parasito. Adaptada de Sinan/SVS/Ministério da Saúde, 2014.

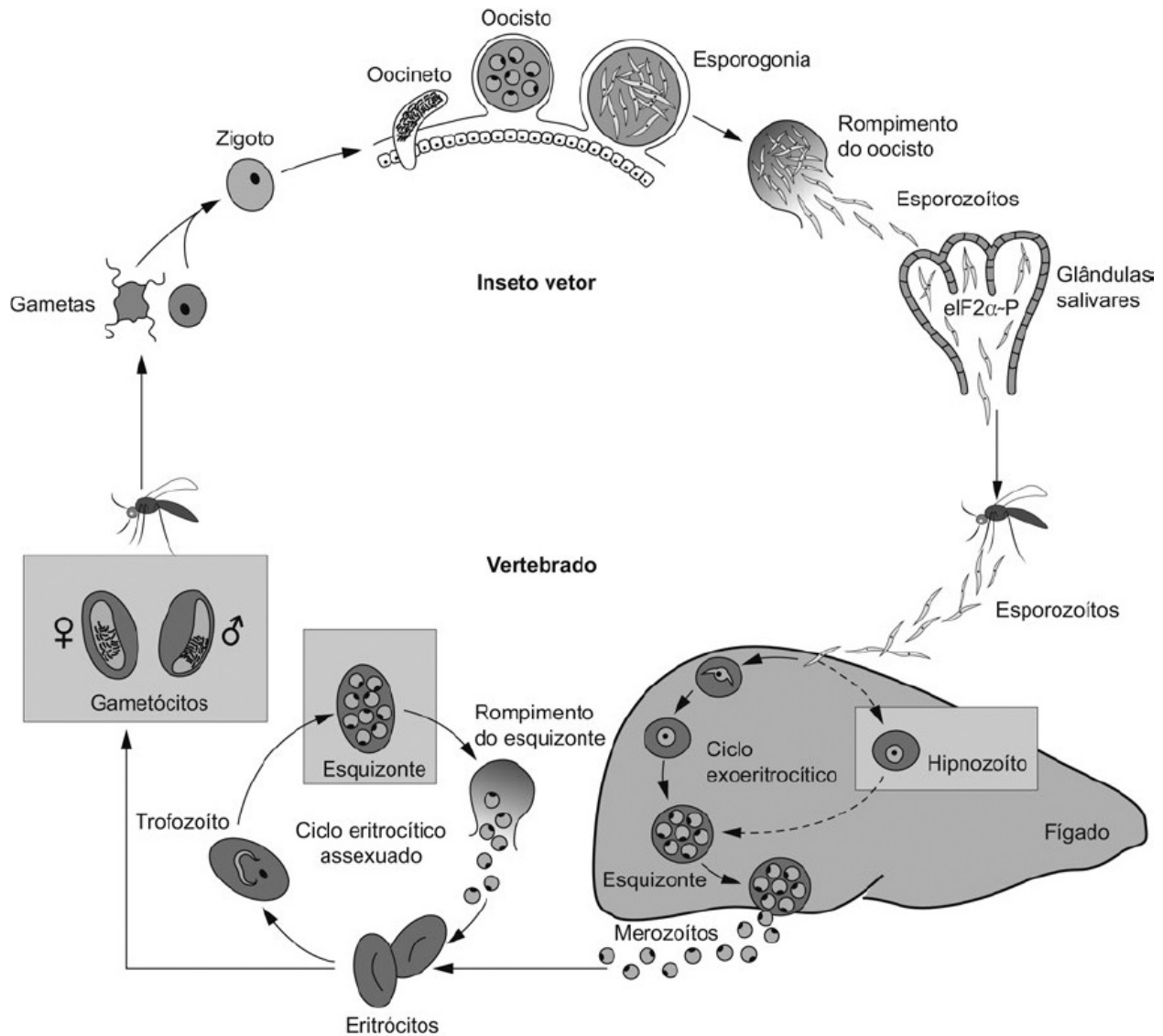


Figura 21.4 Ciclo biológico do parasito na malária humana.

Na fase sangüinea, também conhecida como fase eritrocítica, os merozoítos liberados se ligam a eritrócitos (hemácias), invadem essas células e nelas iniciam nova reprodução assexuada esquizogônica, então denominada esquizogonia sangüinea. As formas parasitárias em desenvolvimento no interior de hemácias são denominadas trofozoítos. Ao cabo da esquizogonia sangüinea, os trofozoítos dão origem a esquizontes. Esses se rompem, liberando merozoítos que invadem outros eritrócitos. Cabe apontar que a fase de esquizogonia sangüinea coincide com o período de ocorrência das manifestações clínicas da malária. Após alguns ciclos assexuados sangüneos, observa-se diferenciação de alguns trofozoítos em

gametófitos masculinos e femininos, que são as formas que darão sequência ao ciclo sexuado do parasito no vetor anofelino. Não se conhecem, todavia, os fatores indutores da gametocitogênese. Enquanto na malária *falciparum* não tratada são encontrados gametócitos na circulação 7 a 15 dias após a invasão das hemácias, nas infecções por *P. vivax* as formas sexuadas podem ser vistas no sangue periférico mesmo antes do aparecimento dos sintomas. Ao realizar o repasto sanguíneo em indivíduo infectado, a fêmea de *Anopheles* ingere eritrócitos contendo gametócitos. Os eritrócitos se rompem no intestino do mosquito e nele liberam os gametócitos. Então, ocorre a exflagelação, com liberação de gametas masculinos que fecundam o gameta feminino, formando sequencialmente as formas parasitárias conhecidas como zigoto e oocineto. Este último é capaz de atravessar o epitélio intestinal do mosquito e se transformar em oocisto, estrutura em que se verifica a formação de esporozoítos. Estes migram para a glândula salivar do mosquito via hemolinfa, tornando o vetor apto a transmitir a doença no próximo repasto sanguíneo.

Algumas diferenças observadas no ciclo biológico das diferentes espécies de *Plasmodium* têm repercussão fisiopatológica e clínica. Como apontado na Tabela 21.2, a duração da esquizogonia hepática determina variação no período de incubação da malária (mais elevado na malária por *P. malariae*). A maior produtividade da esquizogonia hepática das infecções por *P. falciparum*, ou seja, o maior número de merozoítos produzidos a partir da infecção da célula hepática por um único esporozoíto, aliada ao fato de a infecção nessa espécie se dar em eritrócitos em qualquer fase de maturação, permite antecipar que a malária *falciparum* pode causar enfermidade potencialmente mais grave. Por fim, a existência de hipnozoítos no ciclo biológico da malária causada por *P. vivax* e *P. ovale* justifica a ocorrência de recaídas nessa infecção, caso os pacientes não recebam tratamento com medicamentos capazes de interromper tanto a esquizogonia hepática como a esquizogonia sanguínea.

Do ponto de vista patogênico, é importante destacar as alterações que se desenvolvem na superfície dos eritrócitos infectados, decorrentes do acúmulo de antígenos parasitários no local. A proteína de membrana PfEMP-1s, codificada por genes *var* do parasito e particularmente importante na malária *falciparum*,

adere a uma variedade de ligantes das células endoteliais da microcirculação, induzindo o fenômeno de citoaderência, responsável pelo aparecimento das diversas complicações associadas à malária *falciparum*.

Tabela 21.2 Diferenças observadas no ciclo biológico dos plasmódios humanos transmitidos no Brasil.

Espécie de <i>Plasmodium</i>	Fase pré-eritrocítica (dias)	Esquizogonia hepática (nº de merozoítos liberados)	Tipo de hemácia parasitada
<i>P. vivax</i> ¹	6 a 8	10.000	Jovens
<i>P. falciparum</i>	5 a 7	40.000	Todas
<i>P. malariae</i>	13 a 16	2.000	Senescentes

¹Apresenta hipnozoítas (formas parasitárias latentes em hepatócitos).

■ Imunidade contra a malária

Embora a malária não induza proteção contra reinfecções, o sistema imunológico do hospedeiro interage com o parasito, produzindo resposta capaz de reduzir a morbidade e a mortalidade das infecções subsequentes. Entretanto, tal processo se desenvolve lentamente em habitantes de regiões endêmicas expostos a múltiplas infecções. Sabe-se que nessas áreas as crianças deixam de desenvolver formas graves da infecção por *P. falciparum* por volta dos 5 anos de idade, mas seguem apresentando quadros mais leves da doença, quando reinfetadas, até o início da adolescência. A partir de então, são frequentes os adultos com infecção assintomática.

Reconhece-se que tanto a imunidade inata como a adaptativa, em seus braços efetores humoral e celular, participam da resposta na interação parasito-hospedeiro. No entanto, particularidades do ciclo biológico do parasito e da resposta imunológica em si justificam a incapacidade do ser humano em desenvolver resposta imunológica protetora contra novas infecções por

plasmódio. Descrevem-se a seguir os principais aspectos da resposta imunológica na malária, elucidados em estudos em modelos animais e em coortes de indivíduos expostos à infecção.

Quando da inoculação de esporozoítos, após a picada do mosquito vetor, pode haver ativação da imunidade inata na derme, envolvendo mastócitos, neutrófilos, células *natural killer* (NK), células NKT e células gama-delta. Entretanto, não se observa resposta inflamatória local de importância, o que justifica o silêncio clínico desse período e a impossibilidade de conter a infecção nessa fase. O mesmo ocorre no fígado: após a invasão e o desenvolvimento parasitário, a liberação de merozoítos não apresenta qualquer importância clínica (embora possa haver morte celular de hepatócitos infectados) e não provoca aparecimento de qualquer sintoma na fase pré-eritrocítica. A falta de uma resposta robusta da imunidade inata ou adaptativa no período pré-eritrocítico parece estar relacionada ao tempo fugaz de permanência do parasito na pele e ao pequeno número de hepatócitos infectados, embora isto se dê por mecanismo ainda não completamente elucidado.

Na etapa de desenvolvimento parasitário nos ciclos sanguíneos, ao contrário, ocorre intensa ativação celular, com fenômeno inflamatório sistêmico considerável, dependente da acentuada liberação de citocinas, à semelhança do que se observa na sepse bacteriana. A ruptura de hemácias infectadas na circulação sistêmica leva à liberação de citocinas proinflamatórias e quimiocinas, tais como interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IFN- γ , responsáveis pelo aparecimento da síndrome febril, característica da malária. A ativação dessa resposta parece depender da interação (PAMP/PRP) de diversos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP) e seus respectivos receptores de reconhecimento de padrões (PRR) (p. ex., âncoras de glicofosfatidilinositol/receptores *toll-like-1* e *toll-like-2*, hemozoína/sensores intracitoplasmáticos do inflamassoma (NLRP3 e AIM2), DNA parasitário ligado a hemozoína/receptores *toll-like-9*, RNA parasitário/receptores *toll-like-7*).

Desencadeia-se então a resposta imune adaptativa aos parasitos no ciclo

sanguíneo, com participação das imunidades humoral e celular. Embora o papel protetor dos anticorpos nessa fase tenha sido demonstrado há mais de 50 anos por Cohen, ao verificar que a transferência passiva de anticorpos IgG obtidos de adultos com história prévia de malária é capaz de induzir remissão rápida da febre e redução da parasitemia em crianças com infecção aguda, até o momento não se sabe exatamente quais antígenos parasitários induzem à produção desses anticorpos, de que maneira os anticorpos induzem proteção e, tampouco, por que razão tal proteção demora muitos anos para se estabelecer. Acredita-se que a diversidade genética parasitária e o polimorfismo antigênico das proteínas expressas na superfície das hemácias infectadas sejam responsáveis pela incapacidade de o hospedeiro estabelecer imunidade esterilizante, ou mesmo duradoura.

Além disso, a resposta humoral participa da patogênese da doença, ao provocar ativação policlonal de células B e, conseqüentemente, a produção de autoanticorpos, capazes de contribuir para o desenvolvimento de anemia, de plaquetopenia na infecção, causada pelas diferentes espécies, e de glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular, em alguns casos de infecção por *P. malariae*.

Mecanismos efetores relacionados à imunidade celular são importantes também na defesa do hospedeiro contra o ciclo sanguíneo dos plasmódios. A resposta imunológica nesse aspecto depende do reconhecimento de antígenos parasitários por linfócitos T CD4⁺ e do desencadeamento de resposta específica com acentuada produção de IFN- γ , que ativa macrófagos e induz intensa fagocitose de hemácias parasitadas e, até mesmo, de hemácias não infectadas, particularmente no baço. A produção de IFN- γ e de TNF- α , por outro lado, induz a produção de óxido nítrico e de outros radicais tóxicos para o parasito em seu desenvolvimento no ciclo sanguíneo.

Há diversos mecanismos de evasão da resposta imunológica por parte do parasito, dentre os quais o intenso polimorfismo antigênico da proteína PfEMP-1s, principal proteína plasmodial encontrada na superfície das hemácias parasitadas por *P. falciparum*. Sabe-se que o genoma parasitário contém cerca de

60 genes *var*, capazes de codificar proteínas antígenicamente distintas, e que sua expressão clonal, variável durante a infecção, permite ao parasito escapar da resposta imune do hospedeiro. Além disso, o próprio sequestro de hemácias parasitadas na microcirculação, decorrente do fenômeno de citoaderência descrito na malária *falciparum*, contribui para a evasão imune, uma vez que tais células, se aderidas ao endotélio capilar, deixam de trafegar pelo baço, sede mais importante do clareamento parasitário pelo mecanismo de fagocitose por macrófagos ativados.

■ Quadro clínico

Na Tabela 21.3 e na Figura 21.5 estão resumidos os fatores patogênicos mais relevantes que justificam o quadro clínico da malária.

Tabela 21.3 Associação entre mecanismos patogênicos e os achados clínicos da malária.

Mecanismos patogênicos	Manifestações clínicas e alterações laboratoriais
Lesão mecânica dos eritrócitos + liberação de citocinas proinflamatórias	Síndrome febril periódica, anemia, hiperbilirrubinemia indireta
Alteração na superfície das hemácias + liberação de IFN- γ + expressão de moléculas de adesão + citoaderência de hemácias parasitadas e não parasitadas na microcirculação	Hipoxia tecidual – malária cerebral, pulmonar, hepática, renal
Outras alterações imunopatológicas	Anemia, plaquetopenia, glomerulonefrite

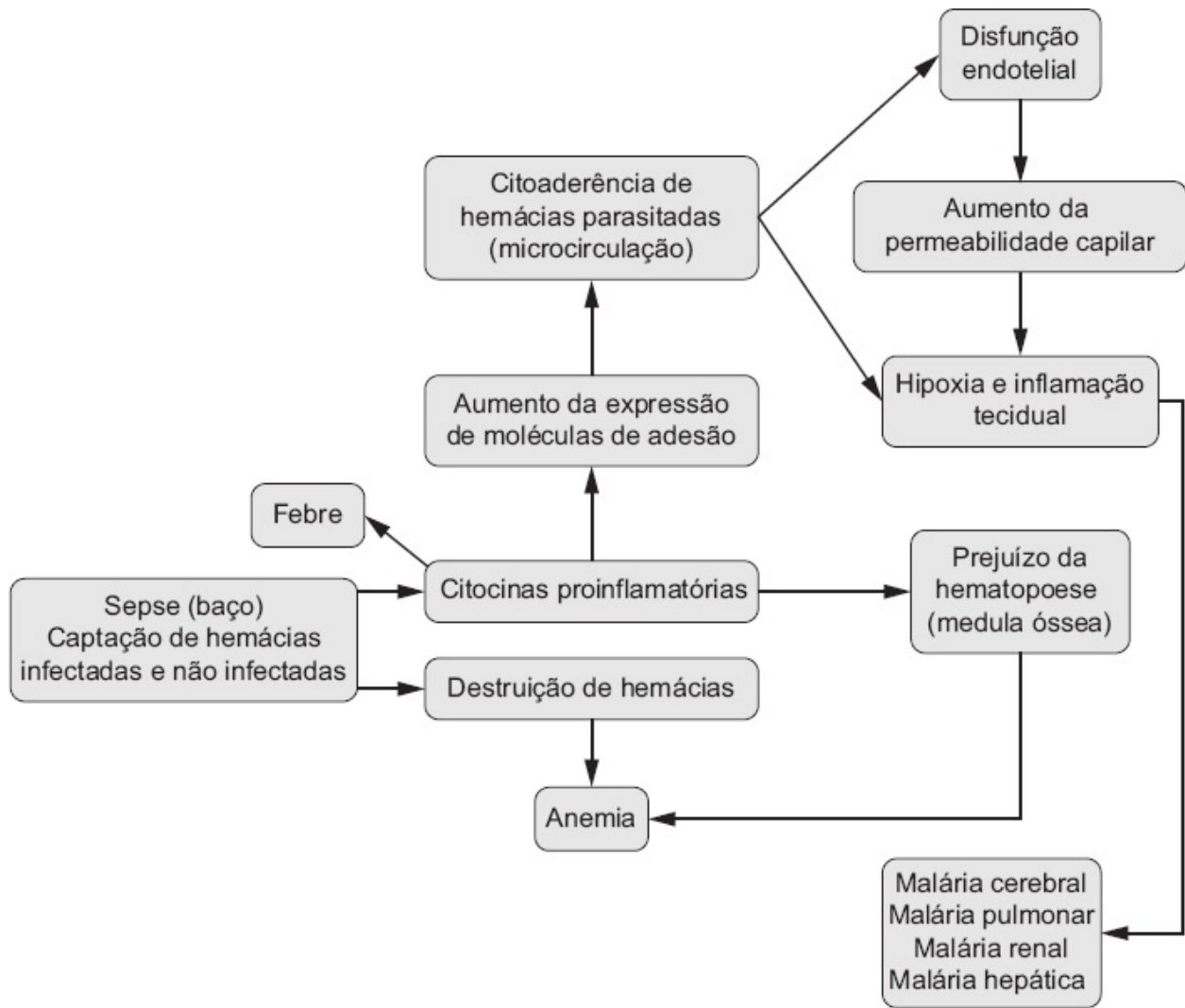


Figura 21.5 Patogênese da malária. Adaptada de Gazzinelli et al., 2014.

As manifestações clínicas da malária têm início na fase eritrocítica, quando hemácias infectadas se rompem, liberando merozoítos e pirógenos endógenos na circulação sistêmica. Inicia-se, assim, o sintoma mais sugestivo da doença, o acesso malárico ou acesso palúdico. Esse quadro paroxístico de febre tem início com tremores e intensa sensação de frio, em período de 15 a 60 min, que coincide com a rápida elevação da temperatura corporal, até que se atinjam valores máximos bastante elevados (acima de 40°C). Considerando-se que a quase totalidade dos casos de malária no Brasil ocorre na Região Amazônica, onde prevalecem temperaturas ambientais elevadas e alto grau de umidade do ar, a sensação de frio e os tremores chamam a atenção do paciente. A febre costuma

ser acompanhada de intensa cefaleia, podendo também ocorrer mal-estar, mialgias, artralgias, náuseas e vômitos. Atingido esse patamar de temperatura elevada, o quadro clínico se modifica, passando o paciente a relatar sensação de muito calor. Os sintomas gerais podem persistir nessa fase, que dura cerca de 2 a 6 h. Finalmente, o acesso malárico costuma encerrar-se na terceira fase (que pode durar de 2 a 4 h), na qual se observa sudorese profusa acompanhando a remissão da febre. De modo didático, pode-se resumir o acesso malárico como composto de três fases sucessivas: a de tremor, a de calor e a de suor. Após o paroxismo febril, são frequentes os relatos de cansaço acentuado e sonolência.

Os acessos palúdicos se sucedem periodicamente, visto que decorrem da ruptura de hemácias a cada ciclo de esquizogonia sanguínea. Assim, sua periodicidade depende da duração da esquizogonia eritrocitária, sendo conhecida como febre terçã (em intervalos de 48 h) nas infecções por *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. ovale*, e febre quartã (intervalos de 72 h) nas infecções causadas por *P. malariae*. Em *P. knowlesi*, a esquizogonia sanguínea tem duração de 24 h. É importante ressaltar que na primeira semana de doença a febre pode ser contínua, até que se instale sincronismo no desenvolvimento parasitário intraeritrocítico. Particularmente na malária *falciparum*, a febre pode não ter periodicidade nítida. Isso significa que, embora a febre periódica seja altamente sugestiva da doença, a falta de periodicidade clara no quadro febril não pode induzir o clínico a afastar a hipótese diagnóstica de malária em pacientes expostos a áreas de possível transmissão. Entre os acessos febris, o paciente geralmente se sente bem.

Os achados mais frequentes ao exame físico incluem, além da febre, anemia e hepatoesplenomegalia de pequenas dimensões. O aumento do tamanho do fígado e do baço, por corresponder à hipertrofia e à hiperplasia do sistema fagocítico mononuclear, traduz-se semiologicamente pelo fato de se mostrarem de consistência normal ou amolecida, podendo ser discretamente dolorosos à palpação. Nos casos benignos, a hiperbilirrubinemia indireta – dependente da elevação da concentração plasmática de bilirrubina não conjugada, em consequência de hemólise intravascular – geralmente não se traduz em icterícia. Após uma série de acessos paroxísticos de febre, com o reconhecimento

diagnóstico e o correto tratamento da malária, em geral se observam remissão dos sintomas e recuperação do paciente. Embora a grande maioria dos casos de malária *vivax* apresente evolução benigna, há relatos recentes de quadros mais graves, com insuficiência respiratória e anemia intensa, que podem ser confundidos com malária *falciparum* complicada.

Na infecção por *P. vivax*, podem ocorrer recaídas, situações em que os acessos palúdicos voltam a se manifestar após tratamento com fármacos esquizotomicidas sanguíneos, capazes de interromper o desenvolvimento parasitário intraeritrocítico e, assim, induzir a remissão dos sintomas (cura clínica). Vale ressaltar que as manifestações clínicas nas recaídas costumam ser mais brandas, em comparação às da infecção inicial.

A malária *falciparum*, ao contrário, pode ser potencialmente fatal em pacientes com maior vulnerabilidade, quando não tratada rápida e adequadamente. Sabe-se que os pacientes primoinfectados (aqueles que apresentam sua primeira infecção por *Plasmodium*), gestantes e esplenectomizados têm risco acrescido de desenvolver malária *falciparum* grave. Nessas situações, a interação parasito-hospedeiro facilitará a progressão da doença para formas complicadas e graves, em decorrência da inexistência de imunidade prévia, de estado de imunodepressão transitória ou da perda do órgão em que ocorre maior clareamento de parasitos devido à resposta imune do hospedeiro.

As manifestações clínicas graves da malária *falciparum* em indivíduos vulneráveis decorrem, fundamentalmente, do fenômeno de citoaderência das hemácias parasitadas e não parasitadas (formação de rosetas) junto ao endotélio capilar (microcirculação). Aliadas a esse fenômeno, observam-se alterações decorrentes da intensa resposta inflamatória que se estabelece na interação do parasito com o sistema imunológico do hospedeiro infectado. Os achados clínicos resultantes dependem do órgão em que ocorrem as alterações mencionadas, mas podem ocasionar uma somatória de complicações que incluem anemia grave e quadros relacionados a malária cerebral, malária pulmonar, malária hepática e malária renal. A Tabela 21.4 resume os achados

clínicos e laboratoriais que permitem supor se tratar de um caso de malária grave.

Malária cerebral

Exteriorização clínica da hipoxia tecidual no sistema nervoso central (SNC), associada a inflamação e conseqüente estresse oxidativo, essa grave complicação geralmente se manifesta com distúrbio do sensorio, com rebaixamento do nível de consciência de intensidade variável, que pode evoluir da confusão mental, passando pela obnubilação e o torpor, chegando até mesmo ao coma. Frequentemente, o quadro é acompanhado de convulsões, podendo ainda haver sinais localizatórios ao exame neurológico mais minucioso, dependendo da sede das lesões mais pronunciadas. Exame de fundo de olho pode revelar ao clínico se há hemorragias retinianas, o que sugere o fenômeno de hipoxia do SNC.

Malária pulmonar

Caracteriza-se pelo quadro clínico de síndrome do desconforto respiratório do adulto (SARA), conseqüente ao aumento da permeabilidade capilar no interstício pulmonar, que resulta em edema alveolar e disfunção respiratória. Clinicamente, observa-se dispneia e, eventualmente, tiragem intercostal, batimento das asas do nariz (em crianças) e cianose. Ausculta pulmonar pode demonstrar sinais semiológicos de condensação, pelo preenchimento dos espaços alveolares por fluido, caracterizando-se pelos estertores crepitantes bilaterais, predominantemente nas bases pulmonares.

Tabela 21.4 Achados clínicos e laboratoriais da malária grave.

Achados clínicos

Rebaixamento do nível de consciência e/ou convulsões

Síndrome da angústia respiratória do adulto

Icterícia com sinal de outra disfunção orgânica

Hemoglobinúria

Choque

Hemorragia

Achados laboratoriais

Hiperparasitemia (5% das hemácias)

Anemia intensa (Hb < 5 g/dℓ)

Acidose metabólica

Hipoglicemia

Hiperlactatemia (> 5 mmol/ℓ)

Falência renal (elevação da creatinina sérica)

Malária hepática

A necrose hepática focal, decorrente da hipoxia no parênquima hepático em consequência à citoaderência na microcirculação, costuma determinar redução da capacidade de excreção das bilirrubinas pelos hepatócitos, com resultante elevação plasmática das concentrações de bilirrubina conjugada e icterícia. Em função de o acometimento ser focal, não são esperados sinais de insuficiência hepática aguda, como se verifica em casos de hepatites virais de evolução fulminante ou mesmo em casos graves de febre amarela.

Malária renal

Resultante de nefrite intersticial e necrose tubular aguda, manifesta-se clinicamente como insuficiência renal de evolução autolimitada. É comum verificar oligúria e retenção dos metabólitos nitrogenados. Deve-se ressaltar que

pacientes com malária *falciparum* grave apresentam condições propícias para a instalação de quadros de desidratação aguda (febre elevada, intensa sudorese e, por vezes, ocorrência de vômitos). Desse modo, é muito importante que o clínico, ao constatar oligúria em seu paciente com malária grave, saiba distinguir a insuficiência renal resultante de necrose tubular aguda de condições pré-renais que também podem justificar a redução do volume urinário. Tal distinção é importante na tomada de decisão sobre a reidratação do paciente, frente ao risco de extravasamento de fluidos para o terceiro espaço, com potencial piora da função respiratória.

■ Diagnóstico

A suspeição diagnóstica de malária deve ser feita para todos os pacientes com síndrome febril que relatem ter sido expostos a uma região em que se dá transmissão da doença. Deve-se, assim, enfatizar que qualquer paciente febril no Brasil que venha a ser atendido fora da Região Amazônica deve ser interrogado quanto a seu passado recente de viagens àquela região do país ou a outras regiões do mundo onde exista transmissão da doença. Em caso de resposta afirmativa, não se deve cogitar outra hipótese diagnóstica antes de a malária ter sido descartada por exames laboratoriais específicos. A suspeita de malária é reforçada por quadro de anemia ou de hepatoesplenomegalia aguda.

Diagnóstico diferencial

Inclui outras doenças capazes de se manifestarem clinicamente como síndrome de hepatoesplenomegalia febril aguda. Sabe-se que diversas doenças podem ser confundidas com malária na Região Amazônica, dentre as quais podem ser citadas a febre amarela, a febre tifoide, a leptospirose, as hepatites virais, entre outras. Particularidades epidemiológicas, clínicas e alterações laboratoriais podem ser úteis no diagnóstico diferencial.

Diagnóstico laboratorial

Diagnóstico laboratorial inespecífico

Consiste na detecção de alterações laboratoriais que, embora insuficientes para confirmar o diagnóstico, são úteis para reforçar a hipótese de malária ou para avaliar a gravidade da doença, em casos de malária por *P. falciparum*. Assim, podem ser citados os achados de anemia ao hemograma, sem alterações significativas da série branca (exceto leucocitose em alguns casos, se o exame for coletado na vigência de acesso malárico). No estadiamento de maior gravidade, devem-se valorizar achados como: plaquetopenia; elevação das concentrações séricas de ureia e creatinina; hiperbilirrubinemia mista (conjugada e não conjugada); elevação leve das concentrações séricas de aminotransferases (AST e ALT), assim como das enzimas hepáticas canaliculares (fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase), em função do fenômeno de colestase; hipoxemia e hipocapnia ao exame de gasometria arterial, com consequente alcalose respiratória; sinais de edema pulmonar ao estudo radiológico do tórax.

Diagnóstico laboratorial específico

Consiste na demonstração do parasito no sangue periférico, com consequente confirmação diagnóstica. O diagnóstico laboratorial da malária é essencial para a escolha do tratamento, visto que os esquemas terapêuticos diferem nas infecções causadas pelas várias espécies. Além disso, a terapêutica depende da quantificação da parasitemia, o que exige realização de exame para detecção dos parasitos ou de seus antígenos no sangue periférico. Os métodos sorológicos não são adequados ao diagnóstico da doença, pois anticorpos podem ser detectados mesmo após a cura, podendo permanecer em títulos elevados por anos, particularmente em pacientes repetidamente expostos a reinfecções.

A gota espessa, técnica diagnóstica de fácil execução (Figura 21.6), continua sendo o método de referência para detecção de *Plasmodium*, pautada na visualização dos parasitos através de microscopia óptica, após coloração com azul de metileno e Giemsa. Se realizada por profissionais capacitados, permite a diferenciação entre as espécies, com base nas características morfológicas dos diferentes tipos de *Plasmodium* (Figura 21.7). O esfregaço sanguíneo não deve ser utilizado isoladamente para a detecção da doença, visto que sua sensibilidade

é muito inferior à da gota espessa.

► ***P. vivax***. Esta espécie infecta preferencialmente reticulócitos, hemácias jovens recém-lançadas na circulação periférica. O exame microscópico de gota espessa, corada com Giemsa, revela todas as formas assexuadas e sexuadas do ciclo sanguíneo do parasito: merozoítos, trofozoítos, pré-esquizontes, esquizontes e gametócitos, nem sempre encontrados simultaneamente. Em algumas infecções, quando a parasitemia sanguínea é recente, os gametócitos podem estar ausentes, pois são formados após alguns ciclos eritrocíticos do plasmódio. O merozoíto penetra na hemácia, sendo então denominado trofozoíto. Inicia a esquizogonia sanguínea emitindo pseudópodes citoplasmáticos, exibindo forma ameboide que varia de um parasito para o outro. *P. vivax* promove a formação de grânulos na membrana dos eritrócitos, denominados grânulos de Schuffner, com formato, tamanho e distribuição uniformes. A coloração com Giemsa confere cor rósea aos grânulos, que formam um halo em volta dos parasitos, pela pigmentação das hemácias, auxiliando no diagnóstico da espécie, visto que aparecem mesmo nas formas jovens do ciclo sanguíneo. Com a evolução da esquizogonia, o trofozoíto se transforma em pré-esquizonte, para dar origem ao esquizonte, no qual já se pode visualizar a cromatina dividida e o citoplasma aumentado, tendendo a se agrupar em torno de cada núcleo originado na mitose. O pigmento malárico aumenta à medida que o parasito se desenvolve, produzindo grânulos grosseiros, de coloração castanho-amarelada. O número de merozoítos por esquizonte sanguíneo varia de 14 a 24. Os gametócitos femininos (macrogametócitos) apresentam citoplasma denso, núcleo único e grande quantidade de pigmento malárico. Os masculinos (microgametócitos) têm o citoplasma corado menos intensamente e núcleo maior. Gametócitos de *P. vivax* têm formato arredondado e são formados na circulação periférica, motivo pelo qual podem ser encontradas formas imaturas no exame hemoscópico (Figura 21.7).

► ***P. falciparum***. Invade indistintamente hemácias jovens e maduras. Normalmente, são encontrados apenas trofozoítos em formato de anel na circulação periférica, visto que, ao se desenvolver em sua fase sanguínea, o *P.*

falciparum permanece sequestrado em órgãos internos (citoaderência à microcirculação), nos quais encontra concentração de CO₂ ideal para seu crescimento. Os trofozoítos apresentam núcleo proeminente e citoplasma delicado. Os grânulos nessa espécie são denominados granulações de Maurer, sendo delicados e de difícil visualização ao microscópio óptico. Os esquizontes somente são encontrados na corrente circulatória periférica em infecções graves, situação em que o acúmulo de formas maduras dos parasitos nos capilares profundos faz com que alguns sejam liberados para o sangue periférico. A cada ciclo esquizogônico sanguíneo podem ser produzidos até 36 merozoítos. Os gametócitos são formados na fase em que o parasito está aderido ao endotélio dos vasos. Apresentam formato em crescente, característica que auxilia em muito na diferenciação da espécie. Os macrogametócitos apresentam citoplasma escuro e núcleo pequeno; os microgametócitos têm citoplasma pálido, núcleo grande e pigmento malárico disseminado (Figura 21.7).

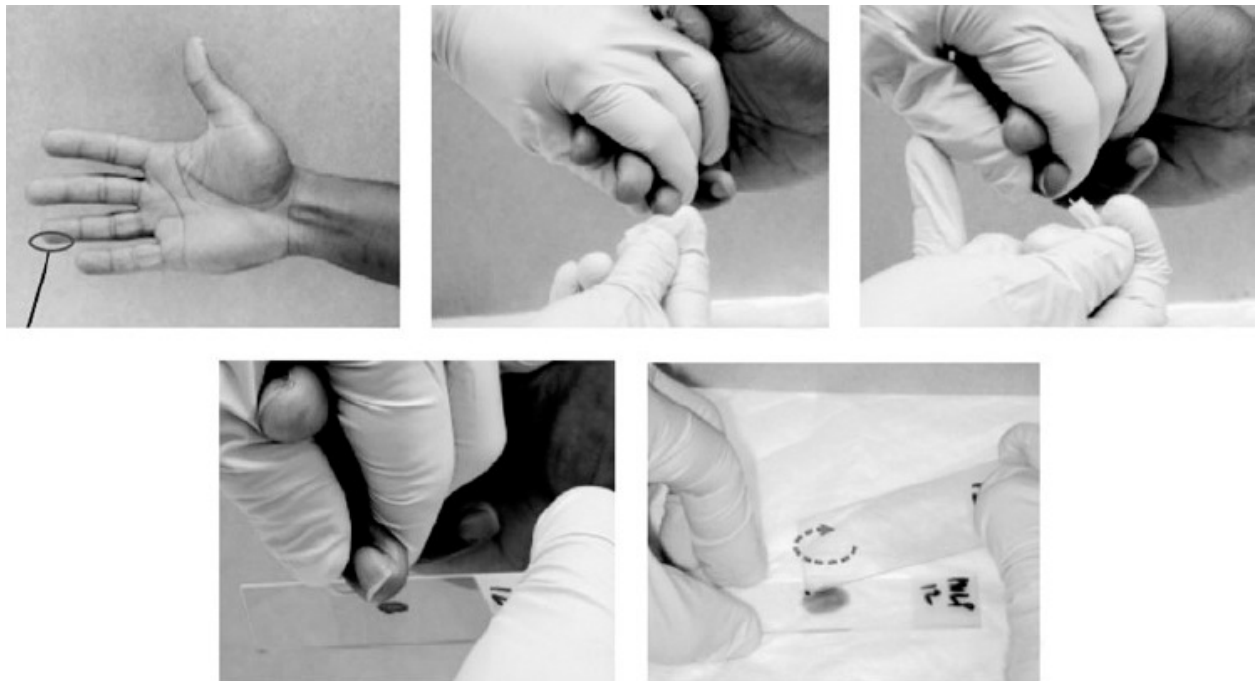


Figura 21.6 Técnica de coleta de sangue por punção digital e preparo de lâminas para realização do teste de gota espessa para diagnóstico da malária. Adaptada de Manual de diagnóstico da malária. Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

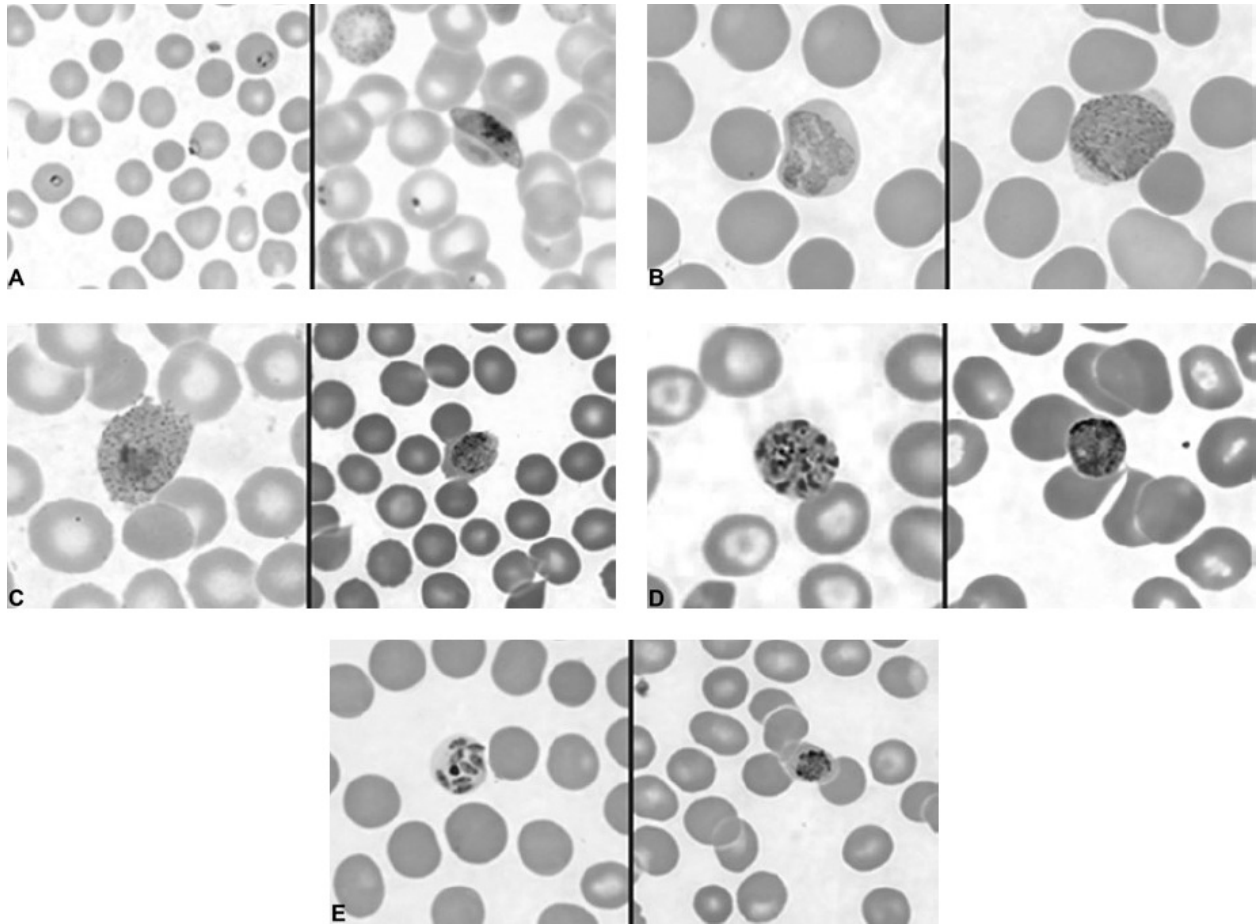


Figura 21.7 Diagnóstico parasitológico da malária com base na morfologia das espécies de *Plasmodium*. **A.** *P. falciparum*. **B.** *P. vivax*. **C.** *P. ovale*. **D.** *P. malariae*. **E.** *P. knowlesi*. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

► ***P. malariae***. Os merozoítos desta espécie invadem hemácias senescentes. O desenvolvimento ocorre sem a formação de pseudópodes, e os parasitos apresentam formato denso, uniforme e regular. Todas as formas evolutivas podem ser visualizadas no sangue periférico. As formas sanguíneas assexuadas e sexuadas desta espécie são menores que *P. vivax*, e a cada esquizogonia sanguínea podem ser formadas de 6 a 12 células-filhas, em esquizontes cujos merozoítos se apresentam com formação em círculo. Trofozoítos em formato de banda, que atravessam a hemácia, são característicos de *P. malariae*, embora nem sempre essas formas possam ser visualizadas no sangue periférico. Os gametócitos são pequenos e arredondados, com grande quantidade de pigmento malárico. Esta espécie apresenta granulações de Ziemann, que são menos

exuberantes que as de Schuffner (Figura 21.7).

Apesar de ser utilizada devido à sua rapidez, facilidade de realização e ao baixo custo, a técnica da gota espessa é pouco sensível, detectando de 50 a 500 parasitos por μl . Além disso, em áreas remotas onde a malária é endêmica, a falta de infraestrutura laboratorial e de recursos humanos capacitados dificulta sua realização. Nessas condições, torna-se necessário lançar mão de métodos diagnósticos que dispensem pessoal altamente capacitado e o uso de equipamentos, como é o caso dos testes de diagnóstico rápido (TDR). Por meio de uma reação imunocromatográfica, esses testes detectam proteínas do parasito, como a *histidine rich protein II* (HRP-II) de *P. falciparum* ou enzimas, como a lactatodesidrogenase, que apresenta isoformas para diferenciação de espécies e a aldolase, que participa da via glicolítica do parasito (Moody, 2002). Em casos positivos, o antígeno encontrado no sangue se liga a um anticorpo específico, marcado com ouro coloidal ou rodamina, formando um complexo antígeno-anticorpo marcado na fita de nitrocelulose que dá suporte ao teste. Os resultados são revelados em 15 min. Apresentam algumas desvantagens: seu custo é elevado, não são quantitativos e são pouco sensíveis em baixas parasitemias. Além disso, podem ocorrer resultados falso-positivos devido à persistência de antígenos circulantes, mesmo após a cura parasitológica, e à deleção no gene *HRP II* em alguns isolados de *P. falciparum*. Portanto, o uso de TDR deve se basear em rígidos critérios, para que não haja comprometimento do diagnóstico da malária. A reação em cadeia da polimerase (PCR) se pauta na amplificação de determinada sequência do DNA molde do parasito, pela atividade da enzima *Taq* polimerase. Essa técnica possibilita o diagnóstico de baixas parasitemias, não detectáveis pelo exame da gota espessa. Os protocolos mais utilizados são aqueles com base na amplificação de genes ribossomais, cuja sensibilidade e especificidade permitem diferenciar as cinco espécies de *Plasmodium*. A técnica de PCR em tempo real permite detectar várias espécies de *Plasmodium* simultaneamente, além de ser rápida, automatizada, acurada e adequada para aplicação em grande quantidade de amostras. O processamento em sistemas fechados diminui a possibilidade de contaminação. Os protocolos moleculares estão disponíveis em centros de referência e são indicados para situações

específicas, como triagem de candidatos a doador de sangue e na vigilância da segurança em transplantes.

■ Tratamento

O tratamento da malária inclui medidas de suporte geral, como a hidratação adequada e o uso de medicação sintomática antipirética e antiemética, quando necessário. O tratamento específico, por sua vez, visa:

- Interromper a esquizogonia sanguínea e, conseqüentemente, levar à remissão dos sintomas (cura clínica)
- Eliminar as formas latentes do parasito (hipnozoítos) do parênquima hepático, evitando recaídas da doença nas infecções por espécies de plasmódio que apresentem tais formas (*P. vivax* e *P. ovale*)
- Interromper a transmissão, ao impedir o desenvolvimento das formas sexuadas dos parasitos (gametócitos).

Em casos leves e de evolução benigna, o tratamento é usualmente conduzido em regime ambulatorial, empregando-se esquemas simplificados de tratamento com medicamentos antimaláricos administrados pela via oral (VO). As internações hospitalares ficam reservadas às formas graves da doença, mais frequentemente associadas ao *P. falciparum* e a indivíduos de maior vulnerabilidade. Nessas situações, frequentemente há necessidade de abordagem que envolva cuidados intensivos para manejo das diversas complicações da doença, que incluem disfunção respiratória, insuficiência renal e comprometimento do SNC.

Os antimaláricos são classificados como esquizonticidas sanguíneos, esquizonticidas teciduais, hipnozoiticidas, gametocitocidas e esporonticidas. Os esquizonticidas sanguíneos são empregados para interromper o ciclo eritrocítico do parasito. Fármacos pertencentes a diferentes grupos farmacológicos, cada um com seu mecanismo específico de ação e potencial de toxicidade, podem ser empregados com essa finalidade. São classificados segundo a sua estrutura

química em: aminoálcoois (quinino, mefloquina e halofantrina); 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina); lactonas sesquiterpênicas (derivados da artemisinina); naftoquinonas (atovaquona); e antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina). Os esquizonticidas teciduais possibilitam a cura radical da infecção, os esquizonticidas sanguíneos promovem a cura clínica, os gametocitocidas bloqueiam a transmissão e os esporonticidas impedem a infecção pelos esporozoítos. Atualmente, o único fármaco com ação esquizonticida tecidual disponível é a primaquina, uma 8-aminoquinolina.

Medicamentos antimaláricos são dispensados em território nacional para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) exclusivamente pelo Ministério da Saúde, após confirmação diagnóstica da doença. A Tabela 21.5 resume as diretrizes nacionais para o tratamento da malária *vivax*, que inclui uma combinação de fármacos com ação esquizonticida sanguínea e tecidual. Deve-se lembrar que o uso de primaquina é contraindicado em indivíduos geneticamente deficientes da enzima glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD) – em função do risco que apresentam de desenvolver hemolítica aguda, por vezes grave –, gestantes – devido ao seu potencial teratogênico –, e crianças menores de 6 meses. Recentemente, a OMS determinou que testes rápidos para detecção dessa deficiência enzimática antecedam o uso de primaquina para o tratamento radical da malária *vivax*.

O tratamento da malária por *P. malariae* se restringe ao emprego de medicamentos que atuem nas formas eritrocíticas, já que não existem hipnozoítos nas infecções causadas por essa espécie. O medicamento por excelência para *P. malariae* é a cloroquina, nas mesmas doses preconizadas para malária por *P. vivax*.

Deve-se dar atenção especial à resistência do parasito, principalmente *P. falciparum*, aos compostos antimaláricos. Dentre as cinco espécies de *Plasmodium* que infectam humanos, *P. falciparum* representa o maior desafio para os programas de controle, devido à sua habilidade para desenvolver resistência aos antimaláricos, definida como a capacidade que os parasitos têm de sobreviver ou se multiplicar em doses iguais ou superiores àquelas toleradas

pelo hospedeiro, considerando condições de administração e absorção adequadas. Sabe-se que a resistência aos fármacos antimaláricos depende da interação de diversos fatores, como o uso indiscriminado de medicamentos, esquemas inadequados, quimioprevenção, baixa qualidade no processo de fabricação, dosagem incorreta, baixa aderência do paciente ao tratamento e interações medicamentosas. A eficácia do tratamento deve ser acompanhada por testes *ex vivo*, moleculares e avaliação da concentração plasmática, sempre que tais técnicas estiverem disponíveis.

Tabela 21.5 Esquema terapêutico indicado para tratamento da malária *vivax*.

Idade/peso	Número de comprimidos por medicamento por dia					
	1º dia		2º dia		3º dia	
	Cloroquina	Primaquina (infantil)	Cloroquina	Primaquina (infantil)	Cloroquina	Primaquina (infantil)
6 a 11 meses 5 a 9 kg	1/2	1	1/4	1	1/4	1
1 a 3 anos 10 a 14 kg	1	2	1/2	1	1/2	1
4 a 8 anos 15 a 24 kg	1	2	1	2	1	2
	Cloroquina	Primaquina (adulto)	Cloroquina	Primaquina (adulto)	Cloroquina	Primaquina (adulto)
9 a 11 anos	2	1	2	1	2	1

25 a 34 kg						
12 a 14 anos	3	2	2	2	2	2
35 a 49 kg						
≥ 15 anos	4	2	3	2	3	2
≥ 50 kg						

Cloroquina: comprimidos de 150 mg; Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg; Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg. Adaptada de Guia prático de tratamento da malária – Ministério da Saúde, 2010.

A resistência aos antimaláricos tem como base genética mutações *de novo* que conferem falha terapêutica, com subsequente seleção de mutantes que dão origem à população resistente a dado antimalárico. As mutações genômicas são caracterizadas como SNP (*single nucleotide polymorphisms*), capazes de conferir resistência aos medicamentos. Diversos fatores modulam a resistência, como a frequência intrínseca de mutações, o custo de adaptação do mecanismo de resistência, o grau da pressão seletiva na população parasitária exposta aos antimaláricos (p. ex., dosagem e aderência ao tratamento), o emprego simultâneo de outros antimaláricos, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos antimaláricos.

A resistência à cloroquina foi relatada no final da década de 1950, na Ásia, em região de fronteira entre Tailândia e Camboja, disseminando-se pela Malásia e Vietnã no início da década de 1960 e, nos anos seguintes, para todo o Sudeste Asiático. Na mesma época, foi detectada na Colômbia e Venezuela. No Brasil, o primeiro relato foi do início da década de 1960, em Rondônia, disseminando-se em seguida para toda a área de transmissão de malária em nosso país. Assim, hoje a cloroquina só pode ser utilizada para tratamento de *P. vivax* e *P. malariae*. A resistência a esse fármaco surgiu no final da década de 1970, no Quênia e na Tanzânia, disseminando-se para todo o continente africano. Alguns estudos relatam reversão da resistência após interrupção do uso do medicamento, porém

esse fenômeno não foi observado no Brasil. Acredita-se que a prevalência de infecção por *P. vivax* na região amazônica tenha levado à fixação da mutação K76T no gene *pfert* na população de *P. falciparum*, visto que o fármaco continua a circular entre os hospedeiros. Isolados de *P. falciparum* resistentes ao quinino foram descritos no Sudeste Asiático, na Tailândia e na fronteira entre a Tailândia e o Camboja, no Brasil e na Guiana Francesa, em Papua-Nova Guiné e na África. Logo após a introdução da pirimetamina, em 1952, foi detectada resistência de *P. falciparum* a esse antimalárico na África, disseminando-se rapidamente em áreas de *P. falciparum* e *P. vivax*. Mesmo em associação com a sulfadoxina, a resistência do *P. falciparum* foi descrita no Brasil, atingindo 100% de falha, associada à mutação A108N no gene *pfdhfr*. Detectou-se resistência à mefloquina na fronteira da Tailândia com o Camboja, depois na Tanzânia e no Brasil. Hoje, está disseminada no Sudeste Asiático, sendo descrita também em países africanos e na Índia.

Logo após a introdução do tratamento combinado com artemisinina, foi relatada resistência do *P. falciparum* à combinação de artesunato com mefloquina, na fronteira do Camboja com a Tailândia. De acordo com a OMS, a resistência à artemisinina pressupõe persistência de parasitos após 7 dias de tratamento ou recrudescência dentro de 28 dias a contar do início do tratamento com artemisinina em monoterapia, em concentração plasmática adequada do metabólito ativo di-hidroartemisinina, demora no clareamento parasitário e reduzida sensibilidade *in vitro* à di-hidroartemisinina.

A distribuição de resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos está ilustrada na Figura 21.8.

A cloroquina continua sendo utilizada para tratar a fase eritrocítica do *P. vivax* e do *P. ovale*, mas foi descrita resistência a esse composto em Papua-Nova Guiné, na Indonésia, na Índia, na Colômbia e no Brasil. Quanto à primaquina, é preciso considerar a possibilidade de falha terapêutica, causando recaídas, com percentual que varia de 7,5 a 24,5% no Brasil.

Independentemente do antimalárico, a associação entre as respostas *in vivo* e *in vitro* com mutações genéticas associadas à falha terapêutica representa a

melhor alternativa para a compreensão do fenômeno da resistência.

Diante do exposto, o Ministério da Saúde contraindica o uso de monoterapia para o manejo da malária *falciparum*, recomendando sempre a combinação de fármacos eficazes. Atualmente, o esquema considerado de primeira linha para o tratamento das infecções por *P. falciparum* não graves combina um derivado de artemisinina com lumefantrina ou mefloquina (ACT, do inglês – *artemisinin-based combination therapy*). Os esquemas posológicos indicados para pacientes adultos com malária *falciparum* encontram-se sintetizados na Tabela 21.6.

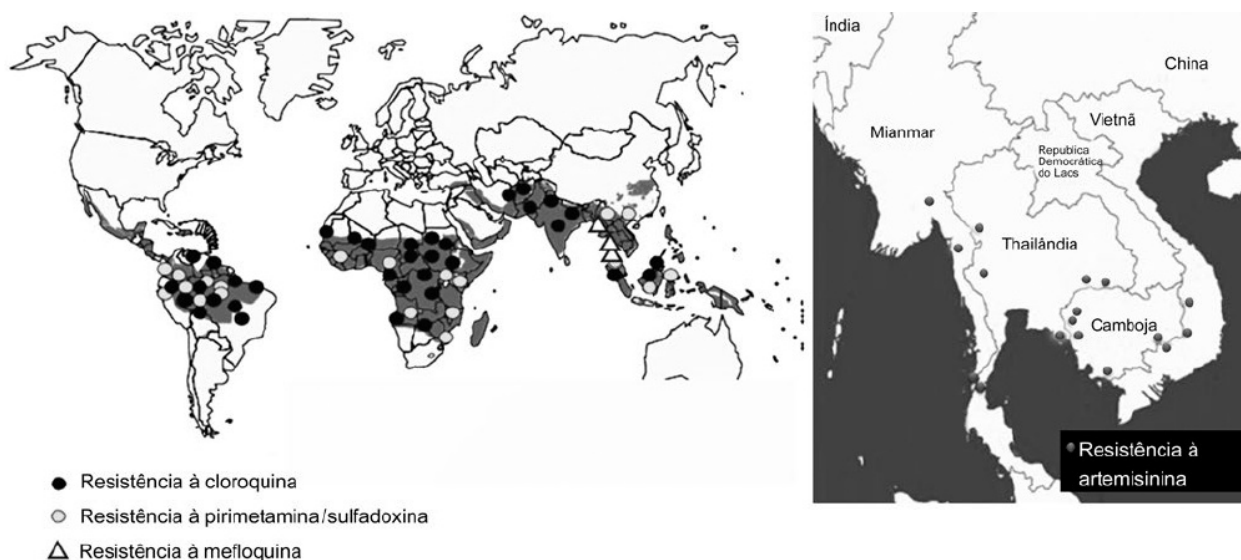


Figura 21.8 Distribuição da resistência do *P. falciparum* aos compostos antimaláricos. Adaptada de <http://www.mmv.org/e> Regional Framework for action 2013-2015. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Tabela 21.6 Esquema terapêutico indicado para tratamento das formas não graves de malária *falciparum*.

Idade/peso	Número de comprimidos					
	1º dia		2º dia		3º dia	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
6 meses a 2 anos						

5 a 14 kg	1	1	1	1	1	1
3 a 8 anos	2	2	2	2	2	2
15 a 24 kg						
9 a 14 anos	3	3	3	3	3	3
25 a 34 kg						
≥ 15 anos	4	4	4	4	4	4
≥ 35 kg						

Comprimido: 20 mg de arteméter e 120 mg de lumefantrina. Cada medicamento vem em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou idade das pessoas. Adaptada de Guia prático de tratamento da malária – Ministério da Saúde, 2010.

Casos graves devem ser tratados em regime de internação hospitalar, utilizando-se esquizonticidas de ação rápida por via intravenosa (IV). Dá-se preferência ao emprego de esquemas que combinem derivados da artemisinina (p. ex., artesunato ou arteméter) associados a clindamicina. Outra alternativa é o tratamento com cloridrato de quinino endovenoso. Tão logo o paciente tenha seu quadro clínico estabilizado, deve-se substituir a medicação intravenosa por esquemas administrados por via oral, até completar o tratamento.

■ Profilaxia e controle

As medidas de controle incluem estratégias de proteção individual e ações em Saúde Pública. Do ponto de vista individual, recomenda-se evitar contato com coleções hídricas ou matas nos horários de maior atividade vetorial (períodos crepuscular e noturno), utilizar vestimentas com calças e mangas compridas, além de repelentes para reduzir o risco de contato com o mosquito transmissor. Por sua vez, as estratégias de controle vetorial em Saúde Pública dependem do

uso de inseticidas de ação residual no intradomicílio e o emprego de mosquiteiros impregnados com inseticidas – estratégia atualmente em expansão nas áreas hiperendêmicas do continente africano e nas áreas de maior risco de transmissão da Amazônia. Vale ressaltar que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos indivíduos infectados contribuem para a redução da transmissão, dado que tais pacientes constituem reservatórios do parasito na comunidade.

Embora ainda não se disponha de uma vacina eficaz para prevenção da malária, diversos grupos de pesquisadores têm trabalhado nesse campo, valendo-se de estratégias de indução de resposta contra diversas formas parasitárias: esporozoítos, merozoítos, trofozoítos, ou mesmo gametas, cujo fundamento teórico é a produção de anticorpos capazes de inibir o desenvolvimento parasitário no vetor anofelino, bloqueando a transmissão da doença. Entre todas as estratégias mencionadas, a vacina que parece mais próxima de ser usada em humanos é a vacina de subunidade RTS,S, que induz resposta humoral e de linfócitos T CD4+ contra epítomos da proteína CSP de esporozoíto de *P. falciparum*. Em ensaios clínicos de fase 3, essa vacina demonstrou 50% de eficácia na indução de proteção em adultos previamente não expostos à doença, mas resultados menos satisfatórios (30 a 50% de proteção, de curta duração) em lactentes e crianças africanas.

Embora previsto em diretrizes divulgadas em outros países, o uso de antimálaricos como quimioprofilaxia para viajantes susceptíveis que se deslocam para áreas onde há risco de transmissão da doença, não é recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, tendo em vista o forte predomínio de infecção por *P. vivax* na Amazônia, aliado ao receio de seleção de cepas resistentes de *P. falciparum*. Nesse contexto, o diagnóstico precoce e o pronto tratamento dos casos febris parece ser a estratégia mais vantajosa.

Considerando tais ações de prevenção e controle, e com base em dados registrados no início do milênio, a OMS estima que diversos países do globo apresentarão importante redução da incidência de malária e da mortalidade associada à doença até o final de 2015 (Figura 21.9).

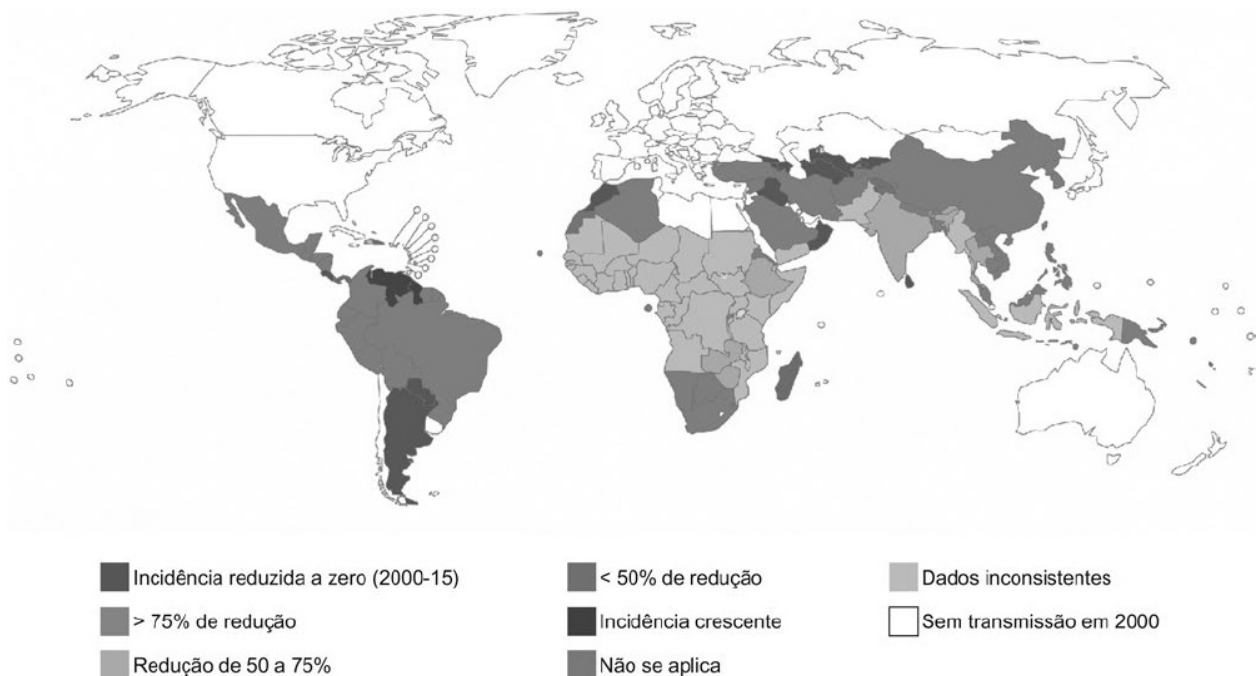


Figura 21.9 Estimativa de alteração de incidência de malária por país de 2000 a 2015. Adaptada de World Malaria Report 2014, Organização Mundial da Saúde. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

■ Bibliografia

- Abul Faiz M, Rashid R, Palit R et al. ParaSight-F test results in cerebral malaria patients before and after treatment in Chittagong Medical College Hospital, Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94:56-7.
- Aly AS, Vaughan AM, Kappe SH. Malaria parasite development in the mosquito and infection of the mammalian host. *Annu Rev Microbiol.* 2009;63:195-221.
- Boulos M, Amato Neto V, Dutra AP, Di Santi SM, Shiroma M. Frequency of malaria relapse due to *Plasmodium vivax* in a non-endemic region (São Paulo, Brazil). *Rev Inst Med Trop.* 1991;33:143-6.
- Boulos M, Di Santi SM, Barata LCB, Segurado AAC, Dutra AP, Camargo Neves VLF. Some aspects of treatment, prophylaxis and chemoresistance of *Plasmodium falciparum* malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1986;81:255-7.
- Brasil. MS/SVS. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. 2015;46(25):5pp.
- Cox-Singh J, Davis TME, Lee KS et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in human

- is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*. 2008;46:165-71.
- Crompton PD, Moebius J, Portugal S et al. Malaria immunity in man and mosquito: insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:157-87.
- Deane LM, Caussey Or, Deane MP. Notas sobre a distribuição e a biologia dos anofelinos das regiões nordestina e amazônica do Brasil. *Rev Serv Esp Saúde Pública*. 1948;1:826-965.
- Doolan DL, Dobano C, Baird JK. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol ver*. 2009;22:13-36.
- Forattini OP. *Culicidologia Médica*. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo, 2002.
- Gamboa D, Ho MF, Bendezu J et al. A large proportion of *P. falciparum* isolates in the Amazon region of Peru lack *pfhrp2* and *pfhrp3*: implications for malaria rapid diagnostic tests. *PLoS One*. 2010;25(5):e8091.
- Gazzinelli RT, Kalantari P, Fitzgerald Ka, Golenbeck DT. Innate sensing of malaria parasites. *Nature Rev Immunol*. 2014;14:744-57.
- Hadley TJ, Klotz FW, Miller LH. Invasion of erythrocytes by malaria parasites: a cellular and molecular overview. *Annu Rev Microbiol*. 1986;40:451-77.
- Harinasuta T, Suntharasamai P, Viravan C. Chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *Lancet*. 1965;2:657-60.
- Inoue J, Machado CM, Lima GF, Nascimento MJ, Colturato VR, Di Santi SM. The monitoring of hematopoietic stem cell transplant donors and recipients from endemic areas for malaria. *Rev Inst Med Trop*. 2010;52:281-4.
- Krotoski WA. The hypnozoite and malarial relapse. *Prog Clin Parasitol*. 1989;1:1-19.
- Lima GFMC, Levi JE, Geraldi MP et al. Malaria diagnosis from pooled blood samples: comparative analysis of real-time PCR, nested PCR and immunoassay as a platform for the molecular and serological diagnosis of malaria on a large -scale. *MIOC*. 2011;106:691-700.
- Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415:673-9.
- Moody A. Rapid Diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:66-78.

- Moore DV, Lanier JE. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.* 1961;10:5-9.
- Peterson DS, Di Santi SM, Povoá M, Calvosa VS, Do Rosario VE, Wellems TE. Prevalence of the dihydrofolate reductase Asn-108 mutation as the basis for pyrimethamine-resistant *falciparum* malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;45:492-7.
- Plowe, CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:11-4.
- Price L, Planche T, Rayner C, Krishna S. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria: case report and review of the literature. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:655-9.
- Ross R. An improved method for microscopical diagnosis of intermittent fevers. *Lancet.* 1903;1:86-7.
- Segurado AA, Di Santi SM, Shiroma M. In vivo and in vitro *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine, amodiaquine and quinine in the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop.* 1997;39:85-90.
- Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosário VE, Thaithong S, Brown KN. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol.* 1993;61:315-20.
- Sturm A, Amino R, van de Sand C, Regen T et al. Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. *Science.* 2006;313:1287-90.
- Vaughan AM, Aly ASI, Kappe SHI. Malaria parasite pre-erythrocytic stage infection: Gliding and hiding. *Cell Host Microbe.* 2008;4:209-18.
- WHO Malaria Policy Advisory Committee and Secretariat. Malaria Policy Advisory Committee to the WHO: conclusions and recommendations of seventh biannual meeting. *Malar J.* 2015; Aug 5;14:295.
- WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. 3. ed. Geneva: WHO Press, 2015.
- WHO. World Malaria Report 2014. World Health Organization. 2014, 228 p. Disponível em: <http://www.worldmalaria-report.org/node/57>



Leishmanioses

Marcelo Simão Ferreira

■ Introdução

As leishmanioses são infecções parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas ao ser humano por dípteros da subfamília Phlebotominae. Clinicamente, apresentam-se sob duas formas: tegumentar e visceral. São infecções frequentes no Brasil e em várias partes do mundo – há registros de ocorrências em cinco continentes. Casos dessas parasitoses têm sido observados nas Américas desde o seu descobrimento, com a descrição de lesões cutâneas e mucosas em índios e em indivíduos que penetravam na região da Cordilheira dos Andes. No início do século 20, ocorreram epidemias de leishmaniose cutaneomucosa em vários estados, coincidindo com a derrubada de matas e a colonização do interior dos estados. Em 1912, Gaspar Viana mudou a evolução desses pacientes ao descobrir que o tártaro emético curava a doença.

A primeira descrição de leishmaniose visceral na América do Sul se deu no Paraguai, quando um caso dessa forma clínica foi necropsiado, sendo o paciente em questão proveniente do Mato Grosso, Brasil. Casos também foram confirmados no Brasil, por meio da análise histopatológica de fígados obtidos por viscerotomia, prática rotineira para diagnóstico *post mortem* da febre amarela. Em 1936, Evandro Chagas descreveu os primeiros pacientes vivos com a doença, e no início dos anos 1950, mais de 300 casos de leishmaniose visceral (calazar) já haviam sido diagnosticados no país.

Focos classicamente descritos dessa protozoose no país (p. ex., Sobral, no Ceará e Jacobina, na Bahia) permanecem como importantes áreas endêmicas, ao

lado de outras mais recentes, em particular grandes capitais de vários estados, onde a infecção rapidamente se urbanizou (p. ex., Terezina, no Piauí, Campo Grande, no Mato Grosso do Sul e Belo Horizonte, em Minas Gerais).

■ Taxonomia e ciclo evolutivo

Os protozoários do gênero *Leishmania* pertencem à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, e apresentam dois subgêneros: *Viannia* e *Leishmania*. Hoje, são conhecidas 14 espécies:

- *Leishmania (Leishmania) major*
- *Leishmania (Leishmania) tropica*
- *Leishmania (Leishmania) aethiopica*
- *Leishmania (Leishmania) infantum*
- *Leishmania (Viannia) braziliensis*
- *Leishmania (Viannia) amazonensis*
- *Leishmania (Viannia) guyanensis*
- *Leishmania (Viannia) panamensis*
- *Leishmania (Leishmania) mexicana*
- *Leishmania (Leishmania) pijanoi*
- *Leishmania (Leishmania) venezuelensis*
- *Leishmania (Viannia) peruviana*
- *Leishmania (Viannia) shawi*
- *Leishmania (Viannia) lansoni*.

L. major, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica* e *Leishmania infantum* são espécies próprias do Velho Mundo, com ampla distribuição na Europa, no Oriente Médio e no Norte da África. A *L. infantum* é responsável pela forma visceral da doença. *L. major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica* causam as formas cutâneas, embora esporadicamente possam causar também doença sistêmica (*L. tropica*).

Todas as demais espécies causam doença cutânea, mucosa ou raramente

visceral na América latina, com maior prevalência no Brasil, onde predominam *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. guyanensis*, esta restrita à região Amazônica. O agente da leishmaniose visceral nas Américas é *L. infantum* e a espécie *chagasi*, anteriormente imputada como agente etiológico neste continente, é considerada hoje idêntica à primeira, devendo ser desconsiderada. Na Índia, a leishmaniose visceral, tão frequente no norte do país, é causada por outra espécie, *L. (L). donovani*, que parece causar doença também em algumas regiões da África, do Nepal e de Bangladesh.

O parasito se apresenta na natureza sob duas formas: (a) promastigota, forma flagelada que se multiplica por divisão binária no intestino médio do vetor (mosquito); e (b) amastigota, aflagelada, encontrada no interior dos macrófagos humanos e dos mamíferos reservatórios na natureza. Ambas possuem organela considerada característica da espécie, o cinetoplasto, grande mitocôndria que alberga um filamento de DNA, denominado K-DNA.

Na natureza, o ciclo vital do parasito apresenta dois momentos: o mosquito-fêmea infectado com os promastigotas inocula na pele dos hospedeiros vertebrados (incluindo ser humano) esses microrganismos, que rapidamente penetram em macrófagos locais, e posteriormente, em viscerais (no caso do calazar), transformando-se em amastigotas dentro do fagossomo. Os amastigotas se multiplicam por divisão binária, ocupando quase todo o citoplasma da célula, que se rompe, liberando os parasitos que infectarão novos macrófagos. O vetor, ao picar o hospedeiro vertebrado com a doença, ingere sangue com macrófagos infectados; no tubo digestivo do vetor, os amastigotas se transformam em promastigotas, que aderem ao epitélio intestinal do inseto, multiplicam-se e diferenciam-se em promastigotas metacíclicos, completando o ciclo. Os amastigotas conseguem sobreviver íntegros dentro dos macrófagos por meio de vários mecanismos de evasão, tais como modificação dos componentes da sua membrana citoplasmática, alteração do pH do fagossomo e inibição da fusão do fagossomo ao lisossomo.

As leishmanioses são zoonoses, e a manutenção do seu ciclo depende de reservatórios na natureza, embora haja exceções, tais como *L. tropica* e *L.*

donovani, que causam doença exclusivamente no ser humano, podendo, portanto, ser consideradas como antroponóticas. No Brasil, há inúmeros reservatórios dos parasitos responsáveis pela forma tegumentar, incluindo cães domésticos, cavalos, muares, além de diversos animais silvestres (roedores, edentados, marsupiais etc.). Na forma visceral, os reservatórios mais importantes são o cão doméstico, as raposas silvestres e, eventualmente, alguns marsupiais.

Os insetos vetores das leishmanioses no Novo Mundo incluem espécies dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus* (Diptera, Phlebotominae), sendo conhecidos popularmente como flebotomíneos, mosquito-palha ou birigui. São pequenos (2 a 3 mm), de coloração amarelada, têm hábitos vespertinos, pousam com asas abertas e têm voos muito curtos. Somente as fêmeas são hematófagas, portanto, apenas elas transmitem a doença. Os vetores mais importantes das leishmanioses tegumentares são *Lutzomyia intermedia* e *Lutzomyia whitmani*, ambos vetores de *L. braziliensis*. Na leishmaniose visceral, o principal vetor é *Lutzomyia longipalpis*, inseto amplamente distribuído por todo o Brasil, o que contribuiu para a rápida disseminação dessa entidade mórbida no país. Recentemente, outro vetor, *Lutzomyia cruzi*, foi encontrado infectado e transmitindo a doença no Mato Grosso do Sul. Ambas as espécies são encontradas no peridomicílio e também se alimentam em cães e outros animais domésticos (p. ex., aves domésticas).

■ Epidemiologia

Ambas as formas clínicas da leishmaniose humana estão amplamente distribuídas por toda a América Latina, e o Brasil lidera as estatísticas com o maior número de casos relatados. Calcula-se que cerca de 65 mil novos casos da forma tegumentar e cerca de 5 mil da forma visceral ocorram anualmente nos países latino-americanos, desde o Sul dos EUA (México) até o norte da Argentina. Não ocorrem casos no Chile e em muitas ilhas do Caribe.

No Brasil, houve diminuição do número de notificações de leishmaniose tegumentar nos últimos anos (de 22,94/100 mil habitantes nos anos 1990 para 16,4/100 mil em 2010). Há predomínio de casos na região Amazônica (36,4%) e no Nordeste, sendo a Bahia o estado com mais notificações (cerca de 4673 casos

em 2010). Também os estados do Maranhão e do Mato Grosso notificam grande número de casos (em 2010, 2.455 casos no Maranhão e 2.466 casos no Mato Grosso). Ao todo, o Brasil notifica cerca de 20 mil novos casos por ano (21.981 casos em 2011).

Com relação à leishmaniose visceral, houve aumento considerável do número de casos anuais e de sua distribuição pelos estados brasileiros. A doença sempre predominou no Nordeste, mas nos últimos anos, centenas de casos têm sido diagnosticados em outros estados, tais como São Paulo, Mato Grosso do Sul, Tocantins e Pará. Focos recentes têm sido detectados nos estados do Pará e do Rio Grande do Sul (São Borja, na fronteira com a Argentina). Nos últimos anos, o Brasil registrou um número mais ou menos constante de casos, variando de 3.500 a 4 mil casos anuais (3.526 casos em 2010); o número de óbitos anuais devido à doença tem variado de 170 a 280 (5 a 8%) nos últimos cinco anos (219 casos em 2010), com predomínio nas faixas etárias extremas (primeiros 4 anos de idade e após os 50 anos de idade). Outro aspecto peculiar da doença em nosso país é a rápida urbanização da infecção nas cidades brasileiras. Como já referido, várias capitais brasileiras e outras cidades do interior dos estados (Bauru e Araçatuba, em São Paulo, e Uberlândia, em Minas Gerais) apresentam altos índices de transmissão da doença, com ampla distribuição dos vetores e de cães infectados em vários bairros das referidas cidades. Ainda assim, no Brasil a leishmaniose visceral continua ligada a vários fatores ambientais considerados clássicos para a doença, tais como a pobreza, as secas (no Nordeste), a desnutrição infantil, o êxodo rural-urbano (responsável pela urbanização da doença) e a deterioração das condições de vida e de moradia em muitas áreas endêmicas do Brasil.

Outros países latino-americanos têm notificado casos da doença, tais como a Argentina (predomínio no norte do país), a Venezuela (50 casos por ano), a Colômbia (70 casos por ano), o México, o Paraguai, a Bolívia e o Equador. Nesses locais, a epidemiologia do calazar tem sido semelhante à no Brasil, com o cão doméstico sendo o reservatório mais importante.

O calazar é endêmico em várias regiões do mundo, calculando-se que 500

mil novos casos são diagnosticados nessas áreas. Focos da doença podem ser encontrados nos países mediterrâneos europeus, na África (norte da África, Oriente Médio, Sudão e Quênia) e na Ásia (Índia e China). Nesses locais, a doença pode ser explosiva, epidêmica e causar centenas de milhares de casos com elevada letalidade (Índia, Sudão). Na Europa, houve incremento acentuado do número de casos em pacientes HIV-positivos, particularmente na Espanha, Itália, França e Grécia, tendo a maioria dos diagnósticos ocorrido na era pré-terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), nos anos 1990. Após a introdução da terapia antirretroviral, em 1996, houve queda acentuada do número de pacientes com essa coinfeção. Surtos recentes da doença têm sido detectados no norte da Itália e nas cercanias de Madri, capital da Espanha, onde as lebres funcionaram como reservatórios da doença.

■ Patogenia e patologia

As leishmânias são parasitos intracelulares, e o curso da infecção depende da resposta mediada por células. Após a sua penetração – pela pele, através da picada do inseto vetor –, as células dendríticas e os macrófagos infectados locais migram aos gânglios linfáticos satélites, processam os antígenos parasitários e os apresentam aos linfócitos T; a produção de IFN- γ por essas células ativadas estimula os macrófagos a produzir radicais livres de oxigênio e óxido nítrico, que destroem os parasitos. Na leishmaniose visceral e na forma cutânea difusa da doença, há baixa produção de IFN- γ , e a infecção se torna disseminada, com abundantes amastigotas nos macrófagos. Nas formas cutâneas primárias, que tendem à cura espontânea, e na leishmaniose visceral assintomática, a resposta celular é vigorosa, com produção significativa dessa citocina e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ambos fundamentais na destruição dos parasitos (resposta imune celular do tipo Th1). A resposta imune do tipo Th2 também é ativada com a produção de interleucina-10 (IL-10), que modula a resposta imunoinflamatória. O mecanismo pelo qual se dá a úlcera ainda é obscuro, e há evidências de que fenômenos vasculíticos participem do processo.

No calazar, a polarização da resposta imune celular é mais nítida do que na

forma tegumentar da doença. Os indivíduos que desenvolvem a forma sintomática da doença mostram resposta imunitária nitidamente do tipo Th2, com produção exacerbada de IL-4, IL-5, IL-10 e fator transformador do crescimento beta (TGF- β) e baixa produção de IFN- γ e IL-2; essa resposta também está associada à estimulação de linfócitos B e à produção de anticorpos específicos contra os parasitos. Há grande número de indivíduos que, apesar de viverem em zonas endêmicas e mesmo se infectarem, não desenvolvem doença clínica, por produzirem vigorosa resposta do tipo Th1, com grande produção de IL-2 e IFN- γ . Importante destacar que a imunidade humoral não é protetora, e os anticorpos não são neutralizantes. Em regra, os parasitos parecem persistir após a “cura” dessas protozooses, havendo possibilidade de recidivas da doença, após a instalação de condições imunodepressoras da imunidade celular.

Os aspectos histopatológicos das leishmanioses variam de acordo com a fase da infecção e o perfil imunológico do hospedeiro. Nas fases iniciais do processo na pele, antes do aparecimento da úlcera, a derme superficial mostra infiltrado inflamatório denso, com células inflamatórias (macrófagos que podem conter parasitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos). Com o decorrer do processo, os parasitos tendem a desaparecer, o que coincide com a formação de granulomas. A imuno-histoquímica pode ser ferramenta muito útil na detecção dos protozoários em tecido, possibilitando a sua visualização em até 70% dos casos. Ocorre inflamação granulomatosa em até 80% dos casos, com células gigantes e epitelioides. Ocasionalmente, pode ocorrer necrose caseosa ou fibrinoide. Vasculite é achado frequente nas formas cutâneas e mucosas da doença, e, como já referido, parece contribuir substancialmente para a ulceração da lesão. Nas fases tardias, pode-se observar fibrose cicatricial.

Na leishmaniose cutânea difusa, o infiltrado é monótono e constituído de macrófagos com citoplasma vacuolizado, contendo grande quantidade de amastigotas. Não há formação de granulomas, e as lesões não se ulceram. A infiltração inflamatória por linfócitos e plasmócitos é escassa e não há vasculite ou necrose caseosa ou fibrinoide.

Na leishmaniose visceral, o quadro morfológico parece ser semelhante nas

várias áreas endêmicas estudadas. O quadro geral mostra, nos diversos órgãos acometidos, hipertrofia e hiperplasia do sistema fagocítico-mononuclear, com amastigotas no interior das células. Os órgãos mais acometidos pela enfermidade são o fígado, o baço, a medula óssea, os linfonodos, rins, pulmões e o tecido linfoide intestinal. Em todos esses órgãos, observa-se infiltração de plasmócitos e importante reatividade do interstício, com alterações fibrilares, celulares e da matriz extracelular. No fígado, descrevem-se três padrões de alterações morfológicas:

- Padrão típico: observa-se hepatomegalia acentuada, mas o órgão se mostra liso, sem sinais de cirrotização, mesmo nos casos avançados da doença. Microscopicamente, observam-se hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer (frequentemente com parasitos no seu interior), infiltração inflamatória lobular e portal (por linfócitos, plasmócitos e macrófagos) e esteatose hepatocitária macro e microvesicular. Ocasionalmente, podem ocorrer áreas focais de necrose e apoptose. A imuno-histoquímica pode confirmar se há parasitos em macrófagos e nos espaços de Disse
- Padrão nodular: formam-se agregados de células mononucleares (plasmócitos, linfócitos T CD4 e macrófagos) com escassos parasitos de permeio. Granulomas verdadeiros raramente são encontrados nas amostras de tecido, mas alterações do padrão típico se superpõem a estes achados. A imuno-histoquímica pode aqui também ser arma valiosa na confirmação do diagnóstico (Figura 22.1)
- Padrão fibrogênico: ocorre nas formas crônicas de longa duração da doença, em que se observa fibrose intrabular, difusa, que atrofia as lâminas de hepatócitos, comprime os sinusoides e pode produzir sinais de hipertensão portal. A coloração para reticulina revela fibras colágenas nos espaços de Disse, onde também se pode encontrar imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) e material antigênico dos parasitos (por imuno-histoquímica). Essa fibrose é conhecida por fibrose de Rogers e é semelhante àquela vista na sífilis congênita. Como já referido, não há cirrose, pois não ocorre regeneração nodular dos hepatócitos (Figura 22.2).

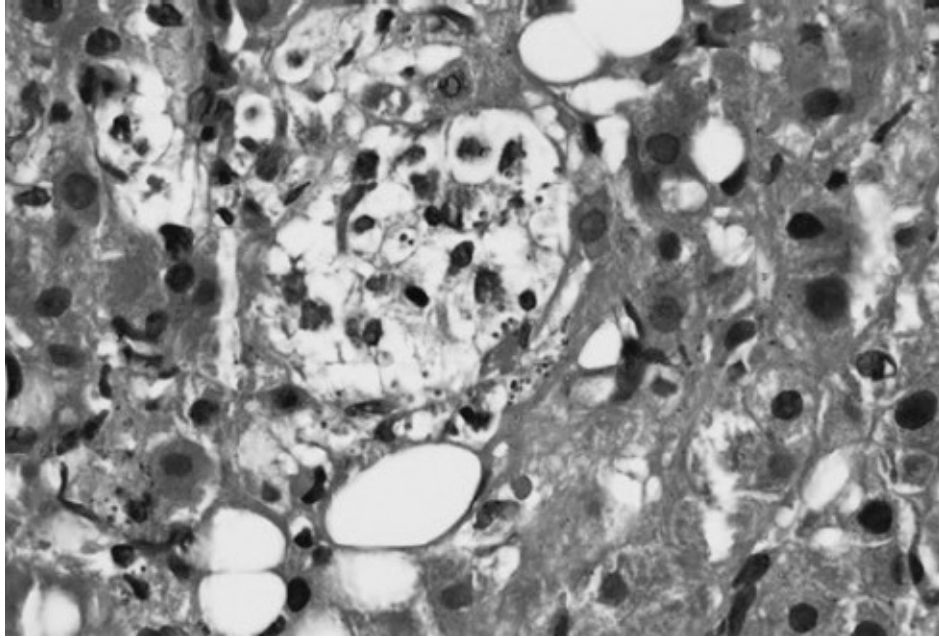


Figura 22.1 Biopsia hepática obtida de paciente com leishmaniose visceral; observar nódulos histiocitários contendo amastigotas (HE – 400×). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

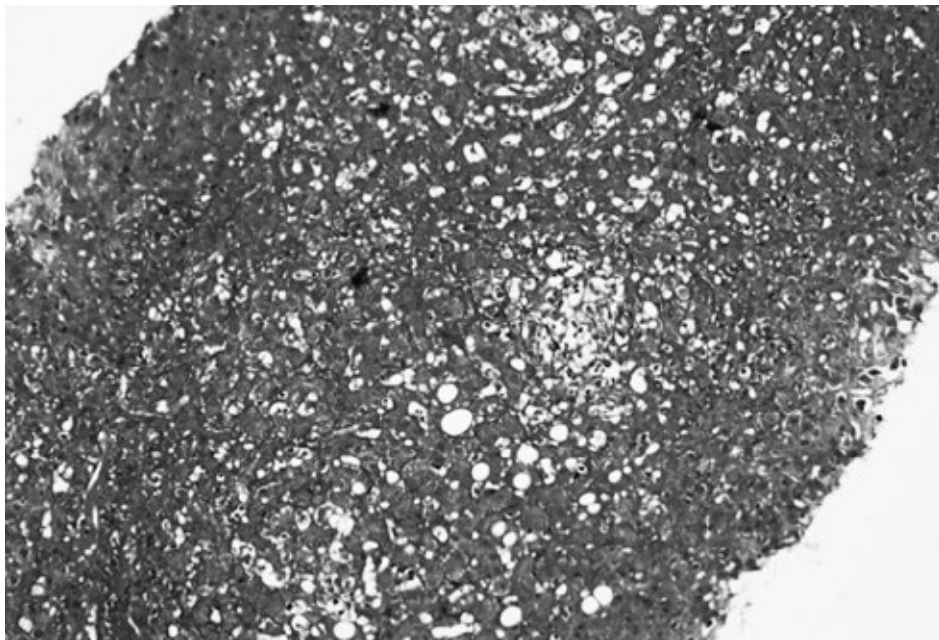


Figura 22.2 Biopsia hepática obtida de paciente com leishmaniose visceral; observar fibrose intralobular difusa (fibrose de Rogers) (Masson, 400×). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A esplenomegalia volumosa vista nessa doença resulta da reatividade intensa

do sistema fagocítico-mononuclear e da intensa congestão do órgão. A plasmocitose é abundante nos sinusoides e nos cordões de Billroth. O calazar produz a maior esplenomegalia da infância, e o baço é sem dúvida o órgão com maior concentração de parasitos. Na medula óssea, observa-se hipocelularidade da série granulocítica, com parada da maturação, que resulta em neutropenia periférica. Há comprometimento também das maturações eritropoética e megacariocítica. Parasitos são frequentes no interior dos macrófagos. Nos pulmões, observa-se pneumonia intersticial em até 77% dos casos e espessamento dos septos alveolares, com macrófagos, linfócitos e plasmócitos nesse local. O comprometimento septal é multifocal, e pode-se encontrar parasitos no interior dos macrófagos em até 30% dos casos necropsiados. Infecções bacterianas secundárias são frequentes nos pulmões desses pacientes, em particular nos que evoluem para o óbito. Os rins também se mostram comprometidos nessa infecção, onde se observa nefrite intersticial que pode evoluir para insuficiência renal. O comprometimento glomerular é moderado e pode levar a alterações no sedimento urinário (proteinúria, hematúria). Pode se desenvolver amiloidose renal nos casos avançados da doença. Ocorrem alterações nos gânglios linfáticos e no tecido linfoide intestinal, com hipertrofia e hiperplasia macrofágica, plasmocitose e, às vezes, amastigotas do parasito.

■ Quadro clínico

Neste tópico, será analisado o quadro clínico das formas cutâneas, mucosas e visceral, separadamente, e formas mistas.

Leishmaniose tegumentar

Formas cutâneas

A lesão inicial ocorre no local da picada do inseto vetor, surgindo duas semanas a três meses após a inoculação do parasito. A lesão começa com uma pápula eritematosa, que evolui para nódulo, muitas vezes envolvendo os linfonodos satélites. Essa fase inicial pode se resolver espontaneamente ou o nódulo pode evoluir progressivamente para úlcera, característica da doença. Esta, em sua

forma típica, mostra-se com aspecto circular ou ovalado, com bordas elevadas, fundo granuloso, avermelhado, com escassa secreção serossanguinolenta e nítido halo eritematovioláceo circundando a lesão. Em geral, a lesão é única (em 2/3 dos casos), podendo haver duas, três ou mais lesões em outros locais do tegumento cutâneo. Outras formas de apresentação da doença incluem vários tipos de lesões dermatológicas, tais como: vegetantes, verrucosas, noduloulceradas, ulcerovegetantes, sarcoídicas e linfangíticas nodulares (semelhantes à esporotricose). É necessário realizar diagnóstico diferencial com várias outras dermatoses com quadro clínico similar, tais como: esporotricose (formas linfangítica e verrucosa), cromoblastomicose (verrucosa), paracoccidioidomicose (forma ulcerada), tuberculose (verrucosa), histoplasmose (ulcerada) e carcinoma epidermoide (ulcerada, ulcerovegetante) (Figuras 22.3 e 22.4). Raramente, pode haver disseminação dos parasitos por via hematogênica (2% dos casos), a partir da lesão cutânea primária, ocasionando múltiplas lesões cutâneas (papulares ou ulceradas) e, mesmo, mucosas – estas encontradas em até 70% dos casos (principalmente na mucosa nasal). Em geral, esse fenômeno ocorre nos três primeiros meses após o surgimento do quadro inicial. Pode-se observar quadro clínico semelhante em pacientes imunodeprimidos, particularmente em portadores de HIV, em fase avançada da doença.

Formas mucosas

Em geral, a doença leishmaniótica mucosa ocorre vários meses ou anos após o quadro cutâneo primário, resultando, portanto, de recidiva da enfermidade, principalmente quando esta for causada por *L. brasiliensis*, e raramente por *L. amazonensis*. Essas formas ocorrem, de preferência, nas vias respiratórias superiores, acometendo as estruturas mais resfriadas pela passagem do ar inspirado. Na fase inicial, ocorrem hiperemia e infiltração inflamatória local, particularmente no septo nasal, com aumento de volume da parte afetada, levando o paciente a se queixar de desconforto, ardência, obstrução nasal, aumento de secreção e, às vezes, de pequenos sangramentos. Com a evolução da doença, as lesões assumem carácter ulcerativo, mutilante, levando à destruição

do septo nasal e ao desabamento da pirâmide nasal (nariz de tapir) (Figura 22.5). Alguns pacientes mostram rápida evolução da doença, mas muitos permanecem com lesões mais discretas (perfuração do septo nasal) por meses ou anos, sem comprometer o aspecto externo do rosto. Além do nariz, também ocorrem lesões do aspecto ulcerado, fagedênico e infiltrativo nos lábios, boca, orofaringe e laringe. O comprometimento nesses locais pode ser intenso, levando a lesões desfigurantes na face, destruição da úvula e dos pilares amigdalianos, infiltração e ulceração das cordas vocais, podendo causar distúrbios da deglutição, dificuldade respiratória, rouquidão e disfonia. A frequência da ocorrência de lesões mucosas após a lesão cutânea primária é baixa (da ordem de 3 a 5%), sendo mais frequente naqueles pacientes cuja doença cutânea primária evoluiu para a cura espontaneamente.



Figura 22.3 Leishmaniose cutânea, forma ulcerovegetante. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)



Figura 22.4 Leishmaniose cutânea, forma ulcerada franca. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A leishmaniose mucosa deve ser diferenciada de outras patologias granulomatosas e neoplásicas que afetam essa região, dentre as quais destacam-se: paracoccidiodomicose, histoplasmose, hanseníase, sífilis terciária, granuloma necrosante da linha média e carcinomas epidermóides invasivos.



Figura 22.5 Leishmaniose mucosa com extensa destruição do septo nasal e do lábio superior. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Formas mistas

Concomitância entre lesões cutâneas e mucosas é pouco frequente, mas pode ocorrer e, em geral, resulta da disseminação hematogênica do parasito a partir de lesões cutâneas. Costuma ser causada por *L. braziliensis*.

A leishmaniose dérmica pós-calazar é erupção crônica da pele que aparece após tratamento aparentemente eficaz da forma visceral da doença. Na Índia, é mais comum após as infecções por *L. donovani*. É considerada uma forma de reconstituição imune contra o parasito, com a recuperação da imunidade celular após o tratamento. Ocorre excepcionalmente nos casos brasileiros de leishmaniose visceral. Às vezes, pode surgir meses ou anos após a infecção, que pode inclusive ser assintomática. Inicia-se como máculas eritematosas e pápulas em áreas perinasais na face, que progridem para placas infiltradas e nódulos que se espalham pelo tronco e membros. Parasitos são detectados nas lesões à histopatologia, e tais pacientes podem ser fontes de infecção para flebotomíneos em áreas endêmicas.

Forma cutânea difusa

Representa o polo anérgico da doença. É condição rara, associada, no Brasil, à infecção por *L. amazonensis*. Ocorre nas Américas do Sul e Central, e na Etiópia, na África, onde o agente etiológico é *L. aethiopica*. Caracteriza-se clinicamente por apresentar, na pele, múltiplos nódulos, pápulas e placas infiltradas, sem ulceração. Não há envolvimento mucoso, e as lesões se concentram em áreas expostas do corpo. Histologicamente, como já referido, as lesões apresentam grandes quantidades de parasitos no interior de macrófagos, sem formação de granulomas. Esses pacientes mostram, portanto, imunodepressão celular seletiva contra protozoários do gênero *Leishmania*. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a hanseníase e com neoplasias linfoides da pele (linfomas cutâneos).

Leishmaniose tegumentar em pacientes HIV-positivos

A leishmaniose tegumentar pode ocorrer em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); há dezenas de casos descritos na literatura, inclusive no Brasil. Nesses pacientes, as lesões cutâneas são polimorfas, atípicas e de difícil diagnóstico diferencial. Costumam ser disseminadas, podem simular a forma difusa da moléstia e frequentemente são recidivantes. Espécies dermatrópicas (p. ex., *L. braziliensis*) podem causar doença visceral, e *L. infantum* pode causar doença cutânea exclusiva. Em geral, a histopatologia dessas lesões mostra grande quantidade de parasitos com pobre infiltrado leucocitário. Com o tratamento, a cicatrização das lesões é lenta e frequentemente incompleta. Leishmaniose dérmica pós-calazar pode ocorrer em coinfectados. Nestes pacientes, pode ocorrer síndrome da reconstituição imune, com exacerbação das lesões cutâneas ou surgimento de novas lesões, após a introdução do tratamento antirretroviral de alta potência.

Leishmaniose visceral | Calazar

É importante destacar que, na leishmaniose visceral, apenas 5% das pessoas infectadas pela *L. infantum* desenvolverão doença clinicamente manifesta.

Formas assintomáticas, portanto, são bastante comuns em áreas endêmicas, reflexo de resposta imune celular Th1 adequada no controle da doença.

A variação típica do período de incubação é de 2 a 5 meses, mas pode abranger de poucas semanas a vários anos. O início do quadro clínico é insidioso, com o surgimento de febre (por vezes, elevada), perda de peso, anorexia e aumento progressivo do volume abdominal. Algumas crianças desenvolvem quadros mais agudos, com anemia, icterícia e evolução rápida para o óbito. A maioria, entretanto, tem evolução mais arrastada, às vezes, por vários meses. A hepatoesplenomegalia é volumosa, e o crescimento esplênico, em geral, é desproporcional ao do fígado, podendo o baço ser palpado na fossa ilíaca esquerda ou direita. O calazar produz a maior esplenomegalia da infância e uma das maiores entre os adultos. O fígado também pode ser palpado a vários centímetros do rebordo costal direito, muitas vezes ultrapassando a cicatriz umbilical (Figura 22.6). Linfadenopatia não é feição clínica proeminente no Brasil, e apenas aumentos discretos dos linfonodos podem ser observados. Outros sintomas, tais como dor abdominal (por infarto esplênico), diarreia, palidez cutaneomucosa, tosse e icterícia (em 10% dos casos) também ocorrem com frequência variável nas várias casuísticas estudadas. Escurecimento da pele (*kala-azar*, que significa “febre negra”), muito descrito nos casos indianos da doença, não é comum no Brasil. Infecções bacterianas secundárias são muito frequentes nos casos avançados da doença e contribuem para a elevada letalidade da enfermidade não tratada; pneumonias, broncopneumonias, septicemias e infecções cutâneas graves podem ocorrer em crianças e adultos com a doença. Fenômenos hemorrágicos (epistaxes, gengivorragias, hemorragia digestiva) são frequentes e refletem plaquetopenia, muito comum nessa parasitose, ou coagulação intravascular disseminada, vista eventualmente nos casos avançados da parasitose. Exames laboratoriais mostram tipicamente, ao hemograma, pancitopenia com anemia intensa, leucopenia (com neutropenia) e plaquetopenia. A eletroforese de proteínas demonstra inversão da relação albumina/globulinas, com hipoalbuminemia e acentuada hipergamaglobulinemia. A maioria dos pacientes apresenta aumento de leve a moderado das aminotransferases, e 10% dos casos apresentam

hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração conjugada das bilirrubinas.

Alguns fatores determinantes de mau prognóstico têm sido identificados em áreas endêmicas de leishmaniose visceral, tais como:

- Extremos de idade (crianças pequenas e idosos)
- Estado nutricional
- Presença de comorbidades (HIV, transplantes, neoplasias)
- Retardo no diagnóstico
- Precocidade do tratamento
- Icterícia ou edema generalizado
- Anemia grave, diarreia crônica e febre > 60 dias
- Infecção bacteriana concomitante.



Figura 22.6 Leishmaniose visceral. Observar a volumosa hepatoesplenomegalia. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A identificação de qualquer um (ou mais) dos fatores determinantes de mau prognóstico em um paciente deve alertar o médico para o aumento da letalidade da doença. A literatura tem descrito complicações decorrentes do envolvimento hepático na doença. Casos com insuficiência hepática aguda, hipertensão portal com varizes esofágicas, ascite e hepatite granulomatosa já foram descritos em áreas hiperendêmicas da protozoose. Mais raramente, observou-se concomitância com outras hepatopatias crônicas, tais como: hepatite autoimune, cirrose hepática, doença de Wilson e hepatite C.

A ocorrência dessa infecção na vigência de imunodepressão tem sido cada vez mais observada nas áreas endêmicas. Imunodeprimidos com disfunção de linfócitos T podem reativar infecções latentes, tal como tem sido observado em pacientes HIV-positivos. Reativações têm sido observadas em pacientes com neoplasias, transplantados renais ou hepáticos e, como já referido, em pacientes com AIDS. A coinfeção *Leishmania*/HIV é encontrada na maioria dos países onde as duas doenças são endêmicas. Sem dúvida, a infecção pelo HIV modifica a história natural das leishmanioses (tegumentar e visceral), e o risco de desenvolver a forma visceral em pacientes HIV-positivos aumenta em mais de 100 vezes em áreas de transmissão ativa dessa protozoose. Ambas as doenças parecem ter efeito sinérgico sobre o sistema imune. Na Europa, nos anos 1980 e 1990, ocorreram centenas de casos de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, principalmente na Espanha (1.100 casos), Itália (335 casos), França (318 casos) e em Portugal (159 casos), tendo ocorrido também casos em outros países, como Grécia, Suíça, Alemanha e Reino Unido. A maioria dos pacientes era usuária de drogas injetáveis (76%) e mais de 90% deles tinham contagens de linfócitos T CD4 < 200 células/mm³. Além do ciclo zoonótico habitual que ocorre na Europa, envolvendo ser humano, os cães como reservatórios da infecção e os flebotomíneos vetores, demonstrou-se, principalmente na Espanha, a existência de um ciclo antroponótico, em viciados em drogas injetáveis, sem envolvimento do inseto vetor, em que o parasito seria transmitido de pessoa para pessoa, por meio de seringas e agulhas contaminadas com resíduos de sangue de indivíduos

sabidamente infectados pelo protozoário. Sabe-se que a parasitemia por *L. infantum* é extremamente frequente em coinfectados, fato que corrobora a existência desse ciclo autroponótico nessa população. Por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), demonstrou-se, em áreas endêmicas da Europa e do Brasil, a existência de infecções assintomáticas em pacientes HIV-positivos. Nestes pacientes, a técnica pode ainda comprovar a existência de parasitemia com quantificações de até 1.500 parasitos/ml de sangue. Em coinfectados, ambos os microrganismos infectam macrófagos e células dendríticas, induzindo ativação crônica dessas células, que produzirão citocinas (TNF- α , IL-1 α) que afetam a replicação viral em linfócitos T CD4. Nesses pacientes, a resposta imune é predominantemente Th2, com elevações de IL-4 e IL-10, e baixos níveis de IFN- γ e IL-15. Até 80% dos pacientes coinfectados já têm critérios de AIDS quando se iniciam as manifestações clínicas. Na maioria dos casos ocorrem febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, mas infecções sintomáticas sem esplenomegalia e com amastigotas em sítios pouco observados em monoinfectados são comuns nessa população. Pode-se encontrar parasitos nos pulmões, no tubo digestivo (esôfago, intestinos), na pele, no sangue periférico, e até mesmo no sistema nervoso central (SNC) – neste caso, com amastigotas no líquido cefalorraquidiano. A maioria dos indivíduos apresenta, obviamente, parasitos na medula óssea e no baço. Técnicas de PCR têm sido muito úteis em detectar *Leishmania* no sangue ou na medula óssea nesses pacientes.

Coinfecções também têm sido descritas no Brasil. Entre 6.532 casos de calazar diagnosticados em nosso país no período de 2007-2008, 228 (4%) eram coinfectados com HIV, a maioria destes registrada nas regiões Nordeste (40%) e Sudeste (35%) do Brasil. Os maiores registros de casos ocorreram nas cidades de Campo Grande, Belo Horizonte, Fortaleza e Araçatuba; 84% dos pacientes residiam em área urbana. Quanto ao quadro clínico, observaram-se febre (90%), fraqueza (85%), perda de peso (84%) e hepatoesplenomegalia (75%); a maioria foi diagnosticada pelo mielograma (65%), e a letalidade dessa casuística foi 11% (26 casos). Clinicamente, a leishmaniose visceral deve ser diferenciada de outras patologias que ocorrem em nosso país, tais como: malária, esquistossomose,

histoplasmose disseminada, febre tifoide e tuberculose miliar, além de outras patologias não infecciosas, que incluem leucemias agudas e crônicas, linfomas, hepatopatias crônicas com hipertensão portal e doenças de depósito.

■ Diagnóstico

O diagnóstico da leishmaniose cutânea é confirmado ao se encontrar o parasito diretamente na lesão. O fragmento tecidual deve ser retirado da borda da lesão com um *punch* ou bisturi e utilizado para pesquisa direta do parasito e avaliação anatomopatológica. Nas lesões mucosas, os fragmentos devem ser retirados de áreas infiltradas. Deve-se fazer uma impressão por aposição, realizada por leve compressão da face lateral da biopsia em lâmina limpa, e posterior coloração com Giemsa ou Leishman. Parte da biopsia cutânea ou mucosa também pode ser utilizada para cultura em meio bifásico (NNN) ou acondicionada em tubo especial, para detecção do RNA do parasito por PCR ou inoculação em hamster. A reação de Montenegro, que consiste na infecção de 0,1 ml de antígeno de promastigotas de cultura, não serve para diagnóstico de lesões atuais e não discrimina se o indivíduo apresenta infecção recente ou passada. O teste é considerado positivo quando, após 48 h, observa-se no local endurecimento igual ou superior a 5 mm. Sua sensibilidade e especificidade variam de 82 a 100%.

A visualização dos parasitos em esfregaços ou *imprints* em lâmina ou na histopatologia ocorre apenas em cerca de 40 a 75% dos casos, sendo mais abundantes nas lesões recentes (até 3 meses) e raramente encontrados nas lesões mucosas. A cultura em meios específicos pode demonstrar os protozoários após cerca de 10 dias, mas uma cultura deve ser considerada negativa após 30 dias de observação do cultivo. Técnicas de PCR, marcação com anticorpos monoclonais espécie-específicos ou eletroforese de isoenzimas podem ser utilizadas para identificação adequada das espécies de *Leishmania*, mas só são encontradas em laboratórios especializados. O diagnóstico sorológico pode ser realizado por meio de técnicas de imunofluorescência indireta ou enzima-imunoensaio, que, quando positivas (50 a 70% de sensibilidade), podem auxiliar no diagnóstico, particularmente nos casos de lesão mucosas. Pode haver reação cruzada em

pacientes com doença de Chagas crônica. Resultados negativos não excluem o diagnóstico da infecção. Em geral, os títulos de IgG são baixos, exceto nas formas mucosas e difusas da enfermidade. Após a cura, os anticorpos em geral diminuem ou desaparecem após o tratamento, podendo ser utilizados como controle de cura.

A demonstração de amastigotas em esfregaços de medula óssea, aspirado esplênico ou de linfonodos constitui o modo mais comum de se diagnosticar a leishmaniose visceral. A sensibilidade do aspirado esplênico para encontrar o parasito é elevada (> 95%), sendo menor nos aspirados de medula óssea (60 a 85%) e linfonodos (50%). A cultura em meios apropriados (NNN ou Schneider) aumenta a sensibilidade. Deve-se aspirar o conteúdo esplênico com cuidado, devido ao risco de hemorragias, em especial nos pacientes com profunda plaquetopenia.

Várias técnicas sorológicas têm sido utilizadas no calazar para detectar anticorpos anti-*Leishmania*. Ensaio imunoenzimático (ELISA) e técnicas de imunofluorescência têm sido os mais utilizados, e ambos apresentam boa sensibilidade e especificidade. Hoje, está disponível um teste imunocromatográfico com base na detecção de anticorpos contra o antígeno recombinante rK39. Esse teste tem sensibilidade e especificidade acima de 90%, e o resultado pode ser obtido em cerca de 15 min. A detecção qualitativa do ácido nucleico da *Leishmania infantum* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e a detecção quantitativa dos parasitos no sangue em tempo real também estão disponíveis em vários laboratórios do Brasil e do mundo, e têm sido utilizadas em algumas áreas endêmicas no diagnóstico rotineiro da leishmaniose visceral. As técnicas de PCR, como anteriormente referido, podem distinguir as espécies de *Leishmania* que parasitam o ser humano.

■ Tratamento

Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral, quando não tratada, tem letalidade acima de 90%. O tratamento é complexo, e o melhor fármaco, as dosagens adequadas e a duração

do tratamento podem sofrer variações dependendo da região endêmica considerada. Apesar do tratamento adequado, a doença pode recidivar (em geral, dentro de 6 meses pós-terapêutica), recomendando-se seguimento prolongado após o término do tratamento. Pacientes coinfectados com HIV podem ser tratados com os esquemas convencionais, embora sujeitos a maior recidiva da infecção.

Abordaremos, agora, alguns fármacos disponíveis para o tratamento da leishmaniose visceral.

Antimoniais pentavalentes

São os fármacos mais utilizados no Brasil, sendo o antimoniato de N-metilglucamina disponibilizado pelo Ministério da Saúde do nosso país. Seu mecanismo de ação envolve atividade leishmanicida, mediante a inibição da síntese de nucleosídeos da purina e de macromoléculas, da glicólise e do ciclo do ácido cítrico, e em 6 a 8 h, 80% da dose administrada são excretados pela urina. É apresentada em ampolas de 5 ml contendo 85 mg de Sb^V/ml para uso intramuscular (IM) ou intravenoso (IV). A dose utilizada no tratamento do calazar é de 20 mg/kg/dia do antimônio-base em dose única diária, por 28 dias. Os índices de cura nas Américas são $> 90\%$, sendo as recidivas pouco frequentes. Os efeitos adversos são comuns e incluem artralgias, mialgias e elevações das enzimas hepáticas. Arritmias cardíacas com prolongamento do QTc $> 0,5$ s não são incomuns e podem eventualmente acarretar arritmias graves com morte súbita. A adição de 10 mg de enalapril por via oral (VO) durante o tratamento parece prevenir a ocorrência dessas arritmias. É bastante comum ocorrer pancreatite clínica, com elevação das enzimas pancreáticas (amilase, lipase), mas, na maioria das vezes, não requer a descontinuação do tratamento. Pancreatite grave pode ocorrer em pacientes imunodeprimidos.

Anfotericina B desoxicolato e lipossomal

A anfotericina B desoxicolato e suas formulações lipídica e lipossomal são muito ativas sobre espécies de *Leishmania*, inclusive *L. infantum*. A formulação

convencional, desoxicolato, é administrada na dose de 0,75 a 1,0 mg/kg dia, ou em dias alternados, no total de 800 a 1.000 mg para adultos, com índices de cura próximos de 100% (dose total de 20 mg/kg); a dose diária infundida de anfotericina B desoxicolato não deve ultrapassar 50 mg/dia. Efeitos adversos são comuns, tais como: febre, flebite no local de infusão, náuseas, vômitos, hipopotassemia, disfunção renal (pode ocorrer em 30% dos casos) e arritmias cardíacas potencialmente fatais. A anfotericina B lipossomal é menos tóxica e tem sido o fármaco de escolha no tratamento dessa parasitose em muitas partes do mundo, em particular na Europa e na Índia. Apresenta meia-vida longa e, após uma única dose administrada, pode ser detectada por várias semanas no fígado e no baço de animais de laboratório com ela tratados. A dose recomendada para tratamento dessa doença é de 3 mg/kg/dia durante 7 dias (total de 21 mg/kg), podendo, em imunodeprimidos (p. ex., HIV-positivos), ser utilizada por período maior, no total de 10 dias. Estudos na Índia e na Grécia, utilizando doses únicas ou duplas de 10 mg/kg do fármaco, demonstraram índices de cura em adultos (Índia) e crianças (Grécia) de 96%. Em geral, os efeitos adversos são leves, com poucas reações à sua infusão e ocasional nefrotoxicidade. Esse fármaco também pode ser utilizado como profilaxia para prevenir recidivas da doença em pacientes HIV-positivos.

Paramomicina

A paramomicina (ou aminosidina) é antibiótico aminoglicosídeo com atividade anti-*Leishmania*. Não está disponível no Brasil. A dose utilizada para tratamento do calazar é de 11 mg/kg/dia, IM, por 21 dias. As taxas de cura são de cerca de 95%. É fármaco seguro, mas pode apresentar ototoxicidade e nefrotoxicidade em raras instâncias, de maneira similar a qualquer aminoglicosídeo.

Miltefosina

A miltefosina é fármaco antineoplásico para o tratamento das leishmanioses, disponível VO. É acilfosfocolina com meia-vida longa (150 a 200 h), cujo mecanismo de ação ainda é mal conhecido. A dose recomendada para adultos é

de 100 mg/dia durante 28 dias; para crianças de 2 a 11 anos, a dose é de 2,5 mg/kg/dia VO, durante mesmo período (28 dias). Na Índia, o índice de cura com esse fármaco é de 94%, mas estudos preliminares no Brasil, em casos de calazar, não demonstraram a mesma eficácia. Os efeitos adversos mais comuns são vômito e diarreia (em 20 a 40% dos pacientes), além de raros casos de dermatite alérgica, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, observados durante o tratamento. É contraindicado durante a gestação.

Leishmaniose tegumentar

Os fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose tegumentar americana são os mesmos da leishmaniose visceral.

Antimoniais pentavalentes

A apresentação do antimoniato de N-metil-glucamina já foi abordada anteriormente. Nas formas cutâneas, a dose utilizada é de 10 a 15 mg/kg/dia do antimônio-base, em única administração diária, por 20 dias; nas formas mucosas, a dose preconizada é de 20 mg/kg/dia do antimônio-base por 30 dias. Os esquemas podem ser repetidos, caso não haja cicatrização adequada das lesões com um único esquema de tratamento. As taxas de cura variam de 50 a 90%, utilizando-se de uma a três séries de tratamento. Pode-se adicionar enalapril ao tratamento para prevenir arritmias. Nas formas mucosas, a utilização concomitante de pentoxifilina (inibidor de TNF- α) na dose de 400 mg VO a cada 8 h, pelo mesmo tempo do tratamento, mostrou-se bastante benéfica, com cicatrização mais rápida das lesões, sem praticamente nenhuma recidiva. Os antimoniais não mostram resultados satisfatórios nas formas difusas da enfermidade. A aplicação intralesional do antimonial mostrou respostas satisfatórias, reduzindo os efeitos colaterais e o abandono do tratamento, podendo ser utilizada em casos selecionados da doença. Os efeitos adversos desses fármacos já foram discutidos anteriormente.

Anfotericina B

À semelhança da leishmaniose visceral, deve ser empregada nas formas resistentes ao antimonial ou com toxicidade grave a esses fármacos. A dose total empregada na cura desta protozoose varia de 1,5 g (formas cutâneas) a 2,5 g (formas mucosas). A anfotericina B lipossomal, embora de custo maior, é bastante eficaz, melhor tolerada e tem menor toxicidade que a formulação desoxicolato. As doses empregadas são as mesmas da anfotericina B desoxicolato. Os índices de cura são elevados, próximos dos 100% nas formas cutâneas e mucosas. Avaliações laboratoriais e eletrocardiográficas são necessárias durante o tratamento. Em pacientes imunodeprimidos (p. ex., HIV-positivos) a anfotericina B, preferencialmente a forma lipossomal, deve ser a escolhida para tratamento, devendo-se utilizar doses totais de 2,5 a 3 g em ambas as formas de doença (cutaneomucosa ou visceral).

Isotionato de pentamidina

É apresentado em ampolas de 300 mg e tem sido utilizada com sucesso no tratamento da leishmaniose cutânea pela *L. guyanensis*. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas parece estar relacionado à inibição de RNA polimerase. É administrada na dose de 4 mg/kg/peso, no total de três aplicações, IM, com intervalo de 2 dias. Quando houver necessidade de doses maiores (> 1,5 g), devem ser feitas avaliações hepática, cardiológica e renal. Pode ser utilizada também em lesões mucosas. Eventualmente, pode ser empregada IV, devendo-se diluir o fármaco em soro glicosado. Os efeitos adversos são frequentes e incluem: náuseas, dor abdominal, mialgias, cefaleia, gosto metálico na boca, abscesso estéril no local da aplicação, taquicardia, hiper e hipoglicemia, hipocalcemia e pancreatite (em 5 a 15% dos casos).

Outros tratamentos

Vários outros fármacos já foram utilizados no tratamento da leishmaniose cutaneomucosa, a exemplo de imiquimode (aplicação tópica), derivados azólicos (itraconazol, fluconazol) e miltefosina. O fluconazol parece bastante eficaz nas cepas de *L. braziliensis* que ocorrem no estado do Ceará. A miltefosina já foi

administrada na dose de 100 a 150 mg/dia VO a pacientes no Brasil, na Bolívia, na Guatemala e na Colômbia, portadores das formas cutâneas e mucosas da doença; o tempo de tratamento foi, em geral, de 28 dias, e as taxas de cura variaram de 50 a 100%.

A forma cutânea difusa da doença não tem um tratamento efetivo. Os medicamentos atualmente disponíveis podem levar à regressão parcial ou total das lesões, mas com recidiva após a suspensão do tratamento. Às vezes, são necessários três ou quatro cursos de tratamento antimonial para se obterem resultados terapêuticos satisfatórios. Resultados favoráveis podem ser obtidos associando-se o tratamento convencional com IFN- γ (para estimular a atividade macrofágica), BCG, miltefosina ou alopurinol.

■ Prognóstico

A recuperação dos pacientes com calazar tratados é rápida. Após 1 semana de tratamento ocorre defervescência da febre, regressão parcial das visceromegalias e melhora nos parâmetros hematológicos. Em geral, no final do tratamento não há mais parasitos visíveis na medula óssea. Entretanto, no Brasil a letalidade da doença ainda pode chegar a 10% ou mais, particularmente nos extremos de idade. A maioria das recidivas, como já mencionado, ocorre dentro de um período de 6 meses, sendo maiores em pacientes imunodeprimidos, em particular nos HIV-positivos. Nas formas cutaneomucosas da doença, a cura parasitológica é difícil de ser comprovada, por não existirem critérios estabelecidos. O parâmetro de cura mais utilizado é o clínico, definido como reepitelização das lesões cutâneas e cicatrização completa das mucosas, com regressão do edema e da infiltração, em geral, nos primeiros 3 a 6 meses pós-tratamento. O seguimento deve prosseguir por pelo menos 12 meses. Na dependência do caráter destrutivo das lesões mucosas, podem ocorrer sequelas graves em muitos pacientes, tais como estenose laríngea, microstomia, destruição do septo nasal, entre outras.

■ Profilaxia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza algumas medidas para

controlar a leishmaniose visceral:

- Detecção ativa e passiva de casos suspeitos da doença, com tratamento adequado dos casos confirmados laboratorialmente
- Estabelecimento de programas de vigilância epidemiológica em áreas endêmicas
- Detecção e controle de reservatórios infectados, no caso o cão doméstico, principal reservatório da leishmaniose visceral no Brasil. Inquéritos sorológicos caninos devem ser realizados periodicamente em áreas endêmicas. A eliminação de cães sorologicamente positivos ou doentes tem sido questionada nos últimos anos por vários trabalhos da literatura
- Controle de vetores com inseticidas de ação residual, aplicados nas paredes externas e internas das casas e anexos em áreas hiperendêmicas da doença.

Na leishmaniose tegumentar, a profilaxia consiste em: uso de inseticidas domiciliares e peridomiciliares, nas áreas endêmicas; detecção precoce com tratamento adequado dos casos humanos e animais; uso de repelentes em ambientes florestais; colocação de mosquiteiros de malha fina, bem como telagem de portas e janelas. A limpeza periódica dos abrigos dos animais domésticos, procurando mantê-los distante do intradomicílio à noite, auxilia a reduzir a atração dos flebotomíneos para o ambiente domiciliar. Não são conhecidas recomendações objetivando o controle dos animais silvestres ou domésticos, reservatórios da doença na natureza. Algumas vacinas contra a forma tegumentar dessa enfermidade já foram utilizadas em humanos, mas ainda são necessários maiores estudos que comprovem a sua real eficácia na profilaxia dessa protozoose.

■ Bibliografia

Amato VS, Tuon FF, Camargo RA et al. Can we use a lower dose of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal American Leishmaniasis? *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 85(5):818-19.

Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM et al. Treatment of mucosal leishmaniasis in

- Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77(2):266-74.
- De Alvarenga DG, Escalda PMF, da Costa ASV, Monreal MTFD. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2010; 43(2): 194-7.
- Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S et al. Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infectious Diseases.* 2002; 2(8): 494-501.
- Matlashewski G, Arana B, Kroeger A et al. Visceral leishmaniasis: elimination with existing interventions. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(4): 322-5.
- Musa AM, Khalil EA, Mahgoub FA et al. Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of persistent post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) *Ann Trop Med Parasitol.* 2005; 99(6):563-9.
- 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.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP et al. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(6): 800-4.
- Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(5): 560-6.
- Werneck GL, Batista MAS, Gomes JRB, Costa DL, Costa CHN. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection.* 2003; 31(3): 174-7.

Aécio Sebastião Borges ■ José Roberto Mineo

■ Introdução

A infecção pelo *Toxoplasma gondii* é uma das mais prevalentes no mundo e, embora mais frequentemente encontrada em regiões quentes e úmidas, sua distribuição não depende de clima ou de raça, uma vez que essa antropozoonose já foi detectada em todas as populações pesquisadas. O *T. gondii* foi encontrado em mais de 300 espécies de mamíferos e em 30 de aves, silvestres e domésticas, inclusive em alguns animais de sangue frio. A toxoplasmose repercute em saúde pública, uma vez que ocorre de 0,25 a 5 casos de infecções congênicas por 1.000 nascidos vivos; aproximadamente 10 a 20% dos casos de uveítes são atribuídos à toxoplasmose; e a encefalite por *T. gondii*, em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tem prevalência de até 40%. Assume grande importância clínica para o ser humano, portanto, em duas situações principais: como causa de infecção congênita, quando 5 a 24% das crianças tornam-se doentes e morrem no período neonatal, além da elevada proporção de crianças com graves sequelas neurológicas e visuais; e como infecção oportunista, de alta morbimortalidade em indivíduos imunocomprometidos.

■ Etiologia

O protozoário *Toxoplasma gondii*, agente etiológico da toxoplasmose, é um parasito intracelular obrigatório que tem a capacidade de invadir e se replicar em toda célula nucleada até hoje investigada. Esse parasito é capaz de infectar uma ampla gama de hospedeiros, incluindo seres humanos, animais domésticos e

aves, sendo essa infecção uma das causas mais frequentes de zoonoses parasitárias (Montoya e Liesenfeld, 2004). Os felídeos são os hospedeiros definitivos e únicos animais onde ocorre o estágio sexual do parasito.

Em relação à classificação taxonômica, temos: reino Protozoa; filo Apicomplexa; ordem Eucoccidiida; família Sarcocystidae; gênero *Toxoplasma*; espécie *Toxoplasma gondii*.

A Figura 23.1 apresenta as três formas infectantes desse parasito: (a) taquizoítos, formas de multiplicação rápida, as quais predominam durante a fase aguda de infecção; (b) bradizoítos, formas de multiplicação lenta por apresentar um baixo metabolismo e encontradas no interior de cistos teciduais, as quais predominam na fase crônica da infecção; e (c) esporozoítos, formas encontradas nos oocistos excretados nas fezes de felídeos infectados. Devido à ação do sistema imunológico do hospedeiro, os taquizoítos diferenciam-se em bradizoítos, que formam os cistos teciduais.

Por pertencer ao filo Apicomplexa, este parasito é caracterizado por um complexo apical composto por duas organelas secretórias especializadas chamadas micronemas e roptrias (Figura 23.2), as quais permitem reconhecimento, adesão inicial do parasito à célula hospedeira e consequente invasão, respectivamente, processo que ocorre muito rápido, já que dura apenas de 7 a 10 s.

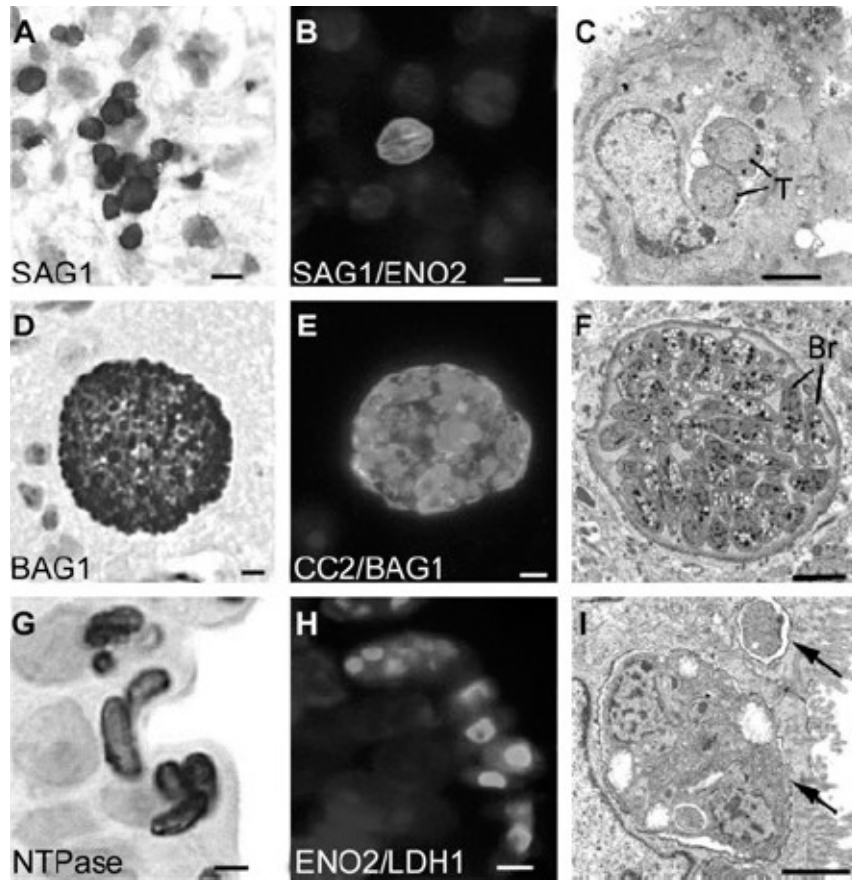


Figura 23.1 Formas infectantes de *Toxoplasma gondii*, demonstradas por imunocitoquímica e microscopia eletrônica. **A, B e C.** Taquizoítos encontrados em tecido pulmonar após ciclo de multiplicação intracelular por endodiogenia e aptos para o egresso e a infecção de células circunvizinhas. **D, E e F.** Bradizoítos encontrados em cisto de tecido cerebral, uma forma predominante em estágio de latência, a qual tem multiplicação lenta por apresentar um baixo metabolismo. **G, H e I.** Oocistos encontrados no intestino delgado de felídeos infectados que são liberados nas fezes destes hospedeiros definitivos, evidenciando a presença de esporozoítos. A reação de imunocitoquímica destaca a presença de marcadores moleculares para taquizoítos (SAG1/ENO2), bradizoítos (BAG1/CC2) e esporozoítos (ENO2/LDH1). Adaptada de Ferguson, 2004. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

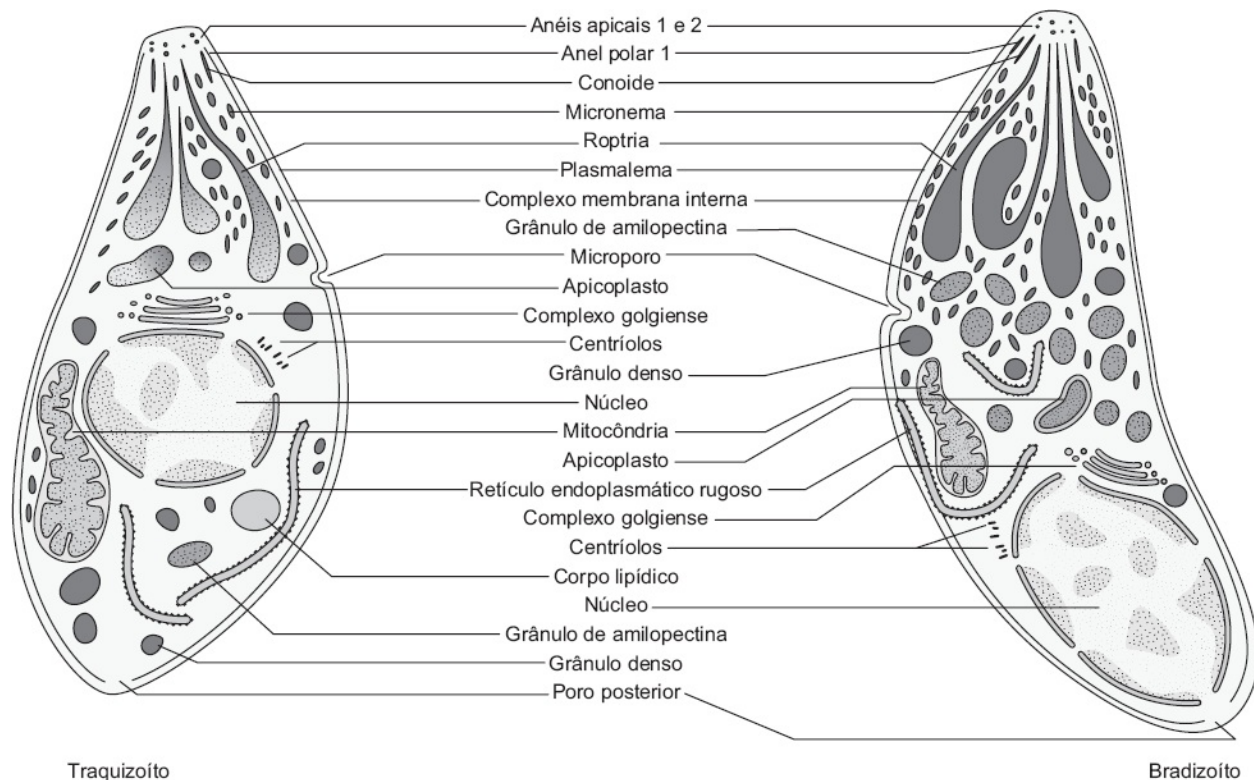


Figura 23.2 Representação esquemática da estrutura celular de taquizoíto e bradizoíto de *Toxoplasma gondii*. Este esquema apresenta a morfologia, bem como as principais organelas e estruturas celulares existentes nestas duas formas evolutivas, taquizoíto (esquerda) e bradizoíto (direita) de *T. gondii*, conforme observado em microscopia eletrônica de transmissão, evidenciando as diferenças morfológicas e ultraestruturais entre estas duas formas. Adaptada de Dubey *et al.*, 1998.

O ciclo biológico deste protozoário consiste em uma fase sexuada nos hospedeiros definitivos, os felídeos, e uma assexuada nos hospedeiros intermediários, que são a maioria dos animais, inclusive o ser humano (Figura 23.3).

■ Transmissão

Basicamente, como mostrado na Figura 23.4, as principais vias de transmissão para o ser humano compreendem: (a) a ingestão de oocistos (eliminados nas fezes de gatos) por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados, ou por vetores mecânicos (cães, moscas, baratas, ratos); (b) a ingestão de cistos teciduais contidos em carnes cruas ou malcozidas; e (c) a transferência de

taquizoítos através da placenta ou secreções, como saliva, urina, espermatozoides e leite, ou ainda por órgãos transplantados, transfusão sanguínea e acidentes laboratoriais.

A fase sexuada do ciclo tem início com a ingestão de cistos teciduais por causa do carnivorismo dos felídeos. Após a ingestão, vários ciclos complexos sucedem-se até a geração de micro e macrogamontes, de cuja fusão resultam oocistos que são eliminados com as fezes dos hospedeiros definitivos e disseminados no ambiente. A fase assexuada tem início com a ingestão de oocistos pelos hospedeiros intermediários por meio de água ou alimentos contaminados, de modo que os esporozoítos são liberados no aparelho digestivo do hospedeiro que, então, infectam células epiteliais do intestino, dando origem aos taquizoítos da fase aguda da infecção. O desenvolvimento de cistos teciduais em vários locais do organismo infectado define a fase crônica do ciclo assexuado. Uma vez que o parasito seja capaz de atravessar a barreira epitelial do intestino, ele se dissemina por todo o organismo e se encista no cérebro, nos músculos, na placenta ou no olho, onde pode permanecer pelo resto da vida do hospedeiro sem causar resposta inflamatória.

Deste modo, hospedeiros intermediários também podem ser infectados após a ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos de bradizoítos. Além disso, *T. gondii* também pode ser transmitido verticalmente da mãe para o feto via placenta, resultando em aborto, anomalias fetais ou sequelas significativas em bebês.

■ Epidemiologia

Estima-se que a infecção por *T. gondii* acometa cerca de um terço da população mundial. As taxas de prevalência são estimadas principalmente por meio de inquéritos sorológicos que indicam que aproximadamente 25 a 30% da população humana mundial esteja infectada por *T. gondii*. Embora a maioria das infecções seja assintomática em indivíduos adultos imunocompetentes, o acometimento pode ser fatal ao conceito quando a infecção ocorre durante a gestação, assim como em indivíduos imunocomprometidos.

Como apresentado na Figura 23.5, a prevalência varia significativamente entre os diferentes países (de 10 a 80%), entre diferentes regiões de um mesmo país e até mesmo entre diferentes comunidades vivendo na mesma região. Em geral, taxas de soroprevalência entre 10 e 30% têm sido observadas na América do Norte, no Sudeste Asiático, no norte da Europa e nos países africanos da região do Deserto do Saara. Prevalência moderada, entre 30 e 40%, tem sido relatada em países do sul e da região central da Europa. Por outro lado, altas taxas de prevalência têm sido observadas na América do Sul e nos países tropicais da África.

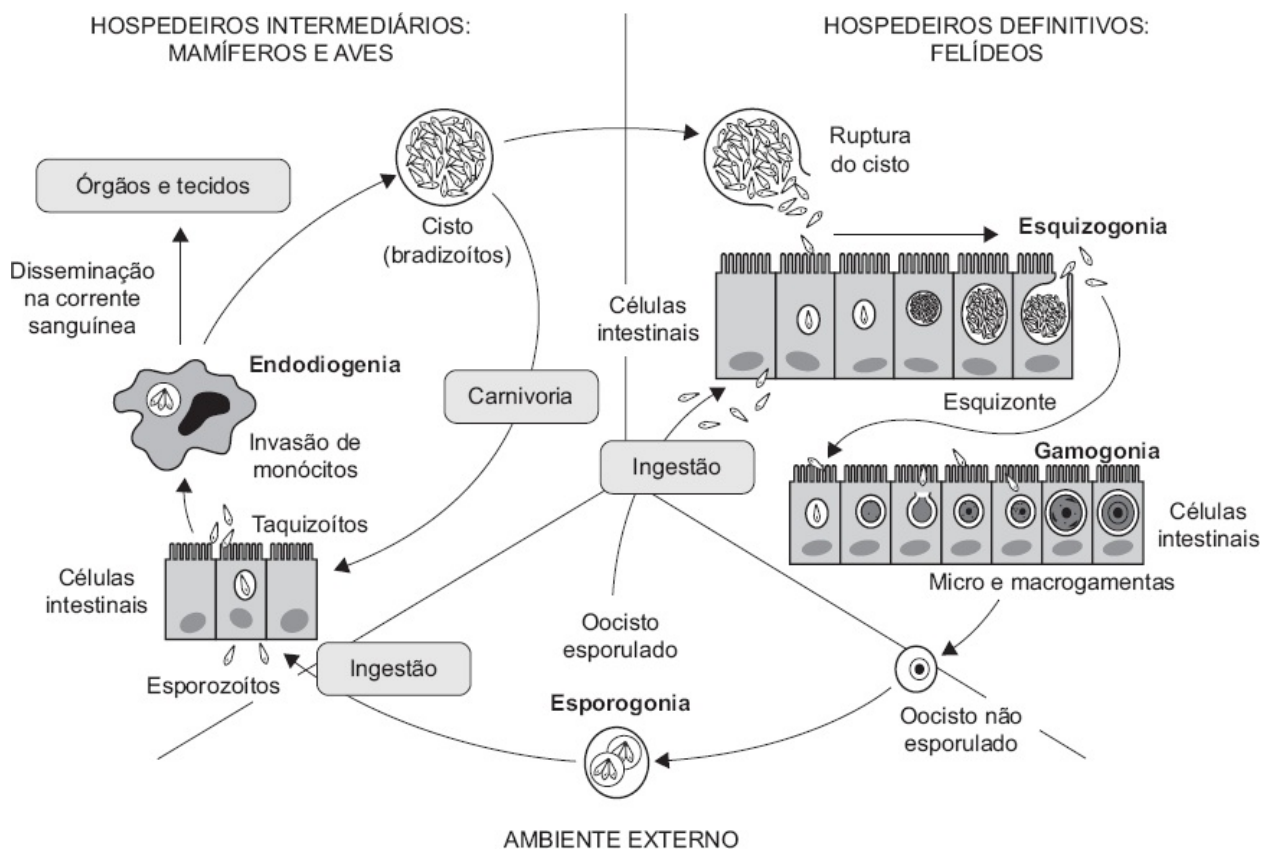


Figura 23.3 Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*. Esquema representativo do ciclo biológico deste parasito, evidenciando os principais eventos e etapas de replicação em hospedeiros intermediários e definitivos quando infectados. Adaptada de Robert-Gangneux e Dardé, 2012; Carvalho, 2014.

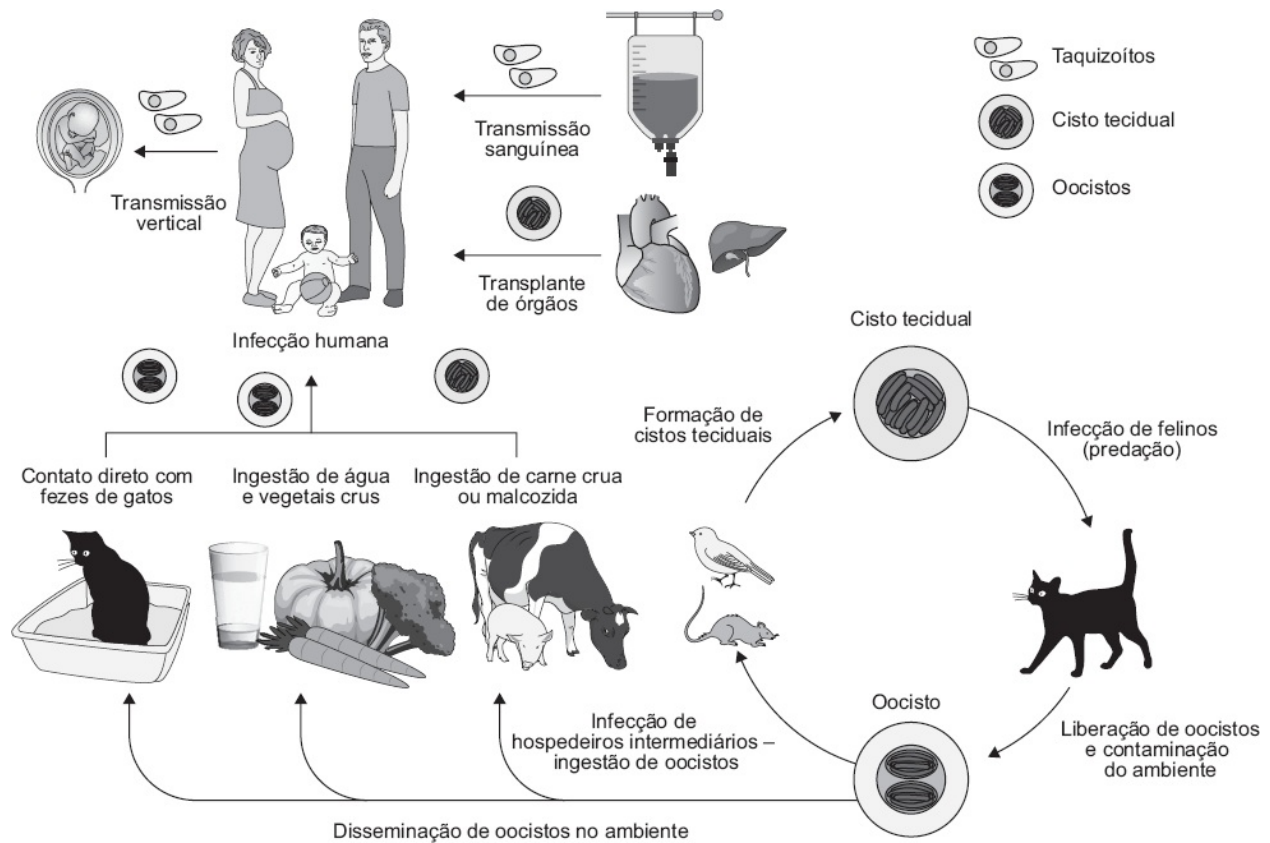


Figura 23.4 Formas de transmissão de *Toxoplasma gondii* para a espécie humana. Adaptada de Esch e Petersen, 2013; Robert-Gangneux, 2014; Carvalho, 2014.

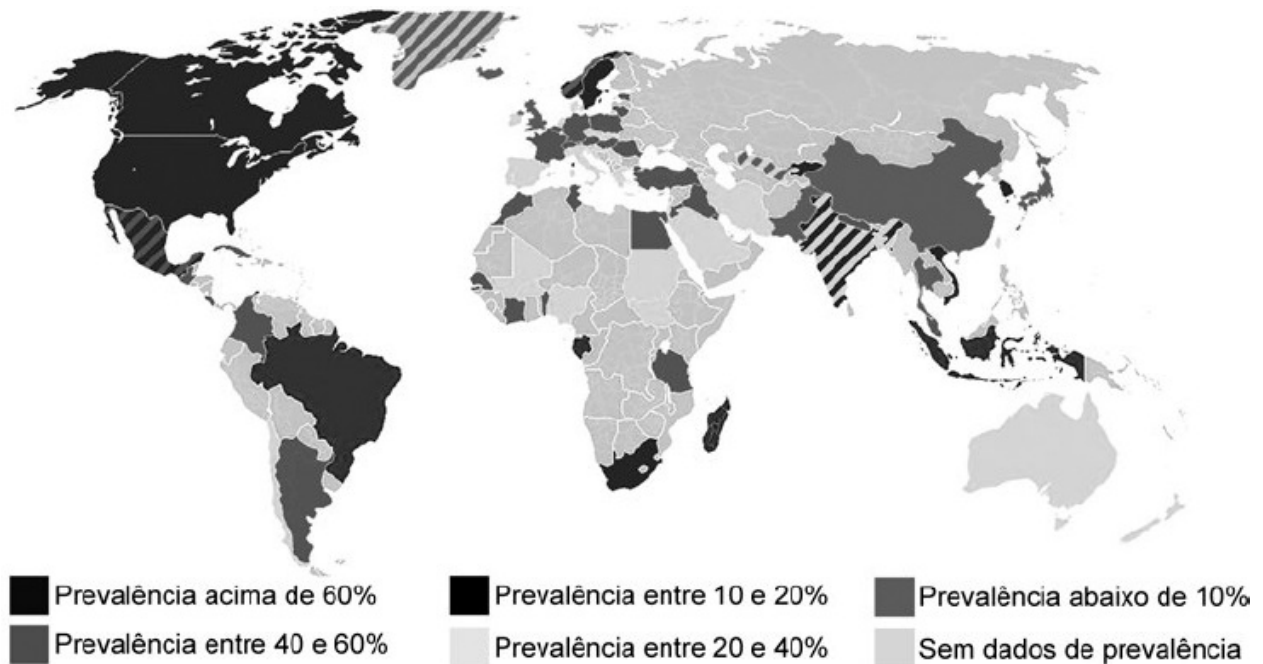


Figura 23.5 Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* na espécie humana. Distribuição da infecção por *T. gondii* na espécie humana nos diferentes continentes, segundo dados obtidos a partir de estimativas das taxas de soroprevalência. Países marcados com áreas estriadas apresentam significantes variações regionais. Adaptada de Robert-Gangneux, 2014; Carvalho, 2014. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

■ Imunidade | Patogenicidade

A resposta imune contra *T. gondii* tem sido o foco de vários estudos realizados nas últimas décadas, de modo que a participação de diversas células e moléculas imunes tem sido descrita no controle da infecção por este parasito. Como mostrado na Figura 23.6, a resposta imune induzida em virtude da infecção por *T. gondii* envolve principalmente os mecanismos de imunidade inata e os mediados por células, os quais contribuem para controlar o processo infeccioso.

Em relação à imunidade inata, múltiplos receptores do tipo Toll (TLR, do inglês *Toll-like receptors*) estão envolvidos no reconhecimento de *T. gondii*, tais como TLR7 e TLR9. O receptor endossomal TLR11 parece ser o principal sensor inato deste parasito em roedores, reconhecendo uma proteína ligante de actina chamada profilina, a qual é liberada pelo parasito e parece ser essencial na regulação de sua motilidade e na invasão da célula hospedeira. No entanto, seres humanos não expressam TLR11 e TLR12 em suas células, pois apresentam apenas um pseudogene que não codifica a expressão de TLR11 funcional e não abrigam o gene que codifica TLR12, de modo que os principais sensores responsáveis pela detecção de *T. gondii* pelas células imunes inatas humanas ainda necessitam ser identificados.

Como *T. gondii* é um parasito intracelular obrigatório, a imunidade mediada por células é o mais importante mecanismo do hospedeiro no controle da infecção por este parasito. Durante a fase aguda da infecção, após a apresentação de antígenos de *T. gondii* associados a moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II por células dendríticas produtoras de interleucina 12 (IL-12), ocorre a diferenciação de linfócitos T CD4+ *naïve* em células da subpopulação Th1, que migram para os tecidos infectados, onde atuam na resposta imune adaptativa ao parasito,

potencializando os mecanismos da imunidade inata a partir da secreção de altos níveis de IFN- γ .

Quanto aos mecanismos mediados por anticorpos, os anticorpos da classe IgM específicos são gerados dentro de uma semana após a infecção, alcançando um pico, e então diminuem rapidamente, podendo geralmente se tornar indetectáveis por muitos ensaios sorológicos. Anticorpos IgG específicos aparecem entre uma e duas semanas após a infecção e persistem por toda a vida dos pacientes, chegando a títulos máximos em aproximadamente seis semanas de infecção. Estes anticorpos têm importante papel inibitório da invasão de taquizoítos na célula hospedeira e na sua disseminação sistêmica. Devido à pressão do sistema imunológico do hospedeiro, os taquizoítos que escapam da destruição se transformam em bradizoítos e ficam dentro de cistos. Deste modo, observa-se que a imunidade humoral não determina a completa resolução do processo infeccioso, mas impede a multiplicação de taquizoítos e a destruição da célula hospedeira. Assim, os anticorpos, embora não apresentem uma relevância crítica para estabelecer a imunidade, são importantes no sentido de prevenir a disseminação indiscriminada dos parasitos durante a infecção crônica. Além disso, a detecção de seus níveis de síntese é imprescindível com finalidade de confirmar hipóteses diagnósticas, particularmente no que se refere à determinação da fase de infecção. Neste sentido, a toxoplasmose aguda pode ser caracterizada sorologicamente pela ocorrência de anticorpos IgM e/ou IgA específicos. Por outro lado, altos títulos de anticorpos séricos IgG indicam apenas que o indivíduo foi uma vez infectado com *T. gondii*, mas não pode diferenciar entre infecção recente e distante. Em infecções recentes, há anticorpos IgG, mas apresentam baixa avidéz para os antígenos correspondentes. Com o transcorrer da infecção e a maturação da resposta imune, anticorpos IgG vão apresentando avidéz crescente, de modo que nas infecções de longa duração encontra-se um predomínio marcante de anticorpos IgG de alta avidéz. Como mostrado na Figura 23.7, a utilização de ensaios que determinam a cinética da síntese de diferentes classes de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* constitui uma das ferramentas mais utilizadas no diagnóstico e identificação das diferentes fases da toxoplasmose.

Recentemente têm emergido fortes evidências demonstrando que, além dos fatores de resistência gerados pela indução da resposta imune inata e adaptativa anti-*T. gondii*, há diferentes fatores de virulência que podem ser expressos em diferentes cepas, os quais representam diferentes genótipos deste parasito. Estes marcadores de virulência são responsáveis pelos diferentes tipos de toxoplasmose na espécie humana e sua associação com a gravidade das doenças (p. ex., a toxoplasmose congênita e a toxoplasmose ocular). Por este motivo, tem sido muito importante a identificação de diferentes *loci* gênicos do *T. gondii* por meio de métodos que permitam distinguir os genótipos das cepas que causam infecções graves na espécie humana, dentre estes as variantes técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), como o polimorfismo no comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP). O emprego destes métodos de genotipagem de isolados de *T. gondii* tem viabilizado a tipificação das cepas clonais (tipos I, II e III) e das cepas atípicas, o que tem possibilitado as associações destes genótipos com o tipo e a gravidade das doenças na espécie humana, como mostrado na Figura 23.8. A importância dos resultados que poderão advir destes estudos recentes reside no fato de que será possível a identificação dos fatores de virulência de maior relevância que são expressos pelos diferentes genótipos. Em consequência, será possível propor novas medidas de prevenção e controle da toxoplasmose, como, por exemplo, estratégias vacinais e novas abordagens terapêuticas.

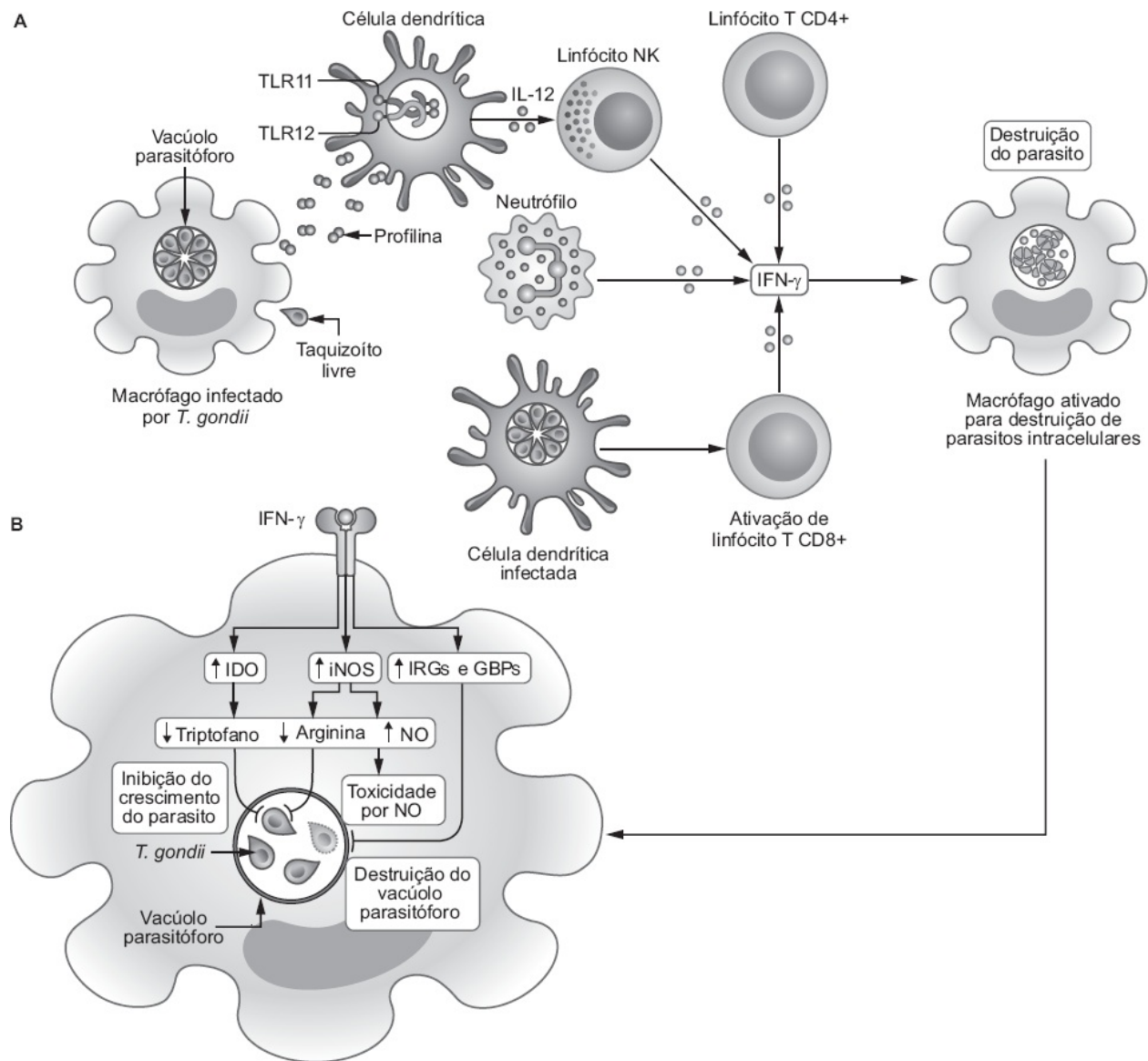


Figura 23.6 Resposta imune induzida pela infecção ao *Toxoplasma gondii*. Esquema representativo da resposta imune desencadeada pela infecção por este parasito, com destaque para produção de IFN- γ por diferentes tipos de células imunes estimuladas pela citocina IL-12 (A); mecanismos efetores de IFN- γ em macrófago infectado, levando à destruição do vacúolo parasitóforo e à morte do parasito em seu interior (B). GBP: *guanylate binding protein*; IFN: interferona; IL: interleucina; IRG: *immunity-related GTPases*; IDO: indoleamina 2,3 dioxigenase; NK: *natural killer*; NO: óxido nítrico; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; TLR: *toll-like receptor*. Modificada de Yarovinsky, 2014; Carvalho, 2014.

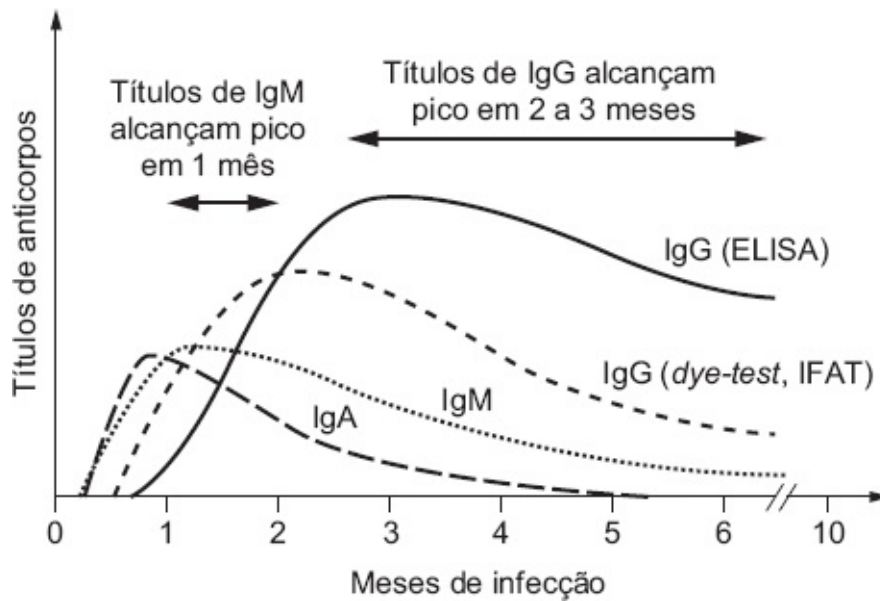


Figura 23.7 Cinética da resposta imune humoral representada pela síntese de anticorpos na infecção por *Toxoplasma gondii*. Representação gráfica dos níveis de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA em função do tempo de infecção, os quais podem apresentar variações significativas individuais entre pacientes e de acordo com a técnica de detecção utilizada. Adaptada de Robert-Gangneux e Dardé, 2012; Carvalho, 2014.

■ Quadro clínico

Toxoplasmose em imunocompetentes

Em hospedeiros imunocompetentes, a infecção frequentemente é benigna, com parasitemia autolimitada, resultando em forma clínica inaparente na maioria das vezes, porém sintomas inespecíficos, *flu-like*, linfadenopatia e, raramente, formas graves podem ocorrer, na dependência de fatores relacionados ao hospedeiro e ao parasito. A gravidade da apresentação clínica varia, também, de região para região, possivelmente associada à virulência da cepa predominante. Formas mais benignas têm sido descritas com maior frequência em países europeus e nos EUA, onde apenas 20% das infecções agudas cursam com manifestações clínicas, sendo linfadenopatia febril, astenia e linfomonocitose os achados mais comuns e onde o *T. gondii* é responsável por 3 a 7% das causas de adenomegalias clinicamente expressivas. Em outros países, inclusive no Brasil, a proporção de casos sintomáticos é mais elevada, onde se observa maior envolvimento ocular, inclusive com formas clínicas graves e fatais, como

recentemente descritas no Suriname. Linfadenomegalia cervical, em geral indolor, menor que 3 cm de diâmetro e sem sinais flogísticos é a apresentação clínica mais comum. Sintomas gerais e inespecíficos podem acompanhar, como febre, mialgia, artralgia, erupção cutânea e hepatoesplenomegalia, fazendo diagnóstico diferencial com a síndrome da mononucleose infecciosa, principalmente quando há linfocitose com linfócitos atípicos no sangue periférico. Dor abdominal associada a adenopatia mesentérica e retroperitoneal pode ocorrer. Tais manifestações são, em geral, autolimitadas, raramente ultrapassando 30 dias de evolução, embora os gânglios possam permanecer palpáveis por mais de seis meses. Nos casos cuja única manifestação é adenomegalia, não raro o linfoma é considerado no diagnóstico diferencial e os pacientes submetidos a biopsia ganglionar, ocasião em que o diagnóstico é firmado.

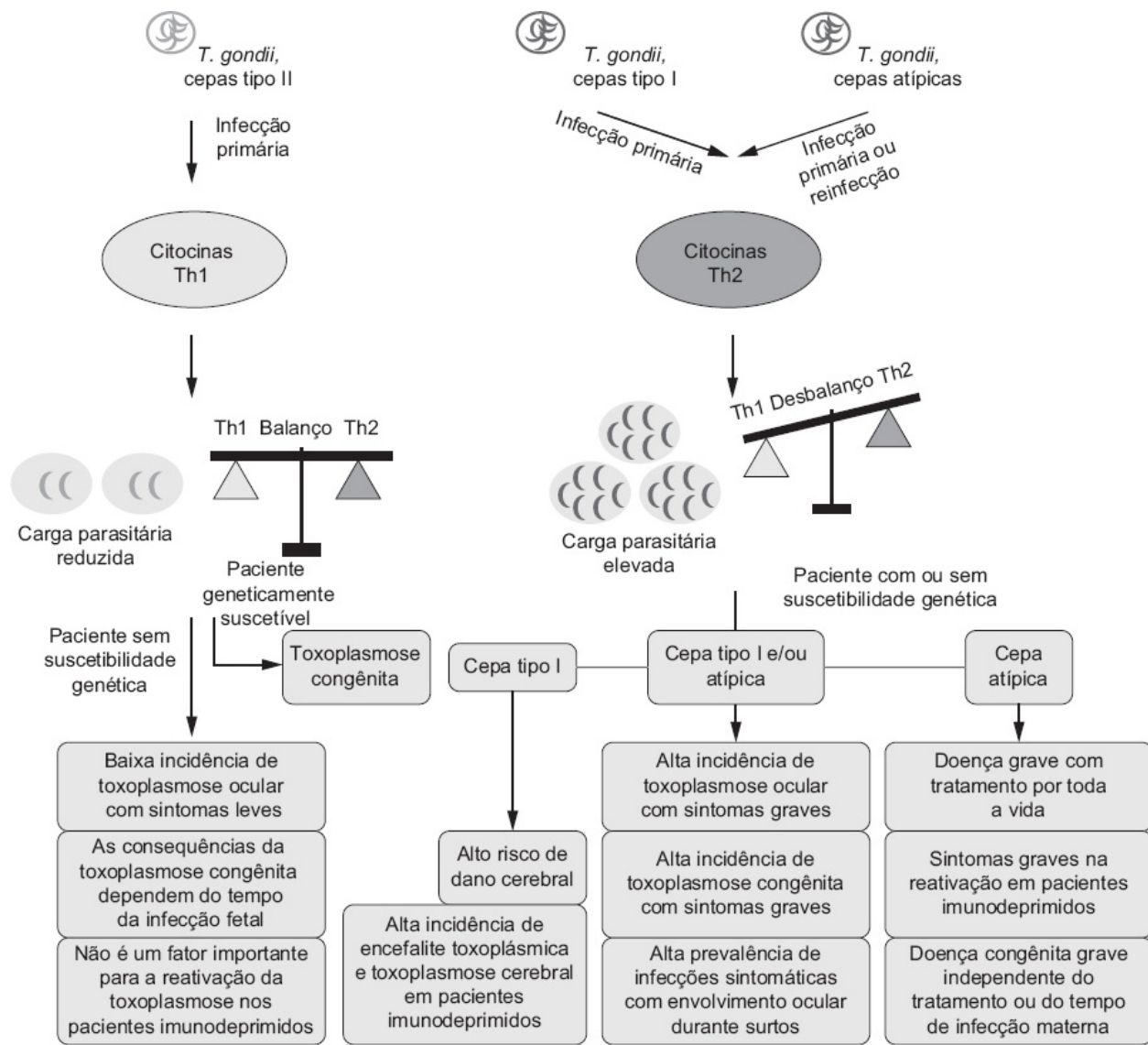


Figura 23.8 Patogenicidade da infecção por *Toxoplasma gondii*. Impacto da infecção por diferentes genótipos de *Toxoplasma gondii* e a relação com a gravidade das doenças humanas. Adaptada de Xiao e Yolken, 2015.

O envolvimento ocular na infecção aguda tem incidência variável nas diferentes casuísticas, chegando a 17% no Brasil. A retina é a estrutura mais frequentemente envolvida, podendo haver recorrências ao longo do tempo, acarretando lesões permanentes. Em crianças e adultos jovens mais frequentemente resulta de infecção congênita, manifestando-se com borramento visual, dor, fotofobia, escotomas e até queda da acuidade visual. O diagnóstico baseia-se fundamentalmente no exame oftalmológico.

Adenomegalia cervical, febre e adinamia foram os sintomas mais comuns entre 128 casos avaliados em nosso serviço, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), MG. Hepatomegalia foi observada em 18% dos pacientes e esplenomegalia em 15% (Tabela 23.1).

Raramente em imunocompetentes, como mencionado antes, formas mais graves podem ocorrer, manifestando-se com miocardite, pneumonite, polimiosite, hepatite e encefalite. Formas atípicas de apresentação são descritas, bem como febre de origem indeterminada e a associação entre toxoplasmose aguda e manifestações psiquiátricas também tem sido relatada, embora a relação causa e efeito não esteja totalmente estabelecida.

Após a fase aguda, *T. gondii* permanece viável, sob a forma de cistos teciduais, reproduzindo-se lentamente durante toda a vida do hospedeiro, caracterizando, assim, a fase crônica da infecção. A multiplicação do parasito é, portanto, mais ativa e permanece por mais tempo em tecidos com menor atividade imunológica, como no sistema nervoso central (SNC). Recrudescência da infecção crônica, com doença disseminada grave, poderá ocorrer em hospedeiros imunocomprometidos, principalmente com déficit da imunidade celular.

Toxoplasmose em imunossuprimidos

A predileção de *T. gondii* para reativar no SNC tem sido bem demonstrada, clínica e experimentalmente. Este fato se deve, provavelmente, à baixa imunidade local, bem como à presença da barreira hematoencefálica, dificultando o fluxo de substâncias como anticorpos específicos e IFN- γ , os quais inibem a multiplicação do parasito. Em seguida, o coração e os pulmões são os órgãos mais frequentemente acometidos.

A imunidade celular é o principal mecanismo de defesa no controle da toxoplasmose. O papel dos linfócitos T foi enfatizado pela primeira vez por Frenkel, em 1957, e, desde então, diversos estudos têm demonstrado a importância dos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, sinergisticamente, no controle da doença e na prevenção de sua reativação.

Tabela 23.1 Manifestações clínicas da toxoplasmose aguda em adultos imunocompetentes.¹

Manifestação	Percentual
Linfadenopatia	81
Febre	40
Adinamia	26
Mialgia	23
Cefaleia	22
Hepatomegalia	18
Esplenomegalia	15
Artralgia	6
Diarreia	5
Exantema	3

¹Avaliação clínica e laboratorial de 128 casos de toxoplasmose adquirida em hospedeiros imunocompetentes. Idade média: 25 anos. Sexo masculino: 55% dos casos. Fonte: Borges AS, HC-UFU (autor).

Após o surgimento da AIDS, a toxoplasmose tornou-se a causa mais comum de encefalite nos EUA. Até então, ocorria esporadicamente em pacientes com neoplasias, doenças do colágeno ou transplantados, recebendo terapia imunossupressora. A doença resulta, em geral, de reativação da infecção crônica, porém infecção aguda disseminada pode ocorrer, como em receptores de órgãos previamente soronegativos cujos doadores foram infectados no passado. Triagem sorológica com pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. gondii* está indicada para todo candidato a transplante de órgão sólido, receptor e doador, identificando os

receptores com risco de desenvolver infecção aguda ou reativação de infecção crônica. Febre é uma das primeiras manifestações da doença, seguida de encefalite, pneumonite e miocardite. Em casos de receptor IgG anti-*T. gondii* negativo e doador positivo, os transplantes de coração, coração-pulmão, rim e fígado estão mais comumente envolvidos no desenvolvimento de doença aguda disseminada. Para receptores IgG positivos e doadores positivos ou negativos, o transplante de medula óssea (MO), células hematopoéticas e fígado são os mais associados à reativação. As manifestações clínicas da toxoplasmose, em geral, ocorrem nos primeiros três meses que se seguem aos transplantes hepático e renal.

Profilaxia primária, com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) ou pirimetamina, para receptores soropositivos de transplante cardíaco ou soronegativos com doadores positivos, tem se mostrado efetiva em reduzir reativação ou infecção aguda, respectivamente.

Em pacientes com AIDS, o risco estimado de reativação, naqueles com anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*, varia de 12 a 50%, sendo encefalite a apresentação clínica mais comum, manifestando-se como encefalite difusa, meningoencefalite ou, mais comumente, como lesão tumoral, com efeito de massa e evolução subaguda. Em cerca de 20% dos casos, entretanto, o curso pode ser abrupto. Síndrome motora, distúrbios da consciência, convulsões e sinais focais são manifestações comuns, sendo, portanto, clinicamente indistinguível de outras complicações do SNC, também frequentes nestes pacientes, como a reativação da doença de Chagas, o linfoma primário do SNC, as encefalites virais ou fúngicas, a neurotuberculose e outras. Envolvimento pulmonar com pneumonite, tal como ocorre na pneumocistose, e coriorretinite, associadas ou não à encefalite, também ocorrem. Manifestações de acometimento medular, motoras e sensitivas, com alterações esfínterianas, como nos tumores medulares, podem, mais raramente, surgir (Tabela 23.2).

A variedade de defeitos do sistema imune encontrada nesses pacientes, como a deficiência de linfócitos T CD4+, reduzida atividade de linfócitos T citotóxicos, dos linfócitos *natural killer* (NK) e a baixa produção de linfocinas

imunorreguladoras, como a IFN- γ , poderia explicar a alta frequência de reativação desta infecção.

Tabela 23.2 Manifestações clínicas da neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS.

Manifestação	Percentual
Cefaleia	49 a 55
Febre	41 a 47
Hemiparesia	39 a 49
Alterações psicomotoras	37 a 38
Convulsões	24 a 29
Confusão mental	15 a 51
Letargia	12 a 43
Ataxia	30
Par craniano	17 a 28
Encefalite difusa/focal	10

Adaptada de Luft e Remington, 1992.

Toxoplasmose na gestação e toxoplasmose congênita

Outro grupo de grande interesse clínico é o das gestantes, cuja incidência está diretamente ligada à infecção primária em mulheres grávidas. A infecção aguda durante a gestação, como em outros hospedeiros imunocompetentes, é assintomática na maioria dos casos, porém, durante a parasitemia, o *T. gondii* pode atravessar a placenta e chegar a tecidos fetais, causando sérios danos e lesões irreversíveis. A gravidade da infecção fetal está na dependência do *status*

imunológico materno, da carga parasitária, da virulência da cepa e do período gestacional no qual ocorreu a exposição materna, sendo inversamente proporcional à idade gestacional, não havendo correlação entre infecção materna sintomática e toxoplasmose congênita. Casos raros de transmissão vertical, cuja infecção materna ocorreu antes da concepção, são descritos, assim como durante reativação de infecção crônica, em vigência de imunossupressão, como na AIDS, além de casos de reinfecção materna com cepas mais virulentas.

Transmissão vertical ocorre em 10 a 25% dos casos cujas mães se infectaram durante o primeiro trimestre, contudo com graves repercussões fetais. Durante o segundo trimestre, a transmissão se dá em 30 a 40% das vezes, causando microcefalia, hidrocefalia, prematuridade, óbito, hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia, retardo mental, miocardite e pneumonia. Durante o terceiro trimestre, 60 a 65% dos recém-nascidos estarão infectados, porém assintomáticos ao nascimento ou com sintomatologia leve, podendo o diagnóstico ser realizado tardiamente, caso a infecção materna não tenha sido diagnosticada e tratada durante a gestação. Deficiência de aprendizado, coriorretinite e calcificações do SNC são achados frequentes nesses casos. Um exame clínico detalhado é necessário para que sejam detectadas alterações discretas ao nascimento, evitando, assim, sequelas futuras. Dentre os que nascem com doença clinicamente aparente, retinite, calcificações intracranianas e hidrocefalia representam a tríade clássica de manifestações clínicas, sendo que 85% apresentarão algum tipo de retardo mental, 75% convulsões e 50% déficit visual. A mortalidade ocorre em 12% dos casos.

Mesmo entre os que recebem tratamento durante o primeiro ano de vida, manifestações oculares podem ocorrer tardiamente, como mostram Phan L *et al.* (2008), quando acompanharam 108 crianças com toxoplasmose congênita, devidamente tratadas. Novas lesões de coriorretinite se desenvolveram em 34%, sendo que em 41% desses as lesões foram observadas após 10 anos de vida, indicando a necessidade de acompanhamento por longos períodos. O reconhecimento precoce da infecção materna e seu tratamento podem prevenir a transmissão vertical em 60% (Tabela 23.3).

Tabela 23.3 Manifestações clínicas da toxoplasmose congênita.¹

Manifestação	Percentual
Esplenomegalia	87
Hepatomegalia	80
Icterícia	67
SNC	53
Prematuridade	47
Sintomas oculares	40
Retardo do crescimento fetal	27
Anorexia perinatal	27
Anemia	27
Febre	20
Trombocitopenia	20
Hepatite	13

¹Avaliação clínica e laboratorial de 128 casos de toxoplasmose adquirida em hospedeiros imunocompetentes. Toxoplasmose congênita: 15 casos. Fonte: Borges AS, HC-UFU (autor). SNC: sistema nervoso central.

■ Diagnóstico

A confirmação diagnóstica poderá ser estabelecida diretamente pela pesquisa do parasito nos tecidos, por meio da histopatologia, ou pela demonstração do seu material genético – DNA – pela PCR nos tecidos ou fluidos corporais. Também,

de maneira indireta, utilizando a sorologia, por meio da pesquisa de anticorpos séricos. Os métodos parasitológicos, como a demonstração do parasito pelo exame direto, a inoculação em animais de laboratórios suscetíveis ou, ainda, por meio de cultura em linhagens de células estabelecem o diagnóstico de infecção aguda, porém apresentam várias limitações para seu uso na prática clínica.

A escolha e a interpretação do método a ser utilizado variam de acordo com a situação clínica e o hospedeiro avaliado. Deparamo-nos, na prática, com quatro grupos de pacientes para os quais o diagnóstico correto é crítico e urgente: nas gestantes com infecção aguda, fetos e recém-nascidos (RN) com infecção congênita, imunocomprometidos e na toxoplasmose ocular. Para esses grupos, o diagnóstico de certeza muitas vezes não é facilmente estabelecido por uma série de razões que serão comentadas à parte. Entre elas, a falha no controle de qualidade dos diferentes *kits* e laboratórios disponíveis tem tornado difícil a interpretação dos resultados.

Vários testes sorológicos estão disponíveis para detecção de imunoglobulinas IgA, IgE, IgG e IgM específicas anti-*T. gondii*, principalmente no soro. Os anticorpos das classes IgA, IgE e IgM são marcadores de infecção recente ou aguda, enquanto os IgG, de infecção passada, crônica ou latente. Inicialmente, no curso da infecção, surgem os anticorpos IgM, cerca de uma semana após o contato, podendo ser detectados por até um ano ou mais após infecção, não sendo, por si sós, suficientes para estabelecer o diagnóstico de toxoplasmose aguda. Anticorpos IgA e IgE surgem, também, precocemente, apresentando uma cinética mais rápida, porém os IgA, assim como IgM, poderão ser detectados por meses após o contato, apresentando maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de toxoplasmose congênita. Os IgE, com meia-vida mais curta do que os anteriores, são, em geral, utilizados para auxiliar ou confirmar o diagnóstico de toxoplasmose aguda. Em algumas situações, uma combinação de testes faz-se necessária para estabelecer o diagnóstico de infecção aguda, como em gestantes, cuja definição mais precisa da época do contato é de fundamental importância. A escolha do teste e sua interpretação deverão ser, portando, associadas à apresentação clínica e ao hospedeiro investigado.

A PCR tem sido particularmente útil para o diagnóstico da infecção fetal, utilizando líquido amniótico, possibilitando a confirmação precoce da transmissão vertical, evitando procedimentos mais invasivos para o feto, além de orientar a escolha do tratamento. A técnica poderá ser realizada também em amostras de sangue, liquor, urina, placenta e tecidos fetais, com sensibilidade e especificidade variáveis, uma vez que não há padronização do método. Depende, pois, do laboratório, do *primer* e gene utilizados, bem como da preparação das amostras.

A demonstração do material genético do *T. gondii* no liquor também tem sido utilizada para o diagnóstico da neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS, com sensibilidade de 11 a 77% e especificidade em torno de 95%.

Diagnóstico sorológico

Rotineiramente o diagnóstico de toxoplasmose é feito com base na resposta imune humoral, por meio da pesquisa de anticorpos específicos por métodos sorológicos. A escolha do teste sorológico, entretanto, e a sua interpretação variam de acordo com o hospedeiro avaliado.

Testes sorológicos

Sabin-Feldman dye test | Teste do corante

Primeiro teste desenvolvido para diagnóstico de toxoplasmose, em 1948, com alta sensibilidade, especificidade e quantitativo, sendo considerado até os dias de hoje como padrão de referência. Deixou de ser usado na prática laboratorial principalmente pela necessidade de manipulação do parasito vivo e o risco de infecção acidental.

Imunofluorescência indireta

Pode detectar os mesmos anticorpos que o anterior, cujos títulos são comparáveis, sendo mais econômico e seguro. Utiliza placas sensibilizadas com taquizoítos intactos e diluições seriadas de soro humano. O complexo é detectado por anticorpos anti-IgG e anti-IgM humanos ligados a isotiocianato de

fluoresceína. As dificuldades com o teste são a dependência da interpretação humana, o tempo necessário para resultado, a baixa sensibilidade comparada ao anterior, embora seja um teste com alta especificidade. Falso-positivos são encontrados quando há fator reumatoide ou FAN; resultados falso-negativos, ao se pesquisarem anticorpos IgM, podem ocorrer quando os títulos de IgG são muito elevados. Em conjunto com outros testes, poderá ser útil na definição de infecção aguda, principalmente durante a gestação, uma vez que anticorpos IgM, que geralmente aparecem na primeira semana da infecção, deixam de ser detectados mais precocemente.

Aglutinação

A aglutinação indireta baseia-se na aglutinação passiva de hemácias sensibilizadas com extratos do parasito. A aglutinação direta é um método simples, de baixo custo, utilizado como *screening*, para detecção de anticorpos IgG. Apresenta alta sensibilidade para IgM, com resultados falso-positivos, inclusive com anticorpos IgM naturais, o que poderá ser minimizado utilizando 2-mercaptoetanol.

Testes imunoenzimáticos | ELISA e ELFA

São os testes mais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose, com alta sensibilidade e especificidade. São testes rápidos, de baixo custo, com *kits* comercialmente disponíveis, que têm sido aperfeiçoados nos últimos anos. Mais recentemente a utilização da metodologia de quimioluminescência tem sido utilizada para quantificação de anticorpos IgM e IgG. A falta de padronização da qualidade dos antígenos utilizados nos diferentes testes pode comprometer os resultados ou interpretação. O emprego de antígenos recombinantes melhora a reprodutividade do testes e, com isso, a especificidade. Anticorpos IgM são detectados por um período mais prolongado após a infecção aguda, até por anos, principalmente quando se utiliza o teste captura, no qual as placas de microtitulação para realização do teste são sensibilizadas, primeiramente, com imunoglobulina anti-IgM. Anticorpos IgA, como referido, podem ser detectados durante vários meses após infecção aguda, não sendo utilizado rotineiramente

para diagnóstico de toxoplasmose aguda em pacientes adultos. Entretanto, para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, comparativamente aos IgM, apresenta maior sensibilidade.

Imunoglobulinas da classe IgE desaparecem mais precocemente do que as IgA e IgM. Avaliando a sensibilidade (S) e especificidade (E) do teste ELISA para detecção de IgE em 792 indivíduos, observou-se que em 85,7% das soroconversões assintomáticas o teste foi positivo, enquanto nos casos sintomáticos, IgE estava presente em 100%. Para diagnóstico neonatal, a sensibilidade do teste para detectar IgM e IgA é maior e a detecção das três imunoglobulinas aumenta a acurácia diagnóstica.

Teste de avidéz de IgG

Utilizado para discriminar infecção recente ou aguda de infecção crônica, o teste mede a avidéz dos anticorpos IgG antitoxoplasma. Anticorpos de fase aguda geralmente apresentam baixa afinidade aos antígenos do *T. gondii*, aumentando sua capacidade de ligação, avidéz, progressivamente. Em geral, o teste utiliza ureia para desestabilizar o complexo antígeno-anticorpo, rompendo a ligação. Alta avidéz significa infecção crônica, ocorrida há mais de três a cinco meses, dependendo do teste utilizado. Baixa avidéz, entretanto, não exclui necessariamente infecção crônica, uma vez que, na minoria dos casos, pode persistir por até um ano.

Diagnóstico nas diferentes situações clínicas

Hospedeiros imunocompetentes

Na prática clínica, o diagnóstico de toxoplasmose aguda em pacientes imunocompetentes é estabelecido por meio de pesquisa de IgM e IgG, utilizando testes imunoenzimáticos ou imunofluorescência indireta. Anticorpos IgM e IgG, associados à suspeita clínica, fortemente indicam o diagnóstico de doença aguda, lembrando que anticorpos IgM permanecem até meses após o contato e que, em fases muito precoces da infecção, podem ser detectados isoladamente, com posterior soroconversão de IgG, confirmando o diagnóstico. Anticorpos IgA e o

teste de avidéz de IgG poderão ser utilizados para os casos não definidos pela pesquisa de IgM e IgG.

Hospedeiros imunocomprometidos

O diagnóstico da neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles com AIDS, apresenta peculiaridades. Como a doença resulta, na maioria das vezes, de reativação de infecção crônica, a pesquisa de anticorpos, rotineiramente empregada para diagnóstico da doença aguda em imunocompetentes, apresenta valor limitado pela má resposta imune que apresenta. O perfil sorológico é semelhante ao da população geral com infecção crônica ou inativa, ou seja, anticorpos IgM não são habitualmente detectados na reativação e os da classe IgG, existentes na maioria absoluta (aproximadamente 95% dos casos) não discriminam infecção latente de infecção ativa. Nesses casos, a falta de métodos propedêuticos não invasivos de maior sensibilidade e especificidade limita o diagnóstico precoce. Os exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e, principalmente, pela maior sensibilidade, a ressonância magnética (RM), são de grande valor diagnóstico, demonstrando lesões hipodensas ou hipointensas, em geral múltiplas, podendo ser únicas, com efeito de massa e captação de contraste periférico, anelar, ou nodular em cerca de 90% dos casos. Tais achados são bastante sugestivos do granuloma de reativação da toxoplasmose, porém não patognomônicos, como mostram as Figuras 23.9 e 23.10. Os principais diagnósticos diferenciais para tais lesões são a reativação da doença de Chagas no SNC, o linfoma primário do SNC e abscessos. A PET-TC, tomografia por emissão de pósitrons, utilizando [F18]-fluorodesoxiglicose para mapeamento das lesões, e a SPECT-TC, tomografia por emissão de fóton único, que utiliza o tálio-201, são úteis para diagnóstico diferencial principalmente entre a neurotoxoplasmose e o linfoma primário do SNC.

Os achados liquóricos são inespecíficos e a detecção de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* deve ser interpretada com cautela, uma vez que sua presença pode significar apenas transferência passiva do soro para o liquor (LCR).

Entretanto, a demonstração da produção local de anticorpos específicos, cujos títulos aumentam independentemente do aumento no soro, tem se mostrado de valor diagnóstico. Em uma série de casos, 62,2% tinham anticorpos detectados no LCR e 70% apresentaram evidências de produção local. Borges e Figueiredo encontraram 100% de especificidade da reação de IFI no LCR para pesquisa de anticorpos IgG com títulos $> 1/64$ e especificidade apenas de 70,8% para demonstração de síntese local dessa imunoglobulina em pacientes com AIDS e reativação da toxoplasmose no SNC. Rotineiramente, o diagnóstico da neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos baseia-se fundamentalmente no quadro clínico, nos achados da TC ou RM e na resposta terapêutica específica, que geralmente ocorre entre 10 e 14 dias após seu início.

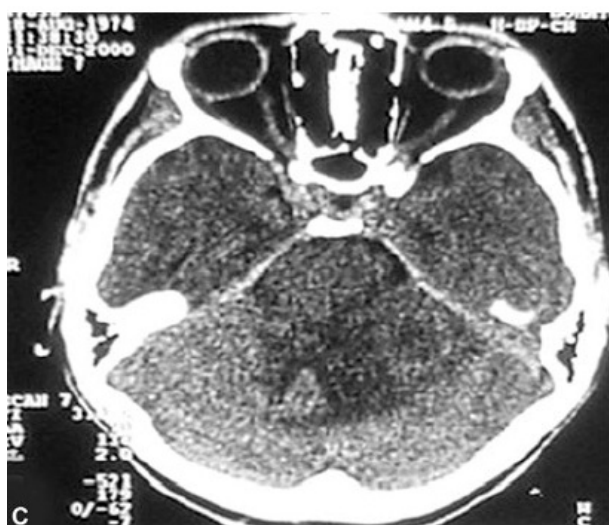
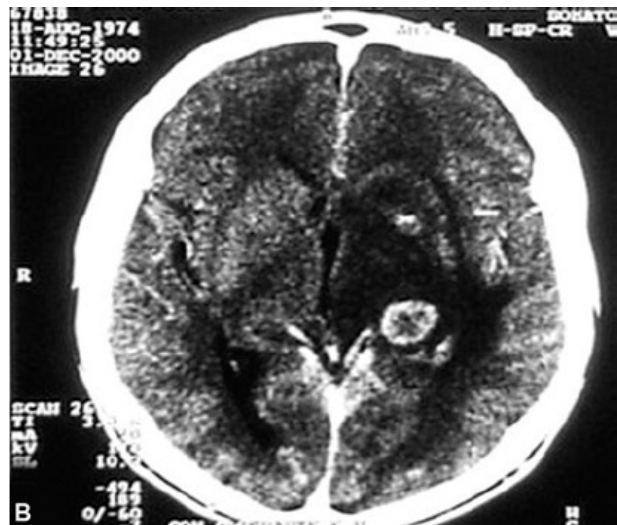
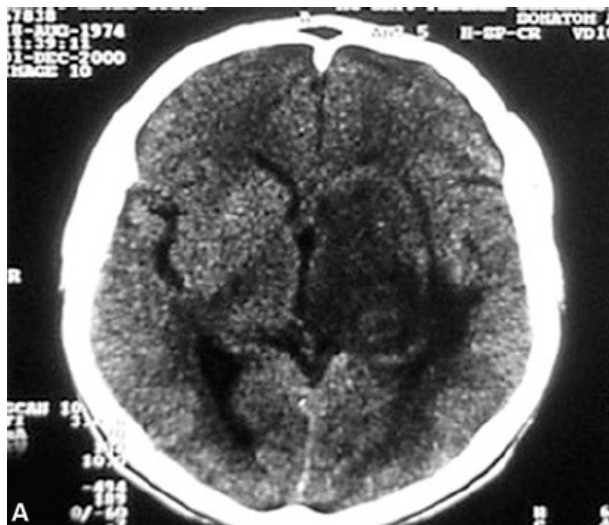


Figura 23.9 TC de crânio mostrando múltiplas lesões hipodensas, com efeito de massa e realce anelar pelo contraste, de paciente com AIDS e neurotoxoplasmose.

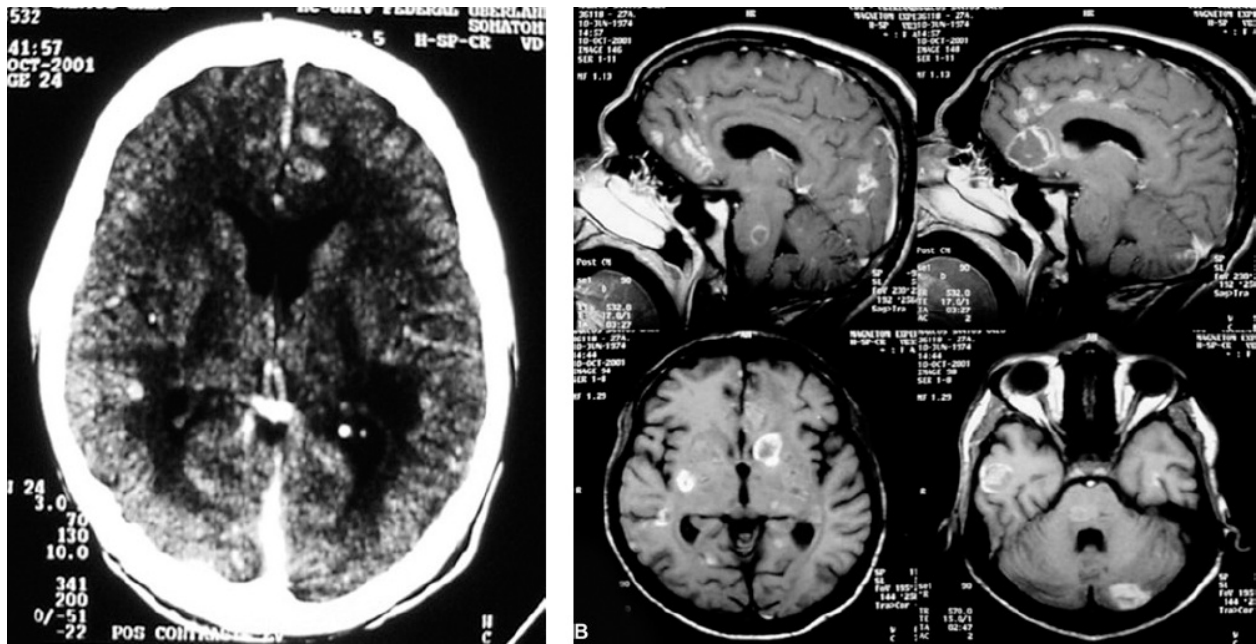


Figura 23.10 A. TC com contraste de crânio de paciente com AIDS evidenciando múltiplas lesões com reforço nodular pelo contraste. **B.** RM T1 com contraste. Na RM as lesões sofrem realce anelar, corroborando o diagnóstico de neurotoxoplasmose, mostrando maior sensibilidade da técnica.

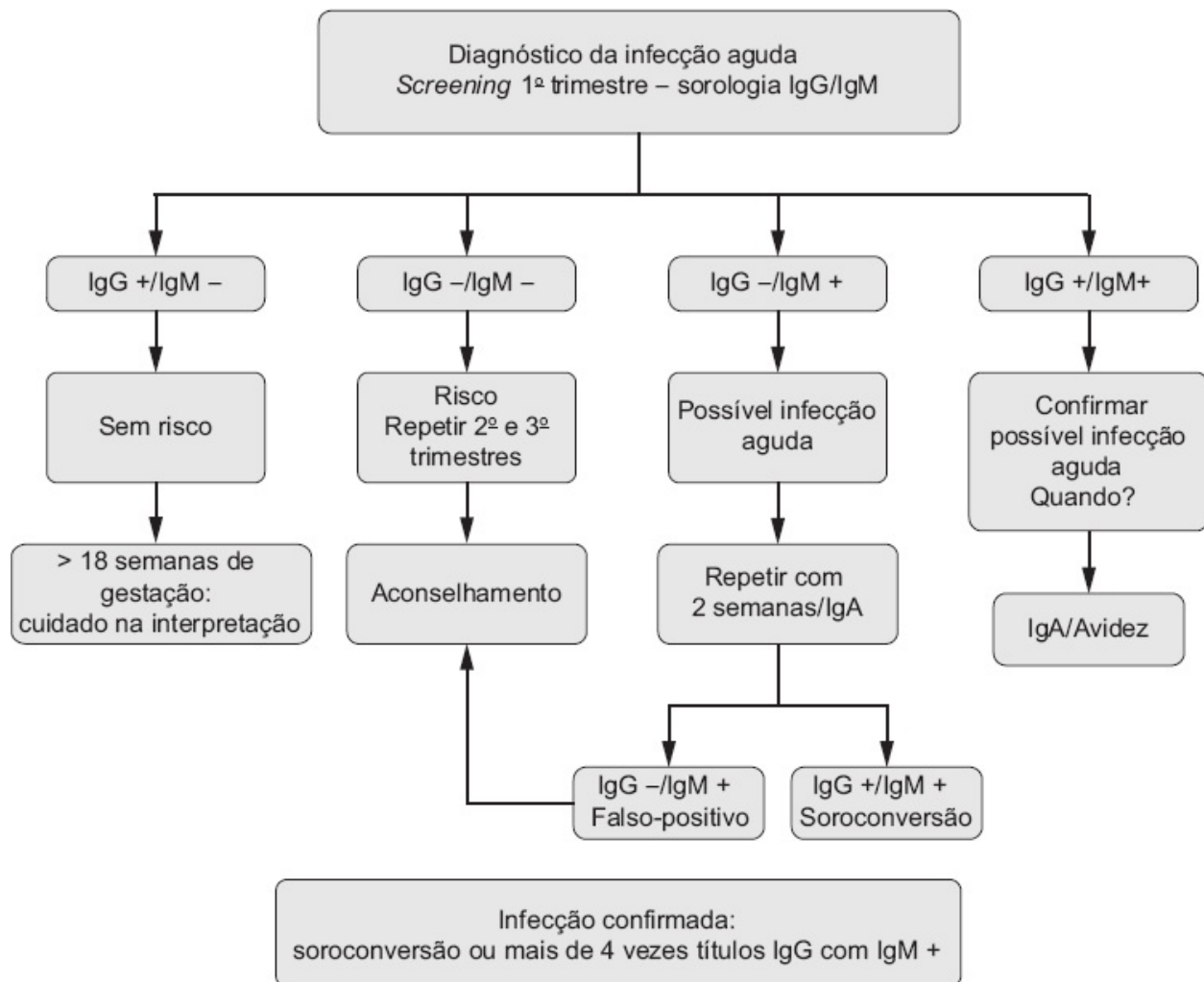


Figura 23.11 *Screening* sorológico para diagnóstico da toxoplasmose em gestantes.

Gestação e toxoplasmose congênita

O diagnóstico da toxoplasmose nas gestantes segue, inicialmente, a mesma metodologia utilizada em pacientes imunocompetentes, ou seja, por meio da sorologia, com pesquisa de anticorpos IgM, para infecção aguda, e IgG. Como dito anteriormente, a maioria das infecções agudas é assintomática e a ocorrência de IgM muitas vezes pode não significar contato agudo. Na gestante, em particular, é de fundamental importância definirmos o momento no qual ocorreu a infecção e, para tal, em países com elevada prevalência, como no Brasil, indica-se *screening* sorológico, iniciado o mais precocemente possível, com pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG trimestralmente para as mães

soronegativas. A soroconversão ou o aumento seriado dos títulos de anticorpos praticamente confirma a infecção aguda. Para aquelas IgM positivas no primeiro momento, busca-se com o máximo de precisão se a infecção se deu antes ou após a concepção. Nesses casos, uma combinação de testes pode ser necessária, como a avidéz de IgG, especialmente nos primeiros quatro meses de gestação, a pesquisa de IgA e até a utilização de metodologias diferentes, como IFI e ELISA, na tentativa de estabelecer o momento da infecção (Figura 23.11 e Tabela 23.4). Mães suscetíveis à infecção, ou seja, IgM e IgG negativas, devem ser sistematicamente orientadas quanto à prevenção do contato com o protozoário.

Tabela 23.4 Teste de avidéz de IgG para diagnóstico da toxoplasmose na gestante.

Avidéz IgG	Infecção	IG < 3 meses	IG > 3 meses
> 50% Alta avidéz	Há mais de 4 meses (3 a 5)	Considerar tratamento e PCR na 18ª semana	Tratamento
< 50% Baixa avidéz	Há menos de 4 meses	Tratamento	Tratamento

IG: idade gestacional; PCR: reação em cadeia da polimerase.

O diagnóstico da infecção fetal deve ser investigado sempre que houver confirmação ou possível infecção materna durante a gestação. Com o advento da PCR, pouco se utilizam as técnicas mais antigas e mais invasivas, como coleta de sangue fetal ou do cordão umbilical, além de frequentes resultados falso-negativos. A pesquisa do DNA do *T. gondii* no líquido amniótico por meio da PCR tornou o diagnóstico mais preciso, rápido e seguro, apresentando especificidade de 100% quando realizado entre a 17ª e a 21ª semana, preferencialmente na 18ª semana. A sensibilidade do teste é maior quando a infecção materna ocorre entre a 17ª e a 21ª semana de gravidez, de acordo com alguns estudos conduzidos na França. Além da amniocentese, o controle com

ultrassonografia para detecção de anomalias fetais, como micro ou macrocefalias, hidrocefalia, calcificações cerebrais ou outras, deve ser realizado.

O diagnóstico de toxoplasmose pós-natal pode ser estabelecido pela existência de anticorpos IgM e IgA, sendo a detecção de IgA mais sensível. Já os da classe IgG, detectados logo após o nascimento, geralmente resultam de transferência passiva dos anticorpos maternos, que podem permanecer por 6 a 18 meses após nascimento. Estudos mais recentes, utilizando *Western blot*, têm mostrado bons resultados para o diagnóstico pós-natal, uma vez que anticorpos maternos e do RN reconhecem antígenos diferentes, afastando a possibilidade de transferência de anticorpos maternos ou contaminação com sangue materno. Na gestante a combinação de testes, como *Western blot*, detecção de IgM e IgA, tem se mostrado mais sensível para o diagnóstico nos três primeiros meses de vida quando comparada com o emprego isolado de cada um. Outra consideração relevante para casos de infecção materna no final da gestação, nos quais RN são sorologicamente negativos ao nascimento: o acompanhamento sorológico se faz necessário, uma vez que a soroconversão poderá ser mais tardia.

■ Tratamento

A escolha do esquema terapêutico, fármacos e duração, também varia de acordo com o hospedeiro e a gravidade da doença. Em indivíduos imunocompetentes, com doença benigna, com linfadenopatia oligossintomática, a indicação é discutida por alguns autores. Devemos considerar, entretanto, outros fatores além da forma clínica, simplesmente. Mulheres em idade fértil, por exemplo, com chances de gravidez nos próximos meses, bem como o risco de envolvimento ocular assintomático com manifestações tardias são questões relevantes a serem observadas.

Pacientes com envolvimento ocular ativo, durante infecção aguda ou por reativação de infecção latente, como resultado de transmissão vertical ou imunossupressão, deverão ser sistematicamente tratados.

Imunocomprometidos, gestantes que adquirem a infecção durante a gravidez, bem como crianças com infecção congênita também deverão receber terapêutica

específica, independentemente da sintomatologia ou da forma clínica. Pacientes com imunossupressão, por qualquer etiologia, apresentando evidência sorológica de infecção aguda, com ou sem sintomatologia ou a demonstração tecidual de taquizoítos, independente de evidência sorológica, também devem receber tratamento.

Vários antibióticos e quimioterápicos apresentam ação efetiva contra *T. gondii*. As substâncias utilizadas rotineiramente atuam sobre os taquizoítos, na forma aguda ou de reativação da infecção, não atuando sobre os cistos teciduais.

Classicamente, a associação de sulfadiazina e pirimetamina, com efeito sinérgico, compõe o esquema a ser utilizado no tratamento de todas as formas de toxoplasmose. A sulfadiazina, com ação bacteriostática, apresenta boa absorção oral, alcança elevada concentração em vários tecidos, incluindo SNC, ocular, placentário e fetal. O efeito colateral mais frequente é erupção cutânea, na maioria das vezes não necessitando interrupção do tratamento. Cristalúria, alterações hematológicas (como anemia, hepatite, pancreatite) e, mais raramente, transtornos neuropsiquiátricos também devem ser monitorados. Quando necessário interromper seu uso, a clindamicina é a opção, inclusive para encefalites e formas oculares, associada à pirimetamina. A pirimetamina, uma diaminopirimidina, é uma das mais potentes substâncias anti-*Toxoplasma*, bloqueando a síntese de ácidos nucleicos por inibição da di-hidrofolato redutase, enzima que converte ácido fólico em folínico. É uma substância de depósito pela sua ligação a proteínas circulantes, com meia-vida prolongada (35 a 175 h). O principal efeito colateral é a supressão medular, que pode ser evitada pela associação de ácido folínico ao esquema terapêutico. Deve ser evitada no primeiro trimestre, embora não se conheça ação teratogênica em humanos.

Outra opção, tão efetiva quanto o esquema anterior, sulfadiazina com pirimetamina, é a associação sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), como demonstrado mais recentemente, com vantagem posológica além da apresentação parenteral.

A espiramicina, um macrolídeo bem tolerado, tem boa absorção oral e ação sobre o *T. gondii*. Alcança a concentração placentária, porém não atravessa

adequadamente essa barreira, não atingindo níveis terapêuticos nos tecidos fetais. Também não está recomendada para tratamento da toxoplasmose ocular ou do SNC, dada sua baixa penetração local. Sua indicação se limita ao tratamento da toxoplasmose aguda do imunocompetente e como profilaxia da transmissão vertical, não devendo ser usada nos casos de infecção fetal comprovada ou suspeita. Macrolídeos mais novos, azitromicina ou claritromicina, além de atuarem sobre as formas infectantes do parasito, apresentam ação também sobre os cistos teciduais, porém o uso rotineiro não está estabelecido. Quando associados à pirimetamina os resultados são melhores, inclusive na neurotoxoplasmose. Outras opções, como a atovaquona, uma hidroxinaftoquinona utilizada no tratamento da pneumocistose, e a dapsona podem ser indicadas também como alternativas aos esquemas anteriores. A seguir, apresentamos os esquemas recomendados para o tratamento da toxoplasmose.

Toxoplasmose no imunocompetente

- Sulfadiazina (4 a 6 g/dia) + pirimetamina (50 mg/dia ou em dias alternados) + ácido folínico (10 a 20 mg/dia) por 4 a 6 semanas
- Sulfametoxazol + trimetoprima (800 mg sulfa + 160 mg trimetoprima) por 4 a 6 semanas
- Clindamicina (600 a 900 mg) + pirimetamina (50 mg/dia ou em dias alternados) + ácido folínico (10 a 20 mg/dia) por 4 a 6 semanas
- Espiramicina (3 g/dia) como substância única ou associada a pirimetamina ou sulfadiazina.

Para o tratamento da toxoplasmose ocular nos indivíduos imunocompetentes, os três primeiros esquemas são recomendados, havendo restrição ao uso da espiramicina pela baixa concentração local. Para pequenas lesões periféricas, a indicação terapêutica é questionada devido ao caráter autolimitado e ausência de comprometimento funcional. A associação de corticosteroides sistêmicos está indicada, principalmente, quando há envolvimento macular, peripapilar e neural.

O tratamento das lesões ativas está associado à redução das recaídas, não raro observadas em alguns indivíduos. Nesses casos, a profilaxia com a associação de SMX–TMP, 800/160 mg, 3 vezes/semana reduz tais eventos de 24% para 7%.

Toxoplasmose no imunocomprometido

- Sulfadiazina 4 a 6 g/dia + pirimetamina 50 mg/dia, podendo utilizar 200 mg no primeiro dia como dose de ataque, por 4 a 6 semanas, associando ácido fólico 15 a 20 mg/dia
- Sulfametoxazol + trimetoprima, 2,4 mg/480 mg/dia, por 4 a 6 semanas
- Clindamicina 2,4 a 3,6 g/dia + pirimetamina 50 mg/dia, por 4 a 6 semanas
- Dapsona 100 mg/dia + pirimetamina 50 mg/dia
- Claritromicina 2 g/dia + pirimetamina 75 mg seria uma possível alternativa na impossibilidade de um dos esquemas anteriores, porém sem dados suficientes para corroborar seu uso na prática clínica.

O uso de corticoides como adjuvante no tratamento da neurotoxoplasmose, com objetivo de reduzir mais rapidamente o edema cerebral e, com isso, a hipertensão intracraniana, tem sua indicação limitada aos casos mais graves. Não está demonstrada melhora na sobrevida, além de mascarar os parâmetros de resposta clínica ao tratamento específico, empiricamente instituído.

Após o tratamento, a profilaxia secundária deve ser instituída para evitar recaídas ou recidivas até que haja recuperação da imunidade. No caso de AIDS, até que a contagem de linfócitos T CD4 alcance valores acima de 200 células/mm³, em duas medidas consecutivas. Sulfadiazina, 2 g/dia, associada à pirimetamina, 25 mg/dia, ou a combinação SMX+TMP, 800/160 mg/dia são os esquemas mais indicados.

Toxoplasmose congênita

- Sulfadiazina 100 mg/kg/dia + pirimetamina 2 mg/kg/dia por 3 dias;

- 1 mg/kg/dia por 6 meses e, a seguir, 1 mg/kg dias alternados + ácido folínico, por 1 ano.

Em casos de intolerância, pode-se alternar, a cada 4 semanas, com espiramicina 100 mg/kg/dia, por 1 ano.

Toxoplasmose na gestação

Como profilaxia da transmissão materno-fetal (TMF), espiramicina 3 g/dia por 4 a 6 semanas. A seguir, pode-se alternar três semanas de tratamento com 2 a 3 semanas de descanso, até o final da gestação, o que reduz a transmissão vertical em 60%. Para casos de infecção fetal confirmada ou suspeita, até a confirmação, sulfadiazina 4 g/dia + pirimetamina 25 mg/dia + ácido folínico 10 a 20 mg/dia devem ser indicados. Alternar os dois esquemas a cada quatro semanas, em casos de intolerância, e evitar o uso de pirimetamina durante o primeiro trimestre, quando a sulfadiazina poderá ser usada isoladamente.

A associação de SMZ–TMP não está indicada na gestação por falta de dados demonstrando sua segurança para gestante e feto, sendo seu uso na gestação aprovado para mulheres infectadas pelo HIV como profilaxia de algumas doenças oportunistas, incluindo toxoplasmose.

■ Prevenção

Uma vez conhecendo os fatores de risco para aquisição da toxoplasmose, algumas medidas devem ser adotadas principalmente para pacientes imunocomprometidos e gestantes que não tiveram contato prévio com o parasito. O contato direto com os gatos no domicílio ou qualquer outro material que possa estar contaminado com fezes do animal, como solo durante jardinagem e hortaliças, deve ser evitado; alimentá-los com enlatados e alimentos secos; não ingerir carnes malcozidas ou cruas, bem como evitar seu manuseio sem luvas e lavar bem as mãos após, evitando contato com mucosas. Água não tratada, para ingestão ou lavagem de alimentos, bem como ovos crus e leite não pasteurizado também são fontes de infecção.

Como mencionado, triagem sorológica deve ser rotineiramente realizada em pacientes com AIDS e candidatos a transplante de órgãos sólidos, medula óssea e células hematopoéticas, tanto no doador quanto no receptor, para que a profilaxia primária seja instituída, evitando, assim, infecções agudas ou reativação. A associação de SMX-TMP está indicada para profilaxia em pacientes com AIDS, cuja contagem de linfócitos T CD4 esteja abaixo de 200 células/mm³ e em receptores de órgãos sólidos. No transplante cardíaco, receptor negativo/doador positivo, a pirimetamina, 25 mg/dia, por até seis semanas após transplante, tem sido utilizada com sucesso.

■ Bibliografia

- Boothroyd JC. *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field. *International Journal for Parasitology*. 2009; 39: 935-46.
- Borges AS, Figueiredo JF. Detecção de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA anti-*Toxoplasma gondii* no soro, liquor e saliva de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e neurotoxoplasmose. *Arq de Neuropsiquiatria*. 2004a; 62(4): 1033-7.
- Borges AS, Figueiredo JF. Evaluation of intrathecal synthesis of specific IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* in the diagnosis assessment of presumptive toxoplasma *Toxoplasma* encephalitis in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004b Nov-Dec;37(6):480.
- Camargo ME, Ferreira AW, Mineo JR, Takiguti CK, Nakahara OS. Immunoglobulin G and immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assays and defined toxoplasmosis serological patterns. *Infection and Immunity*. 1978; 21: 55-8.
- Camargo ME, Silva SM, Leser PG, Granato CH. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1991; 33: 213-8.
- Carvalho FR. Novas abordagens antigênicas no sorodiagnóstico da toxoplasmose humana, com ênfase nas infecções primária e congênita. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Universidade Federal de Uberlândia. 2014.

- Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, Valery N, Peneau C, Daigre JL, Aznar C, Cottrelle B, Terzan L, Dardé ML, Carme B. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical and parasitological aspects. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct1; 45(7): 88-95.
- Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*. 1998; 28: 1019-24.
- Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Apr;11(2):267-99.
- Esch KJ, Petersen CA. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan; 26(1): 58-85.
- Ferguson, FJP. Use of molecular and ultrastructural markers to evaluate stage conversion of *Toxoplasma gondii* in both the intermediate and definitive host. *International Journal for Parasitology*. 2004 March; 34 (3): 347-60.
- Franco PS, Silva NM da, Freitas Barbosa B de, Oliveira Gomes A de; Ietta F, Shwab EK, Su C, Mineo JR, Ferro EA. *Calomys callosus* chronically infected by *Toxoplasma gondii* clonal type II strain and reinfected by Brazilian strains is not able to prevent vertical transmission. *Frontiers in Microbiology*. 2015; 6: 181.
- Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmosis encephalitis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 15:211-22.
- Mattos CCB, Spegiorin LCJF, Meira CS, Silva TC, Ferreira AIC, Nakashima F, Pereira-Chioccola VL, Mattos LC. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women and their newborn infants in the region of São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *São Paulo Medical Journal* 2011; 129: 261-6.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun;363(9425):1965-76.
- Munoz M, Liesenfeld O, Heimesaat MM. Immunology of *Toxoplasma gondii*. *Immunology Reviews*. 2011; 240: 269-85.
- Oliveira ACM. Isótipos de anticorpos específicos a *Toxoplasma gondii* presentes em amostras de leite humano: uma ferramenta para o diagnóstico de toxoplasmose congênita. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Universidade Federal de Uberlândia. 2013.

- Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J et al. Toxoplasmosis Study Group. *Ophthalmology*. 2008 Mar; 115(3):553-9.
- Potasman I, Resnick L, Luft BJ, Remington JS. Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1988 Jan;108(1):49-51.
- Robert-Gangneux F. It is not only the cat that did it: How to prevent and treat congenital toxoplasmosis. *Journal of Infection*. 2014; 68: S125-33.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012; 25: 264-96.
- Souza W, Martins-Duarte ES, Lemgruber L, Attias M, Vommaro RC. Organização estrutural do taquizoítio de *Toxoplasma gondii*. *Scientia Medica*. 2010; 20: 131-43.
- Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, Simpson R, Holfels E, Hopkins J, Mack D, Mets MB, Swisher CN, Patel D, Roizen N, Stein L, Stein M, Withers S, Mui E, Egwuagu C, Remington J, Dorfman R, McLeod R. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis*. 1996 Nov; 23(5):1055-60.
- Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr;213(4):828-45.
- Yarovinsky F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 14: 109-21.

Sergio Cimerman ■ Alexandre Leite de Souza ■
Angel Arturo Escobedo Carbonell

■ Introdução

Aproximadamente 1 bilhão de seres humanos não têm acesso à água potável no planeta e 2,6 bilhões de pessoas vivem em ambientes desprovidos de saneamento básico adequado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Como reflexo deste dramático cenário, há bilhões de seres humanos parasitados por múltiplos helmintos e protozoários intestinais. No Brasil, onde existem consideráveis espaços geográficos carentes de saneamento básico e acesso à água potável (comunidades), as enfermidades parasitárias do sistema digestório significam um constante e crítico desafio para o campo da saúde pública. Ilustrativamente, um amplo estudo sobre parasitos intestinais no Brasil documentou 55% de parasitismo intestinal em crianças. De maneira surpreendente, o estudo também apontou que um significativo percentual de indivíduos estava concomitantemente infestado por diversos helmintos ou protozoários. As mais frequentes enfermidades parasitárias apontadas por esse estudo são: 56,5% de ascaridíase, 51% de triquiuríase e 11% de ancilostomíase. Enfatizamos que inúmeros estudos clínicos correlacionam as enfermidades parasitárias a um drástico efeito deletério no desenvolvimento cognitivo e físico infantil. Contudo, observa-se anêmica força política em equacionar efetivamente esse dramático problema da saúde pública brasileira.

O conhecimento atual sobre as moléstias parasitárias intestinais revela que tais parasitos estão envolvidos em uma série de fenômenos fisiopatológicos, tais

como encefalite, epilepsia, demência, mielopatia, doença da reconstituição imunológica, asma, insuficiência respiratória aguda, vasculites, câncer no trato biliar, hematêmese, artrite, anemia ferropriva, eosinofilia, síndrome de Reiter, melena, dermatite atópica, enteropatia perdedora de proteína, assim como meningite e sepse por Gram-negativos. Igualmente alarmante é o fato de esses agentes parasitários invadirem múltiplos compartimentos anatômicos de nosso organismo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), a árvore respiratória e o sistema cardiovascular. Deste modo, as parasitoses intestinais devem ser entendidas como doenças pleomórficas. Verifique na Tabela 24.1 as características epidemiológicas e os recursos diagnósticos das principais protozooses intestinais que acometem o ser humano.

Os organismos parasitários englobam dois grupos fundamentais: os protozoários (seres unicelulares) e os helmintos (seres pluricelulares). Ressaltamos que *Endolimax nana* e *Entamoeba coli* são dois protozoários frequentemente encontrados em fezes humanas, mas não são patogênicos para o ser humano, devendo não ser oferecido tratamento específico. Abordaremos as protozooses intestinais, dentre elas giardíase, amebíase, coccídeos intestinais, com destaque para criptosporidiose e isosporíase, microsporidiose, ciclosporíase, blastocistose e balantidíase.

Tabela 24.1 Principais características epidemiológicas dos protozoários e atuais métodos diagnósticos.

Características			Métodos diagnósticos		
Enfermidade	Distribuição geográfica	Vias de transmissão	Material biológico ou tecido avaliado	Testes imunológicos e/ou moleculares	Exames compleme
Amebíase	Mundial	Fecal-oral	Fezes, fígado	Detecção de antígeno (Ag)	Retossigmoido com biopsia tomografia computado

			(abscesso)	pela técnica ELISA; PCR	abdome, se suspeita de hepático
Giardiase	Mundial	Fecal-oral	Fezes	Pesquisa de Ag nas fezes pela técnica ELISA	–
Isosporiase	Mundial	Fecal-oral	Fezes	–	–
Criptosporidiase	Mundial	Fecal-oral	Fezes	Pesquisa de Ag (ELISA)	Biopsia ou PCR
Ciclosporiase	Mundial	Fecal-oral	Fezes	–	–

ELISA: ensaio imunoenzimático; PCR: reação em cadeia da polimerase.

■ Amebíase

A amebíase é uma doença ligada ao complexo *Entamoeba histolytica/dispar*. Atualmente, utilizando-se poderosas ferramentas de biologia molecular, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR), é possível diferenciar essas duas espécies. Acredita-se que o protozoário *E. histolytica* tenha natureza patogênica, enquanto o *E. dispar* seja habitualmente um agente comensal, habitando o ser humano sem causar doença. Por exemplo, um caso intrigante de encefalite causada por *E. histolytica* foi recentemente elucidado por meio da tecnologia molecular da PCR.

As taxas de prevalência das afecções amebianas variam entre 5 e 80% em função da área geográfica pesquisada, sendo mais frequentes nos trópicos. Globalmente, existem 50 milhões de pacientes com esta enfermidade, suscitando mortalidade anual entre 40.000 e 100.000 casos. De fato, a amebíase é a segunda enfermidade mais letal no mundo causada por protozoários. Universalmente, a ingestão de alimentos ou produtos hídricos poluídos com os cistos de *E.*

histolytica, assim como a via fecal-oral direta por intercuro sexual são as cruciais rotas de aquisição desta doença. A enfermidade incide tanto nos adultos quanto nas crianças, porém há preponderância na faixa etária entre 1 e 5 anos. No Brasil, há maiores taxas de ocorrência na região norte do Pará, onde as condições de saneamento básico são precárias. Nos países industrializados os potenciais grupos de risco são imunocomprometidos, institucionalizados, homens que fazem sexo com homens, emigrantes e seguimentos carentes da população.

Fisiopatologia

Após a ingestão dos cistos por via oral (VO), há eclosão destes e liberação dos trofozoítos de *E. histolytica* dentro do trato digestivo. Os trofozoítos então se conectam às células do epitélio intestinal, colonizando-as. Em condições favoráveis, os trofozoítos penetram na mucosa intestinal, deflagrando um grave processo de destruição tecidual. Deste modo, desenvolvem-se as típicas lesões ulceradas. Esse evento é caracterizado por uma tênue resposta inflamatória do hospedeiro, pois a ação patogênica da *E. histolytica* tem natureza citolítica. Os peculiares achados histopatológicos de colite amebiana são mucosa intestinal inflamada com sítios necróticos acompanhados por zonas ulceradas, as quais têm o potencial de evoluir para perfuração intestinal. As ulcerações localizam-se normalmente no cólon transversal, sigmoide e reto. Posteriormente, após invadirem a mucosa intestinal, esses trofozoítos podem alcançar os vasos sanguíneos e migrar para múltiplos compartimentos anatômicos, incluindo o SNC. Quando esses patógenos migram pela circulação porta através da veia mesentérica, podem gerar abscessos hepáticos.

Quadro clínico

Comumente, a maioria dos hospedeiros de *E. histolytica* não apresenta quadro clínico expressivo, embora sejam observados cistos nas amostras de fezes. Nos indivíduos sintomáticos, há dor abdominal (cólica) e aumento do número de evacuações. Pode haver disenteria nos casos mais graves, a qual é caracterizada

por tenesmo e por leucócitos, hemácias e muco nas fezes. As principais complicações são ameboma (diagnóstico diferencial com carcinoma de cólon), abscesso hepático, megacólon tóxico, perfuração intestinal e peritonite. Habitualmente, pacientes com abscesso hepático apresentam queda do estado geral, toxemia, febre exacerbada, ausência de icterícia, dor à palpação de hipocôndrio direito e hepatomegalia. As radiografias de tórax podem revelar elevação da cúpula diafragmática à direita.

Diagnóstico

É imprescindível explorar os potenciais elos epidemiológicos do paciente, tais como atividades recreacionais, práticas sexuais, ocupação do indivíduo, contato com enchentes, animais domésticos, condições de moradia e saneamento básico, uso ou não de calçados, assim como as viagens atuais. Laboratorialmente, o diagnóstico é realizado pela pesquisa de cistos ou trofozoítos de *E. histolytica* nas fezes do paciente (exame protoparasitológico de fezes – PPF). Em dias alternados, deve-se coletar três amostras de fezes.

Tratamento

As cruciais estratégias terapêuticas para os quadros intestinais são compostas por nitazoxanida e nitroimidazólicos, conforme podemos observar na Tabela 24.2.

Em pacientes com abscesso hepático, optar pelo seguinte esquema: metronidazol 750 mg IV/VO 8/8 h por 10 dias; Crianças: 30 mg/kg/dia divididos em 3 doses por 10 dias. Outra possibilidade que ainda necessita de estudos adicionais é a nitazoxanida (500 mg VO 12/12 h por 3 dias).

Tabela 24.2 Resumo das estratégias terapêuticas para protozoários.

Enfermidade	Terapêutica
	Nitazoxanida 500 mg 12/12 h, por 3 dias; crianças: 7,5 mg/kg 12/12 h, por 3 dias
	Secnidazol 2 g dose/1 dia; crianças: 30 mg/kg/1 dia

Amebíase	<p>Metronidazol 750 mg IV/VO 8/8 h, por 10 dias; crianças: 30 mg/kg/dia, divididos em 3 doses, por 10 dias</p> <p>Tinidazol 2 g VO, 1 vez/dia, por 3 dias</p>
Criptosporidíase	<p>Nitazoxanida 500 mg 12/12 h, por 3 dias em imunocompetentes</p> <p>Pacientes HIV-positivos cujo CD4 é > 50 células/mm³, usar 500 a 1.000 mg 12/12 h, por 14 dias</p> <p>Pacientes HIV-positivos cujo CD4 é < 50 células/mm³ preconiza-se inicialmente a terapia HAART, a qual promove reconstituição imunológica (CD4 > 50), permitindo a terapia específica com nitazoxanida na dose de 1.000 a 1.500 mg 12/12 h, por 8 semanas</p>
Giardíase	<p>Nitazoxanida 500 mg ou 7,5 mg/kg 12/12 h, por 3 dias</p> <p>Tinidazol 2 g VO dose única ou 50 mg/kg em dose única</p> <p>Metronidazol 250 mg 12/12 h, por 5 dias</p> <p>Albendazol 400 mg/dia, por 5 dias</p>
Isosporíase	<p>Sulfametoxazol-trimetoprima 160 mg TMP + 800 mg SMX (= 1 comp. de Bactrim® F) 6/6 h/10 dias; seguido por 1 comp. de Bactrim® F (dose dupla) a cada 12 h, por 3 semanas</p> <p>Ciprofloxacino 500 mg VO 12/12 h/7 dias</p>
Ciclosporíase	<p>Sulfametoxazol-trimetoprima 160 mg TMP + 800 mg SMX (= 1 comp. de Bactrim® F) 12/12 h, por 7 dias</p> <p>Pacientes HIV-positivos: 1 comp. de Bactrim® F 6/6 h/10 dias, seguido de terapia de manutenção (1 comp. 3 vezes/semana)</p>

	Ciprofloxacino 500 mg VO 12/12 h, por 7 dias
	Nitazoxanida 500 mg ou 7,5 mg/kg VO 12/12 h, por 7 dias
Blastocistose	Metronidazol 750 mg VO 8/8 h, por 10 dias
	Sulfametoxazol-trimetoprima 320 mg TMP + 1.600 mg SMX (= 2 comp. de Bactrim® F) a cada 24 h, por 7 dias
	Nitazoxanida 500 mg ou 7,5 mg/kg 12/12 h, por 3 dias

VO: via oral; IV: via intravenosa; HAART: terapia antirretroviral altamente ativa.

■ Giardíase

Giardia lamblia ou *Giardia intestinalis* ostenta ampla distribuição mundial. Embora parasite adultos e crianças, observa-se predomínio em crianças menores de 10 anos. Classicamente, *Giardia lamblia* é um dos primeiros patógenos entéricos a contagiar lactentes. Além disso, a giardíase é uma causa frequente de diarreia crônica em crianças com alterações imunológicas. As taxas mundiais de prevalência revelam profundas variações, as quais oscilam entre 0,5 e 50%. Um estudo clínico realizado pelo pesquisador Cimerman envolvendo 200 pacientes com AIDS apontou uma taxa de prevalência de 16% de giardíase.

A giardíase é uma enfermidade que está ligada ao universo das zoonoses. Este protozoário apresenta o potencial de parasitar castores, gatos e cães, os quais, por sua vez, excretam cistos pelas fezes, que poluem reservas hídricas e alimentos utilizados pelo ser humano. Universalmente, *Giardia lamblia* é um protozoário causador de surtos diarreicos que estão ligados à contaminação da água. A principal via de transmissão é a água ou alimentos poluídos com cistos. Há também relatos de transmissão por via fecal-oral direta, tanto por autoinfecção como por determinadas práticas sexuais.

Quadro clínico

O protozoário *G. lamblia* produz um amplo espectro de manifestações clínicas, variando de quadros assintomáticos até diarreia crônica acompanhada de síndrome de má absorção. Peculiarmente, o período de incubação oscila entre 7 e 14 dias. Classicamente, os pacientes sintomáticos apresentam diarreia, dor abdominal em cólica e perda ponderal. Ocasionalmente, há fenômenos de esteatorreia, assim como manifestações sistêmicas, tais como hipertermia, eosinofilia, artrite, exantema ou urticária. Há relatos de artralgia correlacionados a giardíase, os quais foram subseqüentemente resolvidos após o tratamento do patógeno. Na infância, a giardíase crônica pode debilitar tanto o desenvolvimento físico quanto cognitivo. Assim, um diagnóstico precoce é imprescindível.

Diagnóstico

Estudo laboratorial de trofozoítos ou cistos de *G. lamblia* no material fecal. Três amostras de fezes são coletadas em dias alternados. Atualmente, dispõe-se de ferramentas diagnósticas que permitem a detecção de antígenos nas fezes, apresentando considerável sensibilidade e especificidade.

Tratamento

Não há consenso sobre a terapêutica dos indivíduos assintomáticos. Entretanto, esses indivíduos são potenciais fontes dispersoras dos cistos para o meio ambiente, podendo contaminar fontes hídricas e alimentos. Assim, em função do entendimento ecológico da doença, há uma tendência de se tratar tanto a forma sintomática quanto a assintomática. Nós encorajamos tal conduta. Atualmente, embora haja numerosos fármacos disponíveis, devemos optar por aqueles que evidenciam melhores resultados clínicos e parasitológicos, assim como menor número de efeitos adversos (Tabela 24.2).

■ Blastocistose

Blastocystis hominis é um parasito descrito no início do século 20, 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. *B. hominis* apresenta três formas distintas, a saber: vacuolar, granular e ameboide. Sua patogenicidade ainda permanece bastante controversa, levando, assim, a diversas interpretações clínicas de se proceder ou não ao tratamento desta protozoose intestinal.

Quadro clínico

Os sintomas comumente atribuídos a essa infecção incluem diarreia líquida e profusa, bem como dor e desconforto abdominal, cólicas e náuseas. Diversas outras manifestações clínicas como fadiga, anorexia, flatulência e febre podem ser verificadas nos pacientes. Há ainda a possibilidade de eosinofilia periférica, hepatoesplenomegalia e erupção cutânea. 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

Em geral, é identificado microscopicamente pela 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 *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 é possível evidenciar o parasito em técnicas invasivas, como endoscopia e sigmoidoscopia.

Tratamento

A terapia permanece controversa na literatura médica. Em nossa experiência,

optamos sempre por tratar os pacientes, principalmente aqueles com infecção pelo HIV, independentemente de manifestação diarreica.

Dentre os fármacos antiparasitários, a preferência da literatura recai sobre a administração do metronidazol por 10 dias ou iodoquinol. Temos preconizado a nitazoxanida na dose clássica por três dias de terapia com resultados bastante expressivos, inclusive em pacientes refratários a outros fármacos.

Outros fármacos com sucesso terapêutico incluem sulfametoxazol-trimetoprima com sete dias de tratamento. Furazolidona, quinacrina, ornidazol e cetoconazol foram usados com e sem eficácia no desaparecimento da blastocistose (Tabela 24.2).

■ Balantidíase

Esta doença apresenta o porco como principal hospedeiro, tendo como causador *Balantidium coli*. É uma infecção cosmopolita cuja transmissão inter-humana ainda é questionável. O seu quadro clínico é geralmente pouco significativo, podendo, em poucas situações, levar a quadros de enterorragia e prolapso do reto. Normalmente cursa com diarreia diária acompanhada de dores abdominais, astenia, tenesmo, meteorismo e cefaleia.

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.

Verifique na Tabela 24.3 os fármacos utilizados no tratamento da balantidíase.

Tabela 24.3 Fármacos comumente usados em balantidíase.

Fármaco	Posologia
Tetraciclina	500 mg, 6/6 h, ou 40 mg/kg/dia, por 10 dias
Metronidazol	750 mg, 8/8 h, por 10 dias
Paramomicina	50 a 100 mg/dia, por 10 dias

■ Parasitoses intestinais oportunistas | Coccídeos intestinais e *Microsporidium*

O trato gastrointestinal desempenha um papel crítico na patogenia da AIDS, e as enfermidades diarreicas 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 suscetibilidade a vários patógenos oportunistas intestinais, dentre os quais se destacam *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* e microsporídeos.

Com o aparecimento da AIDS, estes parasitos, até então conhecidos apenas em medicina veterinária, deixaram de ser comensais a fim de se tornarem patogênicos e comuns a estes pacientes, constituindo importante agravo secundário. São muitas vezes responsáveis pela piora do estado geral, em decorrência de quadros diarreicos de difícil controle, levando alguns indivíduos ao óbito.

■ Criptosporidiose

O acometimento da criptosporidiose foi verificado em humanos apenas em 1976. Em 1907, Tyzzer isolou, em glândulas gástricas de ratos, o parasito *Cryptosporidium* sp. É um parasito intracelular pertencente ao filo Apicomplexa, com nove espécies aceitas até o momento. O mais comum em seres humanos é o *C. parvum*, sendo que também podem ser isolados outros, como *C. felis*, *C. muris*, *C. meleagridis*, *C. hominis* e *C. canis*. Para fins acadêmicos, adota-se a designação *Cryptosporidium* spp. Para termos a espécie envolvida devem ser realizados exames de biologia molecular.

É uma infecção que ocorre com mais frequência em indivíduos imunocomprometidos, em especial pacientes com AIDS. Apresenta maior prevalência em países em desenvolvimento do que desenvolvidos. No Brasil, antes da era da terapia antirretroviral altamente efetiva e potente (HAART), Cimerman *et al.* verificaram que casos com diarreia 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 melhora da imunidade nos pacientes com AIDS faz diminuir as infecções oportunistas.

A transmissão tem sido veiculada pelo contato com todos os tipos de água, ou seja, de piscina, filtrada, não potável e até mesmo em água engarrafada (mineral). O maior surto da doença ocorreu na cidade de Milwaukee, com estimativa de 403 mil pessoas, em 1993. Outros modos de transmissão são a prática sexual homossexual, por fômites e escarro, além de ser considerada uma zoonose cujos reservatórios são gado e ovelhas.

Quadro clínico

O *Cryptosporidium* pode causar de infecções assintomáticas (raras) a quadros leves de diarreia, ou até mesmo enterites graves de difícil controle. Após um período de incubação de sete a dez dias, mais de 90% dos pacientes apresentam diarreia líquida, podendo chegar a 20 episódios ao longo do dia. Acompanhando o quadro, outros sintomas podem ser constatados, como cólica abdominal, febre, vômitos, perda de peso e caquexia. Frequentemente, os pacientes imunodeprimidos apresentam uma deterioração imunológica inferior a 100 células/mm³. Manifestações extraintestinais ocorrem com menor incidência, podendo ter envolvimento do trato respiratório, pancreatites, hepatites, colangites, colecistites, orelha média. Estes sítios representam a extensão da infecção intestinal primária. A criptosporidiose biliar apresenta manifestação extraintestinal 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 diarreico é autolimitado, podendo manter-se por várias semanas, com média de 10 a 14 dias.

Diagnóstico

Os métodos parasitológicos convencionais aliados a técnicas de coloração fazem com que aumentem e melhorem a visualização dos oocistos de *C. parvum*. O Kynioun 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 a especificidade do encontro do *C. parvum*, existem disponíveis antígenos de captura por ELISA e pesquisa de anticorpos monoclonais. Estes testes imunológicos têm as vantagens também do uso fácil e de não serem afetados por substâncias conservantes, porém apresentam uma desvantagem de suma importância que é o custo, principalmente quando falamos em países em desenvolvimento.

Deteção sorológica utilizando imunofluorescência ou ELISA tem valor apenas epidemiológico devido ao anticorpo permanecer persistente mesmo em pessoas saudáveis.

A reação em cadeia da 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 epidemiológicas e, em adição, provê informação valiosa sobre o genótipo do *Cryptosporidium*. Com a casuística de aumento de casos ligados à água, indústrias ligadas a esta atividade têm desenvolvido técnicas de quantificação da contaminação de oocistos que são patogênicos ao ser humano.

Tratamento

Uma infinidade de substâncias anticriptosporídeas já foi testada sem eficácia na erradicação do organismo. Sabe-se hoje que a terapia HAART, usada para os pacientes com AIDS, promove reconstituição imune, melhorando sobremaneira os quadros diarreicos. Advoga-se a ideia de associar ao esquema HAART antimicrobianos específicos além de um suporte de agentes antidiarreicos, cuja opinião corroboramos.

Atualmente temos usado com frequência a nitazoxanida com sucesso clínico e parasitológico de acordo com os níveis descritos por autores internacionais, com base no tempo de tratamento e na contagem de células linfocíticas CD4. Nossa experiência aponta que em pacientes com CD4 superior a 50 células/mm³ a dose pode variar de 500 mg a 1 g VO de 12 em 12 h por 14 dias. Em contrapartida, quando o paciente apresenta um nível de imunodeficiência avançado inferior a 50 células/mm³, a dose é aumentada de 1 g a 1,5 g de 12 em 12 h, estendendo a terapia por 8 semanas. Outra possibilidade de fármaco poderia recair para a azitromicina, com resultados expressivos do ponto de vista de melhoria clínica e não tanto do ponto de vista parasitológico (Tabela 24.2).

Outros fármacos antiparasitários utilizados e com menor eficácia foram metronidazol, letrazurila e diclazurila (fármacos em medicina veterinária), espiramicina, colostro hiperimune bovino, atovaquona e até o octreotídio.

Uma questão ainda bastante controversa é nos pacientes imunocompetentes a indicação de tratamento pela autolimitação. Particularmente optamos pelo tratamento clássico por três dias apenas com nitazoxanida.

■ Isosporíase

O *Isospora belli* é um coccídeo descrito pela primeira vez em 1915 por Woodcock e, posteriormente, por Wenyon em 1923. Abrange 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-trimetoprima para a pneumocistose apresentada nos pacientes com AIDS durante o curso da doença, visto ser o *Isospora belli* sensível a sulfametoxazol-trimetoprima.

O *Isospora belli* difere morfológicamente do *Cryptosporidium* sp. não só pela morfologia (oocisto elíptico de 22 × 15 µm de diâmetro, contendo em seu interior dois esporocistos com quatro esporozoitos), mas também pela localização intracelular absorptiva, enquanto o *Cryptosporidium* é restrito às bordas em escova, imediatamente abaixo da membrana apical das células

absortivas.

Quadro clínico

O período de incubação varia de 3 a 14 dias, com manifestações principalmente em indivíduos imunossuprimidos.

O quadro diarreico é profuso, líquido, não sanguinolento e pode, às vezes, conter muco acompanhado de febre, cólicas intestinais, anorexia, dores abdominais, emagrecimento, mal-estar geral, cefaleia, vômitos, desidratação e eosinofilia periférica.

A isosporíase pode apresentar quadros de disseminação extraintestinal, acometendo linfonodos mesentéricos, periaórticos, mediastinais e traqueobrônquicos. Também está relacionada à doença biliar, originando quadros de colecistite acalculosa.

Diagnóstico

O encontro dos oocistos de *I. belli* se faz nos mesmos moldes do *C. parvum* por meio 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 de sulfametoxazol-trimetoprima por um período de 10 dias, seguido de esquema profilático por mais de três semanas, levando à diminuição no número de evacuações e recuperação do peso corporal (Tabela 24.2). Nos quadros recidivantes, ou em pacientes que não respondem ao tratamento, faz-se necessária a instituição de outros fármacos, como a pirimetamina isolada ou associada a sulfadiazina, roxitromicina e metronidazol como outras opções. O ciprofloxacino seria o melhor fármaco como segunda opção, de acordo com estudos científicos. Fármacos como tetraciclina, ampicilina, nitrofurantoína, quinacrina e furazolidona já foram utilizados, porém

sem sucesso terapêutico. Recentemente, averiguou-se a nitazoxanida como um recurso a mais no tratamento em estudos com pouca casuística. Em uso em nossa enfermaria, não constatamos melhora do quadro clínico e parasitológico dos pacientes, mesmo quando utilizada por períodos maiores. Acreditamos na necessidade de estudos adicionais para poder incluir este fármaco no rol de opções terapêuticas (Tabela 24.4).

■ Ciclosporíase

Os primeiros relatos de ciclosporíase ocorreram em Papua-Nova Guiné, por Ashford, seguindo diversos achados 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 diarreia crônica. Foi classificado em 1993 pelos estudos da Dra. Inês Ortega, com base na microscopia eletrônica, na esporulação *in vitro* e no estudo da excitação do *Cyclospora cayetanensis*. Assim como *C. parvum* e *I. belli*, é um coccídeo que vem merecendo destaque na literatura.

Tabela 24.4 Fármacos utilizados em casos de isosporíase humana.

Fármaco	Posologia
SMX-TMP	160 mg TMP + 800 mg SMX, 6/6 h, por 10 dias e 12/12 h por 3 semanas
Pirimetamina	50 a 75 mg/dia, por 10 dias, seguido de 25 mg como manutenção
Ciprofloxacino	500 mg, 12/12 h, de 7 a 10 dias

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima.

Encontramos na literatura diversos surtos veiculados, em sua grande maioria, por alimentos contaminados. O de maior destaque incluso na mídia leiga foi nos EUA, correlacionado às framboesas importadas provenientes da Guatemala. Outros foram relatados como infecção dos oocistos em manjeriço, salada verdes, cenouras, dentre outros legumes.

Apresenta baixa prevalência pelo fato de os pacientes com AIDS fazerem uso rotineiro de sulfametoxazol-trimetoprima como profilaxia em casos de pneumocistose.

Quadro clínico

Adquire-se a doença pela ingestão de oocistos de *C. cayetanensis* com um período de incubação médio de sete dias.

Em indivíduos imunocompetentes, a diarreia é autolimitada, podendo se prolongar por até 42 dias.

Nos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS, a sintomatologia é expressiva com diarreia líquida, dor abdominal, fadiga generalizada, além de febre, vômitos, desidratação e perda de peso.

Quadros extraintestinais também ocorrem com menor intensidade, como por exemplo o acometimento em árvore biliar, mimetizando clínica de colangites acalculosas e colecistites.

Diagnóstico

Procede-se ao achado dos oocistos do *Cyclopora* nos espécimes fecais pelas mesmas técnicas especiais de coloração que a criptosporidiose e a 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 μm) em comparação ao *C. parvum* (4 a 6 μm), graças ao uso de uma ocular micrométrica. Aqui vale nova ressalva, pois 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 biopsias jejunais diagnosticadas por microscopia eletrônica, como ocorre em procedimentos mais invasivos. Até o momento não existem testes sorológicos comerciais.

Tratamento

Todos os pacientes devem receber terapia de reidratação oral quando necessário. O tratamento farmacológico de eleição é sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), seguido de segunda escolha pelo grupo das quinolonas, com ciprofloxacino. As doses e o tempo de terapia são idênticos ao esquema de pacientes com isosporíase (Tabela 24.2).

■ 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 *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon 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 de 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 diarreias crônicas inespecíficas nos pacientes com AIDS.

Quadro clínico

As manifestações clínicas variam desde o acometimento intestinal, mais prevalente, até quadros oculares (ceratoconjuntivites), hepatites, peritonites, manifestações hepatobiliares, vias respiratórias superiores (rinossinusite e polipose nasal) e inferiores (pneumonites e bronquiolite) e urinárias (nefrite, cistite e uretrite).

Dentre os sintomas gastrintestinais, a diarreia é progressiva, não sanguinolenta e intermitente, com frequência de até quatro episódios ao dia. Também acompanham o quadro náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de

peso, sendo que a febre é rara nos pacientes. A maioria dos pacientes apresenta evidências de má absorção de carboidratos e gorduras. Apresenta-se ainda uma anormalidade eletrolítica, particularmente com hipopotassemia e hipomagnesemia, além de uma deterioração da contagem de linfócitos CD4 inferior a 100/mm³.

Em relação às manifestações hepatobiliares, vale destacar a ocorrência de dor em quadrante superior direito ou dor epigástrica em aproximadamente 90% dos pacientes, além de náuseas, vômitos e febre. Casos de prurido são raros e há icterícia em apenas 10% dos pacientes. Anormalidades laboratoriais de elevação de fosfatase alcalina e alteração do nível de transaminases não ultrapassam duas vezes o patamar da normalidade, com bilirrubina sérica não chegando a valores acima de 2 mg/dl. A ultrassonografia auxilia em muito, revelando sinais de colangiopatia em até 75% dos casos.

Diagnóstico

Com o avanço das técnicas diagnósticas, principalmente com a melhoria na microscopia óptica, o achado dos esporos de microsporídeos tem se tornado mais viável. Está 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 antirretroviral, 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.

Tratamento

As opções terapêuticas são limitadas. Como eleição, temos preconizado a terapia HAART, que irá promover reconstituição imunológica, seguida de terapia específica com albendazol. O albendazol é administrado em 400 mg, 2 vezes/dia, por um período de 3 a 4 semanas. Outros fármacos podem compor o arsenal de tratamento da microsporidiose como talidomida, nitazoxanida, atovaquona,

azitromicina, doxiciclina, octreotídio, itraconazol, metronidazol, furazolidona, paramomicina. Essas substâncias necessitam de estudos adicionais para uma consistência maior de que possam erradicar a infecção.

Nas manifestações oculares, mostra-se com sucesso a fumagilina tópica associada ao albendazol sistêmico. Alguns evoluem para a necessidade de procedimento cirúrgico que incluem desbridamento epitelial da córnea e ceratoplastia nos casos de acometimento no estroma corneal.

■ Conclusão

Devido às peculiaridades do ciclo evolutivo, o controle de cura de todas as parasitoses intestinais abordadas nessa revisão 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. Devemos reiterar a necessidade de proceder ao tratamento de todos pacientes, independentemente de estarem assintomáticos ou sintomáticos e, sempre dentro do possível, fazer um diagnóstico de certeza para melhor resposta da terapia proposta.

■ Bibliografia

- Campos R, Briques W, Belda Neto M et al. Levantamento multicêntrico de parasitoses intestinais no Brasil. *Rhodia – Grupo Rhône-Poulen*, 1988.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *New Engl J Med*. 2002; 346:1723-30.
- Cimerman B, Camilo-Coura L, Salles JMC et al. Evaluation of secnidazole gel and tinidazolesecnidazol gel and tinidazol suspension in the treatment of giardiasis in children. *Braz J Infect. Dis* 1997; 1(5): 241-7.
- Cimerman B, Cimerman S. Atualização em giardiase: diagnóstico e tratamento. *Pediatr Mod*. 1996; 32: 239-42.
- Cimerman B, Cimerman S. Giardiase: visão crítica. *Gastroclínica Atual*. 1998; 6(5): 15-9.
- Cimerman B, Cimerman S, Katz N et al. Eficácia e tolerabilidade do secnidazol suspensão versus tinidazol suspensão no tratamento da giardiase em crianças.

Pediatr Mod. 1999; 35: 313-8.

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: 1008-12.

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 antirretroviral potente em um centro de referência em São Paulo, Brasil. *Parasitol Latino-Americana.* 2002.

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.

Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Enteric parasites and AIDS. *São Paulo Med J.* 1999; 117(6):266-73.

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: 203-6.

Cimerman S, Ladeira MC, Iuliano WA. Blastocystosis: nitazoxanide as a new therapeutic option. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(3):415-7.

Eberhard ML, Arrowood MJ. Cyclospora spp. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15: 519-22.

Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, Cimerman S, Rey S, Terry SL. Treatment of intestinal protozoan infections in children. *Arch Dis Child.* 2009; 94(6):478-82.

Escobedo AA, Almirall P, Robertson LJ, Franco RM, Hanevik K, Mørch K, Cimerman S. Giardiasis: the ever-present threat of a neglected disease. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10(5):329-48.

Escobedo AA, Alvarez G, González ME, Almirall P, Cañete R, Cimerman S, Ruiz A, Pérez R. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008; 102(3):199-207.

Escobedo AA, Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(12):1885-902.

Escobedo AA, Cimerman S, Almirall P. An old drug against giardiasis: mebendazole as a treatment option. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Feb;

11(1):94-5.

- FLAP. Miembros del Comité de Expertos de la Federación Latino-Americana de Parasitólogos. Normas para evaluar medicamentos en parasitosis del tubo digestivo y anexos del hombre. *Parasitol al Día*. 2000; 24(3-4).
- García LS. Laboratory identification of the microsporidia. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 1892-901.
- Ravdin JI. *Entamoeba histolytica*. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition, Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000; 2798-809.
- Rossignol JF, Ayoub, A, Ayers, MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001; 184: 103-6.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001; 184: 381-4.
- Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M et al. A double-blind placebo controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998; 92:663-6.
- Souza AL de, Lomar AV, Cimerman S. *Saccharomyces boulardii*: an emerging science for treatment of acute diarrhea. *Rev Panam Infectol*. 2009;11(4):41-46.
- Stanley Jr SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361(9362):1025-34.
- Stenzel DJ, Boreham PFL. *Blastocystis hominis* revisited. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9:563-84.
- Tan KSW, Singh M, Yap EH. Recent advances in *Blastocystis hominis* research: hot spots in terra incognita. *Int J Parasitol*. 2002; 32: 789-804.
- WHO – World Health Organization. Prevention and control of intestinal parasitic infections. Geneva, World Health Organization, 1987. (Technical Report Series, no. 749.)

Ronaldo Cesar Borges Gryscek ■ Maria Cristina Carvalho
do Espírito Santo

■ Introdução

Esquistossomoses são infecções causadas por trematódeos do gênero *Schistosoma*, sendo que seis espécies podem causar infecção humana: *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*, *S. haematobium* e *S. intercalatum*. Nas quatro primeiras, os vermes adultos parasitam vasos do sistema porta e seus ovos são eliminados nas fezes; já *S. haematobium* é parasito dos vasos do plexo vesical, sendo seus ovos eliminados na urina. Adultos de *S. intercalatum* mais frequentemente vivem no sistema porta, mas eventualmente podem ser encontrados em vasos do plexo vesical. Eventualmente, sobretudo nos casos de parasitismo muito intenso, bem como nas infecções mistas, ovos de *Schistosoma* spp., parasitos do sistema porta, podem ser encontrados na urina e, da mesma maneira, ovos de *S. haematobium* podem ser encontrados nas fezes. No Brasil, a única espécie de importância epidemiológica é *Schistosoma mansoni*.

O gênero *Schistosoma* tem claro dimorfismo sexual, com vermes adultos de sexos separados. O macho de *S. mansoni* mede entre 10 e 12 mm de comprimento. Seu corpo apresenta dobramento no sentido longitudinal, após a ventosa ventral, que delimita o canal ginecóforo, onde a fêmea se aloja. Esta é mais longa do que o macho (15 mm de comprimento), e seu corpo é mais delgado.

O acasalamento dos vermes adultos de *S. mansoni* se dá nos vasos de pequeno calibre que irrigam a submucosa intestinal, onde a fêmea libera cerca de

300 ovos por dia, dos quais aproximadamente um terço logram alcançar o lúmen intestinal, atravessando o endotélio do vaso, a submucosa e a mucosa colônica, sendo eliminados com as fezes; contêm em seu interior o miracídio.

Ao alcançarem coleções de água doce, ocorre a liberação dos miracídios que têm período de tempo limitado (algumas horas) para penetrar, através das partes moles, em planorbídeos do gênero *Biomphalaria*. Neste local, sofrem intensas transformações e multiplicação que, após um período de 30 a 40 dias, resultarão na formação de dezenas de milhares de cercárias, que se constituem nas formas infectantes.

Três espécies de *Biomphalaria* – *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea* – são reconhecidamente suscetíveis à infecção por *S. mansoni* no Brasil e responsáveis pela manutenção de focos naturais do trematódeo. A primeira delas é considerada a mais eficiente em manter formas intermediárias do parasito, pois são mais resistentes à infecção. Em resposta a estímulos ambientais, tais como luminosidade intensa, temperatura entre 20°C e 35°C e baixo teor salino da água, as cercárias são liberadas pelos planorbídeos infectados, devendo encontrar os hospedeiros vertebrados suscetíveis em poucas horas, nos quais penetram ativamente pelo tegumento.

Após sua liberação pelos moluscos, as cercárias permanecem viáveis por um período de 8 a 12 h, durante o qual mantêm elevada capacidade de penetração ativa no organismo dos hospedeiros vertebrados. Moléculas de lipídios presentes no tegumento dos hospedeiros vertebrados atraem as cercárias; além disso, elas nadam contra o movimento ondular que se estabelece quando da entrada e movimentação do hospedeiro nas coleções hídricas, dirigindo-se à pele desse hospedeiro.

Embora sem importância relevante na cadeia de transmissão, espécies de roedores podem ser infectadas naturalmente por *S. mansoni*, fato que revela o caráter zoonótico dessa infecção. Provavelmente os roedores possam desempenhar papel de importância na manutenção da parasitose em certas áreas geográficas.

■ Epidemiologia

No Brasil só foi detectada até o momento a transmissão de *S. mansoni* por moluscos do gênero *Biomphalaria* spp. Sua introdução em nosso país relaciona-se com o tráfico de escravos a partir do continente africano, durante os séculos 18 e 19, e sua expansão dentro do nosso território é relacionada com os deslocamentos humanos em função dos sucessivos ciclos econômicos. As áreas consideradas endêmicas estão no nordeste brasileiro, sobretudo nos estados de Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Norte, Paraíba, Bahia e Maranhão, bem como no norte de Minas Gerais. Há, no entanto, focos de transmissão nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, onde a introdução da parasitose é recente.

A esquistossomose mansoni 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 de meados da década de 1970, quando ocorreu a implementação do Programa Especial para o Controle da Esquistossomose (PECE). Estima-se que hoje, no Brasil, existam cerca de 2,5 a 3 milhões de infectados, com 25 a 30 milhões expostos ao risco de contrair essa helmintíase. A prevalência da esquistossomose é ainda importante em áreas de estados nordestinos, desde a Bahia até o Piauí, havendo ainda focos de transmissão em estados do sul e do sudeste.

■ Ciclo biológico

Logo após a penetração pela pele, as cercárias alcançam a circulação linfática e venosa, transformando-se em esquistossômulos que chegam aos pulmões, de onde passam à circulação arterial e, então, ao sistema porta, local em que completam sua maturação. Concluída a maturação dos vermes, o acasalamento e a postura dos ovos ocorrem, na maioria das vezes, nos ramos proximais da veia mesentérica inferior (plexo hemorroidário). Um percentual dos ovos atravessa o endotélio dos vasos, a submucosa e a mucosa do reto, chegando ao lúmen intestinal e, em seguida, ao meio ambiente (Figura 25.1).

■ Patogênese

O evento histopatológico mais marcante na forma aguda da esquistossomose é constituído por reação granulomatosa que ocorre ao redor dos ovos. Esse processo – uma vasculite granulomatosa obliterante – pode ser observado na parede intestinal e no fígado. No primeiro caso, ocorrem edema, hiperemia, bem como lesões hemorrágicas puntiformes; no fígado, focos de reação inflamatória com histiócitos, linfócitos e eosinófilos, bem como hiperplasia das células de Kupffer, são acompanhados por áreas em que se observa necrose de hepatócitos. No baço, pode-se observar congestão acompanhada por hipertrofia dos cordões de Billroth, além de eosinófilos. Essas alterações no fígado e no baço são responsáveis pela hepatoesplenomegalia observada nos pacientes, que é reversível ao final da fase aguda.

Na fase crônica da infecção, ovos que ficam retidos na submucosa do intestino incitam resposta inflamatória granulomatosa que representa o substrato anatomopatológico da retite esquistossomótica: edema, áreas hemorrágicas e ulcerações da mucosa colônica. A migração de ovos para o fígado através das veias mesentéricas e porta faz com que eles cheguem ao órgão e fiquem retidos em situação pré-sinusoidal, suscitando a formação de granulomas periovulares. Esse fenômeno é responsável por processos obstrutivos do fluxo portal intra-hepático, levando progressivamente à hipertensão portal. As alterações anatomopatológicas concentram-se nos espaços porta, ao redor dos ramos intra-hepáticos da veia porta, nos quais os vasos, acometidos por flebite e peripileflebite, progressivamente perdem a elasticidade. A fibrose que se segue ocupa os espaços periportais e não ocorrem alterações na estrutura arquitetural do fígado. Este quadro representa a fibrose de Symmers; sua observação pela ultrassonografia tem importância diagnóstica, bem como de estadiamento do dano hepático na esquistossomose. A bainha fibrosa ao redor dos vasos, muitas vezes densa, leva à retração da cápsula de Glisson, tornando a superfície externa do órgão irregular. Paralelamente à instalação desse processo obstrutivo do fluxo portal, instala-se neovascularização por meio dos processos inflamatório e fibroso. Surgem, assim, vasos tortuosos e de pequeno calibre, o que justifica a

manutenção do regime de hipertensão no território portal (Figuras 25.2 e 25.3). À medida que esse processo avança, estabelece-se, globalmente no fígado, a proliferação de ramos da artéria hepática (arterialização da circulação hepática). Há, assim, uma inversão gradual na participação relativa da veia porta e artéria hepática no acesso de sangue ao fígado.

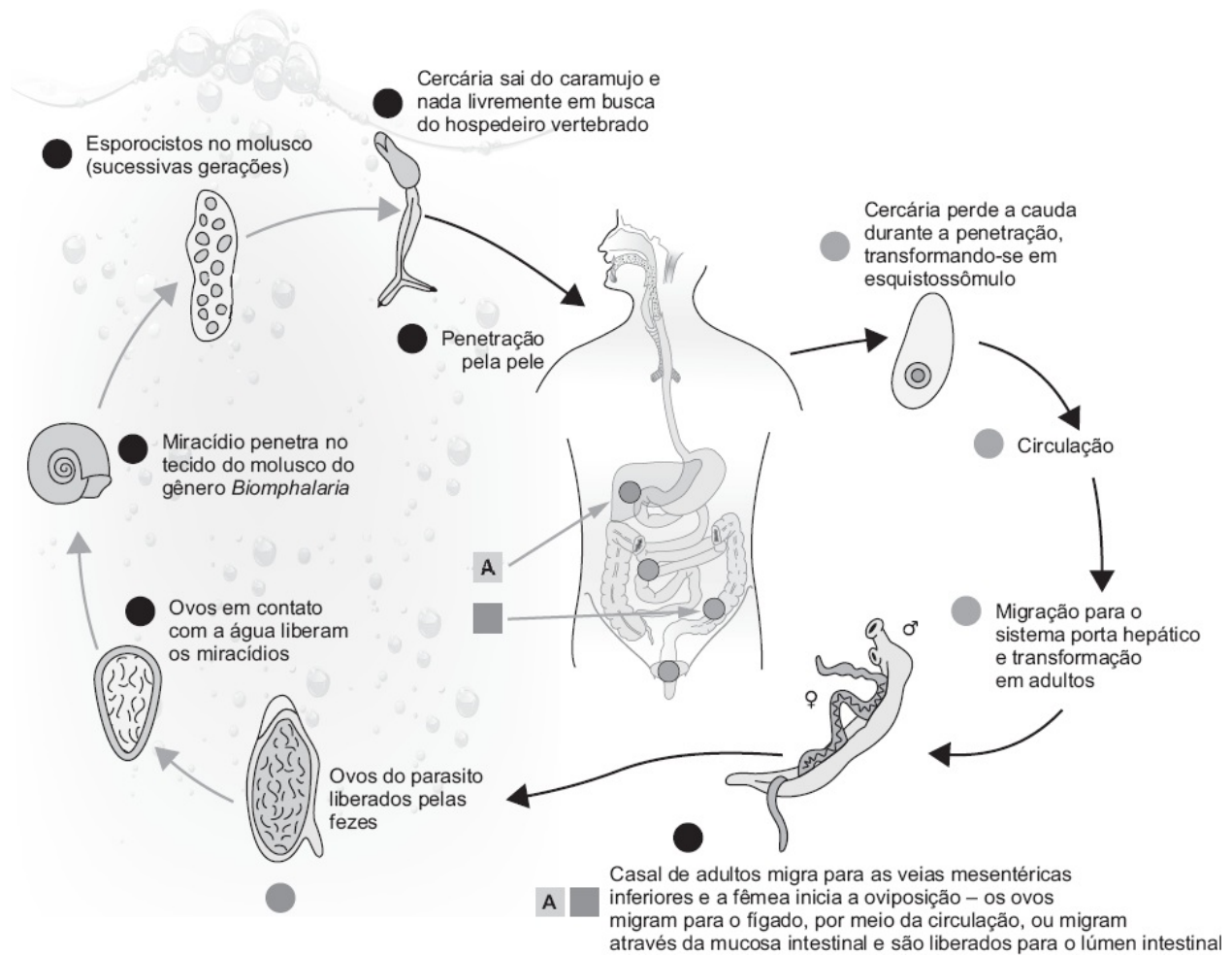


Figura 25.1 Ciclo de vida de *S. mansoni*. 1. Ovos viáveis nas coleções hídricas; 2. Liberação dos miracídeos; 3. Miracídio penetra no molusco; 4. Esporocistos desenvolvem-se no molusco; 5. Cercária é eliminada e nada livremente; 6. Penetração das cercárias pela pele; 7. Cercária transforma-se em esquistossômulo; 8. Esquistossômulo passa pelos pulmões via circulação venosa; 9. Migração dos esquistossômulos para o sistema porta; 10. Vermes adultos, acasalamento e postura dos ovos que migram através da mucosa para o lúmen intestinal (B) ou para o fígado (A). Adaptada de Centers for disease control and prevention (CDC). Parasites – Schistosomiasis. Disponível em <http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>. Acessado em 20/02/2017.

O baço passa a adquirir aspecto congestivo secundariamente à instalação da hipertensão portal; apresenta hiperplasia de elementos do sistema fagocítico-mononuclear e fibrose que se instala de maneira gradativa. Destarte, a esplenomegalia observada nas apresentações crônicas hepatoesplênicas da esquistossomose tem característica esclerocongestiva.

Os ovos têm acesso aos pulmões sobretudo por meio de *shunts* que se estabelecem entre a circulação portal e a circulação sistêmica. Ao alcançarem os ramos distais da artéria pulmonar, esses elementos induzem uma arteriolite necrosante, com progressiva obliteração do leito vascular. Esse fenômeno pode resultar no estabelecimento de hipertensão pulmonar, com dilatação das câmaras cardíacas direitas e, nas situações mais graves, em *cor pulmonale*. Alguns pacientes, sobretudo após esplenectomia, podem desenvolver cianose. O acesso de vermes à circulação arterial pulmonar, via colaterais portossistêmicas, com sua subsequente morte, resulta em focos de condensação alveolar, caracterizando a “pneumonia por verme morto”.

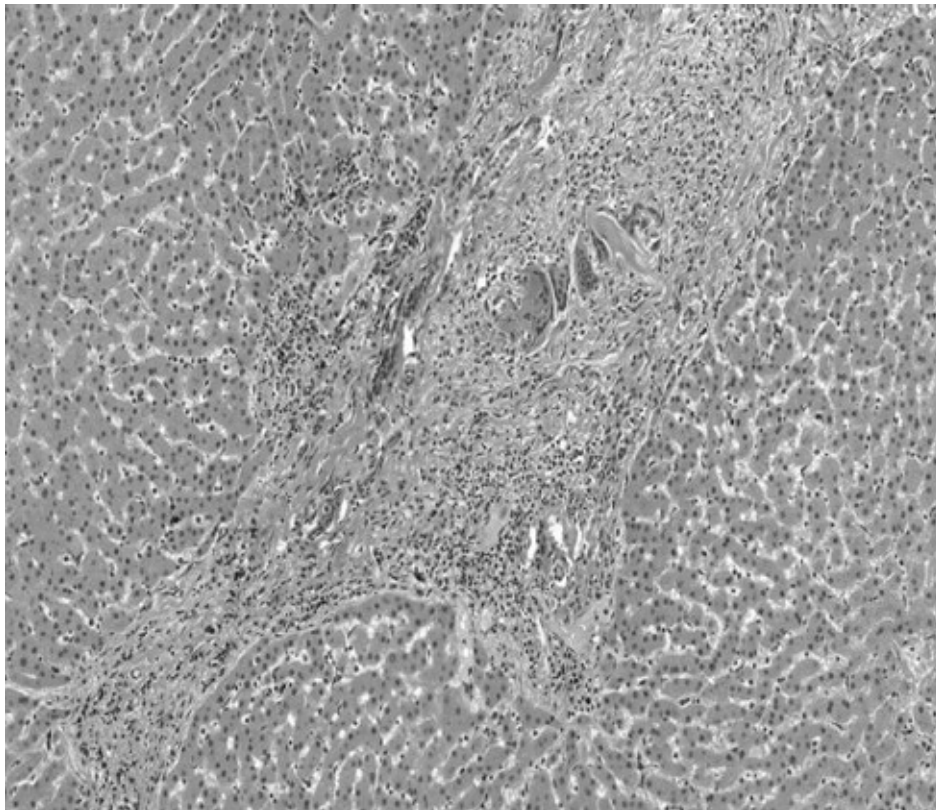


Figura 25.2 Fígado: granuloma ao redor de ovo, fibrose com obliteração do ramo venoso portal e pigmento esquistossomo?tico. Imagem cedida pelo Professor Evandro Sobroza de Mello. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

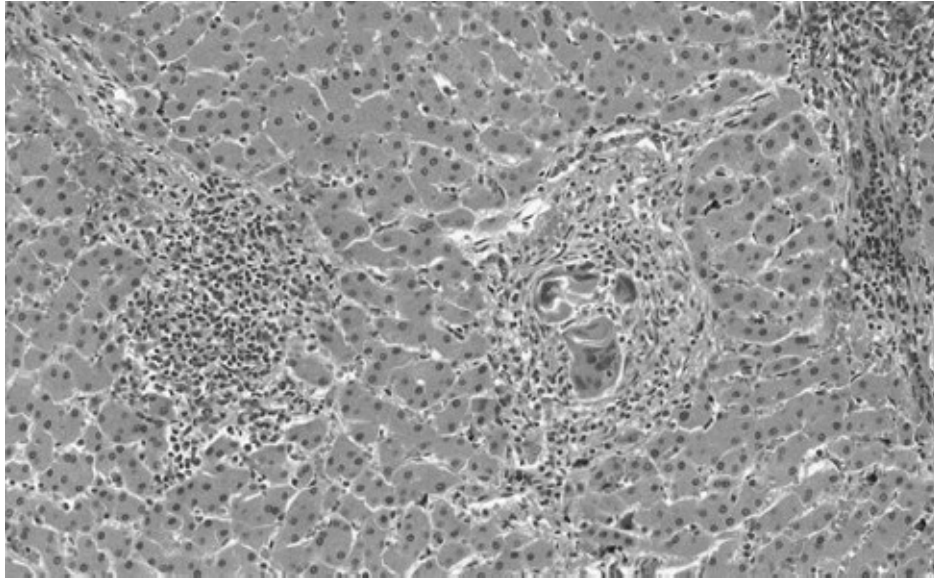


Figura 25.3 Fígado: granuloma ao redor de vaso portal. Note presença de eosinófilos. Imagem cedida pelo Professor Evandro Sobroza de Mello. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Comprometimento renal ocorre com relativa frequência na esquistossomose, mais comumente nos hepatoesplênicos, mas também nos casos mais leves; a chegada contínua de antígenos do verme ou de antígenos dos ovos aos glomérulos, observada de maneira mais evidente nas formas hepatoesplênicas, explica esse comprometimento. O acesso de antígenos ou de imunocomplexos aos glomérulos renais, nos quais são retidos junto à membrana basal, pode ocasionar o desenvolvimento de glomerulopatias, sendo as mais comuns a glomerulonefrite mesangioproliferativa, a membranoproliferativa de tipos I (mais frequente) e III e a glomerulosclerose segmentar e focal, além de amiloidose, havendo a possibilidade de evolução entre esses padrões de glomerulopatia, particularmente entre os dois primeiros.

Estudos realizados nas três últimas décadas revelaram que a fibrose de Symmers pode ser reversível dentro de certos limites, com a eliminação da parasitose por meio do tratamento específico. Esse processo ocorrerá com maior

intensidade quanto mais recente for o processo fibrótico, levando-se em conta que na fibrose recente predomina o colágeno do tipo III, de molécula instável e mais sujeita à ação das colagenases. Já nos processos mais antigos, predomina o colágeno de tipo I, de molécula estável e resistente à ação das colagenases. Isto justifica a adoção do tratamento medicamentoso da parasitose, sempre que houver evidências de atividade parasitária (encontro de ovos nas fezes), pois poderá ocorrer regressão, ainda que parcial, do processo fibrótico, com consequente melhora funcional dos órgãos acometidos.

Os eventos patológicos relacionados às manifestações clínicas da esquistossomose, embora ocorram desde o momento da penetração das cercárias pela pele, parecem ser mais relevantes a partir da existência dos ovos, já durante a fase aguda da infecção.

Durante essa fase, um perfil Th1 de resposta imune celular, caracterizado pela produção de quantidades expressivas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucina (IL)-1 e IL-6 pelas células mononucleares do sangue periférico é o primeiro evento imunopatológico identificado. Na medida em que a infecção evolui, antígenos do ovo passam a induzir resposta Th2 e esse processo coincide com uma diminuição na intensidade da resposta Th1. Experimentalmente, observa-se que animais que não sejam capazes de desenvolver a resposta Th2 (p. ex., camundongos C57BL/6 IL4^{-/-}) desenvolvem um quadro de caquexia, com necrose tecidual e elevada mortalidade, como consequência da ação do óxido nítrico. Acrescente-se que as manifestações da forma aguda são observadas em indivíduos que nunca tiveram contato anterior com a infecção; assim, crianças de baixa idade na áreas endêmicas, filhas de mães infectadas, respondem, do ponto de vista imunopatológico, como indivíduos já experimentados em relação à infecção, fato explicado pela aquisição de anticorpos maternos durante a gestação e o aleitamento.

Nas formas crônicas da esquistossomose, a ocorrência de fibrose nos granulomas formados ao redor dos ovos, sobretudo no fígado e nos pulmões, é responsável por grande parte da patologia observada nas apresentações graves da doença. A resposta de padrão Th1 passa a ser gradualmente substituída por uma

resposta Th2, envolvendo IL-4, IL-5, IL-13, bem como eosinófilos. O papel fibrinogênico de IL-13, ao lado de IL-4, parece estar relacionado à capacidade dessas interleucinas de induzir a expressão de arginase nos macrófagos. Esse aminoácido utiliza L-arginina como substrato para produzir L-ornitina, que é convertida a prolina, um aminoácido essencial para a produção de colágeno. Quando, de outro modo, a estimulação de macrófagos se dá por IL-12 e IFN- γ , em vez de IL-4, os efetores finais são óxido nítrico e citrulina, não havendo fibrose, mas sim necrose tecidual (Figura 25.4). Investigações recentes conduzidas no Brasil e também em países africanos resultaram na observação de que o processo fibrótico predominaem famílias nas quais foi identificado um gene codominante maior, conhecido como SM2. O conhecimento da região 6q22-q23, que contém o gene responsável pela codificação do receptor de IFN- γ nessas famílias, sugere que mutações aí presentes possam resultar em uma do receptor de IFN- γ , com conseqüente falta de efetividade dessa citocina em prevenir fibrose, em contraponto à ação das citocinas Th2.

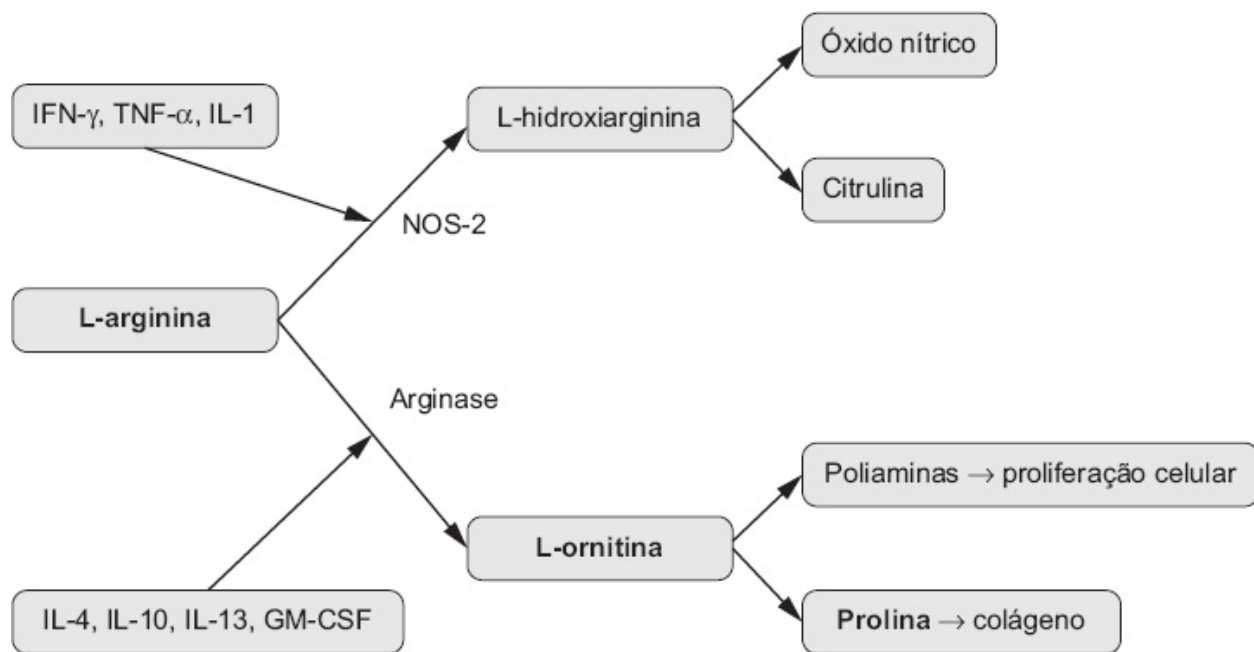


Figura 25.4 Estimulação dos macrófagos e gênese da fibrose. Quando o macrófago é estimulado pela via clássica (IFN- γ , TNF- α , IL-1), a L-arginina, sob a ação de NOS-2 (óxido nítrico sintase, induzível), dá origem a óxido nítrico e citrulina. O óxido nítrico induz necrose tecidual. Quando o macrófago é estimulado pela via alternativa (IL-4, IL-10, IL-13, fator estimulante de colônias de

granulócitos – macrófagos [GM-CSF]), o mesmo substrato (L-arginina), sob a ação da arginase, resulta em prolina, que, por sua vez, é precursora do colágeno e fibrose. Adaptada de Pearce e MacDonald, 2002.

Desse modo, é desejável um equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2, tendo-se em conta que a predominância ampla de uma delas é lesiva ao hospedeiro, seja pela indução de necrose tecidual ou pela indução de fibrose.

■ Quadro clínico

Com base nos dados do exame físico, pode-se classificar clinicamente a esquistossomose em formas diversas. À penetração das cercárias pela pele, segue-se quadro de prurido, caracterizando a dermatite cercariana. Esta manifestação, que tende a ser mais acentuada nas reexposições, é autolimitada, o que fundamenta a denominação popular de “lagoa de coceira” às coleções hídricas que contêm cercárias (Figura 25.5).

Forma aguda

A forma aguda da esquistossomose é aquela que se segue, em um período de seis a oito semanas, ao primeiro contato com coleções hídricas que contenham cercárias, podendo ser identificada em indivíduos que não habitam áreas endêmicas, expondo-se casualmente a elas, ou ainda, em algumas situações, em crianças de pouca idade nas áreas endêmicas. Atualmente admite-se que manifestações de ordem imunoalérgica, desencadeadas pela existência dos ovos, resultem na maior parte das manifestações clínicas dessa forma da doença. Trata-se de doença com febre irregular e toxemia de instalação abrupta. São comuns exantema maculopapular, que pode ser urticariforme, diarreia, por vezes com característica disenteriforme, dor e distensão abdominal, além de broncospasmo. O ciclo pulmonar pode ocasionar manifestações clínicas caracterizadas como pneumonite eosinofílica. Hepatoesplenomegalia dolorosa de pequenas dimensões, além de micropoliadenopatia generalizada são achados comuns no exame físico. O dado laboratorial mais característico é a intensa leucocitose com eosinofilia. O diagnóstico deve levar em conta dados epidemiológicos, clínicos e

laboratoriais; o exame parasitológico de fezes somente se torna positivo para ovos de *S. mansoni* cerca de 35 a 40 dias após a infecção, sendo útil para o diagnóstico apenas ao final do período febril. De modo geral, esse período é autolimitado a não mais de 30 a 40 dias, havendo remissão dos sinais e sintomas. Caso o paciente não seja diagnosticado e tratado, evoluirá para as apresentações crônicas da doença.

Formas crônicas

Hepatointestinal

Esta é forma clínica mais frequente dentro da fase crônica da esquistossomose, sendo observada em mais de 90% dos casos. É caracterizada pelas manifestações clínicas da retite esquistossomótica: diarreia ou disenteria intermitentes acompanhadas ou não por dor em hipogástrio. Além disso, o aporte de ovos para o fígado, onde ficam retidos em ramos pré-sinusoidais da veia porta, seguindo-se de reação granulomatosa, faz com que o órgão aumente em volume e possa ser detectado à palpação, de maneira mais evidente sob o apêndice xifoide. Eventualmente, a consistência pode estar aumentada em função de maior ou menor grau de fibrose que se estabelece. Ao exame ultrassonográfico, pode-se observar a ocorrência de fibrose portal e/ou periporta. Nesta forma clínica não há esplenomegalia nem hipertensão no sistema porta.

Hepatoesplênica

Nesta apresentação da doença podem ser identificados casos com ou sem hipertensão portal. Nesta última situação há hepatomegalia, como descrito no item anterior, acompanhada de esplenomegalia de pequenas dimensões, em que o baço tem consistência amolecida. Trata-se de esplenomegalia reacional, proliferativa. Esta é totalmente reversível com o tratamento específico da esquistossomose.

Por outro lado, casos com hipertensão portal ocorrem em consequência de elevada carga parasitária e, portanto, de ovos. Além disso, características genéticas já mencionadas, que determinam a intensidade da resposta inflamatória

granulomatosa e a dinâmica da deposição e tipo de colágeno no interior dos granulomas, levarão à obstrução do fluxo sanguíneo portal através dos ramos intra-hepáticos da veia porta, os quais se traduzirão, inicialmente, em um aumento do calibre da veia porta e subsidiárias na tentativa de manter a pressão hidrostática no sistema porta, dentro dos limites normais. Esse processo é limitado pela complacência do sistema venoso portal. Sendo alcançado o limite da capacidade de dilatação do continente vascular, instala-se gradualmente o regime de hipertensão portal.

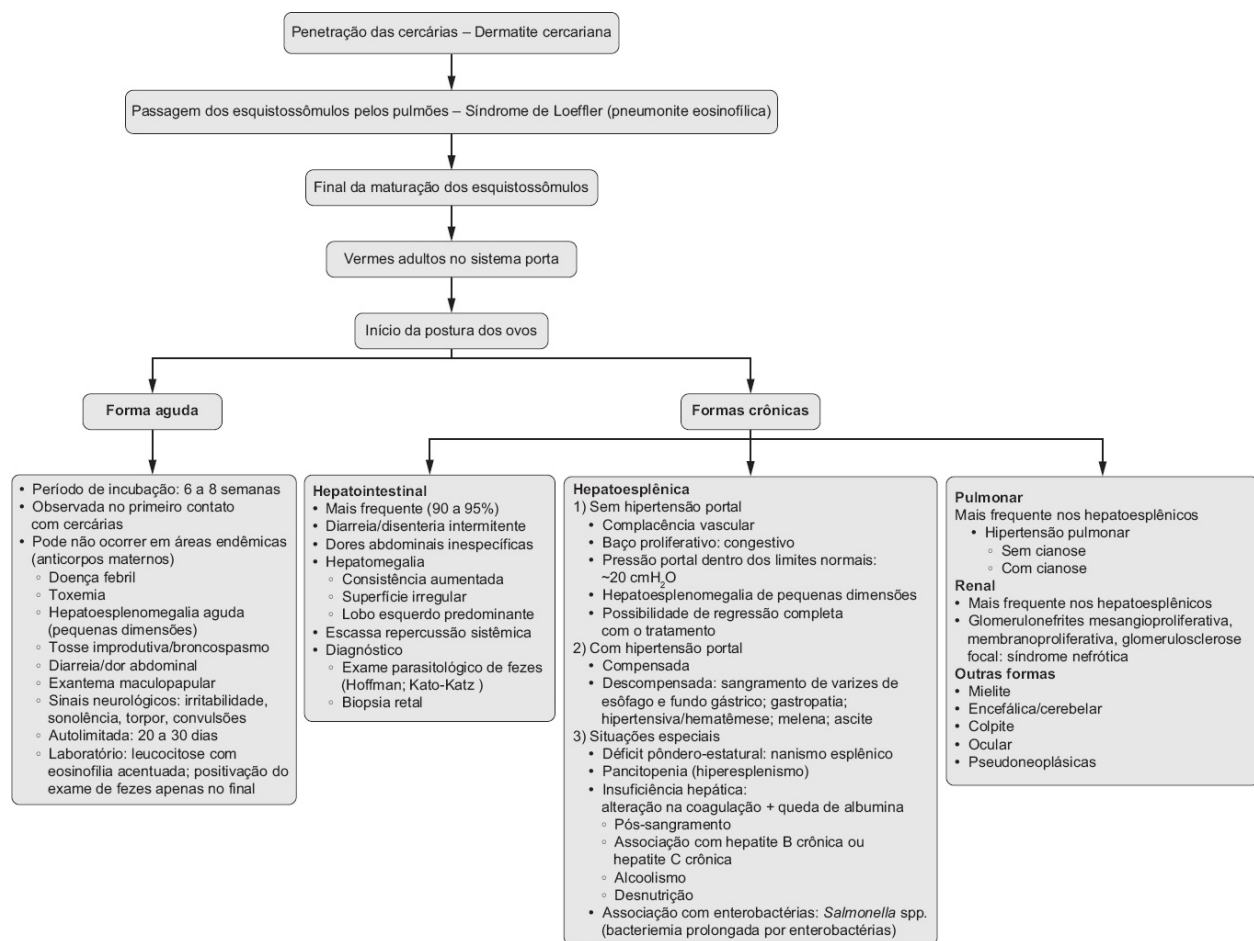


Figura 25.5 Sinopse das formas clínicas da esquistossomose.

A partir disso, a pressão no sistema porta eleva-se de maneira progressiva, chegando a valores até dez vezes maiores que o normal (convém lembrar que a pressão na veia porta, avaliada por meio da aferição da pressão esplênica por via

transparietal, é de até 20 cmH₂O); a esplenomegalia assume caráter congestivo e se estabelecem colaterais entre as circulações portal e sistêmica. Esses leitos venosos recanalizados podem ser visíveis na superfície da parede abdominal, observando-se fluxo ascendente (Figura 25.6). A recanalização da veia umbilical gera sopro audível no nível da cicatriz umbilical. De maneira similar, a inversão do fluxo sanguíneo em tributárias da veia porta leva ao aparecimento das varizes de esôfago (Figura 25.7) ou fundo gástrico ou, ainda, retais. O estabelecimento de ascite ocorre quando a redução da pressão coloidosmótica associa-se ao aumento da pressão hidrostática no sistema porta. Isto se deve a hipoalbuminemia resultante de desnutrição, cirrose alcoólica, infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C ou cirrose pós-necrótica, que se estabelece após episódios de hemorragia digestiva alta, decorrente da ruptura de varizes esofágicas ou de fundo gástrico. Cabe assinalar que, diferentemente do que ocorre nas cirroses em geral, não há insuficiência hepática profunda na esquistossomose não complicada ou que não esteja associada a patologias que ocasionem cirrose. A forma hepatoesplênica é definida como descompensada quando há sangramento das varizes de esôfago ou ascite. Hiperesplenismo, verificado pela ocorrência de citopenias sanguíneas, ocorre com frequência acompanhando as formas hepatoesplênicas. Outra manifestação clínica, hoje rara, observada em pacientes hepatoesplênicos é o hipodesenvolvimento pândero-estatural, também conhecido como nanismo esplênico. Trata-se de síndrome clínica caracterizada por ausência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, déficit de crescimento e ocorrência de fácies infantil.



Figura 25.6 Forma hepatoesplênica, com hipertensão portal, descompensada. Note ascite e circulação colateral na parede abdominal. Imagem cedida pelo Professor Mário Shiroma.

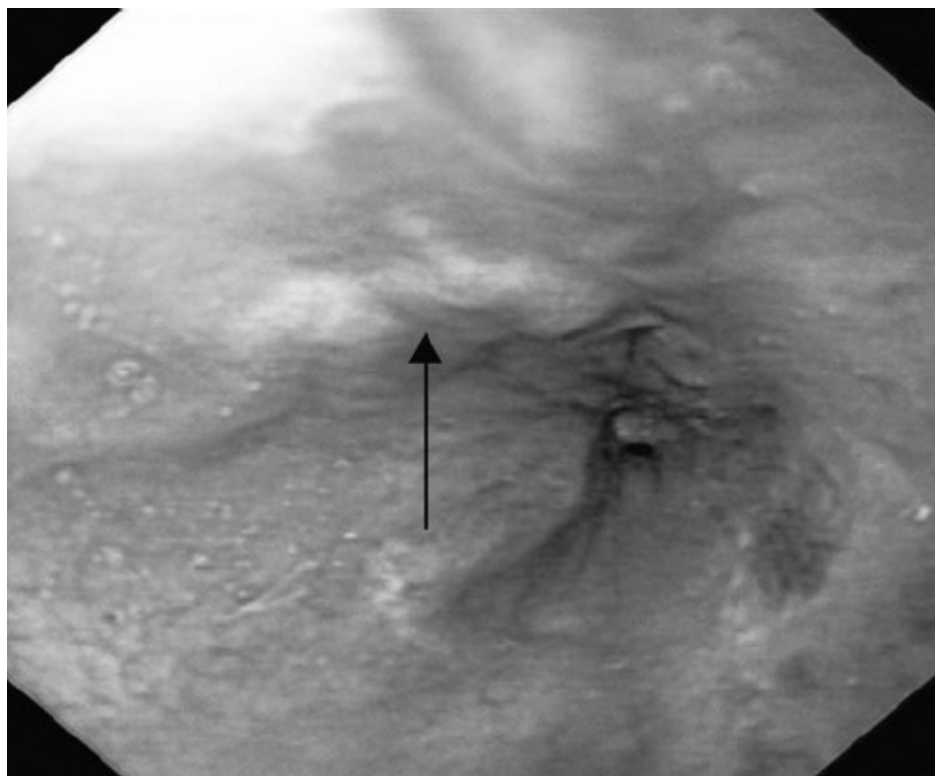


Figura 25.7 Forma hepatoesplênica com hipertensão portal: varizes no terço distal do esôfago. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Pulmonar

O acesso de ovos à artéria pulmonar, mais frequentemente observado quando há circulação colateral, acarreta a formação de granulomas com fibrose e obstrução gradativa do fluxo sanguíneo com o estabelecimento de hipertensão pulmonar e sobrecarga das câmaras cardíacas direitas – *cor pulmonale* esquistosomótico. Em algumas situações, pode-se associar cianose.

Renal

A aposição de imunocomplexos na membrana basal dos glomérulos pode ocasionar o desenvolvimento de glomerulopatias, sendo as mais comuns a glomerulonefrite mesangioproliferativa, membranoproliferativa de tipos I (mais frequente) e III e glomerulosclerose segmentar e focal. A primeira delas é mais frequentemente encontrada em pacientes assintomáticos, ao passo que a segunda é observada com maior frequência nos sintomáticos. Nessas situações, os

antígenos esquistossomóticos podem ser demonstrados nos glomérulos, por meio de técnicas diversas. As manifestações clínicas decorrentes desses eventos podem variar desde proteinúria assintomática até síndrome nefrótica. As glomerulopatias são mais frequentes em pacientes hepatoesplênicos, mas podem também ser observadas nas apresentações mais leves da doença.

Outras formas

A chegada e a impactação de ovos com a formação de granulomas podem ocorrer em qualquer órgão, ocasionando disfunções de graus variados: por exemplo, em ramos venosos do plexo vertebral, pode causar mielite. É relativamente comum encontrar lesão hiperplásica em colo uterino. Formas cerebrais e cerebelares podem ser confundidas com neoplasias do sistema nervoso central. As formas pseudoneoplásicas, nas quais se observa intensa proliferação de tecido conjuntivo, formando massas dirigidas à cavidade peritoneal, hoje são bastante raras.

Associação de esquistossomose com outras doenças

► **Bacteriemia prolongada por enterobactérias.** Trata-se da coexistência de infecção esquistossomótica com infecção por enterobactérias, principalmente do gênero *Salmonella* spp. O verme comporta-se como reservatório para as enterobactérias que se multiplicam sobre sua cutícula ou tubo digestivo. A partir disso, há bacteriemia intermitente e prolongada, com infecção das células do sistema reticuloendotelial. Do ponto de vista clínico, há febre irregular, prolongada, com o desenvolvimento de hepatoesplenomegalia, diarreia e fenômenos hemorrágicos. O diagnóstico dessa condição é feito pela descoberta de ovos de *S. mansoni* nas fezes e o isolamento da enterobactéria em hemoculturas ou mielocultura. O principal diagnóstico diferencial é feito com a leishmaniose visceral.

► **Associação entre esquistossomose hepatoesplênica e hepatites B ou C.** Nessas situações podem ser observados sinais clínicos de insuficiência hepática. No caso da hepatite B, os pacientes esquistossomóticos

hepatoesplênicos têm maior tendência a permanecer com HBsAg positivo, comportando-se como portadores crônicos da infecção viral.

■ Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da esquistossomose mansoni baseia-se no encontro de ovos do parasito pelo exame de fezes ou em cortes de tecidos obtidos por biopsia. As técnicas parasitológicas mais adequadas são as de sedimentação espontânea, como a de Hoffman, Pons & Janer, e a de Kato-Katz. Esta última, semiquantitativa, permite a contagem de ovos de *S.mansoni* nas amostras de fezes e a avaliação estimada da carga parasitária. A realização de pesquisa de ovos nas fezes, em cinco amostras, parece ser superior em termos de eficácia diagnóstica, à biopsia retal, devendo esta última ser reservada para situações especiais. A positividade do exame de fezes se dá a partir de 30 a 35 dias a partir da infecção. Por isso as técnicas parasitológicas não são eficazes para o diagnóstico das formas agudas de esquistossomose, sobretudo nas fases iniciais.

Métodos indiretos de imunodiagnóstico estão disponíveis para o diagnóstico da esquistossomose mansoni, destacando-se as técnicas de imunofluorescência indireta, as de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e a reação periovular, para detecção de anticorpos. Esta última parece ter sua positividade correlacionada com oviposição, indicando, assim, infecção ativa; no entanto, sua aplicação em larga escala é limitada por se tratar de procedimento trabalhoso e demorado. Técnicas para a detecção de antígenos do parasito em soro ou urina, em seus diversos estágios, também podem ser empregadas, apresentando boas sensibilidade e especificidade.

O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular para pesquisa de DNA do trematódeo em fezes, soro, urina e outras amostras de pacientes infectados tem permitido aprimoramento no diagnóstico da esquistossomose, sobretudo em áreas de baixa endemicidade onde a sensibilidade das técnicas parasitológicas clássicas não é elevada.

As formas crônicas da doença têm pouca repercussão nos exames laboratoriais inespecíficos, constituindo-se uma exceção às formas

hepatoesplênicas com hiperesplenismo, quando poderá ser observado, no exame hematológico, comprometimento de uma ou mais séries. As enzimas hepáticas (transaminases, gamaglutamil-transferase e fosfatase alcalina), não apresentam, de modo geral, alterações significativas, exceto quando houver dano hepático por outras infecções associadas ou após sangramentos volumosos, decorrentes da ruptura de varizes esofágicas. Proteinúria de intensidade variável pode ser identificada em casos com glomerulopatia.

A ultrassonografia com a utilização de Doppler e a endoscopia digestiva alta são procedimentos essenciais na avaliação da hipertensão portal e estadiamento da hipertensão portal. Nas formas pulmonares, com hipertensão pulmonar, os exames radiológicos básicos, como a radiografia de tórax, podem indicar o diagnóstico pela observação de retificação ou abaulamento do arco médio; do mesmo modo, os exames ecocardiográfico e eletrocardiográfico podem revelar, respectivamente, hipertrofia das câmaras cardíacas direitas e do tronco da artéria pulmonar e sobrecarga de câmaras direitas.

Procedimentos de maior complexidade, como esplenoportografia e arteriografias, são reservados a avaliações pré-operatórias para planejamento de derivações da circulação portal.

O diagnóstico diferencial da esquistossomose aguda se dá com doenças que evoluam com hepatoesplenomegalia febril, dentre as quais febre tifoide, brucelose, tuberculose miliar, formas anictéricas de leptospirose, forma aguda da doença de Chagas e infecções mononucleose-símiles. A intensa eosinofilia verificada no leucograma sugere fortemente o diagnóstico de esquistossomose aguda.

A forma hepatointestinal pode ter sinais e sintomas que provoquem confusão com outras enteroparasitoses; as formas hepatoesplênicas merecem diagnóstico diferencial com as cirroses hepáticas em geral, bem como da síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia supra-hepática). Pelo fato de haver superposição de áreas endêmicas, deve-se atentar à possibilidade de associação de esquistossomose crônica com a leishmaniose visceral. Hepatomegalia com predomínio do lobo esquerdo em paciente com leishmaniose visceral pode

indicar a coexistência de ambas as doenças.

■ Tratamento e profilaxia

O tratamento da esquistossomose se baseia na quimioterapia, que tem por objetivo a erradicação dos vermes adultos. Está indicada em todos os casos parasitologicamente ativos, inclusive nas formas mais graves da doença, visto que pode haver involução, ainda que parcial, das alterações fibróticas no fígado e, conseqüentemente, da hipertensão portal.

A única substância disponível para a quimioterapia da esquistossomose é o praziquantel, que deve ser administrado por via oral em dose única, de 50 a 60 mg/kg de peso. Os efeitos adversos não costumam ser importantes e, em geral resumem-se a intolerância gastrintestinal.

O controle de cura deve ser realizado pela realização de seis exames de fezes, em intervalos mensais, sendo o primeiro deles feito de 45 a 60 dias após o tratamento.

Procedimentos cirúrgicos mais conservadores têm sido adotados em casos selecionados, tais como a esplenectomia com desconexão ázigo-portal. Os procedimentos terapêuticos pela endoscopia digestiva alta, como escleroterapia ou ligadura elástica endoscópica das varizes esofágicas, são métodos bem menos invasivos e menos complexos, embora com efeitos benéficos apenas temporários; ainda assim, tais procedimentos podem ser repetidos tantas vezes quanto necessário para obter controle das varizes esofágicas.

A implantação da rede de saneamento básico, constituída por sistemas de tratamento e fornecimento domiciliar de água e recolhimento e tratamento de dejetos domiciliares, tem papel indiscutível no controle da esquistossomose. Ações específicas para o controle da esquistossomose são voltadas principalmente para o combate aos planorbídeos hospedeiros intermediários e à redução ou interrupção da eliminação de ovos no meio ambiente por indivíduos infectados.

O combate aos planorbídeos pode ser realizado com a aplicação de substâncias moluscidas em seus criadouros ou por meio da introdução, nesses

ambientes, de espécies animais que apresentem comportamento competitivo ou que sejam predadores de planorbídeos. Essas ações, porém, somente resultam em resultados positivos quando aplicadas a ecossistemas restritos. A utilização de moluscicidas, tais como a niclosamida e a N-tritilmorfolina, tem sido rejeitada por ambientalistas por produzir alterações importantes nos ecossistemas em que são aplicados.

A disponibilização de fármacos relativamente seguros e eficazes, como a oxamniquina e o praziquantel, tornou viável a adoção do tratamento em massa da parasitose em áreas de elevada endemicidade. Avaliações sobre a prevalência e a transmissão da esquistossomose e, sobretudo, sobre a prevalência de formas graves têm demonstrado efeito positivo do tratamento em massa, independentemente da implementação de medidas sanitárias adequadas.

■ Bibliografia

- Andrade Z. Evolution and involution of hepatosplenic schistosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1989; 84(suppl 1):58-75.
- Andrade Z, Andrade SG. Patologia da esquistossomose hepatoesplênica. In: CEDRE – Aspectos peculiares da infecção por *Schistosoma mansoni*. CED da UFBA, 1984.
- Brito T de, Nussenzeig I, Carneiro CRW, Silva AMG. *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1999; 41:269-72.
- Colley DG; Bustinduy AL; Secor WE; King CH. Human schistosomiasis. Lancet. 2014;383: 2253-64.
- Cunha AS. Esquistossomose mansoni. Sarvier-EDUSP, 1970; p. 435.
- El-Garem AA. Schistosomiasis. Digestion. 1998; 59:589-605.
- Hamilton JV, Klinkert M, Doenhoff MJ. Diagnosis of schistosomiasis: antibody detection, with notes on parasitological and antigen detection methods. Parasitology. 1998; 117:S41-57.
- Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47:130-6.
- Lambertucci JR, Rayes AAM, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Brasileiro Filho G,

- Teixeira R *et al.* Schistosomiasis and associated infections. M Inst Oswaldo Cruz. 1998; 93(suppl 1):135-9.
- Lyra LGC. Esquistossomose e vírus B da hepatite. In: CEDRE – Aspectos peculiares da infecção por *Schistosoma mansoni*. CED da UFBA, 1984.
- Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. Nat Rev Immunol. 2002; 2:499-511.
- Pedroso ERP. Alterações pulmonares associadas à esquistossomose mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1989; 84(suppl 1):46-72.
- Rabello A, Pontes LA, Dias-Neto E. Recent advances in the diagnosis of *Schistosoma* infection: the detection of parasite DNA. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97(Suppl I): 171-2.
- Rey L. Non-human vertebrate hosts of *Schistosoma mansoni* and schistosomiasis transmission in Brazil. Res Rev Parasitol. 1993; 52:523-30.
- Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, Ramalingam TR, Thompson R, Winn TA. Immunopathology of Schistosomiasis. Immunol Cell Biol. 2007; 85: 148-54.
- Zhang Y, Koukounari A, Kabatereine N, Fleming F, Kazibwe F, Tukahebwa E *et al.* Parasitological impact of 2-year preventive chemotherapy on schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Uganda. BMC Med. 2007; 5:27.

26

Hidatidose Unilocular e Policística

Marcelo Simão Ferreira

■ Introdução

A hidatidose, também conhecida como equinococose, é uma zoonose parasitária do ser humano e de vários mamíferos causada pelo estágio larvário de cestódios ciclofilídeos pertencentes ao gênero *Echinococcus*. Os parasitos adultos são encontrados no interior dos intestinos de vários carnívoros domésticos e silvestres, que constituem os hospedeiros definitivos deste helminto. Sua distribuição geográfica, como veremos, é extensa, e áreas endêmicas desta parasitose são encontradas em todos os continentes.

■ Etiologia

Até o momento, quatro espécies de *Echinococcus* são reconhecidas, cujas larvas podem infectar o ser humano e vários animais: *E. granulosus* (Eg), a espécie mais importante, que causa a hidatidose unilocular e distribui-se amplamente em todo o mundo; *E. multilocularis* (Em), causadora da hidatidose alveolar, encontrada nas regiões árticas e em algumas áreas da Europa – tem pouca importância para nós, no Brasil, e não será abordado neste capítulo; *E. vogeli* (Ev), espécie recentemente descrita nas Américas Central e do Sul, causadora da hidatidose policística; *E. oligarthrus* (Eo), que produz uma forma unicística de doença, mas que só excepcionalmente tem sido descrita no ser humano.

Morfologicamente, o gênero *Echinococcus* apresenta três estágios de

desenvolvimento: os ovos, que medem cerca de 30 a 36 μ , que contêm a verdadeira larva ou oncosfera e são produzidos a partir da proglote grávida do parasito adulto; o estágio larvário, o cisto hidático, único ou múltiplo, que se desenvolve nos tecidos de vários mamíferos, incluindo o ser humano; o parasito adulto, encontrado no intestino de canídeos e felídeos domésticos e selvagens.

Abordaremos cada espécie separadamente, iniciando, por ordem de importância, pelo *Echinococcus granulosus*.

■ Hidatidose pelo *Echinococcus granulosus*

Ciclo evolutivo

O *E. granulosus* adulto é um helminto pequeno que mede 3 a 6 mm de comprimento e que, como todo tenídeo, apresenta o corpo dividido em três partes: escólece, de forma piriforme, provido de quatro ventosas e um rostro que contém 28 a 50 ganchos; colo curto; estróbilo ou corpo constituído por apenas três proglotes: uma imatura, uma madura e uma grávida, que é maior e mais larga porque contém o útero carregado de ovos.

Estes parasitos adultos vivem no intestino delgado de cães, onde podem permanecer por tempo prolongado; em alguns casos, as infecções são intensas, e os intestinos, nestas situações, podem estar densamente parasitados. Outros canídeos (cerca de 12 espécies diferentes) podem albergar o *E. granulosus* adulto, incluindo lobos, raposas, coiotes e chacais.

Os ovos são indistinguíveis dos de *Taenia* sp., são eliminados nas fezes do cão e, quando ingeridos por um hospedeiro intermediário adequado, tal como bovinos, ovinos ou o próprio ser humano, eclodem no duodeno, liberando as oncosferas, que migram através da mucosa do intestino, entram nos vasos mesentéricos e são levadas ao fígado, aos pulmões e, mais raramente, a outros órgãos. As larvas crescem em ritmo muito lento e, após cerca de 5 a 6 meses de desenvolvimento, a hidátide alcança 1 cm e as camadas laminada (externa) e germinativa (interna), produzidas pelo parasito já podem ser perfeitamente diferenciadas. Desta última, originam-se, por gemulação, no interior da cavidade cística, cápsulas prolíferas pedunculadas, em cujas paredes internas surgem os

protoescóleces, que se invaginam à medida que alcançam seu completo desenvolvimento. Cápsulas prolíferas podem também encontrar-se livres no líquido existente no interior do cisto, o líquido hidático. Os cistos uniloculares, característicos desta espécie, em geral apresentam diâmetros não maiores que 5 cm, podendo chegar raramente a 20 cm ou mais de diâmetro. Nas hidátides que evoluem por longos períodos, em geral surgem cistos filhos, no interior da cavidade. Muitas delas, entretanto, são estéreis e não produzem sequer cápsulas prolíferas ou, muitas vezes, são produzidas, contudo, sem protoescóleces.

Os hospedeiros definitivos, canídeos selvagens e domésticos, adquirem a equinococose intestinal, por meio da ingestão de vísceras de animais contendo hidátides férteis, sendo os protoescóleces liberados no lúmen do intestino delgado, onde, estimulados pela bile e outros fatores, desenvolvem e se fixam entre as vilosidades intestinais. Cerca de 20 a 80 dias depois, os helmintos adultos, já sexualmente maduros, iniciam a eliminação das proglotes grávidas e de ovos nas fezes.

Epidemiologia

A hidatidose unilocular ocorre praticamente em todos os continentes, mas é mais prevalente onde cães são utilizados para guardar rebanhos de animais domésticos, principalmente ovinos e caprinos. Nas Américas, a infecção ocorre em sul do Brasil, Argentina, Uruguai, Chile e Peru. Na Europa e na Ásia, a doença é mais comum nos países onde a criação de ovinos é extensiva, tais como Espanha, Inglaterra, Itália, Bulgária, Sérvia, Croácia, Chipre, Sardenha, Grécia, Turquia, Líbano, Rússia, Mongólia, Tibete, Índia e China. Na África, ocorre em todo o norte do continente (Líbia, Tunísia, Argélia), Quênia (região de Turkana), Sudão e Etiópia. Na Oceania, a hidatidose ocorre principalmente no sul do continente, na região da Tasmânia. Na Nova Zelândia houve redução drástica da doença nos últimos anos, e casos desta enfermidade tornaram-se, agora, raros naquele país.

No Brasil, a parasitose ocorre apenas no estado do Rio Grande do Sul. De acordo com um estudo sorológico (técnica ELISA) realizado no ano de 1999 em

mais de 7.000 pessoas, habitantes da zona rural de 18 municípios do sul do estado do Rio Grande do Sul, revelou-se uma prevalência da infecção variável de 8,82 a 89,44 por 100.000 habitantes e nesta região cerca de 14 a 50% dos cães encontrados em fazendas da região albergavam o parasito adulto em seu tubo digestivo. A prevalência nesta região, calculada sobre os dados disponíveis nos serviços de radiologia e ultrassonografia, mostrou índices de 0,8 caso por 1.000 exames para a hidatidose pulmonar e 5,5 casos por 1.000 para os cistos intra-abdominais; o estudo conclui, em comparação a dados anteriores, que esta doença parece estar em declínio no Rio Grande do Sul.

Nos países do Cone Sul, os índices de incidência hospitalar da hidatidose são bastante elevados, podendo-se citar as taxas de 143 por 100.000 habitantes na Argentina, de 18,2 a 23,5 por 100.000 para o Uruguai e de 47 por 100.000 para o Chile. Nesses países, a taxa de infecção do gado ovino e bovino e a prevalência da equinocose em cães continuam bastante elevadas. Os cães domésticos podem consumir vísceras infectadas com cistos de muitos destes animais, e passam a portar os helmintos adultos no intestino, tornando-se, portanto, potenciais fontes de infecção para o ser humano.

É possível que um grande número de cistos hidáticos humanos seja adquirido na infância, ocasião em que, sem dúvida, ocorre um contato mais íntimo das crianças com cães domésticos infectados; como a hidátide cresce muito lentamente no decorrer dos anos, é provável que a maioria dos cistos adquiridos precocemente só seja diagnosticada 10 a 20 anos depois, quando, devido ao tamanho, passam a produzir sintomas. Fundamental também é ressaltar que a hidatidose é bastante comum em membros da mesma família, fato que reflete a aquisição da parasitose a partir de uma fonte de infecção domiciliar comum.

Nos últimos anos, vários estudos taxonômicos têm demonstrado diferenças morfológicas, bioquímicas e fisiológicas entre cepas de *Echinococcus granulosus* coletados em diferentes regiões geográficas. Um fragmento específico do DNA deste helminto, clonado em plasmídeos, tem sido usado como sondas de DNA para avaliar a variabilidade genética deste cestódio e identificar cepas distintas em áreas endêmicas. Essas variantes subespecíficas

hoje estão classificadas em 10 genótipos distintos do parasito (G1 a G10), estão associados a diferentes animais, como ovelhas, porcos, cavalos, camelos, bovinos, cabras etc. Atualmente utiliza-se a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para distinguir os genótipos desse parasito de forma adequada. Algumas espécies distintas têm sido identificadas (*E. equinus*; *E. orthepi* etc.) e a maioria dos isolados humanos de *E. granulosus* pertencem ao genótipo 1 (G1).

Anatomia patológica

Quando o ovo de *E. granulosus* é deglutido pelo hospedeiro intermediário, o embrióforo sofre digestão pelo suco gástrico e o embrião hexacanto (oncosfera) é liberado, perfurando a mucosa intestinal no nível do jejuno ou íleo. Penetra, então, em ramo terminal da veia mesentérica superior, chegando à veia porta e, daí, ao fígado e outros órgãos, nos quais pode formar o cisto hidático. No fígado, o acometimento é mais comum no lobo direito desse órgão.

Morfologia macroscópica

Em geral, o cisto hidático por *E. granulosus* é único, unilocular, brancacento, esferoidal e contém líquido límpido e incolor. Em meio ao líquido, flutuam cistos derivados da sua parede interna (vesículas filhas).

O tamanho do cisto varia com sua sede e idade, aumentando no ritmo de 1 cm/ano. No fígado, pode chegar a 30 cm de diâmetro; no pulmão, 20 cm; no encéfalo, 6 cm ou mais. Os cistos renais chegam a ocupar um polo ou até o órgão inteiro. Os cistos intraósseos, contrariamente aos de outras sedes, são múltiplos e pequenos, têm parede fina e crescem exofiticamente, podendo propagar-se a uma articulação ou a outro osso.

Morfologia microscópica

No cisto hidático totalmente desenvolvido distinguem-se, de fora para dentro:

- Camada (ou membrana) laminada (também dita quitinosa): tem até 5 mm de espessura e é hialina, avascular e acelular. Cora-se intensamente pelo

PAS, pela prata-metenamina e pelo carmim de Best. É revestida internamente pela camada germinativa

- Camada germinativa: tem 10 a 25 μ de espessura e é representada por uma camada única de epitélio. Origina as cápsulas prolíferas
- Cápsulas prolíferas: trata-se de acúmulos ou brotos celulares ligados à camada germinativa por curto pedículo. Projetam-se no lúmen do cisto hidático. Quando se desgarram da camada germinativa são chamadas vesículas filhas ou cistos secundários. Se uma parte da parede do cisto hidático sofre solução de continuidade, vesículas filhas podem formar-se nos tecidos adjacentes ao cisto – são as vesículas filhas exógenas.
- Escóleces (ou protoescóleces): desenvolvem-se no interior das cápsulas prolíferas. São ovoides e medem cerca de 100 μ de diâmetro transversal. Cada um contém quatro ventosas e uma dupla coroa de acúleos que medem entre 22 e 40 μ de comprimento. Cápsulas prolíferas com escóleces têm até 500 μ de diâmetro. Escóleces livres constituem a “areia hidática”. A ausência de cápsulas prolíferas e escóleces no cisto o identifica como estéril; assim são, em geral, os cistos hidáticos ósseos.

Quadro clínico

A maioria dos cistos hidáticos humanos é assintomática, e as manifestações clínicas ocorrem na dependência do tamanho do cisto, de sua localização no organismo e do número de hidátides existentes em um ou mais órgãos. Muitos cistos são descobertos acidentalmente durante exames sonográficos ou tomográficos ou, então, durante necropsia. Como referido anteriormente, a maioria dos casos de hidatidose ocorre muitos anos depois da infecção, em geral em pacientes entre 10 e 50 anos de idade, e pessoas de ambos os sexos parecem ser igualmente suscetíveis.

Aproximadamente 80% dos indivíduos portadores de hidatidose apresentam um único cisto, com a seguinte frequência de acometimento nos diversos órgãos: 50 a 70% no fígado; 20 a 30% no pulmão; 5% nos músculos; 3% nos ossos; 2% nos rins; 1 a 2% no cérebro; 1% no baço; 1% em outros órgãos. Os sinais e

sintomas, na maioria das vezes, resultam da pressão exercida pelo crescimento progressivo do cisto dentro do órgão, simulando um tumor de lenta evolução. Os cistos localizados no sistema nervoso central (encéfalo e medula espinal) e no globo ocular tendem a produzir sintomas mais precocemente.

A doença hidática do fígado leva à hepatomegalia e, ocasionalmente, podem surgir sinais de icterícia obstrutiva; pode ocorrer ruptura espontânea do cisto nas vias biliares e, nesta condição, surgem sinais e sintomas, tais como dor na parte superior do abdome, icterícia, náuseas, vômitos e febre acompanhada de calafrios; o quadro é de uma verdadeira colangite aguda pós-obstrutiva, às vezes acompanhada de pancreatite. Achados laboratoriais incluem leucocitose com desvio à esquerda, hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração conjugada, aumento das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase) e hiperamilasemia. Os achados ultrassonográficos e da tomografia computadorizada (TC) serão discutidos posteriormente. Infecção bacteriana secundária dos cistos hepáticos transformam estas estruturas em verdadeiros abscessos; essa eventualidade pode ocorrer em cerca de 9% dos casos. Como o fígado é um órgão de grande proporção, os cistos hidáticos desta localização podem alcançar grande tamanho e ocasionalmente se tornam até palpáveis na superfície do abdome; excepcionalmente, pode haver evolução para a cirrose biliar secundária. Vinte e cinco por cento dos portadores de hidatidose hepática também apresentam cistos pulmonares.

A localização pulmonar da hidatidose pode não causar sintomas, e a doença neste órgão pode ser descoberta acidentalmente no exame radiológico do tórax realizado rotineiramente. A ruptura do cisto no pulmão pode causar tosse intensa, dispneia, hemoptise, febre e, mais raramente, abscesso pulmonar, pneumotórax e empiema. Cerca de 40% dos casos de hidatidose pulmonar apresentam envolvimento hepático concomitante.

No sistema nervoso central, o comportamento da hidatidose é similar ao de um tumor cerebral de crescimento lento e progressivo; aumento da pressão intracraniana, epilepsia, sinais neurológicos focais e amaurose são algumas das manifestações desta parasitose nesta localização. Cistos vertebrais podem levar à

compressão medular, com conseqüente paraplegia. Doença hidática deve ser considerada como causa de acidente vascular cerebral em pessoas jovens.

Cistos renais podem levar a dor lombar, hematúria e proteinúria, e aqueles localizados nos ossos resultam, em geral, em fraturas patológicas espontâneas.

Algumas vezes, de maneira abrupta ou intermitente, pacientes com hidatidose apresentam manifestações alérgicas, tais como urticária, prurido, edema angioneurótico, crises asmáticas com dispneia, choque anafilático e morte; tais sinais e sintomas estão associados com a ruptura espontânea ou traumática das hidátides. A ruptura dos cistos na cavidade abdominal pode levar à implantação secundária da parasitose no peritônio.

O prognóstico desta doença não tem sido estudado de modo controlado. Em um estudo chinês, compreendendo 27 pacientes com hidatidose pulmonar que não realizaram cirurgia, seis (22%) morreram devido à doença durante um período médio de três anos, nove (33%) curaram espontaneamente, sem evidências de recorrência após quatro anos de acompanhamento, cinco (19%) retornaram para tratamento cirúrgico e os sete (26%) restantes permaneceram, sem complicações, com a doença durante um período de oito anos de *follow-up*. Autores iranianos relataram mortalidade de 60% em 15 pacientes sintomáticos que não realizaram tratamento cirúrgico.

Diagnóstico

Vários métodos têm sido utilizados no diagnóstico do cisto hidático. Os radiológicos são os mais empregados, permitindo identificar lesões do tipo massa em diferentes órgãos. Discutiremos suas utilidades separadamente.

Diagnóstico radiológico

Hidatidose hepática

O fígado constitui o órgão mais frequentemente acometido em hidatidose, e o reconhecimento de lesão hepática se tornou muito mais acessível após o advento da ultrassonografia, da TC e da ressonância magnética (RM). Vale lembrar que muitos cistos hidáticos são assintomáticos e diagnosticados acidentalmente

durante um exame radiológico ou ecográfico.

Quando submetidos a exames radiográficos convencionais, ou seja, radiografias panorâmicas do abdome, pacientes com cistos hidáticos no fígado apresentam evidências de hepatomegalia difusa e, por vezes, elevação da hemicúpula diafragmática direita com eventual reação pleural. Cistos antigos podem se calcificar no interior do fígado, e exames radiográficos do abdome demonstram esta calcificação, estando presente em cerca de 20% dos pacientes com acometimento hepático. Entretanto, é útil lembrar que a existência desta calcificação não indica necessariamente morte do parasito.

A cintigrafia utilizando a curva da radiação gama de um isótopo fixado no parênquima hepático, em especial o tecnécio, demonstra indiretamente a imagem do cisto hidático, caracterizado por lacunas ou áreas hiporradioativas, possibilitando o acerto diagnóstico em 80% dos casos de hidatidose hepática. Entretanto, o emprego rotineiro da ultrassonografia abdominal, método inócua, econômico e de fácil realização, além de detectar a existência da lesão, também tem permitido determinar sua natureza. A exemplo de outras lesões de conteúdo líquido, o cisto hidático apresenta-se como imagem anecoica ou translúcida, podendo ser múltipla em cerca de 60% dos casos, uni ou multiloculada, com paredes finas ou ligeiramente espessadas. Vesículas ou cistos filhos podem ser identificados no interior do cisto maior, resultando em aspecto ecográfico bastante característico desta entidade. A ocorrência de vários cistos comprometendo todo o fígado simula doença policística hepática, dificultando a diferenciação etiológica entre estas duas entidades. Um grupo de estudos da hidatidose da Organização Mundial da Saúde desenvolveu uma classificação ultrassonográfica hoje utilizada largamente nessa parasitose. Cistos são classificados em seis estágios em três grupos clínicos. Unilocular (CE1) ou multivesicular com cistos filhos (CE2) são classificados como ativos e, em geral, são variáveis. Classe CE3 contém estruturas que estão em degeneração (grupo de transição). Classes CE4 e CE5 são consideradas inativas; pela ultrassonografia eles são pseudossólidos (ecogênicos) com graus crescentes de calcificação e são quase sempre inviáveis.

Com sensibilidade similar à ecografia, a TC e a RM também detectam com precisão a existência de cistos hidáticos no fígado. A exemplo da ecografia, este método permite identificar septações internas, vesículas filhas e calcificação da parede do cisto, que pode não ser vista em radiografias do abdome. Após a introdução de contraste intravenoso, estes métodos podem identificar discreto realce da parede do cisto. Níveis líquidos de densidades diferentes são reconhecidos, com frequência, em cistos hidáticos intactos, e a ruptura da membrana do pericisto produz separações na parede ou fragmentos flutuantes no interior do cisto, de aspecto peculiar nesta enfermidade.

Eventualmente, cistos hidáticos no fígado podem comprimir as vias biliares, produzindo dilatação dos ductos biliares, identificado tanto pela ecografia quanto pela TC ou a RM, e a este fato soma-se que estes métodos também são de grande importância no acompanhamento evolutivo das lesões hepáticas submetidas a drenagens cirúrgicas.

Hidatidose pulmonar

O pulmão constitui o segundo sítio mais frequente de hidatidose no adulto, sendo o local mais comum em crianças. Muitos cistos intactos são assintomáticos e encontrados casualmente em radiografias do tórax, e, quando chegam a grandes dimensões, causam sintomas devido à compressão de estruturas adjacentes.

Cistos hidáticos pulmonares são múltiplos em 30% dos pacientes acometidos, bilaterais em 20%, e comprometem os lobos inferiores em 60% dos casos. Existe predileção pelo pulmão direito e por segmentos posteriores, podendo alcançar grandes dimensões e, com isso, deslocar mediastino e diafragma. Cistos intactos são repletos de líquido e apresentam imagem de massa homogênea arredondada ou ovoide, de contornos nítidos e regulares. Quando localizados em fissuras interlobares simulam derrame pleural encistado. Ao alcançar grandes dimensões, um cisto hidático poderá produzir reação pleural e/ou atelectasia pulmonar, resultando em perda de definição de seus contornos. Calcificação em cisto hidático pulmonar é extremamente rara.

A ruptura do cisto e sua comunicação com brônquios ou bronquíolos produz

diferentes padrões radiográficos. A penetração de ar entre a adventícia e a membrana quitinosa mostra a separação destas lâminas na parte superior do cisto, caracterizando o sinal do menisco ou do crescente. Maior quantidade de ar progressivamente dissecando estas camadas produz separação completa das membranas. Outra via de obtenção deste afastamento resulta da ruptura do endocisto pelo próprio parasito, e a membrana vesicular rota poderá flutuar livremente na base da cavidade do pericisto, resultando em uma falha de enchimento móvel, reconhecida classicamente como sinal do *iceberg* ou sinal do camalote.¹ Eventualmente, há vesículas filhas que formam várias falhas de enchimento arredondadas e depositadas na parte inferior da cavidade cística.

Ocorrendo expulsão completa do material contido em uma cavidade, a imagem radiográfica resultante será de um cisto translúcido, de paredes finas, semelhante a uma bolha, e em criança este cisto simulará uma pneumatocele estafilocócica. Um cisto de paredes finas pode espontaneamente desaparecer ou persistir por vários anos devido ao mecanismo de tensão valvular no seu ponto de contato com um bronquíolo. Raramente um cisto hidático pulmonar rompe para o espaço pleural, causando hidropneumotórax e, por consequência, hidatidose pleural. A cavidade do pericisto após seu esvaziamento poderá ser infectada secundariamente por bactérias, e o aspecto radiográfico resultante será de um abscesso pulmonar envolto por processo pneumônico ao seu redor.

Hidatidose óssea

Hidatidose óssea ocorre preferencialmente em áreas mais vascularizadas, destacando-se, em ordem decrescente de frequência: comprometimento da coluna vertebral, das epífises dos ossos longos (com destaque para o fêmur), ossos da bacia, crânio e costelas. A primeira manifestação pode ser secundária a uma fratura patológica ou devida à compressão medular nos casos de envolvimento da coluna vertebral, com lesões de corpo vertebral, estendendo-se para pedículos, lâminas e tecidos paravertebrais. Na coluna vertebral, a ressonância magnética e a TC têm sido amplamente utilizadas, pois permitem demonstrar as lesões ósseas existentes, o preenchimento do canal medular e o envolvimento das regiões paraespinais pela hidatidose vertebral. As lesões

ósseas em geral são líticas, multiloculadas, bem-definidas, com expansão óssea, afilamento e ruptura da cortical, e frequente extensão para tecidos moles adjacentes.

Hidatidose cerebral

Cisto hidático pode ocorrer em qualquer região do cérebro, predominando no compartimento supratentorial, com destaque para o território irrigado pela artéria cerebral média, especialmente o lobo parietal. Há calcificações em menos de 1% destes cistos que podem ser demonstradas com TC e em radiografias simples do crânio.

Tanto a ressonância magnética quanto a TC mostram lesão cística redonda ou ovalada, de contornos regulares e bem-definidos, com densidade semelhante ao liquor, dificultando sua diferenciação com cistos intracranianos de outras etiologias. Septações e vesículas filhas são infrequentes nesta localidade. Não há evidências de edema ao seu redor, fato comum em tumores císticos e em abscessos cerebrais, mas as dimensões de um cisto hidático intracraniano, quando muito exacerbadas, resultam em compressão e dilatação do sistema ventricular, com conseqüente hidrocefalia. A ressonância magnética tem como característica o reconhecimento de baixa intensidade de sinal da parede do cisto hidático em imagens ponderadas em T2 e o especial destaque de demonstrar, além do plano axial, a lesão em planos coronal e sagital.

Diagnóstico imunológico

Os testes sorológicos podem ser úteis no diagnóstico da hidatidose, embora anticorpos específicos não estejam presentes em todos os pacientes. Várias técnicas laboratoriais têm sido empregadas, destacando-se a hemaglutinação indireta e a aglutinação com partículas de látex, que são procedimentos relativamente simples, com boa sensibilidade, mas com baixa especificidade. Outras técnicas, como dupla difusão em gel de ágar, imunoelektroforese e contraimelektroforese, têm sido utilizadas para detectar anticorpos contra o “arco 5” – um antígeno específico extraído do líquido hidático, conferindo maior

acuracidade ao diagnóstico da parasitose; reações falso-positivas têm sido demonstradas em pacientes com neurocisticercose, que podem também demonstrar anticorpos contra o “arco 5”. Mais recentemente, reações imunoenzimáticas (ELISA, DIG-ELISA, ABC-ELISA, DOT-ELISA) estão sendo empregadas, demonstrando serem altamente sensíveis e específicas em detectar anticorpos no soro de pacientes com hidatidose; quando se utiliza antígeno do fluido hidático nessas reações, a sensibilidade em diagnosticar os casos de envolvimento hepático é alta (85 a 98%); para os cistos pulmonares, entretanto, a sensibilidade é menor (50 a 60%) e para as localizações em múltiplos órgãos, volta a ser bastante elevada (90 a 100%). Em geral, esses testes são utilizados para uma avaliação sorológica inicial, embora recomende-se, dada a dificuldade diagnóstica, uma combinação de duas ou três reações sorológicas para diagnosticar esta condição, uma vez que um único teste pode não detectar todos os casos. Nos últimos anos, alguns autores têm incorporado ao arsenal diagnóstico a detecção sérica de complexos imunes e antígenos circulantes [antígeno 5 (Ag5) e antígeno B (AgB)]; estes últimos têm sido detectados por meio de técnicas imunoenzimáticas (ELISA) e outros ensaios, e os imunocomplexos por *Western-blot*. A detecção de antígenos circulantes tem sido proposta como ideal para detectar precocemente a infecção hidática, sendo também útil como método de seguimento pós-cirúrgico dos pacientes e para monitorar a dinâmica de crescimento e/ou a atividade dos cistos. Novos métodos diagnósticos nesta parasitose incluem sondas de DNA para testes de hibridização e reações em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação de fragmentos de DNA específicos do *Echinococcus granulosus*. Estes novos testes apresentam altos índices de especificidade e sensibilidade, e poderão solucionar dúvidas diagnósticas frequentes nesta doença, em particular na diferenciação de nódulos pulmonares ou hepáticos vistos por métodos de imagem, de neoplasias primárias ou metastáticas destes órgãos; além disso, técnicas moleculares têm sido muito utilizadas para identificar antígenos parasitários em espécimes biológicos biopsados de pacientes.

Tratamento

A ressecção cirúrgica permanece como tratamento de escolha para os pacientes com um único cisto hepático ou pulmonar, sendo possível sua extirpação completa em 50 a 85% dos casos. A técnica ideal é a enucleação de todo o cisto, tomando-se excessivo cuidado para que não haja ruptura e liberação do líquido hidático, o que poderia causar anafilaxia e disseminação dos protoescoléces para os tecidos vizinhos. O conteúdo do cisto deve ser sempre aspirado, e a cavidade cística será, então, preenchida com um escolecida antes que se processe a sua ressecção; o escolecida aqui utilizado poderá ser salina hipertônica ou nitrato de prata a 0,5%. Formalina não deve ser utilizada como escolecida porque pode causar choque e fixação dos tecidos do hospedeiro em torno do cisto. O uso de cetrimida a 0,1% para lavar a cavidade pleural ou peritoneal após a cirurgia tem sido muito efetivo em evitar recidivas, mas a substância pode ocasionalmente provocar a formação de aderências no peritônio e meta-hemoglobinemia. Outros escolecidas, tais como clorexidina, H₂O₂ e álcool a 80% também podem ser utilizados para esterilizar os cistos.

Nos cistos hidáticos hepáticos, a técnica utilizada é a cistectomia ou a hepatectomia parcial com omentoplastia (preenchimento da cavidade com um pedículo de omento); nos casos com supuração, a inserção de um tubo de drenagem ou marsupialização são preferíveis às técnicas anteriormente citadas. Desde os anos 1980, um tratamento denominado PAIR (punção-aspiração – injeção-reaspiração) tem sido utilizado como alternativa à cirurgia no manuseio da hidatidose. Após a punção percutânea do cisto guiada pela ultrassonografia, a aspiração do conteúdo é realizada; a cavidade residual é então preenchida com um agente escolecida, em geral, o etanol, o qual é reaspirado 10 minutos após. Uma metanálise recente confirmou a eficácia, a segurança e a utilidade desta técnica no tratamento dos cistos hepáticos. A recorrência na maioria dos trabalhos publicados é pequena e só há contraindicação ao uso dessa modalidade terapêutica quando existe comunicação do cisto com a árvore biliar. Na hidatidose pulmonar, em geral, processa-se a ressecção simples do cisto, com fechamento da cavidade por sutura. Recentemente a pericistectomia

laparoscópica tem sido demonstrada ser tão segura e efetiva quando a laparotomia em casos selecionados de envolvimento hepático e esplênico. A cirurgia tem sido também a terapia de escolha para cistos pulmonares, renais e cerebrais.

Em muitos casos, entretanto, devido ao estado geral às vezes precário do paciente e à existência de múltiplos cistos, em várias localizações, o tratamento cirúrgico é impossível de ser realizado e o tratamento quimioterápico está indicado. O mebendazol foi introduzido na terapia da hidatidose em 1977, com bons resultados e aparentemente sem efeitos colaterais. Entretanto, estudos posteriores mostraram resultados conflitantes. O tratamento de vários pacientes com hidatidose com mebendazol ou flubendazol (seu derivado fluorado) demonstrou melhora em grande número de casos, embora em um quarto deles a doença tenha mostrado progressão ou melhora inicial com recidiva posterior; poucos pacientes alcançam a cura completa. É pouco utilizado hoje no tratamento dessa parasitose. Nos últimos anos, o albendazol passou a ser empregado no tratamento da doença hidática, na dose de 10 a 15 mg/kg/dia durante três meses consecutivos, sem intervalos. Durante o tratamento, todos os pacientes devem ser submetidos a cuidadosos controles bioquímicos, em particular da função hepática, para a detecção precoce de toxicidade. Um estudo recente avaliou a ação desta substância em 105 cistos hidáticos diagnosticados em 50 pacientes em diferentes localizações. Os efeitos colaterais não foram graves; quatro pacientes foram considerados curados, 31 melhoraram e em 11 não se observaram alterações na evolução. Três pacientes considerados curados, ao final da terapia, recidivaram e foram tratados novamente com a mesma medicação, com bom resultado. A maioria dos pacientes não necessitou de cirurgia. Uma metanálise envolvendo cinco estudos analisou os resultados do albendazol no tratamento da hidatidose; foram tratados 157 pacientes com doses orais habituais (10 a 15 mg/kg/dia), por períodos variáveis de três a sete meses e seguimento pós-tratamento de até 7 anos. O percentual de sucesso, definido como desaparecimento ou redução acentuada do tamanho dos cistos pela ultrassonografia, variou de 50 a 100%, tendo sido melhor nos cistos pequenos e nos cistos extraósseos. O índice de recidiva médio após o tratamento clínico é de

cerca de 25% após seis meses de seguimento.

A cura ou a melhora do quadro após o tratamento, como já referido, com derivados benzimidazólicos, pode ser definida, portanto, por meio do desaparecimento completo dos cistos, redução no seu tamanho ou aparecimento de um halo em torno deles à TC. Achados sorológicos não se correlacionam bem com a melhora clínica e tomográfica.

Alguns cirurgiões experientes com esta parasitose têm recomendado o uso de albendazol no período pré-operatório, durante quatro semanas, com o objetivo de matar os protoescoléces no interior dos cistos e com isso prevenir a recorrência posterior, que se dá em até 10% dos pacientes submetidos à cirurgia. Em um estudo, no qual se avaliou a viabilidade dos protoescoléces em hidátides retiradas cirurgicamente, após um curso mensal de albendazol, demonstrou-se que de 14 pacientes avaliados, somente um tinha protoescoléces viáveis no interior do cisto. A punção percutânea dos cistos guiada pela ultrassonografia, com drenagem do conteúdo, tem sido hoje utilizada em casos selecionados da doença. Após a drenagem, pode-se injetar na cavidade um escolecida (salina a 20% ou nitrato de prata a 0,5%) e administrar albendazol por via oral por tempo prolongado. As indicações atuais para a drenagem percutânea são: contra-indicação formal à cirurgia, cistos infectados não comunicantes com a árvore biliar, pacientes grávidas, múltiplos cistos em vários segmentos hepáticos, lesão anecoica ≥ 5 cm de diâmetro, cistos com mais de cinco septações no seu interior, recidiva pós-cirúrgica e falha ao tratamento quimioterápico. Complicações podem surgir, tais como ruptura do cisto, felizmente pouco frequente ($< 3\%$). Os resultados desse procedimento têm sido promissores em estudos preliminares utilizando essa técnica, com decréscimo do tamanho dos cistos, calcificação das suas paredes e conteúdo e até desaparecimento em mais de 90% dos casos.

Algumas complicações graves da hidatidose hepática, tais como síndrome de Budd-Chiari aguda, colangite esclerosante secundária, cirrose biliar secundária e disseminação hepática maciça, podem ser curadas com transplante hepático. Os procedimentos desta cirurgia nestes pacientes mostram maiores dificuldades do

que as habitualmente vistas em transplantes hepáticos de outra natureza. As complicações operatórias são frequentes, mas a maioria dos pacientes alcança longa sobrevida e boa qualidade de vida após o transplante.

Profilaxia

O controle da hidatidose baseia-se, principalmente, na quimioterapia em massa de cães, utilizando-se praziquantel, e nos programas de educação sanitária. Como o período pré-patente de *E. granulosus* é de 45 a 50 dias, a administração do fármaco deve ser feita mensalmente, e o sucesso do programa vai depender da extensão do tratamento canino em uma determinada área e da ocorrência concomitante de transmissão da parasitose de canídeos silvestres para os animais domésticos e para o ser humano nessa mesma localidade. É importante impedir que os cães comam as vísceras infectadas dos animais abatidos em áreas endêmicas, uma vez que este é o mecanismo que favorece a persistência do ciclo evolutivo deste helminto nestas áreas. Estas medidas de controle erradicaram, com sucesso, a infecção em muitas partes do mundo, principalmente em Islândia, Chipre, Tasmânia e Nova Zelândia, países onde não há o ciclo selvagem e onde os programas de educação sanitária e o tratamento em massa dos cães alcançaram elevados índices de sucesso.

■ Hidatidose por *E. vogeli* e *E. oligarthrus*

Etiologia

Echinococcus vogeli

Os estróbilos são distintos em cada uma das quatro espécies. O maior é o do Eg, seguido em tamanho pelo Ev (3,9 a 5,6 mm), sendo o menor o do Em. O Ev tem três segmentos, o segundo sendo maduro. O poro genital é posterior à metade de ambos os segmentos. No meio, os ganchos rostelares são mais longos do que os do Eo. O número de testículos varia entre 50 e 67, neste sentido assemelhando-se ao Eg. Os órgãos genitais são morfológicamente distintos quando comparados aos das outras três espécies, estas se mostrando semelhantes entre si.

Echinococcus oligarthrus

Algumas das características diferenciais entre o Eo e o Ev foram mencionadas anteriormente. A variação de tamanho dos estróbilos é de 2,2 a 2,9 mm, sendo o número de segmentos idêntico (três), assim como o segundo segmento também é o maduro. Em contraste, o poro genital é anterior à metade do segmento. Os ganchos rostelares são mais curtos do que os do Ev e o número de testículos é intermediário entre o Eg e o Em (cerca de 25 a 30).

Epidemiologia

Os vermes adultos de Ev foram encontrados somente duas vezes em animais infectados naturalmente: em um cão selvagem e em um doméstico. Por outro lado, o Eo já foi detectado em seis espécies de felinos selvagens: puma, ocelote, jaguar, jaguarundi, gato de Geoffroy (gato-do-mato-grande) e gato-dos-pampas. As informações obtidas de diversas zonas tropicais colombianas e de outros países indicam que se o ser humano não exterminasse animais como paca, cutia, ratos espinhosos, cães e felinos selvagens, dever-se-iam encontrar outras áreas enzoóticas de hidatidose policística que até mesmo poderiam originar transmissão ao ser humano, como já ocorreu no estado brasileiro do Acre.

As duas espécies de *Echinococcus*, Ev e Eo, são encontradas em uma extensa região do Novo Mundo, onde estão presentes seus hospedeiros. A paca é o hospedeiro intermediário mais importante do Ev. É um grande roedor, estritamente herbívoro, terrestre, com hábitos noturnos que se refugia na água quando assustada, geralmente sendo encontrada nas proximidades de ambientes aquáticos. Já a cutia, hospedeiro intermediário mais frequente do Eo, é um roedor terrestre de tamanho mediano e de hábitos essencialmente diurnos. A distribuição das pacas e cutias se estende desde o sul do México (San Luis Potosí e Veracruz) até o Equador e leste dos Andes, Bolívia, Paraguai, nordeste argentino e Santa Catarina, no sul do Brasil.

Speothos venaticus é o único hospedeiro natural conhecido do Ev. Apresenta uma distribuição geográfica que inclui o Panamá e todos os países do Sul, exceto Uruguai, Chile e Argentina, no entanto há informações de uma captura em

Misiones (uma das províncias do norte da Argentina). É um animal arisco, observado com muito pouca frequência. É visto em savanas, só ou em grupos, alimentando-se de pacas e perseguindo-as tanto nas matas quanto na água. Provavelmente é um animal mais abundante do que aparenta, reconhecendo-se sua presença em diversos locais e países, onde recebe nomes regionais. No Brasil recebe o nome de cachorro-do-mato-vinagre.

Em resumo, o ser humano se infecta pelo Ev, assim como pelo Eg e o Em, ingerindo ovos produzidos pelos parasitos adultos eliminados com as fezes de cães domésticos infectados. A infecção dos cães se dá por serem alimentados com vísceras de pacas também infectadas. Já a infecção humana por Eo ocorre ao serem ingeridos ovos eliminados pelos gatos domésticos alimentados com vísceras de cutias, ratos espinhosos e até mesmo pacas, por sua vez, infectados. Estas afirmações estão no âmbito da possibilidade, já que não existem observações comprobatórias publicadas. O Eo chega ao estado gravídico no cão, porém não chegando à maturidade. A outra possibilidade, apesar de mais remota, seria por meio da infecção do ser humano por gatos selvagens mantidos como domésticos.

Quadro clínico da infecção humana

Com relação à infecção humana, de 172 casos de infecções humanas publicados obtiveram informações sobre a sua distribuição em 10 países de 103 casos: um caso na Nicarágua; um na Costa Rica; um no Panamá; um no Peru; 28 na Colômbia; 12 no Equador; três na Venezuela; 41 no Brasil; dois no Uruguai; cinco na Argentina.

A distribuição por espécie de 103 casos é a seguinte: 45 Ev; três Eo e 55 hidatidoses policísticas. Este último grupo é formado pelas hidatidoses policísticas publicadas antes da descrição do Ev ou quando não foram encontrados e descritos acúleos nos metacestódios obtidos em biopsia ou materiais cirúrgicos de hidátides policísticas ou mesmo quando o diagnóstico foi apenas radiológico. No Brasil, casos de hidatidose pelo Ev têm sido diagnosticados, particularmente, na região da Amazônia, embora casos

esporádicos tenham sido descritos na região central do país (Minas Gerais). Um estudo retrospectivo realizado pelo Instituto Evandro Chagas, em Belém – PA, mostrou em 40 casos da parasitose diagnosticados nesta instituição que os pacientes encontravam-se na faixa etária de 10 a 72 anos e 47,5% pertenciam ao sexo masculino. O fígado foi o órgão mais envolvido pelo parasito (82,5% dos casos) e na maioria dos casos o Ev pode ser comprovado em amostras teciduais. Recentemente um inquérito sorológico foi realizado em área endêmica da doença, em Sena-Madureira, no Acre, envolvendo um total de 1.064 amostras de soro coletados de habitantes das zonas urbana e rural da região; a reação sorológica utilizada foi a contraímunoeletroforese e a prevalência global de anticorpos na população estudada foi de 4%, com maior prevalência na área rural (6%). Nessa região foi possível estabelecer a existência de outro provável hospedeiro intermediário no ciclo do Ev, os porcos domésticos, criados extensivamente nessa área endêmica, e com elevados índices de parasitismo visceral (29,2 a 45,5%).

As manifestações abdominais são as mais frequentes nesta doença: massas arredondadas palpáveis, endurecidas, geralmente em topografia hepática. Ocorre um aumento progressivo, tanto das massas quanto do perímetro abdominal, frequentemente havendo dor nesta região e acentuada perda do peso. Menos comumente pode-se observar hepatoesplenomegalia, icterícia e sinais de hipertensão portal, tais como circulação colateral, hematêmese por ruptura de varizes esofágicas, além de outros achados clinicolaboratoriais de cirrose.

Hoje é possível, com base em histórias clínicas, gravidade da doença, complicações e mortalidade na hidatidose policística, classificá-la em cinco modalidades:

- Tipo 1: cistos no fígado e na cavidade abdominal
- Tipo 2: cistos no fígado e na cavidade abdominal com insuficiência hepática
- Tipo 3: cistos no fígado e pulmões/tórax
- Tipo 4: cistos somente no mesentério dos intestinos ou do estômago

- Tipo 5: cistos calcificados no fígado e/ou pulmões.

Em 42 casos de hidatidose por Ev, com informações clínicas completas, pode-se classificá-los da seguinte maneira: tipo 1 (19 casos); tipo 2 (9 casos); tipo 3 (4 casos); tipo 4 (9 casos); tipo 5 (1 caso). A maioria deles, portanto, são enquadrados no tipo 1.

Macroscopicamente, as características morfológicas da hidátide do Ev no ser humano são de uma estrutura policística múltipla, geralmente visível na superfície hepática, porém invadindo o parênquima do órgão e, eventualmente, os ductos biliares. Também já foi observada no mesentério, omento, pericárdio, pulmões, pleura, veia cava inferior e átrio direito. O tamanho dos cistos varia entre 10 mm de diâmetro até massas que ocupam quase todo o fígado. As vesículas individuais medem de 5 a 80 mm de diâmetro. A coloração típica é branco-acinzentada, contendo em seu interior um fluido ou substância gelatinosa de coloração amarelada. Alguns encontram-se parcialmente necrosados, podendo conter eventualmente calcificações. As hidátides apresentam proliferação de vesículas endógenas e exógenas (Figura 26.1).

As características microscópicas da hidátide são semelhantes em todos os casos. Os cistos ocupam cavidades múltiplas de tamanhos diferentes, desde alguns poucos micrômetros até vários centímetros. Os cistos são subdivididos pela proliferação das membranas. A espessura da membrana laminada varia dentro da mesma vesícula (8 μ m a 65 μ m), porém sendo geralmente grossa. Em contraste, a membrana germinativa interna é mais uniforme e muito delgada (3 a 13 μ m). Esta membrana produz cápsulas prolíferas dentro das quais se desenvolvem desde poucos até numerosos protoescoléces (Figura 26.2). A membrana germinativa viável contém poucos e inconspícuos corpúsculos calcários (cc). A comparação das hidátides dos dois parasitos obtida experimentalmente tornou possível a diferenciação morfológica, dispensando as inoculações em cães e gatos. Os acúleos rostelares típicos dos protoescoléces do Ev, tanto na coroa externa como na interna, são mais extensos do que os do Eo: 41 μ e 33 μ *versus* 32 μ e 26 μ . A relação de comprimento entre cabo/lâmina e cabo/talo dos acúleos é de 33/65 e 43/57, respectivamente. Significa dizer que o

cabo constitui um terço do comprimento total do acúleo do Ev, enquanto no Eo constitui quase a metade. A forma dos acúleos é diferente e característica: no Ev apresentam uma lâmina delgada, encurvada e em garra, portanto, apresentando sua parte dorsal também em curva. Em contraste, os acúleos do Eo apresentam uma lâmina larga com a parte dorsal quase reta. Por outro lado, os acúleos do Eg e do Em são menores e sua morfologia não pode ser usada como critério de diferenciação. A forma e as proporções das partes são semelhantes às dos acúleos do Ev.

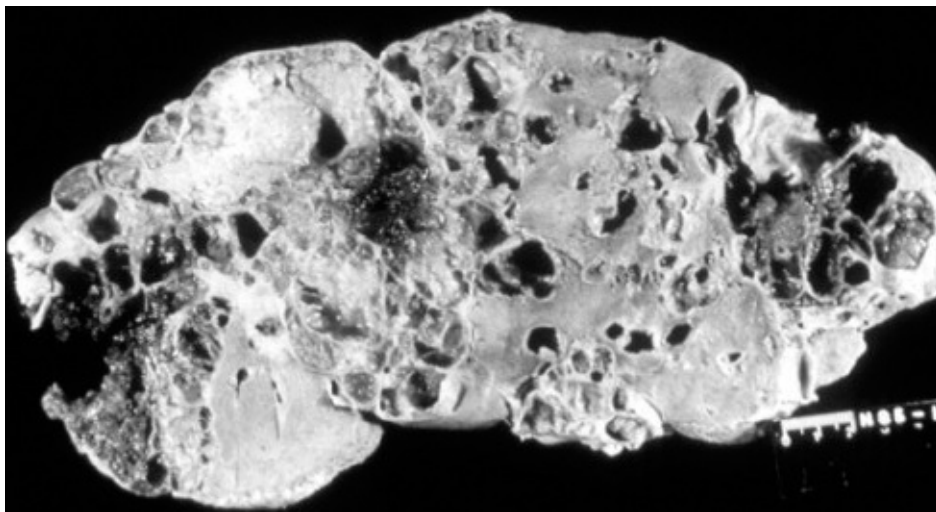


Figura 26.1 Hidatidose policística hepática causada por *E. vogeli*. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

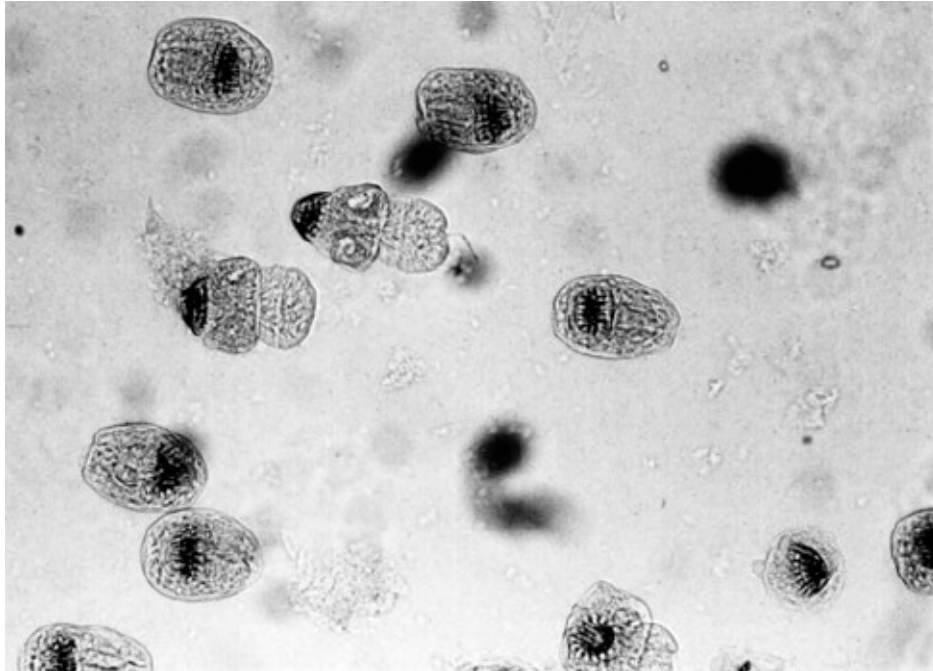


Figura 26.2 Numerosos escólecex de *E. vogeli* coletados do interior de um cisto hepático. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Diagnóstico

O diagnóstico da hidatidose policística (HPC) humana inclui os seguintes parâmetros:

- Demonstração de massa policística:
 - Por exame físico
 - Por métodos de imagem
 - Radiografia simples: mostra massas arredondadas, eventualmente com calcificações irregulares de 2 a 3 cm de diâmetro ou em formato de anéis, de localização hepática ou nas massas tumorais. Este achado em 15 infectados tornou possível suspeitar do diagnóstico de HPC algumas vezes, mesmo antes da laparotomia exploradora
 - TC, US, RM: mostram as massas policísticas em diversos órgãos, geralmente com alguma área calcificada

- Paciente natural de uma região neotropical com vida selvagem abundante
- Hemaglutinação indireta (HAI) positiva em 90% dos casos, e a imunoeletroforese/arco 5 (IEF/arco 5) em 60% dos casos. Mais recentemente, Gottstein obteve um antígeno de Ev purificado (Ev2) que permite a diferenciação entre infecções por Ev, Eg e outros agentes não *Echinococcus*. Na atualidade, o melhor diagnóstico sorológico disponível tem sido obtido usando uma combinação de dois testes sorológicos; um teste ELISA (imunoenzimático) e a hemaglutinação indireta que podem ser usados para discriminar todas as espécies; uma reação positiva deve ser confirmada por um ensaio *immunoblot* que demonstre a existência do arco 5. A quimioterapia não tem sido seguida de declínio consistente dos níveis de anticorpos; portanto provas sorológicas não servem para monitorar o curso da doença durante o tratamento
- Características parasitológicas da larva obtida por biopsia, amostra cirúrgica ou necropsia:
 - A forma e a proporção entre a lâmina e o cabo dos acúleos (observados melhor em preparações por compressão dos protoescoléces entre lâmina e lamínula)
 - Morfologia do corpo e das paredes da hidátide em cortes teciduais corados por HE e PAS.

A HPC é uma doença crônica, permitindo ao paciente, em muitas instâncias, levar uma vida bastante próxima do normal. De 78 pessoas com a doença, 23 (29%) morreram durante lobectomias hepáticas ou por complicações de obstrução biliar ou, ainda, devido à hipertensão portal por cirrose causada pela infiltração parasitária hepática. Seis pacientes evoluíram bem durante muitos anos após realizada a exérese ou biopsia do tecido parasitado, valendo dizer que aparentemente o parasito havia sido eliminado ou encontrava-se inativo. Dois indivíduos toleraram bem a exérese de hidátides retro-oculares e, finalmente, cinco pessoas não apresentaram manifestações clínicas (cistos calcificados ou achados acidentais em necropsias).

Há informação de que o tratamento em 13 casos com albendazol na dose de 10 mg/kg/dia durante 30 dias com intervalos de duas semanas entre os ciclos foi eficaz, considerando-se haver alguns casos de cura (pelo menos cinco casos). Entretanto, não se observou resposta nos casos com obstrução biliar e hipertensão portal. Apenas o uso e a observação prolongados poderão indicar a eficácia desta substância, pelo que acreditamos que se deve manter seu uso.

Com base nestas informações, achamos que a cirurgia está indicada em casos de falência de tratamento clínico, especialmente quando as lesões são pequenas ou nos casos com necessidade de drenagem biliar (até o momento, estes últimos casos submetidos à cirurgia morreram devido a complicações). A hepatectomia, com o intuito de realizar uma cura radical de lesões extensas do fígado, também obteve evolução fatal, não devendo ser aconselhada. A cirurgia paliativa, eliminando sobretudo massas e cistos mesentéricos, foi de utilidade, devendo ser realizada nos casos em que o albendazol não for eficaz, quando o paciente não tolera seu uso e, principalmente, quando o paciente solicita a cirurgia.

■ Bibliografia

- Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(7): e1146.
- Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(5): 497-502.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010; 114(1): 1-16.
- Choji K, Fujita N, Chen M et al. Hydatid diseases of the liver: computed tomography and transabdominal ultrasound with histopathological correlation. *Clin Radiology*. 1992; 46:97-103.
- D'Alessandro A, Rausch RL. New aspects of neotropical polycystic (*Echinococcus vogeli*) and Unicystic (*Echinococcus oligarthus*) echinococcosis. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21: 380-401.
- D'Alessandro RL, Rausch RL, Cuello C et al. *Echinococcus vogeli* in man, with a review of polycystic hydatid disease in Colombia and neighboring

- countries. *Am J Trop Med Hyg.* 1979; 28: 303-17.
- Dziri C, Haouet K, Fingerhut A et al. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: where is the evidence? *World J Surg.* 2009; 33(6): 1266-73.
- Ferreira MS, Nishioka SA, Rocha A, D'Alessandro A. Echinococcus vogeli polycystic hydatid disease: report of two Brazilian cases outside the Amazon region. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89, 286-7.
- Ferreira MS, Rocha A, Gonçalves EG et al. Um caso de hidatidose policística autóctone de Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987; 20 181-6.
- Golemanov B, Grigorov N, Mitova R et al. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84(1): 48-51.
- Gottstein B, D'Alessandro A, Rausch RL. Immunodiagnosis of polycystic hidatid disease/polycystic echinococcosis due Echinococcus vogeli. *Am J Trop Med Hyg.* 1995; 53: 558-63.
- Kabaalioglu A, Cekem K, Alimoglu E et al. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: do long-term results make it a first choice? *Eur J Radiol.* 2006; 59(1): 65-73.
- Kloetzel K, Pereira JAA. A hidatidose humana no Rio Grande do Sul (Brasil): estimativa de sua importancia para a saúde pública do país, *Rev Inst Med Trop. São Paulo* 1992; 34(6): 549-55.
- Macpherson CN, Bartholomot B, Frider B. Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of Echinococcus granulosus and E. multilocularis. *Parasiyology.* 2003; 127(Suppl): S21-35.
- Meneghelli UG, Martinelli ALC, Bellucci AD et al. Polycystic hydatid disease (Echinococcus vogeli). Treatment with albendazole. *Ann Trop Med Parasitol.* 1992; 86:151-6.
- Meneghelli UG, Martinelli ALC, Llorach Velludo MAS et al. Polycystic hydatid disease (Echinococcus vogeli). Clinical, laboratory and morphological findings in nine Brazilian patients. *J Hepatol.* 1992; 14:203-10.
- Soares MC, Moreira-Silva CA, Alves MM et al. Polycystic echinococcosis in the Eastern Brazilian Amazon: na update. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37 Suppl 2: 75-83.

- Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(9): e524.
- Thompson RC. The taxonomy, phylogeny and transmission of *Echinococcus*. *Exp Parasitol.* 2008; 119(4): 439-46.
- WHO, IWGE. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop.* 2003; 85(2): 253-61.

¹Camalote: ilhas flutuantes de plantas aquáticas que se deslocam na superfície dos rios.

Síndrome de *Larva Migrans* Cutânea e Visceral

Pedro Paulo Chieffi

■ Síndrome de *larva migrans* cutânea

O quadro clínico determinado pela migração errática e prolongada de algumas espécies de larvas de nematódeos através da pele de hospedeiros não habituais denomina-se síndrome de *larva migrans* cutânea (LMC). Embora as larvas tenham capacidade infectante, penetrando ativamente pela pele, não conseguem completar sua evolução e alcançar o estágio adulto nestes hospedeiros. Essa síndrome também pode ser denominada dermatite serpiginosa; é conhecida popularmente como “bicho geográfico”.

Etiologia

Várias espécies de nematódeos parasitos intestinais habituais de animais têm sido apontadas como agentes de LMC: *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* e *Bunostomum phlebotomum* são as principais. Destas, *A. braziliense*, parasito habitual de cães e gatos, é considerada a mais frequente.

A. caninum, outro parasito habitual de cães, pode estar envolvido na etiologia de LMC. No entanto, em algumas circunstâncias, as larvas desse helminto podem chegar a tecidos profundos quando ingeridas por seres humanos, determinando migrações viscerais conhecidas como enterite eosinofílica e, raramente, desenvolvem-se como vermes adultos.

Mais raramente larvas de diversas espécies de *Strongyloides* parasitos de

animais e, eventualmente, de *S. stercoralis*, ao penetrarem ativamente a pele humana, podem ocasionar uma apresentação peculiar de LMC, conhecida como *larva currens*, em razão da velocidade de deslocamento das larvas em túneis subepidérmicos, percorrendo vários centímetros em poucas horas, enquanto na LMC típica as lesões cutâneas avançam milímetros a cada dia.

Quadro clínico

A lesão inicial, resultante da penetração cutânea de larvas de terceiro estágio (L3) de *A. braziliense* ou de outras espécies envolvidas na etiologia da LMC, equivale a uma pápula eritematosa. Com a progressão subcutânea das larvas, que não conseguem alcançar outros estádios evolutivos nos hospedeiros não habituais, surgem lesões pruriginosas na pele com aparência de túnel, as quais progridem alguns milímetros a cada dia. Essa progressão, consequência da movimentação e dos antígenos que são liberados por essas larvas, causa o prurido típico que costuma acompanhar o quadro. Com frequência surgem no trajeto das larvas lesões crostosas, decorrentes do ato de coçar e de eventual infecção bacteriana secundária.

Geralmente, o percurso das larvas L3 entre epiderme e derme é sinuoso, justificando a denominação dermatite serpiginosa; no entanto, por vezes pode ser retilíneo. As lesões perduram por algumas semanas e, decorrido esse prazo, ocorre morte natural das larvas, com desaparecimento paulatino das lesões. O tratamento adequado dos pacientes, entretanto, antecipa significativamente a resolução das lesões, interrompendo a manifestação de sintomas.

O diagnóstico da LMC é fundamentalmente clínico. O contato com solo contaminado com fezes de animais constitui importante antecedente epidemiológico para orientar o diagnóstico.

Tratamento

Pode-se tentar tratamento tópico com pomada de tiabendazol, aplicada 3 a 4 vezes/dia sobre as lesões. Se, após dois dias, não ocorrer parada da progressão das lesões e cessação do prurido, deve-se optar pelo tratamento sistêmico, para o

qual há diversas opções disponíveis:

- Tiabendazol: 25 mg/kg/2 vezes/dia, por 3 dias
- Ivermectina: 200 µg/kg, em dose única
- Albendazol: 400 mg em dose única.

■ Síndrome de *larva migrans* visceral

Ao examinarem crianças com sintomas respiratórios, acompanhados de hepatomegalia e intensa eosinofilia, Beaver *et al.*, em 1952, identificaram em biopsias hepáticas a existência de larvas de *Toxocara canis*. Considerando o quadro mórbido apresentado pelas crianças como decorrente da migração visceral de larvas de helmintos, denominaram-no síndrome de *larva migrans* visceral (LMV), em analogia com a então já descrita LMC.

Estes autores também desenvolveram o conceito de hospedeiro paratênico, como sendo aquele em que um parasito pode ser mantido nos tecidos, por tempo prolongado e sem sofrer modificações, permanecendo apto a ser transferido para outro hospedeiro por meio de relação do tipo presa-predador, onde poderá completar sua evolução.

No conceito criado por esses autores, deve-se limitar a denominação LMV aos casos de parasitismo por larvas de certas espécies de nematódeos para os quais seres humanos comportam-se como hospedeiros paratênicos, permitindo sua migração e permanência por longo tempo em seus tecidos, sem que ocorra evolução para outros estágios. Assim, excluem-se do conceito de LMV as migrações cutâneo-pulmonar-traqueais realizadas por nematódeos que, após tais migrações, completam sua evolução no organismo humano chegando ao estágio adulto, como é o caso de *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e outras espécies de menor prevalência.

Etiologia

Embora outras espécies de helmintos tenham sido, posteriormente, apontadas como possíveis agentes dessa síndrome, larvas de *T. canis* constituíram o achado

na maioria dos casos em que foi possível realizar a identificação do helminto envolvido. Assim, esse ascarídeo foi considerado o principal agente etiológico da LMV e, de modo não totalmente correto, passou-se a empregar o termo toxocaríase humana como sinônimo de LMV na literatura médica. Outras espécies do gênero *Toxocara*, como *T. cati* e, mais raramente, *T. pteropodis* também já foram identificadas como agentes de LMV em seres humanos.

O *T. canis* é um ascarídeo cujos hospedeiros naturais são canídeos; o cão doméstico, pela proximidade com seres humanos, tem maior importância epidemiológica. Os exemplares adultos de *T. canis* localizam-se no lúmen do intestino delgado de canídeos e as fêmeas, como a maioria dos ascarídeos, produzem e liberam cerca de 200.000 ovos por dia. Ao chegarem no solo, encontrando condições favoráveis de temperatura e umidade, os ovos tornam-se embrionados, com formação de larva de primeiro estágio em seu interior. Após permanecerem de duas a três semanas no solo em condições adequadas, a larva de terceiro estágio (L3) forma-se no interior dos ovos, tornando-os infectantes para novos hospedeiros.

Diversos mecanismos são responsáveis pela transmissão de *T. canis* entre cães: ingestão de ovos embrionados existentes no solo ou de larvas (L3) encistadas em tecidos de hospedeiros paratênicos, migração transplacentária e lactação. Cadelas também podem reinfetar-se em razão do hábito atávico de efetuar higienização dos filhotes enquanto amamentam, quando ingerem larvas de quinto estágio (L5), eventualmente presentes nas dejeções de crias que se infectaram congenitamente.

Ao infectarem cães, as larvas L3 podem seguir dois tipos de evolução. Na primoinfecção, ou em cães que ainda não desenvolveram resistência a exemplares adultos de *T. canis* em seu lúmen intestinal, as larvas L3 realizam migração traqueal, efetuando passagem pulmonar antes de alcançarem o lúmen intestinal e transformarem-se em adultos. Após alguns meses de infecção, cães desenvolvem resistência ao parasitismo intestinal e eliminam espontaneamente os vermes adultos. Caso venham a reinfetar-se, o mais provável é que as larvas passem a apresentar migração somática, sem evoluir para outros estádios,

encistando-se nos tecidos do animal. Quando se trata de cadelas com larvas L3 encistadas durante prenhez por mecanismos hormonais, as larvas voltam a efetuar migrações tissulares; uma parcela, ao mudar para o útero e atravessar a placenta, infecta a ninhada. Assim, cerca de duas a três semanas após o nascimento, a maioria dos filhotes já apresenta exemplares adultos de *T. canis* em seu lúmen intestinal, passando a eliminar grande quantidade de ovos pelas fezes, transformando-se na principal fonte de contaminação do solo.

Epidemiologia

A infecção de seres humanos por larvas de *Toxocara* ocorre por ingestão de ovos embrionados do ascarídeo em solo contaminado ou de larvas encistadas na musculatura ou vísceras de hospedeiros paratênicos que, porventura, tenham sido consumidos crus ou malcozidos. Certos hábitos, como onicofagia e geofagia, mais comuns em crianças, estão associados a maior frequência de infecção por *Toxocara*. Há controvérsias quanto ao contato direto com cães como fator de risco para a infecção humana; todavia, não há qualquer dúvida sobre a importância desses animais como fonte de contaminação do solo com ovos de *Toxocara*, especialmente no caso de animais jovens, principais eliminadores fecais de ovos do parasito.

Inquéritos soroepidemiológicos destacaram o caráter cosmopolita da infecção humana por *Toxocara*, revelando, contudo, frequências variáveis de infecção, com taxas mais elevadas em áreas de maior densidade demográfica e menor nível socioeconômico. Em nosso país, levantamento realizado em cinco municípios do estado de São Paulo, envolvendo 2.025 indivíduos, revelou anticorpos anti-*Toxocara* em 3,7% dos soros examinados. Inquéritos efetuados em outras regiões do país, entretanto, evidenciaram frequências mais elevadas de infecção humana. Pouco se sabe sobre a incidência dessa zoonose na população humana. Anaruma Filho *et al.* (2002) encontraram taxa de 17,9% entre moradores da periferia de Campinas (SP), examinados em janeiro de 1999 e novamente em janeiro de 2000.

Fisiopatologia

O tempo de permanência de larvas de *T. canis* vivas em tecidos de seres humanos não é conhecido. Entretanto, acredita-se que seja prolongado, em analogia com o que sucede em primatas inferiores.

Larvas de *Toxocara* em tecido humano despertam resposta que envolve mecanismos de imunidade humoral e celular. A formação de granuloma em torno de larvas de *Toxocara* não provoca sua eliminação, mas seu enclausuramento, constituindo nicho onde persistem metabolicamente ativas, produzindo e liberando continuamente antígenos de natureza glicoproteica. Conhecidos como antígenos de excreção-secreção (TES), são produzidos pela glândula esofágica das larvas e descamação da camada superficial de sua cutícula. Estes antígenos desencadeiam resposta caracterizada pela elevação dos níveis de IgE e da quantidade de eosinófilos. Nas Figuras 27.1 e 27.2 pode-se notar as larvas de *T. canis*, recuperadas em pulmão e fígado de camundongos experimentalmente infectados, revelando-se por meio de técnica imunohistoquímica os antígenos parasitários.

Quadro clínico

O quadro clínico da LMV é bastante variável. Todavia, é importante destacar que a maioria dos indivíduos que apresenta infecção por larvas de *Toxocara*, detectada por meio de testes sorológicos, é assintomática. Entre os que desenvolvem sintomatologia, quadros clínicos de gravidade variável são encontrados, na dependência da quantidade e da localização das larvas e da resposta imunitária desenvolvida pelos pacientes.

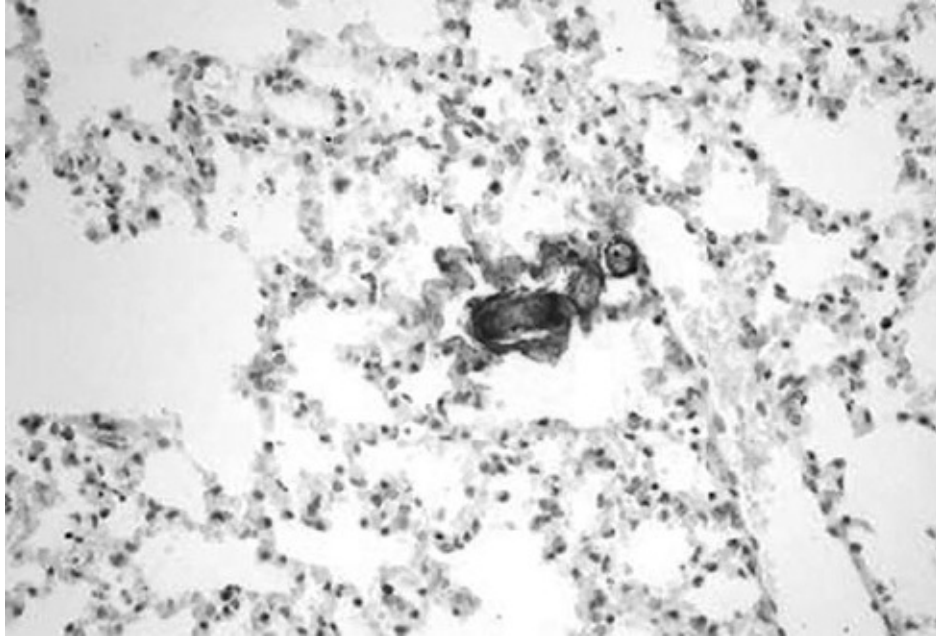


Figura 27.1 Larva de *T. canis* no pulmão de camundongo experimentalmente infectado no 6^o dia após infecção. Imagem cedida pela Dra. Ana Maria Gonçalves da Silva do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

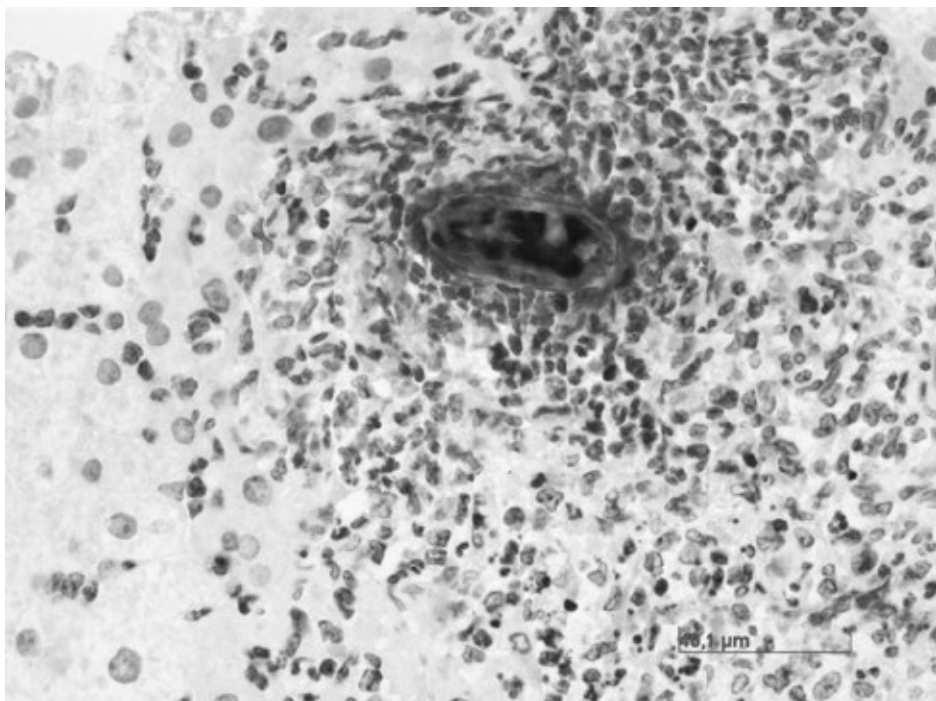


Figura 27.2 Larva de *T. canis* no fígado de camundongo experimentalmente infectado no 15^o dia após infecção. Imagem cedida pela Dra. Ana Maria Gonçalves da Silva do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A tendência atual de classificação das manifestações clínicas da LMV leva em conta a existência de formas generalizadas e localizadas da doença.

Formas generalizadas

A forma clássica da LMV, com comprometimento hepático e pulmonar, ocorre principalmente em crianças, embora cerca de 15% dos casos acometam adultos. Considera-se que essa forma clínica seja consequência da ingestão de grandes quantidades de ovos embrionados de *T. canis*, ou eventualmente de *T. cati*, situação mais comum entre crianças de baixo nível socioeconômico. Jacob *et al.* (1994), estudando 40 crianças com LMV em nosso meio, assinalaram as seguintes manifestações clínicas: palidez (70%), alterações da ausculta pulmonar (60%), hepatomegalia (50%), esplenomegalia (20%), febre (15%) e adenomegalia (15%).

Em meados da década de 1980 foram descritos casos atípicos de LMV, acometendo principalmente adultos, em cujas manifestações clínicas predominavam dores abdominais e musculares difusas, fraqueza e cansaço intenso, perturbação do sono e diversos sinais de reação alérgica, como prurido e edema angioneurótico. Essa forma particular de acometimento generalizado foi denominada toxocaríase oculta (*covert toxocariasis*) por autores de língua inglesa ou toxocaríase comum (*common toxocariasis*) na França.

Formas localizadas

Consideram-se as principais formas localizadas a *larva migrans* ocular (LMO) e a neurotoxocaríase (NT).

A LMO também é encontrada predominantemente em crianças, mas alcança faixa etária um pouco superior à da LMV e, às vezes, acomete adultos. Essa forma ocorreria em indivíduos infectados por pequena quantidade de ovos de *Toxocara*, que não desencadeariam eosinofilia importante nem elevação significativa do nível de anticorpos anti-*Toxocara*, responsáveis pela retenção da maior parte das larvas no fígado e pulmões, dificultando sua chegada ao globo ocular. Em pacientes infectados com cargas mais elevadas de larvas de

Toxocara, tais barreiras permitiriam a manifestação da LMV clássica. O acometimento ocular costuma ser unilateral e as queixas mais comuns são dor, hiperemia ocular e diminuição da acuidade visual, além de leucocoria e estrabismo.

Embora a NT seja forma rara da doença, deve ser aventada no diagnóstico diferencial de diversas afecções neurológicas. Com relação ao sistema nervoso central, as manifestações mais comuns da doença são demência, meningoencefalite, mielite, vasculite cerebral, convulsões e neurite óptica. Quando há envolvimento do sistema nervoso periférico, predominam alterações dos nervos cranianos e do sistema musculoesquelético.

■ Diagnóstico

Na avaliação laboratorial da infecção humana por larvas de *Toxocara*, a técnica considerada “padrão-ouro” seria a demonstração de larvas nos tecidos do paciente após biópsia do órgão acometido, geralmente o fígado. Trata-se, todavia, de técnica de baixa sensibilidade pela dificuldade de encontrar e identificar corretamente fragmentos das larvas, além de constituir exame invasivo, não destituído de riscos para o paciente, sendo, por esses motivos, raramente utilizado. Entretanto, técnicas de imuno-histoquímica, empregando anticorpos poli ou monoclonais, podem aumentar a sensibilidade da biópsia na localização e identificação de larvas de *Toxocara*, sendo indicadas quando se torna necessário efetuar diagnóstico diferencial com outros agravos, principalmente de ordem neoplásica.

Diversos parâmetros laboratoriais inespecíficos costumam apresentar-se alterados em pacientes com LMV: ocorrência de leucocitose com intensa eosinofilia, aumento da velocidade de hemossedimentação e hipergamaglobulinemia são alterações habitualmente encontradas nesses pacientes. É, ainda, frequente o encontro de títulos elevados de iso-hemaglutininas e anemia. Em pacientes com formas atípicas de toxocaríase ou com LMO, esses parâmetros podem apresentar-se normais ou pouco alterados.

Com o desenvolvimento de técnicas imunoenzimáticas para diagnóstico

sorológico (ELISA) e com a obtenção de antígenos de excreção-secreção de larvas de *T. canis* cultivadas *in vitro*, obteve-se método com boas sensibilidade e especificidade para a pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara* em soro (TES-ELISA), possibilitando a realização de inquéritos soroepidemiológicos e melhor elucidação de casos com suspeita clínica. Os testes imunoenzimáticos constituem a técnica imunodiagnóstica mais empregada nas suspeitas de infecção humana por *Toxocara*. Todavia, em regiões onde é frequente a infecção humana por helmintos enteroparasitas, face à possível ocorrência de reações cruzadas, especialmente nas infecções por *Ascaris lumbricoides*, convém realizar previamente absorção dos soros suspeitos com extratos desses helmintos.

Mais recentemente, a obtenção de antígenos de excreção-secreção recombinantes tornou mais confiáveis os resultados dos testes imunoenzimáticos. Entretanto, em pacientes que apresentam o teste TES-ELISA positivo, recomenda-se a realização de teste de *Western blotting* para confirmação diagnóstica.

Pacientes com LMV ou com formas atípicas de toxocaríase costumam desenvolver resposta humoral significativa, produzindo, já nas primeiras semanas de infecção, anticorpos facilmente detectáveis com o emprego de testes imunoenzimáticos. Por sua vez, pacientes com LMO não produzem níveis elevados de anticorpos anti-*Toxocara*, dificultando a interpretação dos resultados de testes sorológicos que, muitas vezes, encontram-se no limiar da reatividade. Nesses pacientes, pode-se obter melhor resultado se a pesquisa de anticorpos for efetuada no humor aquoso. Entretanto, por se tratar de técnica com elevado risco para o paciente, muitos oftalmologistas optam pelo exame de fundo de olho, o qual, na LMO, permite a visualização de larvas com frequência.

■ Tratamento

Não há consenso na literatura quanto a submeter a tratamento específico pacientes que apresentam testes sorológicos positivos para anticorpos anti-*Toxocara* e contagem elevada de eosinófilos sanguíneos, sem outras alterações ou queixas, situação que é relativamente frequente. Alguns autores questionam a

validade de tratar tais pacientes, enquanto outros defendem o tratamento de pacientes assintomáticos, porém com evidência sorológica de infecção por *Toxocara* em razão do risco de poderem desenvolver lesões oculares que, eventualmente, decorrem de reativação de infecções prévias sem sintomas.

Vários anti-helmínticos já foram utilizados no tratamento da LMV. Tiabendazol (30 a 50 mg/kg/dia, durante 10 dias) ou dietilcarbamazina (2 a 6 mg/kg/dia, durante 21 dias) têm sido as substâncias mais utilizadas. Magnaval (1995), entretanto, comparando dietilcarbamazina com mebendazol (20 a 25 mg/kg/dia, durante 21 dias) recomenda a utilização desta última substância, por apresentar menos efeitos colaterais do que a dietilcarbamazina e se mostrar ligeiramente mais eficaz.

Levamisol, albendazol e ivermectina também foram testados no tratamento da LMV, revelando eficácia menor do que a observada com dietilcarbamazina, mebendazol ou tiabendazol.

Nenhum dos anti-helmínticos testados conseguiu cura parasitológica completa em camundongos experimentalmente infectados com larvas de *T. canis*. Todavia, o emprego dessas substâncias – especialmente tiabendazol, dietilcarbamazina ou mebendazol – em pacientes com formas sintomáticas de LMV geralmente produz controle da sintomatologia.

No tratamento de pacientes com LMO, aconselha-se acrescentar corticoide, além de medicamento anti-helmíntico, para diminuir lesões inflamatórias intraoculares, decorrentes da liberação de antígenos após a morte das larvas de *Toxocara*.

Profilaxia e controle

A prevenção da infecção humana por larvas de *Toxocara* depende principalmente do controle da infecção canina por *T. canis*, com a conseqüente diminuição da contaminação do solo por ovos desse ascarídeo, além de mudanças de hábitos e medidas de higiene pessoal da população humana. Visando a esses objetivos, recomenda-se:

- Tratamento dos cães infectados por *T. canis*: o tratamento específico com qualquer anti-helmíntico derivado imidazólico é bastante eficiente na eliminação de exemplares adultos do ascarídeo que parasitam cães. Não se obtém, entretanto, a eliminação de todas as larvas encistadas nos tecidos de cadelas que, persistindo viáveis, permitem a transmissão por via transplacentária das larvas para a ninhada, mecanismo responsável pela elevada taxa de parasitismo em cães recém-nascidos. Alguns veterinários recomendam o tratamento diário de cadelas prenhes a partir do 40º dia de gestação até o 16º dia após o nascimento dos filhotes para diminuir o risco de transmissão intrauterina e pela amamentação de larvas de *T. canis*. Trata-se, todavia, de medida pouco eficiente e de difícil operacionalização
- Redução da contaminação ambiental com fezes de cães: a captura de cães sem dono e a implantação de legislação que penaliza proprietários de animais cujas fezes são lançadas em espaço público, além de medidas adequadas de vigilância epidemiológica, são fundamentais para diminuir a quantidade de ovos de *Toxocara* no ambiente
- Educação sanitária: coibir a ocorrência de geofagia e onicofagia, hábitos associados ao risco de ingestão de ovos de *Toxocara* presentes no solo, além de medidas de higiene pessoal e de controle sanitário que tornem menos frequente o contato com o solo contaminado diminuem a probabilidade de infecção humana. Por outro lado, deve-se evitar o consumo de carnes cruas ou malcozidas de animais hospedeiros paratênicos de *Toxocara*, pois podem conter larvas viáveis.

■ Bibliografia

- Anaruma Filho F, Chieffi PP, Correa CR et al. Human toxocariasis: a seroepidemiological survey in the municipality of Campinas (SP), Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2002; 44:303-7.
- Beaver PC, Snyder H, Carrera G, Dent J, Laffery J. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans: report of three cases. Pediatrics. 1952; 9:7-19.
- Brumpt LC, Sang HT. Larva currens seul signe pathognomique de la strongyloidose. Ann Parasitol. 1973; 48:319-28.

- Chieffi PP, Santos SV, Queiroz ML, Lescano SAZ. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2009; 51:301-8.
- De Brito T, Chieffi PP, Peres BA et al. Immunohistochemical detection of toxocaral antigens in human liver biopsies. *Int J Surg Pathol*. 1994; 2:117-24.
- Fillaux J, Magnaval JF. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol*. 2013; 193:327-36.
- Finsterer J, Auer H. Neurotoxocariasis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2007; 49:279-87.
- Glickman LT, Magnaval JF, Domanski LM, Shofer FS, Lauria SS, Gottstei B, Brochier B. Visceral larva migrans in French adults: a new disease syndrome? *Am J Epidemiol*. 1987; 125:1019-34.
- Glickman LT, Schantz PM, Dombroske R, Cypess R. Evaluation of serodiagnosis tests for visceral larva migrans. *Am J Trop Med Hyg*. 1978; 27:492-8.
- Jacob CMA, Pastorino AC, Peres BA, Mello EO, Okay Y, Oselka GW. Clinical and laboratorial features of visceral toxocariasis in infancy. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1994; 36:19-26.
- Magnaval JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazol for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology*. 1995; 110:529-33.
- Prociv P, Croese J. Human enteric infection with *Ancylostoma caninum*: hookworms reappraised in the light of a “new” zoonosis. *Acta Trop*. 1996; 62:23-44.
- Smith HV, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz PM, Maizels R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol*. 2009; 25:182-8.
- Stone OJ, Newell GB, Mullins JF. Cutaneous strongyloidiasis: larva currens. *Arch Dermatol*. 1972; 106:734-6.
- Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Mulvihill E, Holland C. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet*. 1988; 1:692-5.

■ Introdução

As helmintíases intestinais continuarão a ser um problema de saúde pública enquanto persistirem as limitadas condições educacionais e socioeconômicas nos países tropicais e subtropicais. Destacamos aqui os helmintos das classes Nematoda e Cestoda. A primeira classe inclui vermes com corpo cilíndrico, sistema digestório completo e simetria bilateral com sexos separados [*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*; ancilostomatídeos (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*); e *Angiostrongylus costaricensis*] ou espécie partenogênica (*Strongyloides stercoralis*). Apresentam formas adultas, ovos e cinco estádios larvários de forma alongada (L1 e L2, denominadas larvas rabditoides, e L3 a L5, larvas filarioides), sendo L3 a larva infectante para os ancilostomatídeos *S. stercoralis* e *A. costaricensis*. Na classe Cestoda, os parasitos são achatados, contêm um órgão de fixação denominado escólece e o corpo alongado em forma de fita, no qual se visualizam as proglotes. São hermafroditas e têm o ser humano como único hospedeiro definitivo (*Taenia solium*, *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*), apresentando vermes adultos, ovos e um único estádio larvário de forma arredondada.

A infecção pode ocorrer após a ingestão de ovos viáveis provenientes do solo, água ou alimentos contaminados (*A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *E. vermicularis* e *H. nana*) ou pela penetração ativa de larvas L3 existentes também no solo (ancilostomatídeos e *S. stercoralis*) (Figura 28.1). Para o ser humano adquirir teníase ele precisa ingerir carne suína ou bovina, crua ou malcozida, contendo, respectivamente, cisticercos de *T. solium* ou *T. saginata*. No entanto,

se ingerir ovos de *T. solium*, torna-se hospedeiro intermediário acidental, portanto, com cisticercose. A transmissão direta de pessoa a pessoa é característica de *E. vermicularis* e *H. nana*. Destacamos também a importância das infecções por *S. stercoralis*, devido à possibilidade de autoinfecção interna nos indivíduos com diferentes situações de imunodepressão. O nematódeo *A. costaricensis*, de localização intra-arterial, é o causador da angiostrongilíase abdominal, zoonose que tem roedores silvestres como hospedeiros definitivos e moluscos gastrópodes como hospedeiros intermediários, sendo a infecção humana considerada acidental. Neste caso, o ser humano pode se infectar após ingestão de água, frutas, verduras ou alimentos contaminados por larvas infectantes eliminadas no muco dos moluscos transmissores.

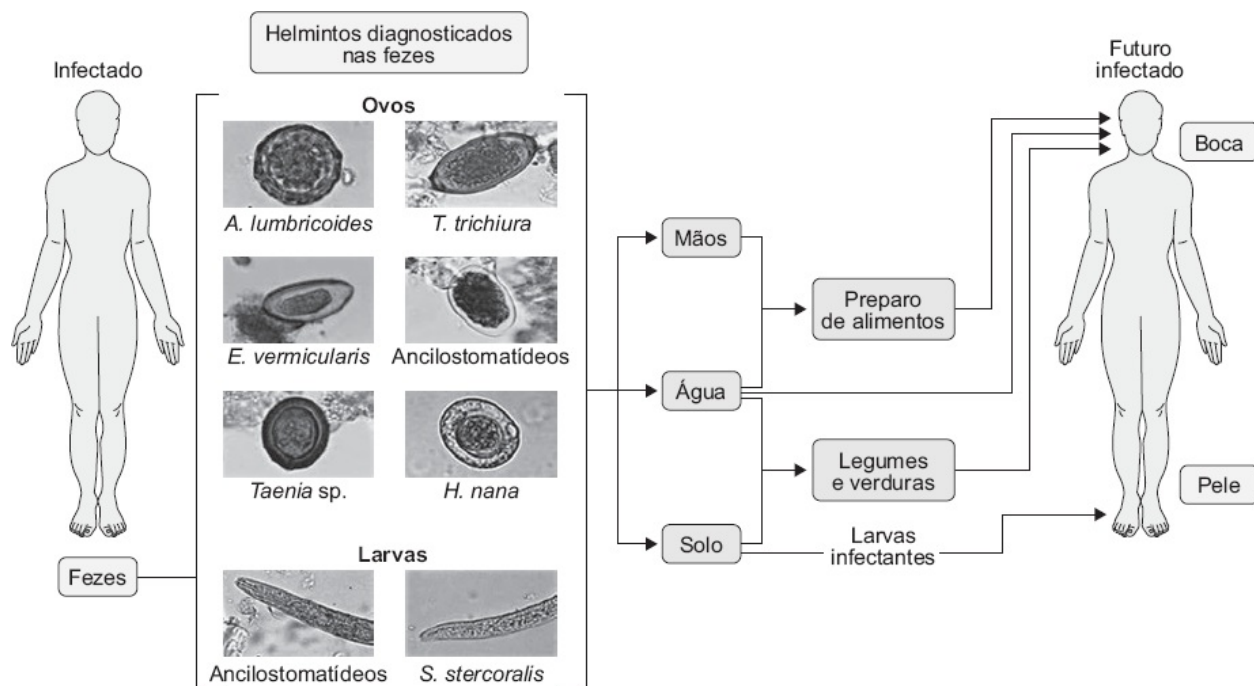


Figura 28.1 Vias de transmissão de parasitoses intestinais. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

■ Epidemiologia

A elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, a facilidade de transmissão, o caráter de cronicidade, a recorrência das infecções, a associação com desnutrição e o acometimento da faixa etária infantil fazem com que as

helminthíases intestinais se destaquem como doenças negligenciadas. Mais de um bilhão e meio de pessoas estão atualmente infectadas com uma ou mais espécies de helmintos transmitidos pelo solo, e a metade da população mundial está sob o risco de infecção, com alta prevalência observada na África, na Ásia e na América Latina. Sabe-se que *A. lumbricoides* é o helminto intestinal de maior prevalência mundial.

A enterobíase e a himenolepiase apresentam transmissão predominante em ambientes domésticos ou coletivos (creches, enfermarias, asilos, favelas, quartéis etc.). A primeira tem distribuição mundial com elevada prevalência nos EUA, na Rússia, na Venezuela e no Brasil, porém acredita-se que seja subestimada, uma vez que os inquéritos epidemiológicos não utilizam a metodologia específica para seu diagnóstico. A infecção por *H. nana*, mais comum em crianças, é cosmopolita com predominância em regiões temperadas e subtropicais. No Brasil, as regiões Sul e Sudeste apresentam maior prevalência.

Strongyloides stercoralis é um geo-helminto que infecta aproximadamente de 30 a 100 milhões de pessoas no mundo, podendo também infectar cães, gatos e macacos. O parasito do cão é morfobiologicamente indistinguível do humano. No Brasil, a ocorrência de *S. stercoralis*, utilizando-se métodos parasitológicos, é de 5,5%, sem diferença entre área rural ou urbana, caracterizando o país como hiperendêmico. A ocorrência aumenta com a idade, sendo que 12,1% dos indivíduos parasitados têm mais de 60 anos. Estudos soroepidemiológicos da população em geral apresentam positividade de 25,5% e a ocorrência em indivíduos imunodeprimidos de 11,8% e 19,5% utilizando-se, respectivamente, os métodos parasitológicos e imunológicos.

A angiostrongilíase abdominal humana tem sido diagnosticada nas Américas Central e do Sul, com casos isolados descritos na Europa e EUA, mas continua sendo uma helmintíase pouco estudada na maioria dos países da América Latina, com exceção do Brasil e Costa Rica. Na região Sul do Brasil, a prevalência varia de 2,8 a 28%, com maior predominância no Rio Grande do Sul, mas também já foram notificados casos em São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Distrito Federal.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a teníase como endêmica quando a prevalência é maior que 1%. Ásia, África e América Latina apresentam os maiores índices de ocorrência e, no Brasil, não há relatos sistemáticos da prevalência em humanos.

A Tabela 28.1 sintetiza os fatores que influenciam instalação, manutenção e disseminação das helmintíases intestinais.

No Brasil, o Ministério da Saúde lançou, em 2005, o Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses, que a partir da avaliação epidemiológica dos dados de prevalência, morbidade e mortalidade das parasitoses intestinais, visa à definição de estratégias para o controle. O Plano tem competência federal, estadual e municipal, com equipe multissetorial de investigação epidemiológica, abrangendo profissionais pertencentes às áreas de vigilância epidemiológica, sanitária e ambiental, saneamento, educação em saúde, diagnóstico laboratorial e assistência à saúde.

■ Patogenia e patologia

As helmintíases causadas por nematódeos e cestódios intestinais, em geral, exercem seu efeito patogênico no intestino delgado, embora algumas delas, como a tricuriase e a oxiuriase, ocorram com maior frequência também no intestino grosso. Nas parasitoses com ciclo pulmonar, lesões desencadeadas pelas larvas em migração podem ocorrer no fígado e, obviamente, nos pulmões. Na estrogiloidíase, larvas rabditoides e filarioides do helminto podem ser encontradas em múltiplos órgãos e sistemas, em particular, nas formas disseminadas agudas vistas em imunodeprimidos.

Na *ascariíase*, inicialmente, antes da chegada dos helmintos ao intestino delgado, as larvas, ao passarem pelos pulmões, causam quadros inflamatórios intensos com eosinófilos, que radiologicamente simulam uma broncopneumonia. Vermes adultos, quando em grande número no intestino delgado (íleo terminal) de crianças, causam obstrução intestinal, necrose da parede e perfuração em peritônio livre. Eventualmente, alguns helmintos podem migrar para os orifícios naturais, tais como o ducto pancreático, causando pancreatite aguda, ou para as

vias biliares, causando colestase extra-hepática e múltiplos abscessos hepáticos. A obstrução do apêndice cecal pode causar apendicite aguda. Na *tricocefalose*, as lesões são encontradas em ceco, apêndice e cólon direito, locais em que os parasitos se fixam à mucosa por sua extremidade cefálica. Em geral, as lesões são discretas, mas nas infecções maciças pode ocorrer necrose celular, infiltrado inflamatório, hiperplasia linfoide e pequenos focos de hemorragia. Nas formas com colite intensa pode haver hemorragia e prolapso retal. Na *oxiuríase*, pode-se encontrar no intestino grosso (ceco) uma enterocolite catarral, com pequenas úlceras nos locais de fixação dos helmintos na mucosa. Granulomas podem surgir em torno de ovos ou restos dos parasitos no cólon, intestino delgado e omento maior. Apendicite com larvas do helminto na parede e no lúmen do apêndice pode ocorrer, principalmente em crianças densamente parasitadas. Na *ancilostomíase*, os helmintos se fixam à mucosa do intestino delgado, onde sugam sangue e levam à anemia ferropriva. Em geral, as lesões intestinais são inespecíficas.

Na *estrongiloidíase*, as larvas e fêmeas causam lesões inflamatórias crônicas no intestino delgado, embora nas formas maciças e graves, o envolvimento do intestino grosso, estômago e de numerosos órgãos extraintestinais seja bastante comum. O helminto causa duodenojejunitis gravíssima, com edema e pequenas ulcerações, que nestes casos pode levar à diarreia crônica e à má absorção intestinal. Do ponto de vista histológico, observa-se infiltrado inflamatório mononuclear na submucosa com edema e achatamento das vilosidades. Larvas do parasito podem ser vistas no lúmen das glândulas intestinais. Eosinófilos são encontrados com frequência no infiltrado inflamatório na parede do intestino delgado. Nas formas crônicas, observa-se rigidez das paredes do intestino delgado por fibrose e a mucosa mostra-se atrofiada com erosões e ulcerações. Costuma-se dividir a patologia intestinal da estrongiloidíase em três padrões distintos: (a) enterite catarral, vista nas formas leves da doença; (b) enterite edematosa, na qual se encontram atrofia vilosa e grande número de parasitos na parede intestinal; (c) e enterite ulcerativa, vista nas formas mais graves com intenso parasitismo tecidual e grave processo inflamatório com neutrófilos e eosinófilos.

Normalmente existe um equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro na maioria dos infectados pelo *S. stercoralis* e, desde os primórdios da infecção, há a ativação da resposta imune tipo Th2, com anticorpos IgE, de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, e de eosinofilia periférica e tecidual que provavelmente exercem um efeito de contenção do processo infeccioso e inflamatório. Larvas podem ser destruídas por anticorpos da classe IgG com auxílio de neutrófilos e do sistema de complemento. O uso de corticosteroides em altas doses e a infecção pelo HIV e pelo HTLV-1 podem alterar esse equilíbrio parasito-hospedeiro e propiciar a disseminação sistêmica das larvas. Estas podem ser encontradas no fígado, nos pulmões, onde provocam hemorragias alveolares, no coração, nos rins e no sistema nervoso central. Translocação bacteriana a partir do cólon ocorre com frequência nas formas disseminadas da parasitose, ocasionando quadros bacterianos a distância, tais como broncopneumonias e meningite purulenta por enterobactérias. Na *angiostrongilíase* abdominal, os helmintos habitam os vasos arteriais que irrigam o ceco e o íleo terminal, onde provocam arterite com trombose vascular e necrose tecidual. A histopatologia mostra a existência de ovos, embriões e larvas em meio a um denso processo inflamatório, com números eosinófilos, predominantemente na mucosa e na submucosa. Perfuração da parede intestinal e peritonite podem ocorrer mais raramente. Lesões hepáticas, causadas por migrações erráticas dos parasitos não são infrequentes e neste órgão podem ser vistas áreas de necrose, forte reação inflamatória eosinofílica e granulomas em torno de ovos e larvas. Finalmente, nas infecções intestinais por cestódios, em geral ocorre pequena reação inflamatória restrita ao local de fixação do helminto. Casos raros de apendicite aguda, obstrução intestinal e gastrite granulomatosa já foram descritos associados à infecção por *Taenia* sp.

Tabela 28.1 Fatores responsáveis pela instalação, manutenção e disseminação das helmintíases humanas.

Fatores	<i>A. lumbricoides</i>	<i>T. trichiura</i>	<i>E. vermicularis</i>	Ancilostomatídeos	<i>S. sterc</i>

Contato com alimentos contaminados	X	X	X	X	X
Condições ambientais de umidade e temperaturas elevadas	X	X	X	X	X
Hábitos higiênicos inadequados	X	X	X	X	X
Alta prevalência em crianças	X	X	X	X	
Dispersão dos ovos pela chuva, ventos e insetos	X	X	X		
Baixas condições socioeconômicas e educacionais	X	X		X	X
Condições precárias de saneamento básico	X	X		X	X
Manuseio do solo contaminado (horta, meio rural, jardinagem)	X	X		X	X

Elevada viabilidade dos ovos no meio ambiente (até 1 ano)	x	x			
Elevada produção de ovos pela fêmea	x		x		
Transmissão em ambientes domésticos e coletivos			x		
Ovos se tornam infectantes em poucas horas			x		
Solo arenoso ou arenoargiloso com ausência de luz direta				x	x
Não utilização de calçados ou luvas para manusear o solo				x	x
Presença de moluscos transmissores					

■ Quadro clínico

A maioria das infecções helmínticas intestinais é assintomática. A morbidade causada por essas infecções depende da intensidade do parasitismo, em função, portanto, do número de vermes albergados pelo hospedeiro humano. Todas as helmintíases são causas importantes de retardo de crescimento físico e intelectual e muitos pacientes queixam-se de fraqueza, mal-estar e desconforto ou dor abdominal relacionados a parasitos no trato gastrointestinal.

As infecções maciças por *A. lumbricoides* causam deficiências nutricionais, intolerância à lactose e má absorção de vitamina A e outros nutrientes, levando a retardo no crescimento físico e déficit na intelectualidade. Por apresentarem maiores dimensões, quando numerosos no intestino delgado de crianças, poderá ocorrer obstrução intestinal, com necrose da parede do íleo terminal e peritonite generalizada. Em adultos, parasitos podem penetrar nos ductos biliares e pancreáticos causando colangite aguda, colestase e pancreatite aguda. Eventualmente, pode haver saída de helmintos pela boca ou ânus, principalmente depois de jejum prolongado ou períodos de febre alta. Apendicite aguda por obstrução do lúmen do apêndice por vermes adultos é comumente diagnosticada em áreas endêmicas da helmintíase. No período inicial de migração larvária do *A. lumbricoides* pelos pulmões, pode haver quadro de pneumonite com sintomas asmáticos.

Infecções crônicas causadas pelo *T. trichiura*, com grande número de vermes, levam à colite grave com diarreia, anemia e mais raramente, prolapso retal. O quadro pode simular a retocolite ulcerativa, inclusive com sangue nas fezes.

A enterobíase é helmintíase hoje pouco comum e observada mais frequentemente em crianças de baixa condição socioeconômica, institucionalizadas e vivendo em áreas com inadequadas condições sanitárias. A manifestação mais comum desta parasitose é o prurido anal, principalmente noturno, mas outros sintomas, tais como dor abdominal, diarreia e irritabilidade, são muito frequentes. Vermes podem, eventualmente, penetrar a vagina e o aparelho genital de crianças, provocando vulvovaginites e endometrites. Quando

chegam ao peritônio, pela da tuba uterina, geram processos granulomatosos pseudotumorais. Quadros esporádicos de apendicite aguda, podem também ser provocados pelo *E. vermicularis*.

As infecções por ancilostomatídeos, ainda muito frequentes no Brasil, são assintomáticas em sua maioria, principalmente quando causadas por pequeno número de vermes. Em infecções maciças, ocorre anemia intensa, microcítica, hipocrômica ocasionada pela perda crônica de sangue oriunda da fixação dos helmintos na mucosa do intestino delgado para exercer o hematofagismo. A doença pelo *A. duodenale* leva à anemia de maior intensidade, quando comparada com o *N. americanus*, uma vez que a quantidade diária de sangue ingerido pelo primeiro é dez vezes maior que o segundo. Essas infecções são adquiridas pelo ser humano por meio da penetração das larvas pela pele, onde podem ocasionar erupção maculopapular pruriginosa. A passagem das larvas pelos pulmões também pode originar uma pneumonite leve, semelhante àquela vista na ascaridíase.

A infecção pelo *S. stercoralis* é, sem dúvida, a helmintíase intestinal de maior gravidade que acomete o ser humano. Cerca de metade dos indivíduos em zonas endêmicas são assintomáticos, entretanto, quando o número de parasitos, por diversas razões, aumenta no intestino delgado, sintomas podem ser desenvolvidos. A infecção primária por este nematódeo manifesta-se sob a forma de erupção cutânea papuloprurítica, que ocorre no sítio de penetração das larvas e é raramente vista em áreas endêmicas. A passagem das larvas filarioides pelos pulmões pode ocasionar um quadro de pneumonite, menos sintomática do que aquela vista nas infecções por *Ascaris*.

Nas formas crônicas em imunocompetentes, é comum observar-se dor abdominal, epigástrica, em geral associada a náuseas, mal-estar, perda de peso e diarreia; esta, nas infecções maciças, mostra-se persistente, com vários episódios diários, e com evolução crônica, às vezes por vários meses ou anos. Esteatorreia, anemia e perda entérica de proteínas são frequentes nestes casos com diarreia prolongada. Um quadro cutâneo peculiar pode ocorrer na evolução desta parasitose, caracterizada por uma erupção linear, na qual larvas migram sob a

pele na velocidade de 2 a 10 cm por hora, sendo frequentemente observada nas nádegas, ao redor do ânus, mas também em outros locais, tais como o tronco e o dorso, podendo desaparecer em horas. Costuma ser denominada de “*larva currens*” e raramente são observadas no Brasil. Em imunodeprimidos, por várias causas, mas principalmente naqueles que utilizam altas doses de corticosteroides (> 30 mg/dia), pode ocorrer quadros de hiperinfecção com disseminação das larvas do helminto por vários órgãos, principalmente fígado, pulmões, miocárdio e sistema nervoso central. Bacteriemia está, como já referido, invariavelmente acompanhando estas infecções disseminadas, geralmente causadas por enterobactérias translocadas a partir do lúmen intestinal; quadros secundários de broncopneumonia, meningite purulenta ou abscessos hepáticos, em geral causados por *Escherichia coli*, acabam por se desenvolver na evolução da doença sistêmica pelo *S. stercoralis*. Como este helminto pode se reproduzir no organismo, grande número de parasitos pode ocorrer em vários órgãos e sistemas, ocasionando uma constelação de sinais e sintomas, tais como dor abdominal intensa, vômitos, diarreia, íleo paralítico com distensão abdominal, tosse, dispneia (devido ao quadro de pneumonite) e sintomas neurológicos, tais como cefaleia, convulsões, confusão mental, estupor e sinais de irritação meníngea, denotando a existência do parasito e bactérias no sistema nervoso central. Os exames laboratoriais, nesta situação, mostram a ocorrência de leucocitose com desvio à esquerda, elevações da proteína C reativa e das aminotransferases, sendo rara a ocorrência de eosinofilia. Larvas rabditoides e filarioides deste nematoide podem, nesses casos graves, ser detectadas em grande quantidade nas fezes, no escarro e mais raramente no líquido cefalorraquidiano (LCR). A mortalidade associada a estas formas graves é extremamente elevada. É oportuno comentar que, ao contrário do que se pensava com relação à associação de estrongiloidíase pelo HIV, quando se dizia que formas disseminadas não ocorriam nesses pacientes, em nossa experiência pessoal temos observado quadros de hiperinfecção por este helminto, com aceleração do ciclo normal do parasito e um grande número de larvas no fígado e pulmões, quase sempre acompanhadas de bacteriemia, meningite e broncopneumonia por enterobactérias. Todos os pacientes HIV-positivos devem

realizar exames parasitológicos de fezes seriados, utilizando técnicas adequadas, para a eventual detecção e tratamento dessa helmintíase.

Na *angiostrongilíase abdominal*, muitas infecções são assintomáticas e se curam espontaneamente. Naqueles casos com manifestações clínicas, observa-se dor abdominal, localizada no quadrante superior direito, que pode regredir espontaneamente e recidivar várias vezes por várias semanas. Às vezes, observa-se, à palpação, massa inflamatória na fossa ilíaca direita, que pode eventualmente evoluir para a obstrução intestinal ou perfuração com peritonite generalizada e sepse concomitante. Outras manifestações observadas nessa parasitose são febre, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia em geral, acompanhada de eosinofilia periférica. Migração larvária no fígado, à semelhança da toxocaríase, tem sido observada, em geral, gerada a partir da disseminação arterial sistêmica das larvas de *A. costaricensis*; hepatomegalia, febre e eosinofilia no leucograma ocorrem nessa situação. Manifestações testiculares com dor aguda e edema do órgão podem existir quando o helminto se localiza e obstrui a artéria espermática.

Finalmente, as infecções intestinais por cestódios, principalmente por *T. solium* ou *T. saginata* são, em sua maioria, assintomáticas, embora possam ocorrer perturbações digestivas ligadas a esta parasitose em crianças (anorexia ou bulimia, dor abdominal, diarreia). Na himenolepíase, as manifestações clínicas, quando ocorrem, são mais comuns em crianças e em geral são produzidas em infecções maciças (> 15.000 ovos por grama de fezes); normalmente ocorrem sintomas digestivos (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia) e neurológicos (irritabilidade, cefaleia) que desaparecem com a expulsão dos helmintos.

■ Diagnóstico

O estabelecimento de etiologia de uma infecção consiste em uma série de dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e de imagem (radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética), ainda que nem sempre estejam disponíveis para a maior parte da população.

O diagnóstico laboratorial das helmintíases intestinais está fundamentado na detecção de ovos ou larvas em amostras de fezes frescas ou preservadas, embora outros materiais, como escarro, secreções urogenitais, aspirados, teciduais, conteúdo duodenal, líquido cefalorraquidiano e espécimes obtidos por biópsia, possam ser utilizados para a identificação de certas espécies. Algumas vezes são encontrados vermes adultos de *A. lumbricoides*, *E. vermicularis* ou proglotes de *Taenia* sp. nas fezes, destacando-se a importância da visualização macroscópica do material. A fêmea de *Enterobius* pode ser vista na região perianal, principalmente antes da higiene matinal. Ultrassonografia e endoscopia são úteis para diagnóstico de imagem das complicações da ascaridíase, incluindo obstrução intestinal e envolvimento hepatobiliar e pancreático. A colonoscopia tem permitido a visualização de vermes adultos de *T. trichiura* e a laparoscopia tem auxiliado no diagnóstico dos casos de apendicite por *E. vermicularis*. As reações em cadeia da polimerase (PCR), utilizadas para identificação de marcadores moleculares nas fezes e acompanhamento terapêutico, são muito sensíveis e específicas, mas não são rotineiramente aplicadas no manejo individual do paciente ou em pesquisas epidemiológicas, devido à necessidade de equipamentos especiais e ao alto custo.

Vários métodos têm sido utilizados para o diagnóstico parasitológico microscópico dos helmintos em amostras fecais, basicamente os de flutuação (Willis e Faust *et al.*) e os de concentração pela sedimentação espontânea (método de Lutz ou Hoffman, Pons e Janer) ou sedimentação por centrifugação (método de Ritchie ou de Blagg, também conhecido como MIFC). Para os ovos leves de ancilostomatídeos e de *H. nana*, o método de Willis é o escolhido. A técnica de Kato-Katz tem sido o método recomendado pela OMS devido a sua simplicidade, possibilidade de execução na área de estudo e de relativo baixo custo. Preconizada para o diagnóstico da esquistossomose, tem hoje larga aplicabilidade em pesquisas epidemiológicas para o diagnóstico de enteroparasitos. Também tem a vantagem de ser um método quantitativo, cuja contagem do número de ovos por grama de fezes permite determinar a intensidade da infecção e avaliar a eficácia dos anti-helmínticos utilizados. Os parasitos humanos para os quais é possível correlacionar a produção de ovos

com a carga parasitária são *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomatídeos. A OMS considera infecção leve por *A. lumbricoides* quando a carga parasitária contiver até 5.000 ovos por grama de fezes; moderada, quando estiver entre 5.000 e 50.000; e pesada, se ultrapassar 50.000 ovos/grama. Para os ancilostomatídeos a infecção leve ocorre quando há menos de 2.000 ovos/grama, moderada entre 2.000 e 3.999 e alta quando há detecção de mais de 4.000 ovos por grama de fezes. Para *T. trichiura* considera-se leve um parasitismo que corresponda à eliminação de menos de 5.000 ovos por grama de fezes, moderado entre 5.000 e 10.000 e pesado acima de 10.000 ovos/grama.

Para o encontro de ovos de *E. vermicularis* ou de *Taenia* sp. na região perianal, o método de fita adesiva (método de Graham) é recomendado. Para o diagnóstico específico de teníase é necessário fazer a tamização ou passagem de todo o material fecal por peneiras de finos poros, para recolhimento de escólecex ou de proglotes grávidas, cuja diferenciação morfológica define o diagnóstico. Na teníase, a detecção de coproantígenos pelo teste ELISA e a PCR tem elevada sensibilidade.

Na estrogiloidíase, a confirmação parasitológica da infecção pode ser dificultada pelo pequeno número de parasitos, além de a liberação de larvas nas fezes ser mínima e irregular na infecção moderada (cerca de 25 larvas/g de fezes). Nessas circunstâncias, os métodos de rotina anteriormente citados não são adequados. Há necessidade de execução de métodos específicos para pesquisa de larvas (métodos de Baermann-Moraes e de Rugai) em fezes sem conservantes. Mesmo que sejam analisadas repetidas amostras, elas apresentam baixa sensibilidade. Por esse motivo, preconiza-se o ideal de sete amostras de fezes para 100% de sensibilidade. Resultados parasitológicos negativos podem não indicar ausência de infecção. As larvas rabditoídes de *S. stercoralis* são, em geral, as únicas encontradas nas fezes. Ocasionalmente, podem ser visualizadas larvas filarioides em fezes envelhecidas ou em casos com ritmo intestinal lento; ou em fezes frescas de indivíduos hiperinfectados. A identificação morfológica correta das larvas é fundamental devido à semelhança com as de ancilostomatídeos, uma vez que, quando houver demora na realização do exame parasitológico das fezes, poderão também ser visualizados ovos embrionados e

larvas de ancilostomatídeos no material fecal. As larvas rabditóides de ancilostomatídeos apresentam vestibulo bucal longo e primórdio genital pouco nítido, e as de *S. stercoralis*, vestibulo bucal curto e primórdio genital nítido. As larvas filarióides infectantes (L3) de ancilostomatídeos apresentam cauda afilada contendo bainha e as de *S. stercoralis*, apresentam cauda bifurcada, sem bainha. As técnicas de cultura de fezes para isolamento de larvas de helmintos método de Loos (carvão vegetal), método de Brumpt (papel de filtro em placa de Petri), método de Harada & Mori (papel de filtro em tubos) e método de cultura em placa de ágar (fezes semeadas em ágar), são úteis principalmente para estabelecer se a infecção é devida a *S. stercoralis* ou aos ancilostomatídeos. As técnicas de cultura são baseadas no desenvolvimento do ciclo indireto do parasito, com possibilidade de visualização de diversas formas evolutivas, principalmente a caracterização da larva filarióide. Infelizmente a coprocultura ainda é um método limitado pela demora na obtenção dos resultados (5 a 7 dias) e pelo risco de infecção durante a manipulação de larvas infectantes.

Na estrogiloidíase, os métodos indiretos de diagnóstico vêm contribuindo para esclarecimento em casos de suspeita clínica. Na fase aguda, a taxa de eosinófilos pode ser elevada até 82%; entretanto diminui na fase crônica (8 a 15%), desaparecendo nos casos de evolução grave ou fatal. A eosinopenia está associada a um mau prognóstico, uma vez que os eosinófilos desempenham papel importante na proteção à estrogiloidíase fulminante. Após seis meses do tratamento específico, a contagem de eosinófilos volta a níveis normais (1 a 3%). O diagnóstico por imagem (radiografia de tórax e de trato digestivo, ultrassonografia e tomografia computadorizada) também pode ser requisitado. Os métodos imunológicos são úteis na avaliação da resposta imune do hospedeiro nos casos de formas assintomáticas e no esclarecimento do diagnóstico clínico, além da possibilidade de emprego em inquéritos soropidemiológicos por apresentarem elevada sensibilidade com relação aos métodos parasitológicos. A maior limitação encontrada na padronização dos testes é a dificuldade de se obterem quantidades suficientes de larvas filarióides de *S. stercoralis*, situação vencida com sucesso pelo emprego de *Strongyloides ratti*, *Strongyloides venezuelensis* ou *Strongyloides cebus* como fontes

alternativas de antígenos heterólogos. Outra limitação é o fenômeno de “reação cruzada” com outras parasitoses, principalmente esquistossomose e filariose e, dependendo da técnica, com ancilostomatídeos. A resposta imune humoral é avaliada pela detecção de anticorpos IgG e subclasses (principalmente IgG4), IgA, IgM e IgE no soro, saliva, leite ou ocasionalmente em LCR. Várias técnicas têm sido descritas, destacando-se a reação de imunofluorescência direta (em biopsias, imuno-histoquímica) e indireta (IFI) em amostras de fluidos biológicos. A saliva tem sido recomendada como fluido alternativo para detecção de anticorpos IgA, pela técnica de IFI, devido a sua fácil aquisição e coleta não invasiva. Nos testes imunoenzimáticos ELISA, utilizam-se extratos totais ou purificados dos parasitos (homólogos ou heterólogos) como antígenos e detecção de várias classes de imunoglobulinas. Nos testes de *Western blotting* (WB) para detecção de IgG específica, pode-se utilizar extrato salino de *S. stercoralis*, visualizando principalmente as frações proteicas de 97, 66, 41, 31 e 28 kDa. Pode-se também empregar extrato salino ou alcalino de *S. ratti* ou de *S. venezuelensis*, total ou purificado, sendo útil como teste confirmatório na estrogiloidíase humana, nos casos de sorologia discordante. Sabe-se que os testes sorológicos não podem distinguir entre infecções passadas e presentes. Embora títulos de IgG tendam a diminuir com a erradicação do parasito, muitos indivíduos permanecem soropositivos por um longo período, após a cura da infecção. Apesar destas limitações, os testes sorológicos têm sido propostos como *screening* para estrogiloidíase, em populações de risco, uma vez que os exames de fezes apresentam sensibilidade muito baixa. Um inovador método ELISA, de detecção de imunocomplexo circulante no soro, o qual possibilita a indicação de doença em atividade, foi padronizado em 2012. A detecção de coproantígenos pelo teste ELISA possibilita a identificação de casos de infecção ativa. A detecção específica de DNA de *Strongyloides* em amostras de fezes humanas pela PCR em tempo real pode ser uma alternativa para o diagnóstico, devido às altas sensibilidade e especificidade do método.

O diagnóstico da angiostrongilíase abdominal, que continua sendo um grande desafio, é confirmado quando há vermes adultos, ovos ou, ocasionalmente, larvas do parasito no lúmen das artérias, arteríolas ou capilares

do mesentério ou da parede intestinal de material cirúrgico ou de biopsia. Uma vez que os ovos permanecem retidos nos tecidos devido à intensa inflamação eosinofílica, o diagnóstico parasitológico pelo exame de fezes fica inviabilizado. O diagnóstico imunológico utilizando diferentes preparações antigênicas do parasito é um auxílio importante, embora apresente limitações em relação a sensibilidade e especificidade. Além disso, observa-se diversidade da resposta imune humoral no decurso da infecção. Para triagem soropidemiológica, recomenda-se a utilização da reação de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos IgG, empregando-se antígeno obtido de ovos do parasito, que apresenta 93,7% de sensibilidade e 84,6% de especificidade. O teste ELISA descrito com diferentes preparações antigênicas ainda sinaliza reações cruzadas. Um exemplo é o IgG-ELISA utilizando antígeno heterólogo de vermes adultos, que apresenta 88,4% de sensibilidade e 78,7% de especificidade. Sabe-se que a fase aguda pode ser bem evidenciada, mas após este período a resposta humoral decresce, sugerindo que o parasito não sobrevive por muito tempo. A reação de PCR para detectar o DNA específico já foi descrita em soros de pacientes e pode ser uma alternativa no auxílio diagnóstico.

Há dificuldades de realização de estudos sobre helmintos em ambientes rurais com pouca infraestrutura, principalmente em relação a coleta e transporte das amostras fecais. Sabe-se, por exemplo, que a sensibilidade de detecção de ovos de ancilostomatídeos diminui em aproximadamente 50% quando as fezes são preservadas por mais de três horas somente por refrigeração ou quando, mesmo conservadas em formalina, o laboratório as processa com mais de um dia após a coleta. O desenvolvimento de métodos de diagnósticos mais acurados, aplicáveis em larga escala na triagem da população, é essencial para vigilância e monitoramento adequados da incidência e prevalência das hemintíases intestinais em áreas endêmicas. O aumento do número de viajantes a países tropicais e a migração de indivíduos de áreas endêmicas para países desenvolvidos requerem atenção especial ao diagnóstico de helmintíases intestinais.

■ Tratamento

Na atualidade, dispomos de vários fármacos para tratamento das helmintíases intestinais por nematódeos e cestódios. Certas medicações, outrora utilizadas no tratamento de muitas parasitoses, são hoje pouco utilizadas ou não são mais comercializadas, tais como pamoato de pirantel, pamoato de pírvinio, sais de piperazina, entre outros. A seguir discutiremos cada substância hoje utilizada no tratamento das parasitoses intestinais:

- **Mebendazol:** é um derivado benzoimidazólico com ação parasiticida sobre muitos helmintos. Ele inibe a captação da glicose, provocando a depleção do glicogênio do parasito e diminuindo a produção de trifosfato de adenosina (ATP), essencial para a vida do helminto. É pouco absorvido por via oral, mas quando administrado em doses elevadas, níveis séricos satisfatórios da substância podem ser alcançados. É apresentado em comprimidos de 100 mg ou em solução para uso pediátrico. A dose preconizada é de 100 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante três dias em adultos e crianças, embora em estudos recentes, dose única de 600 mg/dia ofereça índices de cura satisfatórios. O fármaco é ativo na ascariíase (95% de cura), oxiúriase (100% de cura em dose única de 100 mg), ancilostomíase (60 a 90% de cura), tricuriíase (60 a 70%) e teníases (90% de cura com doses dobradas da substância por 4 dias). Não há atividade do mebendazol sobre a estrogiloidíase na dose preconizada. Também é ativo na giardiíase na dose de 200 mg, 3 vezes/dia durante um dia. Nas doses preconizadas, efeitos adversos são muito raros, sendo ocasionalmente relatados dor abdominal, náuseas e tonturas. Não deve ser empregado durante a gestação
- **Tiabendazol:** foi a primeira substância utilizada no tratamento da estrogiloidíase nos anos 1960. É rapidamente absorvido por via oral, metabolizado no fígado e seus metabólitos eliminados na urina. Produz alterações nos microtúbulos do citoesqueleto do parasito que levam a inibição e morte do parasito. É apresentado sob forma oral, em comprimidos de 500 mg e suspensão pediátrica. Sua indicação maior recai

sobre *S. stercoralis*, sendo utilizada na dose de 50 mg/kg/dia durante dois a três dias, não devendo ultrapassar a dose diária de 3 g. O índice de cura varia de 90 a 95%. Nas formas disseminadas, pode ser empregada na mesma dose por tempo maior, cerca de 5 a 7 dias. O medicamento pode apresentar efeitos adversos, tais como náuseas, vômitos, cefaleia, anorexia, prurido cutâneo e toxicidade hepática em pequeno número de casos. Pode ser ativo sobre outros helmintos, mas com índices de cura mais baixos quando comparados ao mebendazol

- Cambendazol: outro derivado imidazólico com atividade maior sobre a estrogiloidíase. Bem absorvido por via oral e eliminado principalmente pela urina. É apresentado em comprimidos de 180 mg e em suspensão pediátrica. A dose utilizada nessa parasitose é de 5 mg/kg em dose única, com taxas de cura acima de 95%. A tolerância é excelente com mínimos efeitos colaterais
- Albendazol: essa substância é hoje a mais comumente utilizada no tratamento das parasitoses intestinais. É absorvido parcialmente por via oral (cerca de 50% da dose) sendo metabolizado no fígado em sulfóxido de albendazol, que mantém a mesma atividade anti-helmíntica do fármaco original. É apresentado comercialmente sob a forma de comprimidos de 200 mg e em suspensão pediátrica. É empregado na terapêutica de ascaridíase, oxiuríase e ancilostomíase na dose única de 400 mg para adultos e crianças acima de 2 anos de idade com índices de cura de 90% dos casos. Para a tricocefalíase, a dose única de 600 a 800 mg oferece melhores resultados (60%). Na estrogiloidíase e na teníase, a substância é recomendada na dose de 400 mg/dia durante três dias consecutivos, mesmo assim com baixas taxas de cura (30 a 60%). Bons resultados podem ser conseguidos também na terapêutica da *larva migrans* visceral (400 mg/dia durante cinco dias), da hidatidose hepática (800 mg/dia durante três meses para adultos) e da neurocisticercose (15 mg/kg/dia durante 8 a 10 dias). O albendazol também é ativo sobre microsporídeos (*Encephalitozoon* sp.) causadores de infecções disseminadas e graves em pacientes com AIDS. Efeitos adversos são raros e a tolerância ao fármaco é excelente nas doses

habituais. Doses maiores e por tempo prolongado podem causar toxicidade hepática e hematológica (leucopenia). A substância é embriotóxica e teratogênica para animais de experimentação e, portanto, contraindicada na gestação

- Ivermectina: trata-se de uma lactona macrocíclica da classe das avermectinas que se mostra eficaz no tratamento de nematoides e de alguns artrópodes. Inibe a atividade do ácido gama-amino-butírico (GABA) como mediador da neurotransmissão; sua inibição nesses parasitos conduz a paralisia e morte desses organismos. É administrada por via oral com apresentação em comprimidos de 6 mg. Sua principal indicação recai sobre a estrogiloidíase, em que os melhores resultados são obtidos com a dose de 200 µg/kg/dia durante um ou dois dias (índices de cura acima de 90%). Em pacientes com AIDS, a infecção por este helminto deve ser tratada por dois dias, nessa mesma dose, devendo ser repetido o esquema também durante dois dias, duas semanas após. Este esquema leva a menos recidivas e maior índice de cura. Também é ativa em ascaridíase, enterobíase, ancilostomíase e tricuriase na dose única de 100 a 200 µg/kg. Também é ativa nas filarioses e na lagochilascaríase. Habitualmente é bem tolerada, mas podem ser observados efeitos adversos em pequeno número de pacientes, tais como prurido, mialgias e cefaleia. Sua atividade sobre artrópodes pode ser comprovada na escabiose pelo *Sarcoptes scabiei*, quando apresenta índices de cura entre 80 e 100% e na pediculose, utilizada em regime de duas doses por via oral, com intervalo de 10 dias
- Nitazoxanida: essa substância é um nitrotiazol benzamida com atividade sobre um grande número de agentes infecciosos, tais como vírus (norovírus), bactérias anaeróbias, protozoários e helmintos. Apresenta um metabólico ativo, a tizoxanida, e é apresentada sob a forma de comprimidos de 500 mg e em suspensão pediátrica. Entre os protozoários, sua maior ação recai sobre *Isospora*, *Cryptosporidium*, microsporídeos, *E. histolytica* e *Giardia lamblia*; é também ativo sobre vários helmintos, tais como *T. solium* e *T. saginata*, *H. nana*, *Ascaris*, *E. vermicularis*, *T. trichiura*. Não é ativo na estrogiloidíase. Nas infecções por cestódios, a dose empregada

por via oral é de 25 a 50 mg/kg em dose única. Nas outras helmintíases, a dose utilizada é de 500 mg 12/12 h por três dias consecutivos com elevados índices de cura. A substância é bem tolerada, mas já foram documentados raros casos de toxicidade hepática.

Além do tratamento medicamentoso, outras medidas são fundamentais para controle e eliminação das helmintíases. A melhoria das condições sanitárias, em particular nos países pobres, a educação em saúde e a participação da comunidade são pontos essenciais a serem alcançados no combate a estas infecções. Tratamentos em massa com anti-helmínticos em dose única (albendazol) têm se mostrado eficazes em reduzir a prevalência e a intensidade de muitas helmintíases, notadamente da ascariíase e da tricuriíase entre crianças de 2 a 15 anos. Monitoramento e avaliação periódica são essenciais para revisão dos programas de controle, objetivando principalmente a prevenção dessas doenças.

■ Agradecimentos

Agradecemos a Lilian Cruz e Marcelo Arantes Levenhagen pelo auxílio na preparação da Figura 29.1 e Tabela 29.1.

■ Bibliografia

Ben R, Graeff-Teixeira C. Use of heterologous antigens for the immunodiagnosis of abdominal angiostrongyliasis by an enzyme-linked immunosorbent assay. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Nov;105(7):914-7.

Bethony J, Brooker S, Albonico M et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006; 367:1521-32.

De Carli, G A. Parasitologia clínica. Seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses intestinais. 2 ed. Atheneu, São Paulo, 2007. 906 p.

Deckers N, Dorny P. Immunodiagnosis of Taenia solium taeniosis/cysticercosis. Trends Parasitol. 2010 Mar; 26(3):137-44.

Feliciano ND, Gonzaga HT, Gonçalves-Pires M do R, Gonçalves AL et al.

- Hydrophobic fractions from *Strongyloides venezuelensis* for use in the human immunodiagnosis of strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jun; 67(2):153-61.
- Ferreira MS. A síndrome da imunodeficiência adquirida e as doenças endêmicas no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996; 29:531-5.
- Gonçalves AL, Nunes DS, Gonçalves-Pires MR, Ueta MT et al. Use of larval, parasitic female and egg antigens from *Strongyloides venezuelensis* to detect parasite-specific IgG and immune complexes in immunodiagnosis of human strongyloidiasis. *Parasitology*. 2012 Jun; 139(7):956-61.
- Gonzaga HT, Vila-Verde C, Nunes DS, Ribeiro VS, Cunha-Júnior JP, Costa-Cruz JM. Ion-exchange protocol to obtain antigenic fractions with potential for serodiagnosis of strongyloidiasis. *Parasitology*. 2013 Jan;140(1):69-75.
- Horton J. Global antihelminthic chemotherapy programs: learning from history. *Trends Parasitol*. 2003; 19:405-9.
- Hotez PJ, Brooker S, Bethony J et al. Hookworm infection. *N Engl J Med*. 2004; 351:799-807.
- Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *L Clin Invest*. 2008; 118:1311-21.
- Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 299:1937-48.
- Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17:208-17.
- Marti H, Haji HJ, Savioli L et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazol for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg*. 1996; 55:477-81.
- Olsen A, van Lieshout L, Marti H et al. Strongyloidiasis – the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Med Hyg*. 2009; 103:967-72.
- Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology*. 2011 Sep;138(11):1331-40.
- Silva CV, Costa-Cruz JM. A glance at *Taenia saginata* infection, diagnosis, vaccine, biological control and treatment. *Infect Disord Drug Targets*. 2010 Oct;10(5):313-21.
- Steinmann P, Utzinger J, Du ZW et al. Efficacy of single-dose and triple-dose

albendazol and mebendazol against soil-transmitted helminthes and Taenia spp: a randomized controlled trial. PLoS One. 2011; 6:e25003.

WHO. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of antihelminthic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2006. p. 1-62.

■ Introdução

A neurocisticercose (NC) é a doença parasitária que mais comumente acomete o sistema nervoso, sendo endêmica em países em desenvolvimento, e a causa mais frequente de epilepsia não idiopática nessas regiões. A NC é causada pela ingestão dos ovos de *Taenia solium*. No intestino delgado humano os ovos liberam as oncosferas que penetram a parede intestinal, se disseminam e se instalam por via circulatória, preferencialmente no sistema musculoesquelético, olhos e no sistema nervoso, formando os cisticercos ou cistos que são as formas larvárias, também chamadas de forma metacestódea de *T. solium*. O ser humano se torna, nesse caso, o hospedeiro intermediário deste helminto.

A grande variabilidade da resposta imunológica do hospedeiro, associada aos mais diversos tipos de lesão e estágios evolutivos, tornam a NC uma doença bastante intrigante. A sua classificação pode ser feita de acordo com a localização do cisto, com o seu estágio evolutivo ou com a manifestação clínica preponderante. A Tabela 29.1 apresenta as classificações utilizadas na NC.

■ Epidemiologia

A cisticercose é uma doença endêmica na América Latina, África Subsaariana e partes da Ásia. No México foram encontradas prevalências de NC humana entre 9 e 9,5%, utilizando como critério diagnóstico os resultados de tomografia computadorizada (TC). Devido ao processo de globalização e maior fluxo migratório de pessoas essa parasitose tem-se tornado um foco crescente de

preocupação na Europa e nos EUA. Em torno de 90% dos casos registrados no EUA e na Europa ocorrem em indivíduos provenientes da América Latina. No Brasil, embora o Ministério da Saúde recomende a implementação da notificação compulsória do complexo teníase-cisticercose, somente os estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul e a cidade de Ribeirão Preto (SP) implantaram programas de controle. Existem relatos de NC em indivíduos que nunca estiveram em zona endêmica, mas que mantêm contato com pessoas infectadas pela *T. solium*. A NC ocorre com maior frequência em adultos jovens, em idade produtiva, com conseqüente impacto socioeconômico.

Tabela 29.1 Classificação de neurocisticercose.

Localização	Parenquimatosa
	Extraparenquimatosa
	Ventricular
	Cisternal
	Subaracnóidea (espinal e craniana)
	Medular
Estágios evolutivos	Cisto íntegro
	Cisto em degeneração (coloidal e granular)
	Calcificação
	Racemosa
Formas clínicas	Convulsiva
	Hipertensiva
	Meningítica

Alguns relatos mostram que formas extraparenquimatosas de NC são mais frequentes na América Latina que na Índia. Essas variações podem estar relacionadas às complexas interações de hospedeiro, parasito e fatores ambientais.

A NC é, portanto, uma doença relacionada à higienização deficiente das mãos e alimentos e depende de fatores ligados ao parasito e ao indivíduo infectado.

■ Patogênese e patologia

O suíno é naturalmente o hospedeiro intermediário da teníase, uma vez que ingere os ovos de *T. solium*, desenvolvendo a forma larvária da doença. No caso da cisticercose, o ser humano assume o papel de hospedeiro intermediário, quando acidentalmente ingere os ovos do helminto, por infecção orofecal, desenvolvendo o ciclo larvário. Ao atravessar a mucosa intestinal, a oncosfera tem tropismo pelo sistema musculoesquelético, olhos e pelo sistema nervoso (SN), aos quais chegam por via hematogênica. A Figura 29.1 esquematiza as formas de transmissão da teníase e da cisticercose.

O cisticerco consiste em duas partes principais – a parede do cisto e o escólece – e tem quatro estágios evolutivos. Primeiramente, o cisticerco apresenta uma forma vesicular (viável) em que a membrana é transparente, o escólece é invaginado e o líquido intracístico (ou vesicular) é claro e pode permanecer desta forma por alguns anos. À medida que o parasito perde a capacidade de controlar a resposta imune, reações inflamatórias se iniciam e o cisto em forma vesicular vai se degenerando. Primeiro, o fluido intravesicular se torna mais turvo e o escólece começa a sofrer um processo de hialinização, caracterizando a forma coloidal. Posteriormente, o fluido sofre um processo de granulação, que caracteriza a forma granular, e então evolui para a forma calcificada.

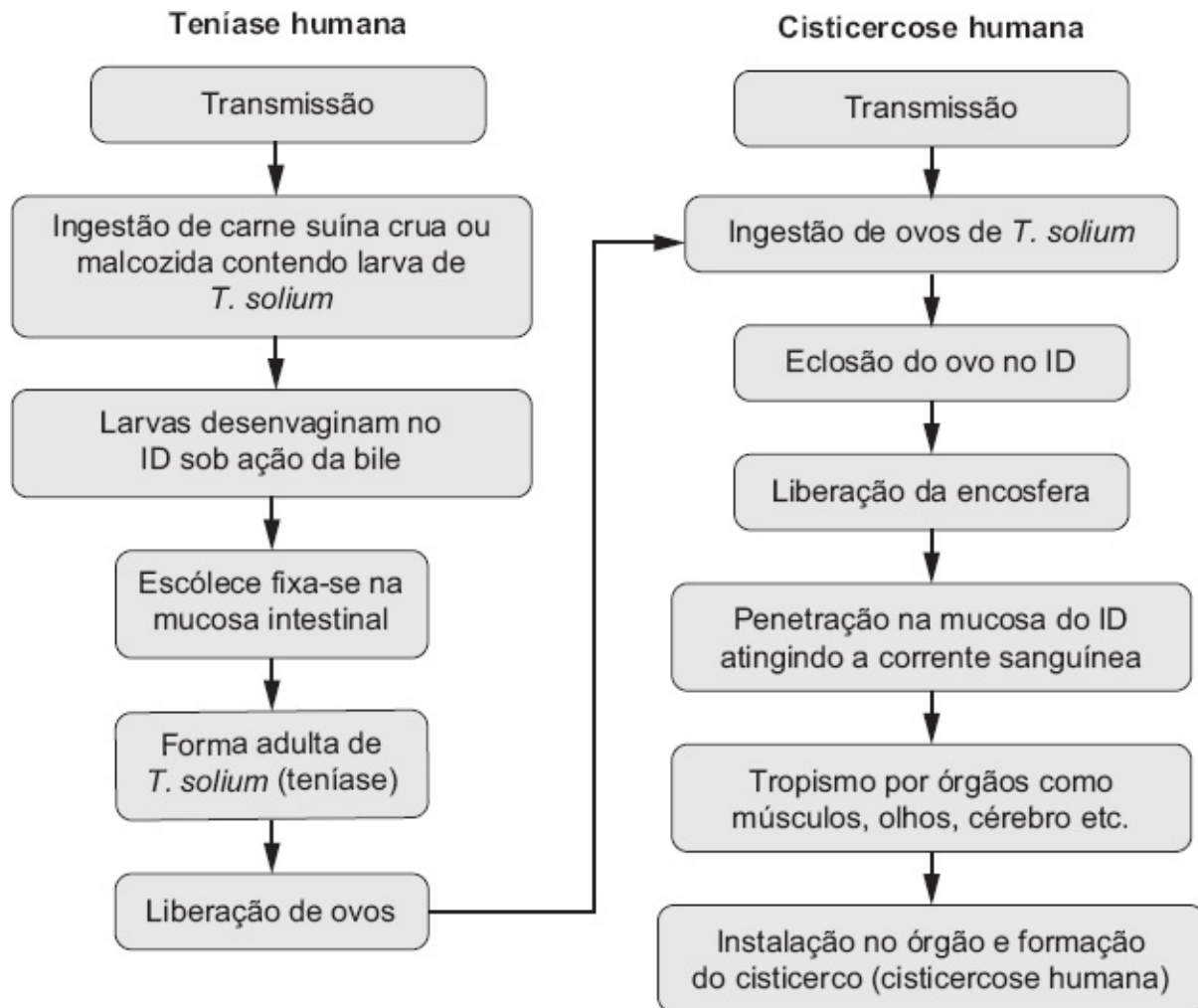


Figura 29.1 Esquema de transmissão da teniase e cisticercose humanas. ID: intestino delgado.

Um mesmo indivíduo pode apresentar uma ou centenas de lesões; o seu tamanho pode variar de poucos milímetros a alguns centímetros, podendo haver lesões em diferentes estágios. Essa grande variabilidade está relacionada às condições imunológicas do indivíduo parasitado e esses aspectos imunológicos do hospedeiro podem ser modulados pelo próprio parasito.

Os sintomas que serão apresentados mais adiante costumam aparecer alguns anos após a invasão inicial do SN e se devem ao processo inflamatório ao redor do parasito, ao efeito de massa decorrente ou em função da gliose residual. Existe uma clara associação entre a existência de inflamação pericística e a intensidade dos sintomas clínicos, sobretudo as crises convulsivas. Alguns antígenos do cisticerco estimulam a produção de anticorpos específicos que são

a base do diagnóstico imunológico da doença, enquanto outros, particularmente o antígeno B, participam dos fenômenos de fuga dos processos imunológicos de defesa. Há elevação dos níveis de imunoglobulinas IgG, IgM, IgE e IgA, respectivamente em ordem decrescente quanto aos níveis detectáveis. Existem relatos afirmando que na NC ocorrem alterações na resposta imune celular com aumento da subpopulação de linfócitos CD8, diminuição na proliferação de outros linfócitos e alterações na concentração de citocinas.

Os cistos vesiculares desencadeiam pouca reação inflamatória, diferentemente dos cistos na fase coloidal, que são frequentemente envolvidos por uma cápsula de colágeno e por reação inflamatória mononuclear. O parênquima cerebral adjacente apresenta proliferação microglial, gliose astrocitária, edema, degeneração neuronal e infiltração linfocitária perivascular. Quando a lesão evolui para a fase de calcificação, o edema pode se manter, mas células epitelioides se coalescem, formando um infiltrado de células gigantes multinucleadas. As formas extraparenquimatosas desencadeiam grave resposta inflamatória no espaço subaracnóideo com a formação de exsudato composto por colágeno, linfócitos, eosinófilos e membranas hialinizadas do parasito e consequente espessamento das leptomeninges. Esse processo inflamatório pode se estender, levando ao comprometimento do quiasma óptico, de nervos cranianos e artérias perfurantes, com consequente infarto das regiões relacionadas a elas. As alterações leptomeníngeas podem levar à obstrução do aqueduto cerebral e dos forames de drenagem liquórica, com consequente hidrocefalia.

A variedade denominada racemosa caracteriza-se por um crescimento anormal da membrana cística com degeneração do escólece. Pode se desenvolver no parênquima cerebral, mas ocorre com mais frequência nos ventrículos e nas cisternas. O seu manuseio é muito difícil, pois a simples manipulação cirúrgica pode levar a sua multiplicação.

■ Quadro clínico

As manifestações clínicas da NC podem ser bastante variáveis e inespecíficas.

Os indivíduos podem ser desde assintomáticos até apresentar graves e complexos sintomas neurológicos. Esse pleomorfismo está relacionado a alguns fatores, como a topografia da lesão, o seu estágio evolutivo e a interação do agente infeccioso com o hospedeiro. A NC pode se apresentar clinicamente diversa se os cistos forem intra ou extraparenquimatosos. Desta maneira, cistos parenquimatosos mais comumente causam crises convulsivas e/ou hipertensão intracraniana (HIC) por efeito de massa; cistos nos ventrículos e cisternas causam hidrocefalia com HIC por obstrução ao fluxo liquórico; e cistos no espaço liquórico medular causam sintomas neurológicos relacionados a compressão medular ou bloqueio liquórico, bem como meningite. Existem relatos sugerindo que a intensidade dos sintomas e a atividade da doença possam ter determinantes genéticos associados ao sistema HLA. Com relação às variações genotípicas de *T. solium*, existem relatos mostrando que diferentes genes podem levar a diferentes apresentações clínicas e a diferentes detecções de anticorpos em pacientes com NC.

Crises convulsivas são as manifestações clínicas mais frequentes, sobretudo nas formas parenquimatosas, podendo ser a manifestação única ou primária em quase 70 a 90% dos casos. Elas podem ser focais, com ou sem generalização secundária, ou, menos frequentemente, generalizadas. Como afirmado anteriormente, a NC é a causa mais comum de epilepsia em regiões em que ela é endêmica.

No caso dos cistos parenquimatosos ativos, ao sofrer rupturas ou microrrupturas, liberam volumes variáveis de líquido vesicular com alto poder inflamatório, o que pode desencadear as crises convulsivas das mais diferentes formas, de acordo com a sua localização e número. Os cistos calcificados ou erroneamente chamados inativos também podem causar crises convulsivas recorrentes, uma vez que o antígeno do cisticerco pode permanecer na matriz calcificada e ser exposto sempre que essa matriz sofre alguma alteração. Além disso, pacientes na fase inativa da NC podem ter se tornado epiléticos durante a fase ativa da doença e permanecerem assim depois. Alguns indivíduos com cisticercos ativos podem ser assintomáticos.

Sinais neurológicos focais, sobretudo os referentes ao comprometimento dos tratos piramidais, têm sido descritos em mais de 20% dos casos de NC e estão relacionados ao tamanho, número e localização do cisto. Podem ser encontrados ainda alterações da sensibilidade, distúrbios de linguagem, distúrbios extrapiramidais e sinais de comprometimento de tronco cerebral, com envolvimento de núcleos de nervos cranianos. Como exemplo, há a hidrocefalia com compressão do teto do mesencéfalo, que leva à síndrome vertiginosa por compressão do núcleo do VIII nervo craniano. Os sinais focais estão mais relacionados à compressão do parênquima cerebral devido aos cistos nos espaços subaracnóides ou à hidrocefalia.

A HIC ocorre em aproximadamente 30% dos casos, estando associada ou não a crises convulsivas ou a sinais focais. A causa mais comum é a hidrocefalia, quer pela ocorrência de cistos nos espaços ventriculares ou cisternas, quer pela existência de aracnoidites e ependimite. Nessas circunstâncias, o fluxo liquórico fica prejudicado ou interrompido. HIC também pode ocorrer sempre que se deflagra resposta imune grave, sendo tanto mais grave quanto mais intensa for a resposta do hospedeiro ou o número de cistos desencadeadores da resposta inflamatória. Nesses casos, além dos sinais clássicos de HIC, como cefaleia, náuseas e vômitos, podem ser encontradas alterações do nível de consciência, alterações de comportamento e diminuição da acuidade visual.

Nas formas parenquimatosas, podem ocorrer transtornos neuropsicológicos que podem variar de alterações cognitivas mínimas até quadros demenciais graves. Cerca de 3% dos pacientes com NC podem apresentar acidentes vasculares cerebrais, que são secundários a vasculites.

Sinais de comprometimento medular, como dores radiculares e fraqueza de membros inferiores ou superiores, podem acontecer, entre 1 e 5% dos casos, quando há cistos no interior da medula espinal ou comprimindo-a extrinsecamente.

Distúrbios visuais e endócrinos podem ser encontrados quando há cistos na região selar e cisticercos intraoculares levam a diminuição da acuidade visual ou alterações no campo visual.

■ Diagnóstico

O diagnóstico da NC pode ser realizado por pesquisa direta da forma metacéstea de *T. solium*, por meio de exames anatomopatológicos após intervenção cirúrgica, biópsia ou necropsia. No entanto, o diagnóstico mudou drasticamente com o aprimoramento das técnicas de neuroimagem. Por meio da tomografia computadorizada de crânio (TC) e da ressonância magnética (RM), é possível estabelecer de maneira precisa o número e a localização dos cistos, bem como os seus estágios evolutivos. Os exames imunológicos, tanto no soro quanto no líquor, pelo baixo custo, são úteis como *screening*, mas devem ser interpretados à luz dos achados clínicos e de neuroimagem.

Diagnóstico por imagem

A RM é mais sensível que a TC na visualização do escólece e na graduação do processo inflamatório e no diagnóstico das formas extraparenquimatosas, enquanto a TC é mais útil na detecção de calcificações, sobretudo nas de menor tamanho (Figuras 29.2 e 29.3). Os exames de neuroimagem são menos sensíveis para lesões que estejam localizadas na fossa posterior.

Os estágios vesiculares intraparenquimatosos aparecem tanto na TC quanto na RM como cistos bem-delimitados e sem sinais de edema ao redor ou captação de contraste. A membrana vesicular é pouco visualizada e o líquido intracístico apresenta o mesmo sinal do líquor. No interior desses cistos, pode ser encontrada uma estrutura excêntrica nodular e hiperdensa representando o escólece do parasito, caracterizando o sinal patognomônico da NC (Figura 29.4). As aquisições em FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) e a difusão da RM permitem melhor visualização do escólece.

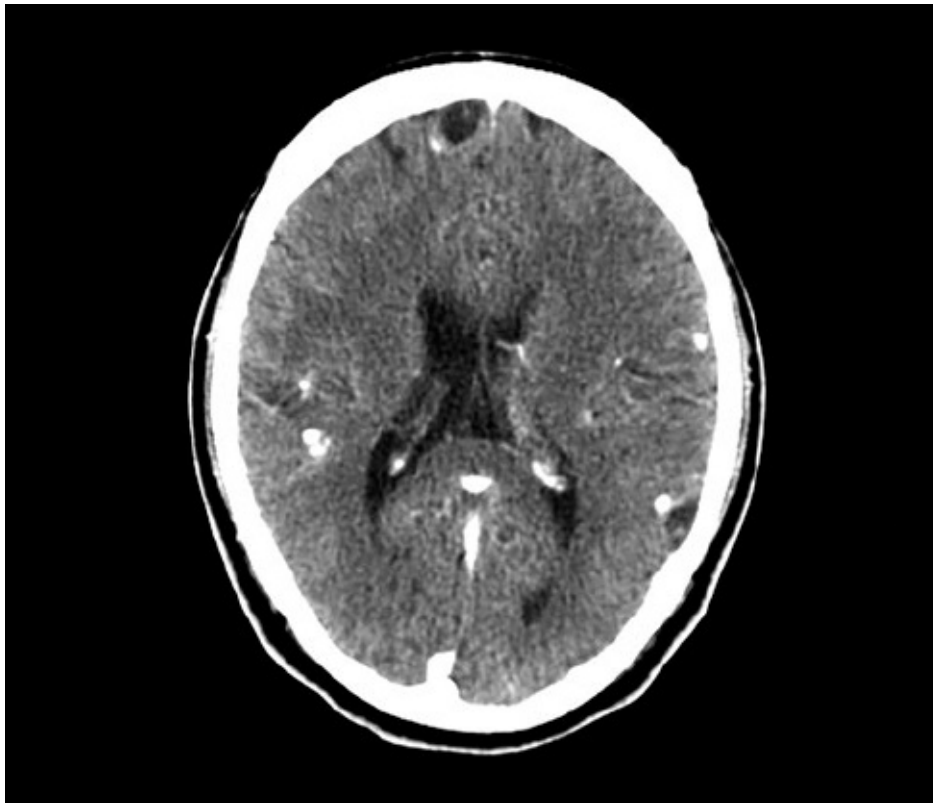


Figura 29.2 TC de crânio com contraste mostrando múltiplas calcificações esparsas em ambos os hemisférios cerebrais com algumas vesículas em edema perilesional. Algumas lesões calcificadas apresentam realce após a administração de contraste.

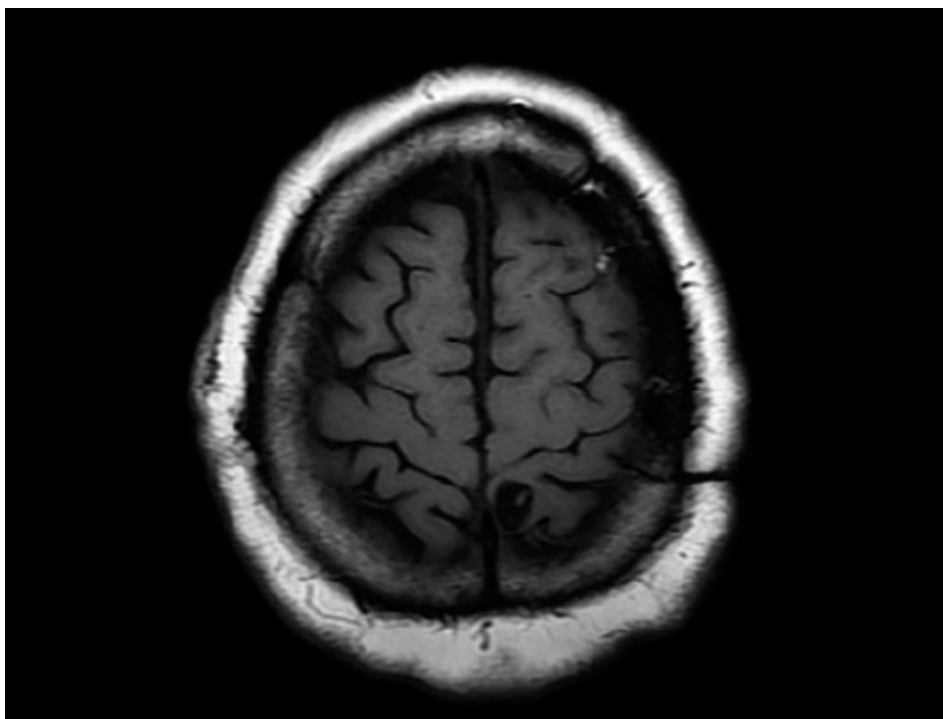


Figura 29.3 RM de encéfalo (T1) mostrando lesão cística occipital com escólece evidente.

À medida que o cisticerco evolui e se transforma em coloidal e granular, surge um edema parenquimatoso perilesional, o fluido intracístico torna-se mais evidente e a injeção de contraste evidencia um halo de captação ao redor da lesão (Figura 29.5). A reação inflamatória e o edema parenquimatoso podem levar a sinais de HIC com desvio da linha média, apagamento de sulcos e de ventrículos. Finalmente, os cistos parenquimatosos desaparecem ou se calcificam, sendo, neste caso, melhor detectados à TC. Os cistos calcificados podem variar de tamanho, desde pequenos pontos a grandes massas calcificadas habitualmente sem edema (Figura 29.6). Existem relatos sobre a presença de edema perilesional em calcificações em até 30% dos casos em que há crises convulsivas. As Figuras 29.7A e B e 29.8A a C mostram imagens em diferentes aquisições de RM.

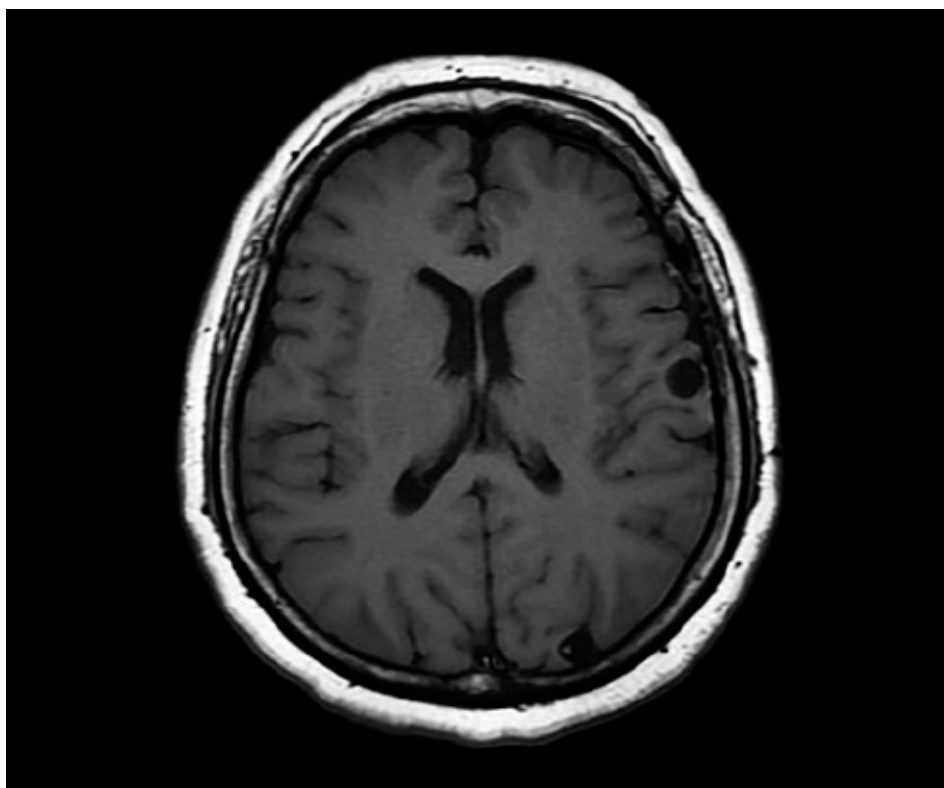


Figura 29.4 RM de encéfalo (T1) mostrando múltiplas lesões císticas intraparenquimatosas supratentoriais com escólece. Destaca-se uma lesão occipital lateral esquerda, com conteúdo espesso e intenso realce anelar.

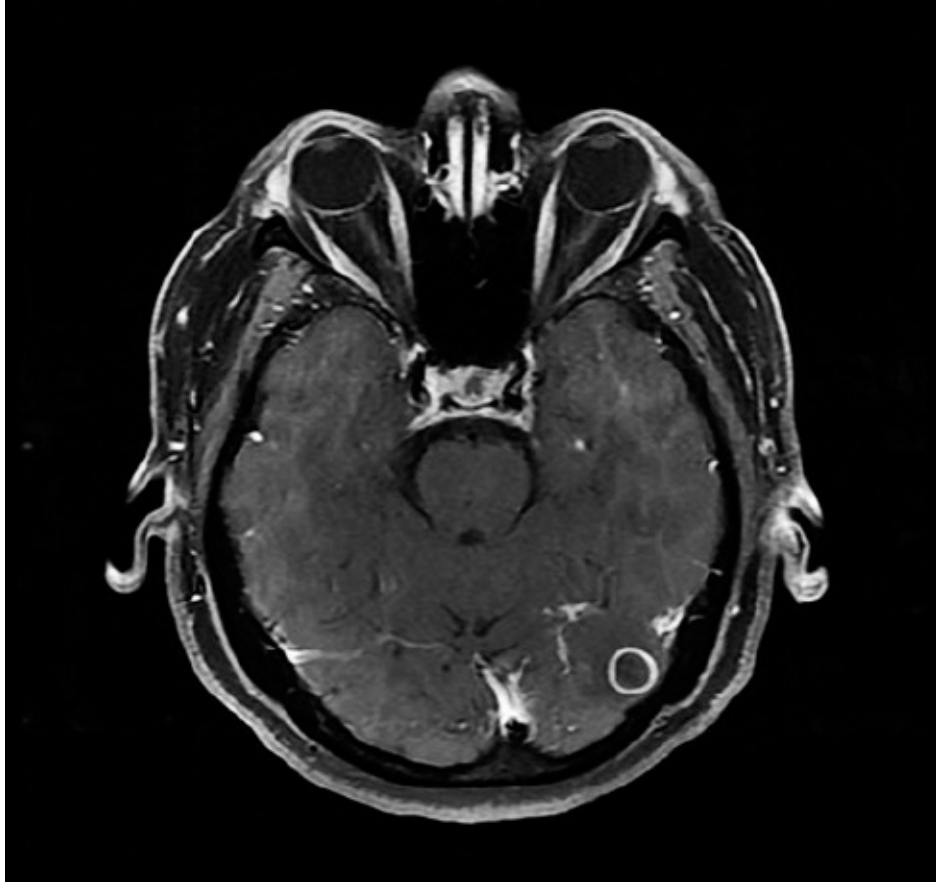


Figura 29.5 RM de encéfalo (T1) mostrando lesão cística occipital com realce após a administração de contraste.



Figura 29.6 TC de crânio apresentando múltiplas lesões com calcificações grosseiras difusamente distribuídas pela substância branca e cinzenta bilateralmente.

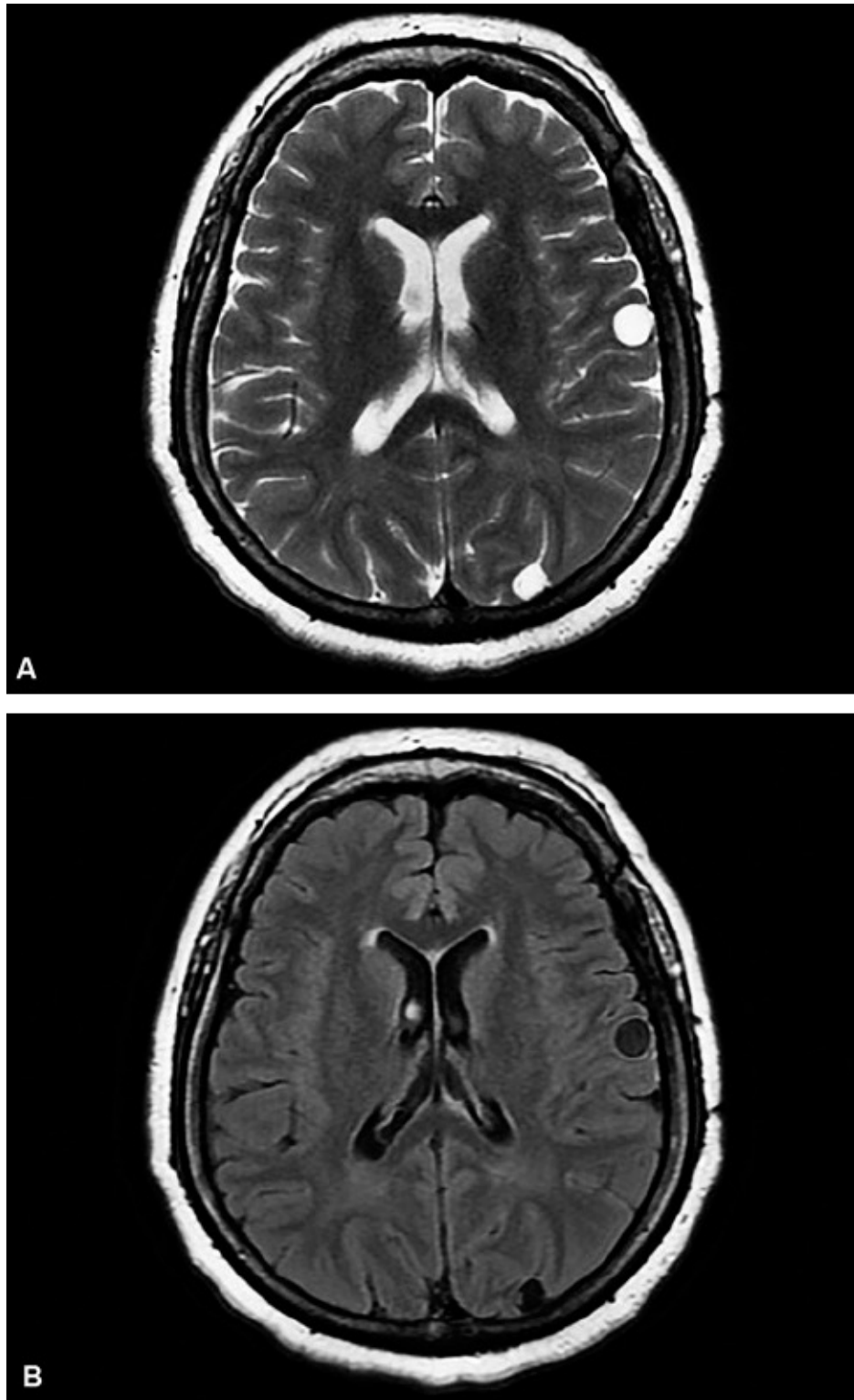


Figura 29.7 RM de encéfalo aquisição T2 (**A**) e T1 (**B**) mostrando lesão cística (fase coloidal) na transição parietotemporal e a lesão vesicular com escólece na região occipital.

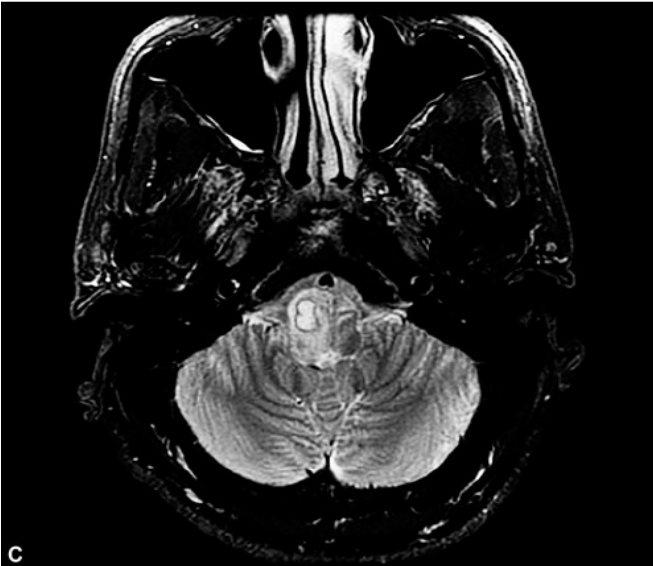
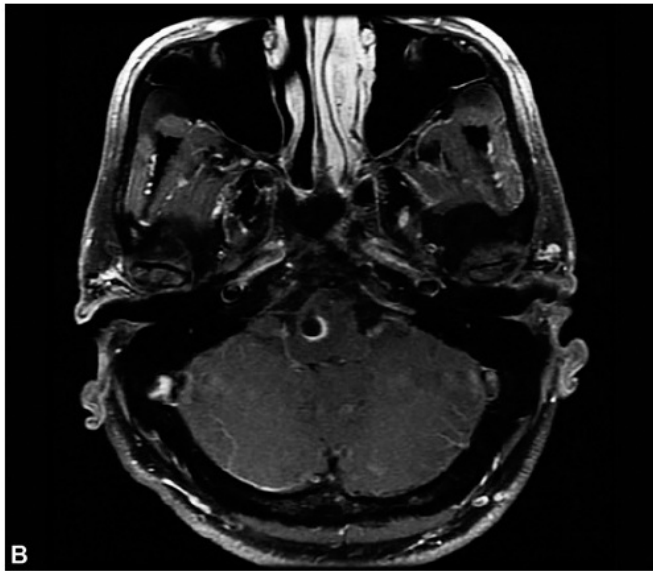
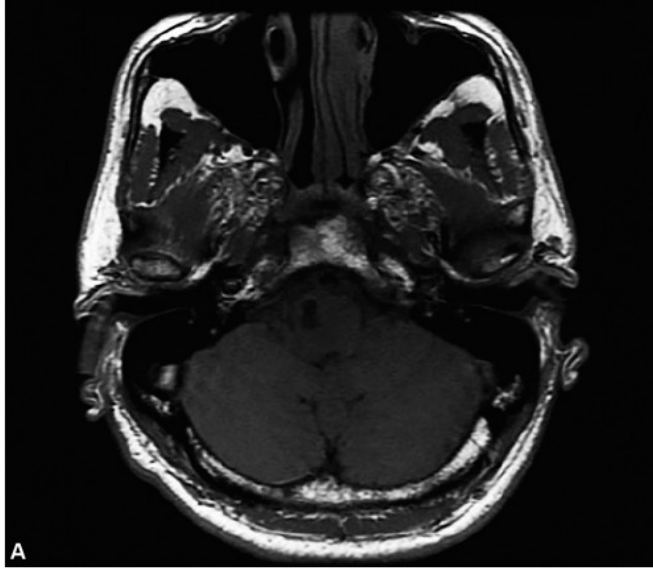


Figura 29.8 **A.** RM de encéfalo (T1) mostrando formação cística com pequena nodulação mural na transição entre a ponte e o bulbo à direita. **B.** Realce perilesional após administração de contraste. **C.** Mostra a mesma lesão em aquisição T2/FLAIR.

As formas extraparenquimatosas da NC incluem cisticercos nos ventrículos e cisternas da base. Uma vez que a membrana do cisto é muito fina e o líquido vesicular isodenso com relação ao liquor, sua visualização por meio da TC é quase impossível e, à RM, na maioria das vezes, somente são percebidas alterações secundárias, como a hidrocefalia ou a alteração da conformação das cisternas. Eles também podem aparecer como lesões multilobuladas que deslocam as estruturas cerebrais (Figuras 29.9 e 29.10).

Diagnóstico laboratorial

Mesmo com o desenvolvimento de diversos testes imunológicos utilizando diferentes antígenos parasitários, não se consegue estabelecer um exame laboratorial 100% sensível e específico, sobretudo nos casos de lesões únicas. No caso de lesões múltiplas, existem relatos de 100% de especificidade e até 98% de sensibilidade do EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*) utilizando antígeno glicoproteico de *T. solium*, que podem ser aplicados tanto no soro quanto no liquor. Estudos comparativos entre EITB e ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) mostram que o primeiro ensaio apresenta melhores resultados, porém é mais complexo e de custo mais elevado do ponto de vista financeiro.

Entre os testes imunológicos, utiliza-se também a imunofluorescência indireta, e *immunoblotting* ou *Western blot* com antígenos distintos do EITB. O teste ELISA com antígenos do líquido vesicular, produtos de excreção e secreção, antígenos de homogenatos totais ou fracionados de cisticercos de *T. solium* ou outras espécies relacionadas, como *Taenia saginata* e *Taenia crassiceps*, tem sido o mais utilizado no diagnóstico da NC por apresentar significativa sensibilidade e especificidade, ser de fácil e simples execução, com baixo custo. Em inquéritos epidemiológicos, este teste pode ser utilizado em amostras de soro, saliva e de sangue em papel de filtro. A reação de

immunoblotting e o teste ELISA apresentam diferenças quanto a sensibilidade e especificidade, porém a importância dos dois testes é salientada, principalmente nos casos em que os métodos diagnósticos de neuroimagens não são acessíveis. O teste ELISA-avidez específico para detecção de IgG foi descrito, possibilitando a distinção de NC ativa da inativa. A realização de testes imunológicos para NC deve ser sempre utilizada. A sua positividade permite o diagnóstico da NC, mas os testes negativos não afastam a doença. Além disso, em áreas endêmicas, os indivíduos podem ter exames imunológicos positivos sem que tenham NC.



Figura 29.9 TC de crânio. Hidrocefalia; evidencia-se um cisto no interior do ventrículo lateral direito.

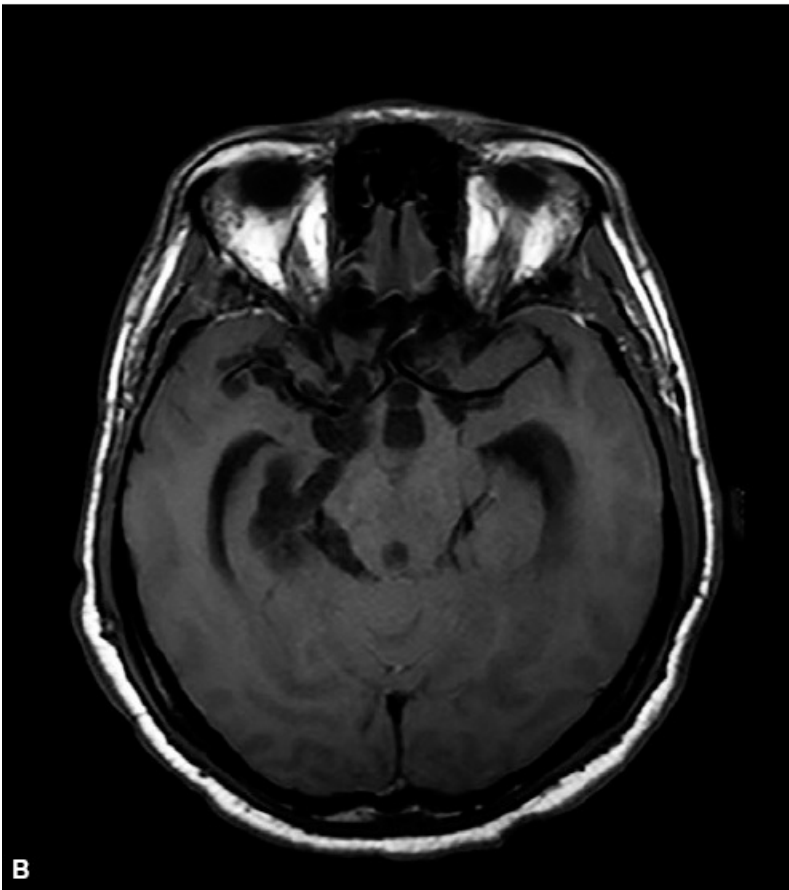


Figura 29.10 **A.** TC de crânio. **B.** RM de encéfalo (T1) apresentando múltiplas formações císticas, de dimensões variadas, ocupando e distendendo os espaços liquóricos subaracnóides na base do crânio. O aspecto de imagem é compatível com neurocisticercose, forma racemosa.

A detecção de antígenos circulantes utilizando anticorpos monoclonais tem baixa sensibilidade no diagnóstico da NC, mas pode ser útil no controle terapêutico.

A positividade dos testes imunológicos realizados no líquor depende da localização dos cistos. Os cistos parenquimatosos só sinalizam imunologicamente para o líquor se estes estiverem próximos às vias de circulação líquórica. Neste caso, além dos testes imunológicos positivos, podem ser encontrados outros sinais de inflamação, como pleocitose, com eosinoforraquia, e aumento dos teores proteicos. A meningite cisticercótica ou a ocorrência de cistos no espaço subaracnóideo pode apresentar líquor com pleocitose à custa de neutrófilos e eosinófilos e baixos teores de glicose.

A pesquisa de parasitos e ovos nas fezes ou coproantígenos, que diagnostica a teníase humana, não tem significado diagnóstico na NC, podendo funcionar apenas como *screening* nas áreas endêmicas devido à possibilidade de autoinfecção interna decorrente de vômitos. Neste caso, as proglotes grávidas podem chegar ao estômago, ocasionando a liberação dos ovos, os quais atuam como se tivessem sido ingeridos.

Baseando-se nos aspectos clínicos, epidemiológicos, imunológicos e de neuroimagem, Del Brutto propôs critérios diagnósticos definitivos ou prováveis para a NC (Tabela 29.2). Esses critérios incluem quatro categorias – absolutos, maiores, menores e epidemiológicos – de acordo com a ocorrência de um ou mais itens por eles estabelecidos. Os critérios absolutos permitem o diagnóstico inequívoco de NC. Os critérios maiores sugerem fortemente o diagnóstico, mas sozinhos não confirmam a doença, enquanto os menores são inespecíficos. Os critérios epidemiológicos são circunstanciais e indicam a possibilidade de o indivíduo ter NC. A proposta considera como diagnóstico definitivo a existência de um critério absoluto ou dois maiores associados a um critério menor e um critério epidemiológico. Como diagnóstico provável, devem ser considerados um

critério maior e dois menores ou então um maior, um menor e um epidemiológico, ou por fim, três menores associados a um epidemiológico.

Tabela 29.2 Critérios diagnósticos para a neurocisticercose (NC).

Critérios	Características
Absolutos	<p>Demonstração histológica do parasito por meio de biopsia</p> <p>Cistos com escólice visualizados por meio de exames de neuroimagem</p> <p>Visualização de vesícula cisticercótica retiniana no exame de fundo olho</p> <p>Resolução espontânea de lesão única pequena captante de contraste</p>
Maiores	<p>Evidência de lesões altamente sugestivas de NC nos exames de neuroimagem</p> <p>Pesquisa positiva de anticorpos anticisticercose por meio de EITB</p> <p>Resolução de lesão cística intracraniana com albendazol ou praziquantel</p>
Menores	<p>Evidência de lesões altamente sugestivas de NC nos exames de neuroimagem</p> <p>Manifestações clínicas sugestivas de NC</p> <p>ELISA positivo no liquor para anticorpos ou antígenos positivos no liquor</p> <p>Evidência de cisticercose fora do SN</p>
Epidemiológicos	<p>Procedência de zona endêmica</p> <p>Viagens frequentes às áreas endêmicas</p> <p>Evidência de contato doméstico com indivíduos com teníase</p>

Adaptada de Del Brutto, 2012.

Diagnóstico diferencial

Devido a sua apresentação pleomórfica, a NC deve ser considerada como diagnóstico diferencial de algumas patologias que cursam com convulsões, HIC, sinais focais e nas meningites crônicas, sobretudo nas áreas em que é endêmica e quando os exames de neuroimagem não evidenciam lesões com escólece. Devem ser considerados os tuberculomas, os microabscessos, a toxoplasmose e as metástases císticas.

■ Tratamento

A terapêutica a ser instituída na NC depende do quadro clínico do paciente, que por sua vez depende, como apresentado, de localização e números das lesões, estágio em que elas se encontram e resposta inflamatória presente. Um paciente que chega a um serviço de emergência com quadro agudo de crises convulsivas e/ou com sinais de HIC deve ser abordado terapêuticamente de maneira diferente de um paciente que apresenta um cisto parenquimatoso assintomático. No primeiro caso, deve ser introduzida terapia com corticosteroides e anticonvulsivantes, e no segundo caso, o paciente deve ser observado e eventualmente receber tratamento com cisticida. A corticoidoterapia sempre precede a introdução de terapêutica específica. O tratamento neurocirúrgico está indicado em algumas situações específicas. A Tabela 29.3 apresenta o consenso para o esquema terapêutico da NC cerebral.

Cisticidas

Devido à natureza benigna da maior parte das formas da NC, o uso de cisticidas é questionado. Alguns estudos mostram que o uso de cisticidas promove a destruição do cisto, mas não altera o curso natural da doença. Outros relatam melhora clínica e prognóstico mais favorável com o uso dessas substâncias, independentemente do estágio evolutivo da lesão.

As substâncias antiparasitárias mais utilizadas são o praziquantel (isoquinolona) ou o albendazol (derivado imidazólico). Alguns relatos apontam maior eficácia para o albendazol, apoiado pelo fato de atuar melhor sobre as formas extraparenquimatosas, além de apresentar preço inferior ao do

praziquantel.

Tabela 29.3 Consenso terapêutico para a neurocisticercose.

Formas		Tratamento
Parenquimatosas	Cistos viáveis	Cisticida + corticoide
	Cistos calcificados	Sem tratamento
	Lesões com realce à TC/RM	Anticonvulsivante + cisticida + corticoide
	Encefalite	Altas doses de corticoide + diurético osmótico ou imunossupressor + cisticida
Extraparenquimatosas	Cisto intraventricular	Remoção neuroendoscópica
	Cisto subaracnoide	Cisticida + corticoide; DVP, se necessário
	Hidrocefalia sem cisto viável	DVP apenas
	Hidrocefalia + cisto viável	DVP + cisticida
	Ocular	Remoção cirúrgica
	Espinal	Tratamento cirúrgico

Adaptada de Garcia *et al.*, 2002. DVP: derivação ventriculoperitoneal.

Os cisticidas podem, ao levar à degeneração dos cistos, desencadear uma grande reação inflamatória, tanto no parênquima encefálico, no caso dos cistos parenquimatosos, quanto nas meninges, forames e epêndima, no caso de cistos

extraparenquimatosos. Por essa razão, sua utilização deve ser bastante ponderada e a corticoidoterapia deve ser instituída previamente. A utilização de cisticidas nas formas calcificadas da NC é desnecessária. Dados de revisão mostram que as evidências são insuficientes para determinar os efeitos benéficos das substâncias cisticidas no tratamento da NC. Os argumentos contrários à utilização de cisticidas na NC levam em consideração o fato de: (a) desencadear ou potencializar as reações inflamatórias; (b) piorar o prognóstico a longo prazo das crises convulsivas devido às reações inflamatórias; e (c) ser desnecessário, uma vez que o parasito morre naturalmente.

Com relação às doses de praziquantel, sugere-se, no caso de vários cistos parenquimatosos, a dose de 50 mg/kg/dia fracionados em três vezes por 15 dias, e 75 a 90 mg/kg em um dia, fracionados em três vezes com intervalo de duas horas. No caso do albendazol, a dose sugerida é de 15 mg/kg/dia durante 3 dias a 1 semana, podendo ser aumentada até 30 mg/kg/dia no caso de cistos intraventriculares.

Corticoides

Os corticoides devem ser sempre utilizados como tratamento anti-inflamatório, quer na fase aguda inicial da doença, quer nas recrudescências que porventura possam ocorrer durante a evolução da doença. Na fase aguda, deve-se optar pela dexametasona, que apresenta ação mais rápida e de mais fácil biodisponibilidade. Devido aos seus efeitos mineralocorticoides, a dexametasona não deve ser mantida por longo período e pode ser substituída pela prednisona. A duração do tratamento com corticoides depende da quantidade de cistos e da intensidade da reação inflamatória, mas não deve ultrapassar de 10 a 15 dias. A dose preconizada é de até 20 mg/dia de dexametasona ou de até 90 mg/dia de prednisona.

Antiepilépticos

O controle das crises convulsivas é fundamental no prognóstico da doença. Os esquemas terapêuticos dependem dos tipos de crises e das suas capacidades de

resposta à substância anticonvulsivante. Habitualmente, os pacientes com as formas calcificadas da NC não apresentam crises convulsivas, uma vez que não desencadeiam qualquer resposta inflamatória. Exceções acontecem quando ainda existem, na massa calcificada, fragmentos do parasito ou então quando o indivíduo acabou por ter alterações persistentes da atividade elétrica cerebral durante a doença ativa. Os fármacos mais comumente utilizados são a fenitoína e a carbamazepina. Nos casos de maior dificuldade no controle das crises, deve-se pensar na associação de substâncias ou na utilização de anticonvulsivantes de última geração, como a lamotrigina, ou de benzodiazepínicos. É importante ter em mente que o surgimento de crises convulsivas em pacientes controlados pode significar exacerbamento do processo inflamatório.

■ Cirurgia

A abordagem neurocirúrgica deve ser considerada quando há hidrocefalia, NC intraventricular, HIC, pseudotumor refratário, cistos parenquimatosos comprimindo estruturas cerebrais ou nervos cranianos, nas formas espinais com compressão medular ou de raízes e na cisticercose ocular. As técnicas a serem utilizadas dependem da localização do cisto e da sua repercussão clínica. Assim, cistos simples, únicos e parenquimatosos, próximos à corticalidade, podem ser retirados por meio de cirurgia estereotáxica. Cistos extraparenquimatosos (ventriculares e cisternais), podem ser abordados e removidos por cirurgia neuroendoscópica. Pacientes com hidrocefalia, ventriculites, aracnoidites e ependimites, que alteram a produção/absorção do liquor, devem ser submetidos à colocação de sistema de derivação ventriculoperitoneal.

■ Bibliografia

Barcelos IS, Moura LP, Costa VP, Ferreira MS, Costa-Cruz JM. Taenia solium metacestode immunodominant peptides recognized by IgG antibodies in cerebrospinal fluid and serum paired samples from patients with active and inactive neurocysticercosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007 Sep;102(6):713-7.

Barcelos IS, Souza MA, Pena JD, Machado GA, Moura LG, Costa-Cruz JM.

- Saline extract of *Taenia saginata* metacestodes as an alternative antigen for the immunodiagnosis of neurocysticercosis in human cerebrospinal fluid. *Parasitol Res.* 2009 Jul;105(1):169-74.
- Barcelos IS, Souza MA, Pena JD, Machado GA, Moura LG et al. Genetic polymorphism in *Taenia solium* metacestodes from different Brazilian geographic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Feb;107(1):24-30.
- Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M et al. COHEMI Project Study Group. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Oct 31;7(10):e2480.
- Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, Leslie D et al. Ecuadorian Neurocysticercosis Group. Effects of albendazol treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Sep;79(9):1050-5.
- Del Brutto OH. Neurocysticercosis: a review. *The Scientific World Journal* 2012; 1-8.
- Fleury A, Moreno García J, Valdez Aguerrebere P, de Sayve Durán M et al. Neurocysticercosis, a persisting health problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Aug 24;4(8):e805.
- García HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):747-56.
- Garcia HH, Rodriguez S, Friedland JS. Cysticercosis Working Group in Peru. Immunology of *Taenia solium* taeniasis and human cysticercosis. *Parasite Immunol.* 2014 Aug;36(8):388-96.
- Manhani MN, da Silva Ribeiro V, Oliveira Silva DA, Costa-Cruz JM. Specific IgG avidity in active and inactive human neurocysticercosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Oct;65(2):211-3.
- Manhani MN, Ribeiro VS, Cardoso R, Ueira-Vieira C et al. Specific phage-displayed peptides discriminate different forms of neurocysticercosis by antibody detection in the serum samples. *Parasite Immunol.* 2011 Jun;33(6):322-9.
- Ribeiro VS, Nunes DS, Gonzaga HT, da Cunha-Junior JP, Costa-Cruz JM. Diethylaminoethyl (DEAE) binding fraction from *Taenia solium* metacestode improves the neurocysticercosis serodiagnosis. *Parasitol Res.* 2014 Jul;113(7):2569-75.

Singhi P. Neurocysticercosis. Ther Adv Neurol Disord 2011; Mar;4(2):67-81.

Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. J Clin Neurosci. 2009 Jul;16(7):867-76.

Takayanagui OM, Jardim E. Therapy for neurocysticercosis. Comparison between albendazol and praziquantel. Arch Neurol. 1992 Mar;49(3):290-4.

Silvio Alencar Marques

■ Escabiose

Conceito

Escabiose, também conhecida como sarna, sarna norueguesa ou sarna crostosa, é causada pelo *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, ácaro exclusivo da pele humana, portanto, de contágio inter-humano ou por fômites, e que causa dermatose intensamente pruriginosa. É conhecida desde o período do império romano, e a palavra sarna era utilizada para designar todas as doenças pruriginosas então existentes.

Patogênese e epidemiologia

É enfermidade de distribuição universal, com maior incidência em países em desenvolvimento. Todas as classes sociais são acometidas, mas a infestação é mais comum quando associada às más condições de higiene, educação sanitária e de moradia. Guerras e desastres naturais que provoquem aglomerados de pessoas facilitam a propagação da infestação. Presídios, asilos e orfanatos também reúnem condições para instalação e manutenção da infestação.

O contágio se dá por contato íntimo e direto pessoa a pessoa ou por via indireta, por meio de roupas contaminadas de uso pessoal ou de cama de uso comum. O *S. scabiei* sobrevive até 3 dias fora da pele humana e mantém seu potencial de contágio.

O ciclo completo do *S. scabiei* dura 30 dias. Após a cópula, apenas a fêmea sobrevive e inicia seu trajeto na epiderme, secretando proteases, o que lhe

permite abrir caminhos (túneis), onde deposita entre 60 e 90 ovos durante todo o seu ciclo de vida. Em geral, a pele dos indivíduos imunocompetentes está contaminada por poucos elementos parasitários (10 a 15 ácaros em média); pacientes com algum tipo de imunossupressão, no entanto, podem apresentar infestação maciça, com milhares de ácaros, configurando o que se denomina de sarna crostosa ou sarna norueguesa, com quadro clínico peculiar (Figura 30.1).

As manifestações clínicas dependem do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tipo IV ao ácaro e seus produtos (Figura 30.2). A sarna do cão pode contaminar o ser humano, mas um único banho é suficiente para eliminar a infestação, pois a variedade canina não é capaz de invadir e colonizar a pele humana.



Figura 30.1 Sarna crostosa. Lesões escamocrostosas no dorso da mão e interdígitos. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)



Figura 30.2 Escabiose na região palmar. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Quadro clínico

As manifestações clínicas demoram de 4 a 6 semanas após o contágio para se iniciarem, período este necessário para que se manifeste a hipersensibilidade ao ácaro e suas excretas. Nas reinfestações, esse tempo pode ser reduzido para poucas horas após o contágio.

A manifestação principal é prurido intenso, pior no período noturno, ao se deitar, com pouca ou nenhuma resposta aos anti-histamínicos. As crianças são infectadas com facilidade, apresentando, então, lesões generalizadas que incluem o segmento cefálico e caracteristicamente as regiões palmares e plantares. Nos adultos, as lesões ocorrem particularmente nas dobras axilares anteriores e posteriores, na face medial dos punhos, espaços interdigitais das mãos, região periumbilical, hipogastro e região glútea. No homem, são locais preferenciais o escroto e o pênis, tanto o prepúcio quanto a glande; na mulher, caracteristicamente a aréola mamária.

As lesões são do tipo pápula ou vesícula, papulovesícula ou pequenos

trajetos vesiculares quase planos (túneis), associadas a pápulas escoriadas ou sinais de escoriação. No adulto, a infecção secundária não é tão comum. No paciente com boa higiene ou com tratamentos parciais e insuficientes, os sinais dermatológicos são mais escassos, podendo haver apenas sinais de escoriação. Atentar para a possibilidade da permanência dos nódulos pós-escabióticos, que são lesões papulonodulares localizadas na bolsa escrotal ou pênis, não habitadas e consequentes à hipersensibilidade ao agente (Figura 30.3). Na sarna crostosa, as lesões são generalizadas, caracterizadas por pápulas agrupadas formando placas recobertas por escamas e crostas. Podem comprometer a face e o couro cabeludo, e são mais exuberantes nas áreas de dobras (particularmente nos interdígitos). Na sarna crostosa, o prurido é, paradoxalmente, menos intenso.

Diagnóstico

A história e o exame clínico são sugestivos: distribuição das lesões; prurido persistente, mais intenso à noite; e quadro ou história semelhante no cônjuge ou em familiares. Nos casos de sarna crostosa, a primeira queixa clínica é, quase sempre, daqueles que cuidam ou se relacionam com proximidade com o caso índice.

O diagnóstico de certeza depende da visualização do *Sarcoptes* ou de seus produtos (ovos e fezes) no exame direto de raspado de lesão ou no exame histopatológico.

Exame direto é de fácil execução e, na prática, deve-se colocar uma gota de óleo mineral em uma lâmina de hemograma e, com lâmina de bisturi nº 15 (sem corte) ou pequena cureta, tocar na gota de óleo; em seguida, deve-se raspar a lesão suspeita (túnel, pápula ou vesícula) e colocar o material obtido na gota de óleo depositada previamente na lâmina, cobrir com lamínula e examinar ao microscópio com objetiva de aumento de 40×. Atentar para o fato de que, quando de suspeita de sarna crostosa, a coleta deve ser realizada com cuidados redobrados de prevenção ao contágio. Se for optar pela biopsia, esta deve ser realizada na extremidade distal do túnel, pois aí se aumenta a chance de detecção do ácaro. Em mãos treinadas, o uso do dermatoscópio (instrumento que permite

o aumento de 10 vezes e com luz polarizada que concentra a iluminação) facilita a identificação do túnel e mesmo de sinais do ácaro.



Figura 30.3 Nódulos pós-escabióticos. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Tratamento

O tratamento deve associar: (a) medicamento escabicida + anti-histamínicos + antibióticos (se houver infecção associada); (b) no primeiro dia após o término do tratamento (repetir 1 semana após), ferver a roupa de cama + roupa de uso diário + toalha, utilizados na última semana; (c) carpetes e tapetes devem ser aspirados, e o saco coletor do aspirador deve ser descartado; (d) todos os comunicantes da casa devem ser tratados concomitantemente, mesmo que não tenham sinais ou sintomas (animais domésticos não precisam ser tratados). Essas orientações devem ser entregues ao paciente, preferencialmente impressas.

Escabicidas de uso tópico

► **Permetrina 5% (creme).** Adultos: aplicar do pescoço aos pés e sob as unhas. Lavar após 12 h. Reaplicar após 7 dias. Crianças entre 2 meses e 5 anos

de idade: aplicar em todo o corpo, incluindo a cabeça. Lavar após 10 h. Reaplicar após 7 dias.

▶ **Lindano 1% (loção ou creme).** Adultos: aplicar do pescoço aos pés e sob as unhas. Lavar após 10 h. Reaplicar após 7 dias. Crianças apenas acima de 5 anos: aplicar em todo o corpo, incluindo a cabeça. Lavar após 6 h. Reaplicar após 7 dias.

▶ **Monossulfiram (solução).** Adultos: diluir em água potável (uma medida da medicação para três medidas de água). Empapar algodão ou gaze e passar após o banho, com o corpo semiúmido, da cabeça aos pés. Nas regiões mucosas e próximo dos olhos, a diluição deve ser de 1/6. Após aplicar a medicação, esperar secar antes de se vestir. Repetir por 3 dias consecutivos. Após 1 semana, repetir por mais 3 dias. Crianças: mesmo esquema, mas diluir na proporção de 1/6 e observar irritação em locais muito escoriados.

▶ **Enxofre precipitado de 10 a 20% (pasta d'água).** Adultos: aplicar do pescoço aos pés e sob as unhas. Lavar após 12 h. Aplicar por três noites consecutivas. Repetir após 7 dias. Crianças (enxofre precipitado a 6%): aplicar em todo o corpo, incluindo a cabeça. Lavar após 12 h. Aplicar por três noites. Repetir após 7 dias. Observação: o uso sob as unhas é imperioso, pois o ato de coçar pode acumular ácaros nessa região.

▶ **Ivermectina (uso sistêmico).** Adultos: 250 µg/kg (dose única). Disponível em comprimido de 6 mg. Repetir após 7 dias. Na sarna crostosa, repetir após 7 e 14 dias, utilizando associado a adjuvante tópico. Não usar em crianças, mulheres grávidas ou em aleitamento. Avaliar possíveis interações medicamentosas.

▶ **Creme de corticoide local e anti-histamínicos sistêmicos.** Devem ser utilizados para tratar nódulos pós-escabióticos.

■ Pediculoses

Conceito

Pediculose é infestação de ocorrência universal. Manifesta-se como pediculose

do couro cabeludo (*Pediculus humanus capitis*), pediculose do corpo (*Pediculus humanus corporis*) e pediculose pubiana (*Pthirus pubis*), que são ectoparasitos, da ordem Anoplura, popularmente denominados piolhos.

Patogênese e epidemiologia

A pediculose do couro cabeludo é a mais comum e atinge todas as classes sociais, desde que expostas à fonte infectante. O contágio é direto, pessoa a pessoa ou por meio de pentes, escovas de cabelo de uso comum, bonés ou chapéus infestados. O piolho é de pequeno tamanho (3 a 4 mm), move-se rapidamente e é de difícil detecção visual. A fêmea deposita ovos (lêndeas) que aderem à haste do pelo, próximo à raiz. É mais prevalente em crianças e adolescentes, e costuma acometer a um só tempo os familiares, colegas da escola e companheiros de brincadeiras. Presídios, asilos, orfanatos e creches também reúnem condições para a instalação e a manutenção da infestação.

A pediculose do corpo é relativamente rara e acomete quase que exclusivamente os indivíduos sem moradia (mendigos) nas grandes cidades. O agente é semelhante ao da pediculose do couro cabeludo, porém de menor tamanho. O contágio é pessoa a pessoa ou por compartilhar roupas, cobertores ou camas contaminadas. Em situações de guerra, em que as condições de higiene são precárias, a pediculose do corpo pode se tornar um flagelo e mesmo atuar como vetor da *Rickettsia prowazekii*, causa do tifo exantemático epidêmico.

A pediculose pubiana, atualmente rara, é considerada enfermidade de transmissão sexual facultativa, e seu diagnóstico implica escrutínio para possíveis outras infecções sexualmente transmissíveis (ITS). Sua frequência é quase que restrita às profissionais do sexo e aos seus clientes.

Quadro clínico

Na pediculose de couro cabeludo, a manifestação principal é o prurido, com infecção secundária relativamente frequente e aparecimento de linfonodo regional enfiado. Ao exame detectam-se lêndeas nos cabelos (Figura 30.4) e eritema e escoriações no couro cabeludo, visíveis na região da nuca.

Na pediculose do corpo se evidenciam lesões tipo urtica com ponto purpúrico central associadas a escoriações e áreas liquenificadas. As lesões são mais frequentes na região escapular, dobras axilares, hipogastro e região glútea.

Na pediculose pubiana, o prurido é intenso e observam-se urticas e escoriações na região pubiana. Eventualmente a pilosidade da coxa, do abdome, da axila e mesmo a dos cílios pode ser acometida. O *Pthirus pubis* é visualizado com a cabeça mergulhada no folículo piloso e as lêndeas estão presentes nas hastes dos pelos.



Figura 30.4 Pediculose do couro cabeludo. Lêndeas. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Diagnóstico

Na pediculose do couro cabeludo, as lêndeas devem ser diferenciadas das escamas da dermatite seborreica e, ainda que rara, da piedra branca. As lêndeas medem em torno de 1 mm e são mais aderidas ao pelo que as escamas da dermatite seborreica, mas menos que as aderências da piedra branca. O exame do pelo, direto ou utilizando dermatoscópio, permite a rápida distinção entre

lêndea e piedra branca. Ainda que rara, pode haver associação de ambas as infestações. O *P. humanus capitis* tem formato alongado, 3 pares de patas e cabeça estreita. O *P. humanus corporis* é semelhante, porém de menor tamanho (2 a 3 mm) e encontrado nas dobras das roupas. O *P. pubis* tem formato típico com o tórax mais largo que o abdome e tamanho entre 1 e 1,5 mm.

Tratamento

Ao se diagnosticar um caso de pediculose do couro cabeludo, deve-se considerá-lo caso índice e proceder ao exame dos comunicantes. Se for paciente em idade escolar, creche ou instituição de agrupamento de pessoas, deve-se comunicar ao responsável, pois o tratamento, para ser efetivo, deve ser concomitante para todos os comunicantes, e as possíveis causas de contágio indiretas (fômites) devem ser identificadas e proscritas. O corte de cabelo o mais curto possível é auxiliar importante ao tratamento.

Pediculocidas tópicos e sistêmicos

Os principais pediculocidas tópicos e sistêmicos são:

- Permetrina 1% (xampu): lavar a cabeça e deixar a espuma por 10 min, em seguida enxaguar. Repetir após 7 dias. É eficiente contra o piolho, mas nem tanto contra as lêndea. Para auxiliar na remoção destas, pode-se utilizar vinagre diluído em água. Aplicar o preparado no couro cabeludo e, depois de algum tempo, pentear os cabelos rigorosamente (pentes de metal com trama estreita são mais eficazes). Repetir esse procedimento por vários dias
- Deltametrina 2% (xampu): lavar a cabeça e deixar a espuma agir por 10 min, em seguida enxaguar. Também necessita de remoção ativa das lêndea, conforme descrito anteriormente
- Ivermectina: (comprimido): dose única – 250 µg/kg (adultos). Disponível em comprimido de 6 mg. Repetir após 7 dias. Não usar em crianças, mulheres grávidas ou em aleitamento.

Na pediculose do couro cabeludo, também é necessária a remoção mecânica das lêndeas para o completo sucesso. Não esquecer de tratar os comunicantes e de reavaliar todos os envolvidos após o término do tratamento completo.

Na pediculose do corpo, há necessidade de remover todas as roupas e cobertores e lavá-los em água quente ou a seco. O creme tópico de permetrina pode ser útil. Melhorias nas condições de higiene pessoal são essenciais.

Na pediculose pubiana, o uso de permetrina xampu e a depilação da área são plenamente eficientes. Se houver lêndeas em cílios e outras áreas, além do uso da permetrina creme ou xampu é necessária a remoção manual das lêndeas, o que pode ser facilitado umedecendo previamente a área com vaselina.

■ Miíase

Conceito

A miíase é causada por infestação de larvas da ordem Diptera, e ocorre em humanos e animais vertebrados. As larvas completam seu ciclo de desenvolvimento, ou parte dele, em tecidos vivos ou mortos. Ocorre, com maior frequência, nos países tropicais e subtropicais. Em países de clima temperado, acomete viajantes que se contaminaram em áreas endêmicas.

Patogênese e epidemiologia

Miíase primária

Também denominada miíase furunculoide (popularmente chamada de “berne”). Mais comum nos meses quentes do ano, nas zonas rurais e em áreas de acúmulo de lixo ou dejetos, sendo, portanto, associada a condições sanitárias ruins ou negligenciadas. É causada por larvas biontófagas, que utilizam tecidos vivos da mosca *Dermatobia hominis* (encontrada desde o Golfo do México ao norte até a Argentina ao sul das Américas) como substrato alimentar. A *D. hominis* não deposita seus ovos diretamente na pele do ser humano ou animal. A fêmea deposita seus ovos em outras moscas e mosquitos hematófagos e, quando esses picam o ser humano ou o animal para se alimentar, a temperatura corporal destes

estimula as larvas a saírem do ovo para a pele, penetrarem no local da picada do hematófago, se alojarem e ali se desenvolverem. Após completarem seu ciclo, de 30 a 70 dias na pele humana ou animal, a larva deixa a pele e completa seu desenvolvimento no solo. Na África, a miíase furunculoide é causada pela larva da *Cordylobia antropophaga*.

Miíase secundária

Também denominada miíase cavitária, miíase traumática, miíase das cavidades naturais e miíase intestinal. Quando ocorre nos animais, é popularmente denominada “bicheira” (Figura 30.5). Ocorre nas regiões tropicais e subtropicais, pela deposição de ovos em feridas traumáticas não protegidas, tumores cutâneos, úlceras crônicas e áreas de necrose cutânea. Nas Américas, as moscas responsáveis são a *Cochliomya macellara* (mosca-varejeira), que deposita ovos em feridas com tecidos mortos, e a *Cochliomyia hominivorax*, que se alimenta do tecido vivo em feridas traumáticas, no coto umbilical, e causa as denominadas “bicheiras” em bovinos e equinos, podendo causar graves prejuízos econômicos. Nos EUA, a *C. hominivorax* foi erradicada por meio de controle biológico utilizando-se machos estéreis. A *C. hominivorax* também é capaz de causar miíase em tecidos de cavidades naturais sadias, como o vestibulo nasal e o conduto auditivo do ser humano e de animais. Outros gêneros, como *Sarcophaga* e *Lucillia*, também são possíveis causadores da miíase cavitária. A miíase intestinal, também denominada pseudomiíase, ocorre por ingestão acidental de alimentos contaminados por larvas de dípteros, que passam pelo tubo digestivo sem se desenvolverem, mas podem causar quadro gastrintestinal com certa gravidade em crianças. Deve-se considerar que larvas podem ser utilizadas como instrumento de limpeza de feridas crônicas não responsivas aos curativos usuais.

Quadro clínico

Na miíase furunculoide, habitualmente localizada em áreas expostas, há formação de lesão inicialmente semelhante a um furúnculo, constituído por

pápula eritematosa que evolui para nódulo eritematoso com pequena abertura central que elimina secreção serosa e corresponde ao orifício pelo qual a larva respira. Nas fases iniciais, o diagnóstico é difícil, particularmente quando ocorre em área pilosa do ser humano ou animal, mas pode ser melhor definido com o auxílio do dermatoscópio, pois, com o aumento de 10 vezes proporcionado, pode-se visualizar o orifício e a pequena larva. A lesão furunculoide inicial cresce até se transformar em nódulo de 1 a 2 cm de diâmetro, com características inflamatórias. O quadro é acompanhado de dor, prurido e desconforto local, podendo ocorrer infecção bacteriana secundária e formação de abscesso. Ao atingirem a maturidade, as larvas saem do nódulo e caem no solo. Normalmente há apenas uma lesão, mas podem ocorrer várias lesões simultâneas.

Na miíase cavitária, o diagnóstico é imediato, pois as larvas são visíveis na superfície da lesão ulcerada. O número de larvas é variável e frequentemente subestimado, pois as mesmas podem estar semiocultas e profundas no leito da lesão. Na miíase intestinal, o diagnóstico é suscitado pelo encontro de larvas ou pupas nas fezes do paciente com queixa gastrointestinal.

Tratamento

Na miíase furunculoide, o mais comum é a extração manual ou cirúrgica da larva (Figura 30.6). Em ambas as opções, o uso de uma pinça aplicada gentilmente quando a larva se tornar visível e acessível é de grande auxílio. Alternativas que visam a ocluir o orifício de respiração (p. ex., uso de vaselina sólida) e obrigar a larva a tentar sair para respirar também são úteis. Após a extração da larva, a lesão regride espontaneamente em poucos dias. Deve-se atentar para a necessidade de vacinação antitetânica ou de tratar possível infecção secundária. Na miíase cavitária, deve-se remover cada larva com pinça, o que é facilitado se as mesmas estiverem mortas utilizando-se aspersão de éter ou por meio de prescrição de 200 µg/kg de peso em dose de ivermectina única. Muitas vezes, é necessário desbridamento cirúrgico para a remoção completa das larvas. Como prevenção, recomenda-se àqueles que corram risco de exposição o uso de repelentes, vestimentas que reduzam as áreas expostas e cobertura adequada de

ferimentos e úlceras.

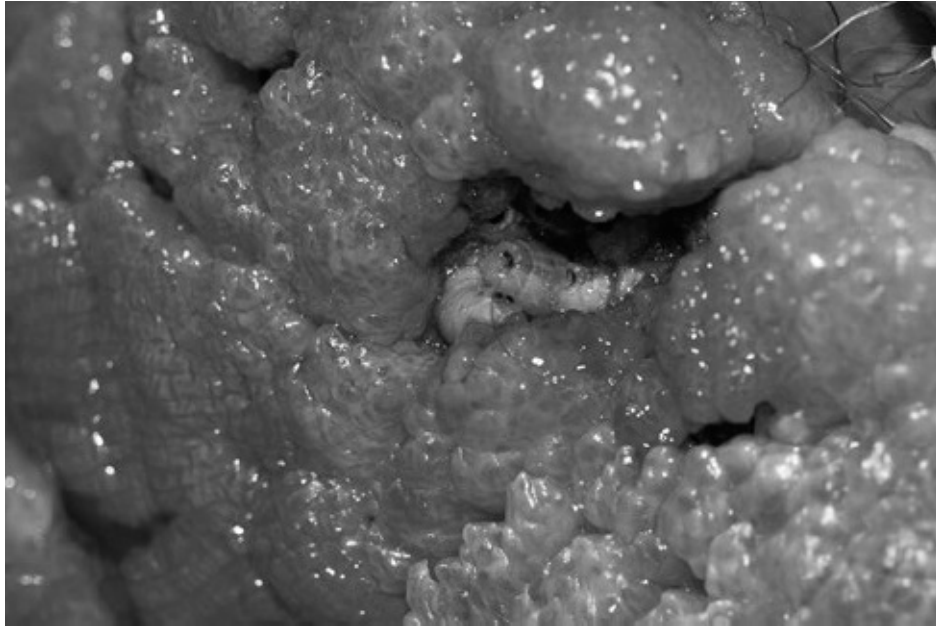


Figura 30.5 Miíse cavitária. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)



Figura 30.6 Miíse furunculoide. Extração manual. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

■ Pulíase

Conceito, patogênese e epidemiologia

Trata-se de dermatose causada por insetos sem asa da Ordem Siphonaptera, popularmente denominados “pulgas”, representados na prática clínica pela *Pulex irritans*. As pulgas são insetos cosmopolitas e habitam residências, onde podem se alojar em tapetes, cortinas, roupas e assoalho. Têm como hospedeiro habitual ser humano, animais domésticos e aves, dos quais dependem para completar seu ciclo de vida. Após a oviposição, a eclosão das larvas é rápida, mas a fase de casulo (ou pupa) pode ser muito variável, conforme as condições ambientais (se favoráveis ou não). O tempo de vida do inseto é bastante longo (de 500 a 600 dias caso haja disponibilidade de alimento, o que explica a existência de pulgas em ambientes fechados e inabitados por longo tempo). A espécie *Xenopsylla cheopis* (pulga-do-rato) é o agente transmissor da *Yersinia pestis* e também pode ser agente transmissor do tifo exantemático.

Quadro clínico e tratamento

A lesão dermatológica é consequência da picada da pulga e se caracteriza por pápula urticada, seropápula e mesmo vesicobolha com halo eritematoso de intensidade variável, a depender da hipersensibilidade do paciente. As lesões habitualmente se dispõem em sequência linear, com cada lesão correspondendo a uma picada. Na criança, as picadas de pulgas podem desencadear prurigo agudo infantil, com grande número de lesões seropapulosas. A sintomatologia predominante se caracteriza por prurido intenso e a escoriação resultante, como porta de entrada para infecção bacteriana secundária. O tratamento consiste em se utilizar creme de corticoide em cada lesão individualmente e, se necessário, anti-histamínicos. Para a profilaxia, é necessário dedetizar o ambiente e implementar hábitos de higiene e aeração da moradia. O uso de repelente pode ser efetivo.

■ Ixodíase | Infestação por carrapatos

Conceito, patogênese e epidemiologia

Carrapatos (Ixodidae) são ácaros capazes de causar ectoparasitose em homens e

animais; provocam lesão e transmitem doenças ao se alimentar de sangue e linfa dos hospedeiros. O gênero *Amblyomma* é o mais importante no Brasil, sendo a espécie *Amblyomma cajennense* a mais representativa. É mais frequente em zonas rurais, parques e terrenos baldios, e o principal agente no Brasil, popularmente conhecido como carrapato-estrela. O ciclo de vida dos carrapatos se divide em quatro etapas: ovo, ninfa hexápode (conhecido por “micuim”), ninfa octópode e adultos. O hospedeiro é parasitado pela fêmea adulta e por ninfas hexápodes. Os carrapatos são potenciais vetores de várias doenças. No Brasil, a mais importante é a febre maculosa, causada pela *Rickettsia rickettsii*. Na Europa e nos EUA, carrapatos do gênero *Ixodes* transmitem a *Borrelia burgdorferi*, causadora da doença de Lyme. No Brasil, há relatos de casos comparáveis denominados doença de Lyme-símile. A transmissão dos agentes infecciosos pelos carrapatos implica um tempo de aderência na pele de no mínimo 6 h, portanto, a detecção e a retirada precoce dos mesmos é importante.

Quadro clínico e tratamento

A lesão dermatológica se manifesta no local da picada e nem sempre é imediata. Muitas vezes, o carrapato na fase de ninfa hexápode já se desprende e não é mais visível; o carrapato adulto, porém, é imediatamente detectado, e sua picada é mais dolorosa, formando-se uma pápula urticada intensamente pruriginosa no local. Caso a ninfa permaneça no local, deve ser removida de maneira que o aparelho sugador (porção anterior ou falsa cabeça) não fique incrustado na pele, podendo provocar lesão crônica granulomatosa local. Para tanto, deve-se usar pinça, procedendo com a remoção suavemente, ou utilizar calor ou vaselina sólida sobre o mesmo. A pápula urticada resultante pode ser tratada com creme de corticoide e, se necessário, anti-histamínicos.

■ Tungíase

Conceito, patogênese e epidemiologia

Corresponde à ectoparasitose cutânea do ser humano e dos animais vertebrados, causada pela fêmea grávida da pulga *Tunga penetrans*. Ocorre em regiões

tropicais e subtropicais, frequentemente nas zonas rurais, em pocilgas e currais, associada ao trabalho descalço ou com sandálias. É popularmente conhecida como “bicho-do-pé”, devido ao fato de ocorrer com maior frequência em região plantar e dedos do pé, mas pode ocorrer também nas mãos (manipulação de esterco). A fêmea penetra na pele com sua cabeça para sugar o sangue e fazer a oviposição. A lesão persiste por 4 a 6 semanas. A manipulação para retirada do parasito (tungíase) costuma servir de porta de entrada para infecção secundária, erisipela e tétano.

Quadro clínico e tratamento

Manifesta-se como pápula ou nódulo de coloração branco-amarelada, com ponto negro central, circundada por halo eritematoso, em geral discreto, podendo ser única ou múltipla. A sintomatologia principal é prurido e dor local. Muitos pacientes reconhecem o diagnóstico e tentam remover a lesão, mas com certa frequência comparecem para tratar as complicações daí decorrentes. O diagnóstico clínico da lesão íntegra é relativamente fácil, e o tratamento se baseia na antissepsia local e na retirada do ácaro na íntegra. Utiliza-se agulha de injeção estéril, bisturi de lâmina 15 ou cureta dermatológica com manipulação cuidadosa para retirar o ácaro na sua integridade. Após a retirada do ácaro, deve-se manter a desinfecção local até a cicatrização completa. Vacinação ou reforço da vacina antitetânica é essencial. Em infestação maciça, pode-se utilizar ivermectina na dose de 200 µg/kg, em dose única ou doses semanais, conforme a necessidade. A prevenção está relacionada ao uso de calçados que protejam os pés durante a lida na zonal rural e luvas ao manipular esterco para adubação de vasos e jardins. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com a verruga de localização palmar ou plantar.

■ Bibliografia

Aubin F, Humpet P. Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies. *N Engl J Med.* 1995; 332(9):612.

Burgesse I. *Sarcoptes scabiei* and scabies. *Adv Parasitol.* 1994; 33(2):235-92.

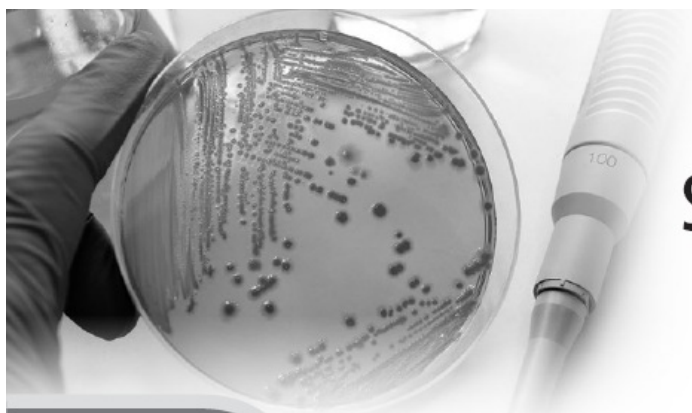
- Danés I, Enrique R. Efficacy of pediculicidal drugs in pediculosis capitis. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(13):512-14.
- Elston DM. Drugs used in the treatment of pediculosis. *J Drug Dermatol*. 2005; 4(2):207-11.
- Fonseca AH, Salles RS, Salles SAN, Madureira RC, Yoshinari NJ. Borreliose de Lyme símile: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(2):171-8.
- Gatti FR, Oliveira CM, Servilha TR, Sanchez EPC. Tungíase disseminada tratada com ivermectina. *An Bras Dermatol*. 2008; 83(4):339-42.
- Gupta O. A review of the use of maggots in wound therapy. *Ann Plast Surg*. 2008; 60(2):224 -7.
- Ibarra J, Hall DM. Head lice in schoolchildren. *Arch Dis Child*. 1996; 75(6):471-3.
- Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331(7517):619-22.
- Monteiro SG, Faccio L, Otto MA, Soares JF, Silva A, Mazzanti A. Miíase accidental por *Ornidia obesa* em humanos. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2008; 17(Supl. 1):95-8.
- Robbins K, Khachemoune A. Cutaneous myiasis: a review of the common types of myiasis. *Int J Dermatol*. 2010; 49(10):1092-8.

PARTE

3

Infecções Classificadas por Sistemas





SEÇÃO 3.1

Sistema Nervoso Central

31

Meningites Agudas

Sandro Luiz de Andrade Matas

■ Introdução

Meningite é a inflamação das meninges, as membranas que envolvem o sistema nervoso central (SNC). Geralmente, esse processo se deve à infecção aguda da pia-máter e da aracnoide, as leptomeninges, e se estende pelo espaço subaracnóideo, sendo portanto também denominada leptomeningite. As meningites agudas comunitárias são frequentemente causadas por vírus, na seguinte ordem decrescente de frequência: enterovírus (principalmente dos grupos Coxsackie B e *Echovirus*), herpes simples tipo 2, varicela-zóster e herpes-vírus simples tipo 1. As meningites agudas bacterianas, embora menos frequentes que as virais, apresentam maiores morbidade e mortalidade. As etiologias das meningites bacterianas comunitárias mais comuns, em ordem decrescente de frequência, são: *Streptococcus pneumoniae*, o pneumococo; *Neisseria meningitidis*, o meningococo; e *Listeria monocytogenes*, a listéria. No caso das meningites nosocomiais, ocorre aumento na incidência de infecções bacterianas estafilocócicas e por enterobactérias, dependendo da realização de procedimentos neurocirúrgicos e da flora hospitalar.

Todos os enterovírus são transmitidos por via fecal-oral e crescem no trato intestinal. Após breve período de incubação, ocorre viremia, com possibilidade de infecção das meninges e de outros órgãos, conforme o tropismo do vírus. Os mais frequentes fazem parte dos grupos dos Coxsackie A e B, *Echovirus*, poliovírus e enterovírus cepa 71. Todos têm tropismo pelo SNC e podem causar meningites, encefalites, encefalomielites e mielites. São mais frequentes em crianças suscetíveis, decaindo a frequência com o avançar da idade, e ocorrem principalmente no verão. Os vírus da família Herpesviridae frequentemente invadem o SNC, causando meningites e, algumas vezes, encefalites e meningoencefalites. Nem sempre o achado do vírus dessa família em caso de meningite significa evolução para encefalite, apesar de ser necessária vigilância contínua. Na maioria das vezes, a meningite por esses agentes é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Em casos de meningites recorrentes, o herpesvírus tipo 2 é o mais prevalente e está associado a infecções genitais herpéticas. A meningite pelo vírus *Varicella zoster* é complicação comum em casos de catapora, mas pode haver reativação do vírus e conseqüente meningite sem que ocorram lesões cutâneas concomitantes. A caxumba é causada pelo *Paramyxovirus* e frequentemente evolui para meningite ou meningoencefalite. A evolução é autolimitada, benigna e ocorre em 15% dos pacientes com doença ativa. Apesar de as meningites virais serem geralmente autolimitadas e de evolução benigna, sua identificação é de fundamental importância para evitar o uso de antibióticos e a internação desnecessariamente longa do paciente, o que aumenta o risco de infecções hospitalares, reações medicamentosas e demais iatrogenias.

Todos os três principais patógenos causadores da meningite bacteriana comunitária fazem parte da flora nasofaríngea de grande parte da população, mas dependem de antígenos capsulares ou de superfície para sobreviver nos tecidos do hospedeiro infectado. A colonização das vias respiratórias superiores não é suficiente para explicar a infecção das meninges. Não são claros os fatores que predisõem um paciente colonizado a sofrer bacteriemia e a maneira usual de chegada das bactérias às meninges, mas incluem infecção viral prévia ou, no caso do pneumococo, pneumonia. Após bacteriemia, os três principais patógenos

causadores de meningite têm predileção única pelas meninges. As razões desse tropismo, a porta de entrada para as meninges e se ocorre quebra de barreira hematoliquórica previamente ainda são desconhecidas. O efeito imediato de um vírus, bactéria, fungo ou outro parasito no espaço subaracnóideo é causar reação inflamatória nas leptomeninges, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nos ventrículos, com hipertensão intracraniana secundária. A intensidade dessas alterações é responsável pelo quadro clínico apresentado pelo paciente (Figura 31.1).

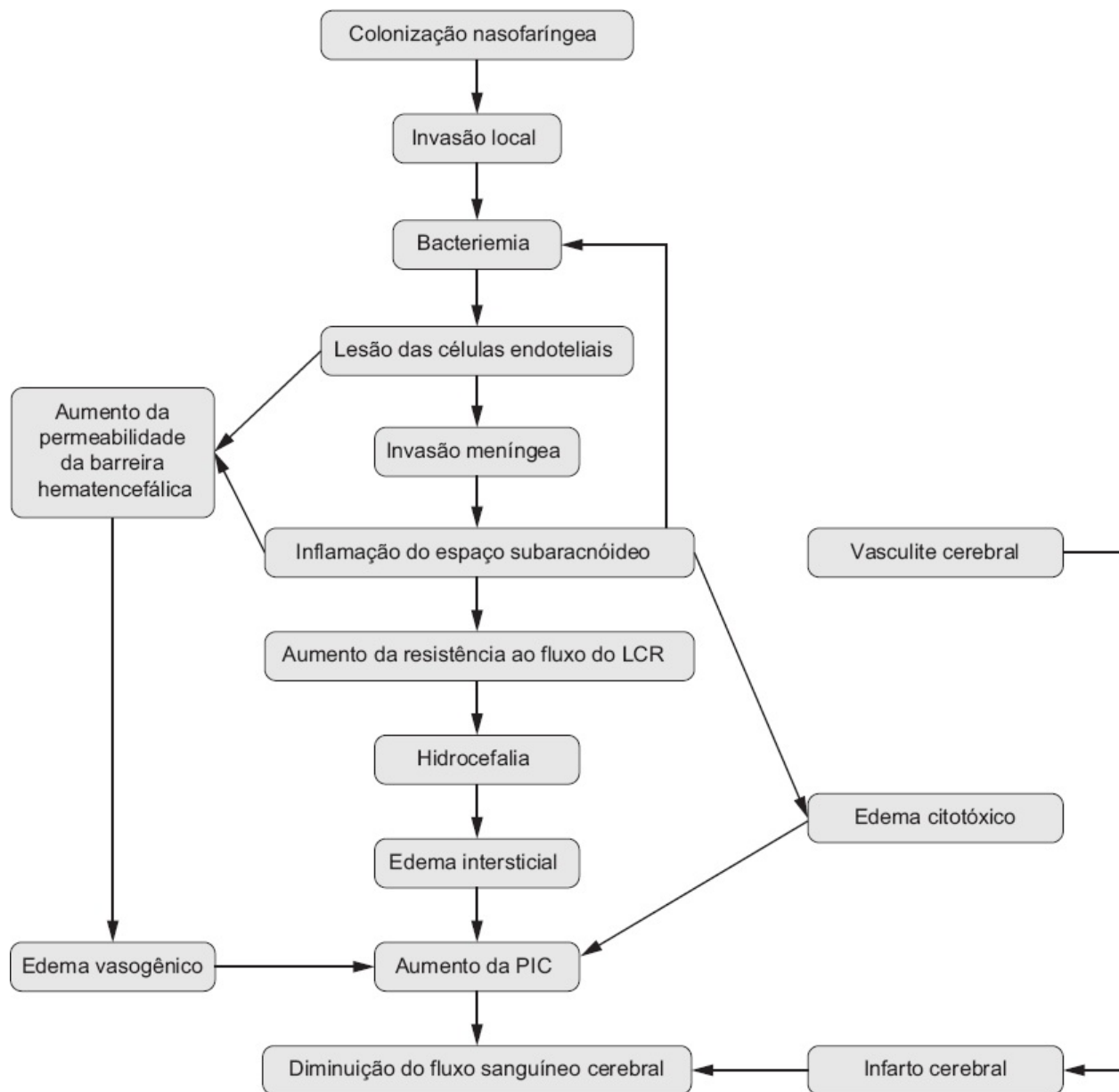


Figura 31.1 Fluxograma da patogênese da meningite bacteriana. LCR: líquido cefalorraquidiano; PIC: pressão intracraniana.

■ Quadro clínico

Os efeitos clínicos precoces do processo inflamatório causado pela meningite aguda são febre, cefaleia intensa, rigidez de nuca e distúrbio da consciência, às vezes acompanhados de convulsões generalizadas. O encontro de pelo menos dois desses sinais e sintomas associados a história clínica sugestiva deve levantar a hipótese de meningite aguda. A tríade cefaleia, rigidez de nuca e distúrbio da consciência foi encontrada em apenas 44% de 696 adultos com meningite bacteriana acompanhados em estudo prospectivo, sendo mais comumente encontrada na meningite pneumocócica. Algumas peculiaridades podem auxiliar no diagnóstico etiológico. A meningite aguda viral causa menor repercussão sistêmica (p. ex., alguns vírus do grupo *Echovirus* e Coxsackie A causam exantemas e enantema oral acinzentado (herpangina); alguns vírus do grupo Coxsackie B causam pleurodinia, pericardite, orquite e neurite braquial). Deve-se suspeitar de meningite meningocócica se a evolução for muito rápida, se ocorrerem lesões petequiais, purpúricas, ou se ocorrer choque circulatório. A meningite pneumocócica é geralmente precedida por infecção nos pulmões, ouvidos, seios da face ou válvulas cardíacas, sendo suspeitada nos alcoólatras, nos esplenectomizados e nos idosos. A meningite por *Haemophilus influenzae* (hemófilo) é comumente precedida por infecção respiratória alta e otites, em pacientes não vacinados.

Meningite após procedimento neurocirúrgico deve levantar a possibilidade de infecção por enterobactérias, anaeróbios e *Staphylococcus aureus*. As derivações ventriculoperitoneais são propensas a infecções por estafilococos coagulase-negativos. A imunodepressão predispõe a infecções por enterobactérias e listéria.

■ Diagnóstico

O diagnóstico de meningite aguda deve ser clínico, sendo confirmado por meio

de exames complementares com base na análise do LCR obtido por punção lombar. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (Infectious Diseases Society of America – IDSA) sugere que a análise mínima inicial do LCR inclua a realização da citologia, com contagem leucocitária global e diferencial, glicorraquia, coloração pelo método de Gram e cultura para bactérias. A análise concomitante do hemograma e da glicemia é imprescindível para uma correta interpretação. Se o Gram for negativo, a IDSA recomenda a realização de testes de aglutinação no látex para os patógenos mais frequentes, além da reação em cadeia da polimerase (PCR) para bactérias e vírus, dependendo da disponibilidade. A dosagem sérica normal da proteína C reativa é forte preditor negativo de meningite bacteriana aguda e ajuda o médico na decisão de suspender o tratamento com antibioticoterapia, em caso de testes bacteriológicos constantemente negativos. Independentemente dos exames prévios, se o paciente foi submetido recentemente a neurocirurgia, a dosagem de lactato no LCR superior ou igual a 4 mmol/l (36 mg/dl) fortalece a decisão de iniciar antibioticoterapia empírica por 3 dias, enquanto se aguarda a cultura do LCR. Nesses casos, a suspensão da antibioticoterapia após cultura negativa é procedimento seguro, porém demanda vigilância constante e nova análise do LCR, se ocorrer deterioração clínica.

Conduta inicial

É recomendada a realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio antes da punção lombar nos pacientes com imunodepressão, doença prévia do SNC, convulsão recente, papiledema, nível de consciência alterado (escala de coma de Glasgow < 10), ou déficit neurológico focal (exceto paralisias de nervos cranianos). Independentemente da realização da punção lombar, se existir suspeita clínica de meningite bacteriana aguda, deve-se coletar duas hemoculturas urgentemente. Após a coleta das hemoculturas e da eventual punção lombar, deve-se iniciar dexametasona 0,15 mg/kg/dose, de preferência 15 a 20 min antes da administração da primeira dose da antibioticoterapia empírica, ou no máximo concomitantemente. A dose usual de dexametasona

para adultos é de 8 a 10 mg por via intravenosa (IV), de 8/8 h, e deve ser mantida por 4 dias. Se a análise do LCR for compatível com meningite bacteriana aguda e a coloração pelo Gram sugerir uma bactéria, a antibioticoterapia deverá ser direcionada para o patógeno compatível com o Gram. O pneumococo é diplococo Gram-positivo, o meningococo é diplococo Gram-negativo, a listéria é bacilo Gram-positivo e o hemófilo é bacilo Gram-negativo. Se a análise do LCR for compatível com meningite viral aguda, o tratamento geralmente se restringe ao suporte clínico. A conduta frente a um paciente com suspeita de meningite bacteriana aguda está representada resumidamente na Figura 31.2.

■ Tratamento

O tratamento empírico inicial da meningite bacteriana aguda deve se basear na idade e na existência de fatores predisponentes a infecção por patógenos específicos. Para adultos sem fatores de risco, é recomendado o uso de cefalosporina de terceira geração, enquanto para pacientes idosos a associação com ampicilina é necessária para a cobertura da *Listeria monocytogenes*. Para pacientes com fratura de base de crânio, o uso de cefalosporina de terceira geração é suficiente. Para pacientes que sofreram traumas penetrantes, foram submetidos a neurocirurgia recentemente ou são portadores de derivação ventriculoperitoneal, é necessário cobrir patógenos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos com vancomicina associada a cefalosporina com cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* ou a carbapenêmico (preferencialmente meropeném, devido ao seu menor potencial epileptogênico e ao maior espectro *in vitro*). Quando os exames realizados permitem o diagnóstico etiológico, o esquema terapêutico deve ser ajustado, conforme mostrado na Tabela 31.1. O tempo de duração da terapia antimicrobiana deve se pautar na resposta clínica do paciente. Apesar da falta de dados científicos, a administração intravenosa da medicação deve ser mantida durante toda a duração do tratamento, para garantir que concentrações adequadas dos antimicrobianos sejam atingidas no LCR. Em pacientes com meningite bacteriana que responderam adequadamente à terapia

antimicrobiana, não é recomendada a repetição rotineira da análise do LCR para documentar sua esterilização e a melhora dos seus parâmetros. Contudo, novas punções devem ser realizadas se o paciente não apresentar melhora após 48 h de tratamento antimicrobiano adequado, principalmente pelo risco de cepas resistentes às penicilinas e aos betalactâmicos.

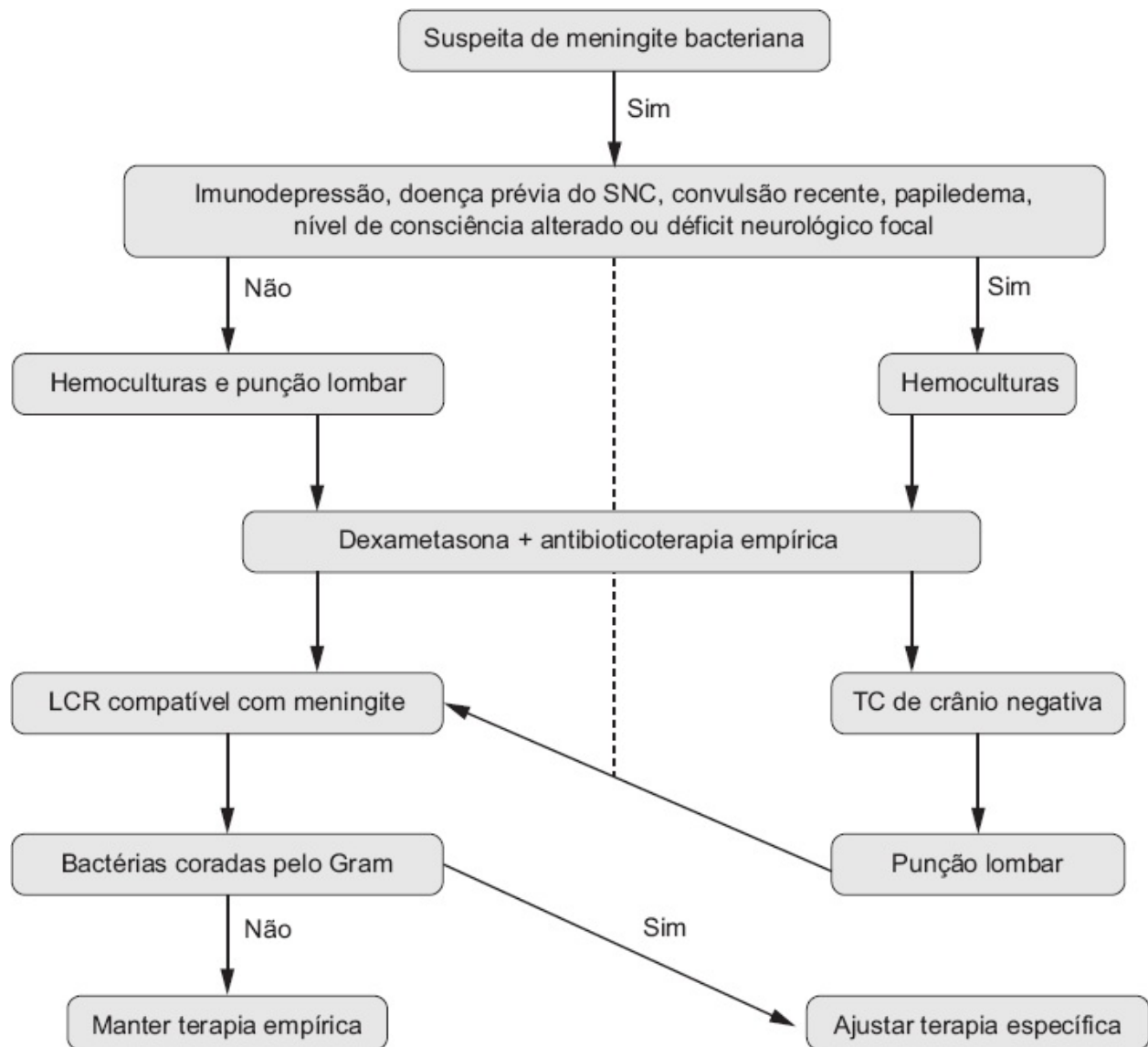


Figura 31.2 Conduta inicial na suspeita de meningite bacteriana aguda. LCR: líquido cefalorraquidiano; SNC: sistema nervoso central; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 31.1 Esquemas antimicrobianos específicos e duração média do tratamento.

			Duração
--	--	--	---------

Patógeno	Esquemas principais	Esquemas alternativos	(dias)
Pneumococo	Penicilina G 4.000.000 U IV 4/4 h (se CIM < 0,1) <i>ou</i> Ceftriaxona 2 g IV 12/12 h <i>ou</i> Cefotaxima 2 g IV 6/6 h <i>ou</i> Vancomicina 1 g IV 12/12 h (+ 2 <i>ou</i> 3 se CIM ≥ 0,5)	Meropeném 2 g IV 8/8 h <i>ou</i> Cloranfenicol 1 g IV 6/6 h <i>ou</i> Moxifloxacino 400 mg IV dia	10 a 14
Meningococo	Penicilina G 4.000.000 U IV 4/4 h	Ampicilina 2 g IV 4/4 h <i>ou</i> Ceftriaxona 2 g IV 12/12 h <i>ou</i> Cefotaxima 2 g IV 6/6 h <i>ou</i> Cloranfenicol 1 g IV 6/6 h	7 a 10
Hemófilo	Ceftriaxona 2 g IV 12/12 h <i>ou</i> Cefotaxima 2 g IV 6/6 h	Cloranfenicol 1 g IV 6/6 h	7 a 10
Listéria	Ampicilina 2 g IV 4/4 h com gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia divididos em 3 doses	Cotrimoxazol 10 mg/kg IV 12/12 h	≥ 21
Enterobactéria	Ceftriaxona 2 g IV 12/12 h <i>ou</i> Cefotaxima 2 g IV 6/6 h, associados <i>ou</i> não a gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia em 3 doses <i>ou</i> Ciprofloxacino 400 mg IV 8/8 h	Meropeném 2 g IV 8/8 h, com <i>ou</i> sem gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia em 3 doses <i>ou</i> Ciprofloxacino 400 mg IV 8/8 h	21
Estafilococo	Oxacilina 2 g IV 4/4 h, se sensível <i>ou</i> Vancomicina 1 g IV 12/12 h associado	Linezolida 600 mg IV <i>ou</i> VO 12/12 h	14 a 21

	ou não a rifampicina 600 mg VO dia, se oxacilinorresistente		
Pseudomonas e Acinetobacter	Cefepima 2 g IV 8/8 h <i>ou</i> Ceftazidima 2 g IV 8/8 h, associado ou não a gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia divididos em 3 doses <i>ou</i> Ciprofloxacino 400 mg IV 8/8 h	Meropeném 2 g IV 8/8 h com ou sem gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia em 3 doses <i>ou</i> Ciprofloxacino 400 mg IV 8/8 h	14 a 21

IV: via intravenosa; CIM: concentração inibitória mínima.

■ Bibliografia

- Leib SL et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis.* 1999;29:69-74.
- Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ.* 2008;336:36-40.
- Razonable RR. Bacterial meningitis pathophysiology. Retrieved November. 30 jul 2011. [on line] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/232915-overview#a0104>.
- Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. 8. ed. New York: McGraw Hill, 2005, p. 592-659.
- Schut ES, de Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Practical Neurol.* 2008;8:8-23.
- Tunkel AR et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-84.
- van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-59.
- Ziai WC, Lewin III JJ Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin.* 2007;22:661-94.

Sandro Luiz de Andrade Matas ■ Flávia Cristina de Lima Pinto ■
Camila C. H. Aquino

■ Introdução

Meningite crônica é definida como síndrome caracterizada por sinais e sintomas de irritação meníngea com duração superior a quatro semanas. Frequentemente, os sintomas se desenvolvem indolentemente, o que pode dificultar a caracterização inicial da síndrome quanto ao tempo de evolução. Lesões parenquimatosas também podem apresentar alterações liquóricas concomitantemente, como empiema subdural e extradural, abscesso cerebral, encefalites, o que foge da conceituação de meningite crônica, apesar da possibilidade de comprometimento inflamatório crônico das leptomeninges. O quadro clínico depende tanto do agente quanto do ambiente, isto é, estado imunológico, idade, exposição (ambiente de risco), grau de imunização, severidade e ritmo de progressão da doença meníngea.

Os principais sintomas são cefaleia, recente e nova, com ou sem rigidez de nuca e febre. Nas formas avançadas, são comuns perda de peso e sudorese noturna. Sinais neurológicos focais são raros e geralmente relacionados a complicações da doença. No entanto, é frequente o comprometimento de alguns nervos cranianos, decorrente do processo inflamatório crônico na base do crânio (Figura 32.1).

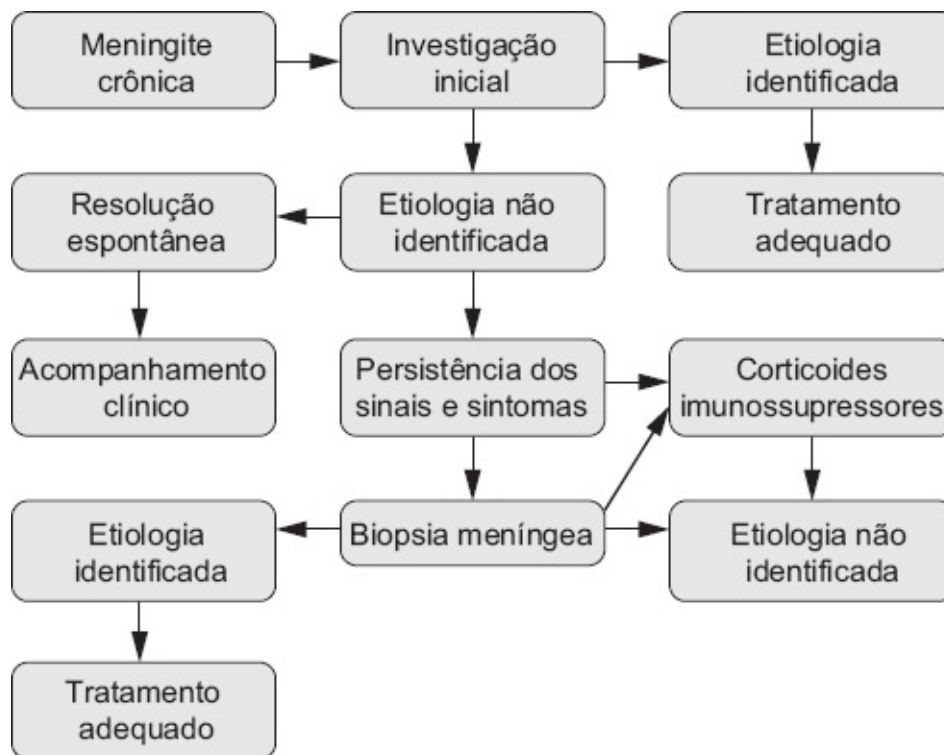


Figura 32.1 Fluxograma de investigação das meningites crônicas.

Nos últimos anos, observou-se aumento na incidência de meningites crônicas, principalmente devido ao aumento na incidência de HIV/AIDS, ao envelhecimento da população e ao advento de novos fármacos imunossupressores para o tratamento de diversas condições clínicas.

O diagnóstico dessa condição apoia-se na obtenção de história clínica detalhada, com ênfase em dados epidemiológicos e antecedentes patológicos progressivos, exame físico geral, neurológico e exames complementares dirigidos (Tabela 32.1). A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é essencial para o diagnóstico e deve ser realizada após exame de imagem, em casos selecionados. Deve-se pesquisar também outros sítios de infecção, principalmente em estruturas adjacentes à meninge (p. ex., sinusites e otites). Entretanto, mesmo com a investigação adequada a etiologia da meningite muitas vezes permanece desconhecida.

Meningites crônicas podem resultar de infecções, contato com agentes químicos, neoplasias malignas e doenças autoimunes. As Tabelas 32.2 e 32.3

apresentam a divisão didática das principais etiologias.

Neste capítulo, abordaremos apenas as principais causas de meningites crônicas em nosso meio.

Tabela 32.1 Investigação de meningites crônicas.

Hemograma completo, exame bioquímico geral
Proteína C reativa
Velocidade de hemossedimentação
Culturas para fungos e bactérias (sangue e secreções orgânicas)
Sorologias: HIV, sífilis, borrelia, toxoplasmose, brucelose, cisticercose, esquistossomose, fungos (aspergilose, histoplasmose)
Autoanticorpos
Enzima conversora de angiotensina (ECA)
Líquido cefalorraquidiano: quimiocitológico, culturas para fungos e bactérias, reações imunológicas (herpes-vírus simples, citomegalovírus, EBV, varicela-zóster, VDRL, toxoplasmose), ECA, pesquisa de bandas oligoclonais, pesquisa de células neoplásicas, biologia molecular (PCR) para agentes mais frequentes
Radiografia de tórax, ressonância magnética ou tomografia de crânio e coluna espinal
Biopsia cérebro-meníngea

EBV: vírus Epstein-Barr; PCR: reação em cadeia da polimerase.

Tabela 32.2 Investigação de meningites crônicas – etiologias infecciosas.

	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Treponema pallidum</i>

Bacterianas	<i>Brucella</i> <i>Franciscella tularensis</i> <i>Leptospira</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Fúngicas	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Candida</i> spp. <i>Coccidioides immitis</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Sporothrix schenkii</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Zygomycetes</i> spp.
	Enterovirus Herpes simples HIV

Virais	<p>Varicela-zóster</p> <p>Citomegalovírus</p> <p>Epstein-Barr</p> <p>Vírus da coriomeningite linfocítica</p>
Parasitárias	<p><i>Acanthamoeba</i> spp.</p> <p><i>Angiostrongylus cantonensis</i></p> <p><i>Coenurus cerebralis</i></p> <p><i>Entamoeba histolytica</i></p> <p><i>Gnathostoma spinigerum</i></p> <p><i>Schistosoma mansoni</i></p> <p><i>Taenia solium</i> (<i>Cysticercus cellulosae</i>)</p> <p><i>Trichinella spiralis</i></p> <p><i>Toxoplasma gondii</i></p> <p><i>Trypanosoma</i> spp.</p>

Tabela 32.3 Investigação de meningites crônicas – etiologias não infecciosas.

	<p>Sarcoidose</p> <p>Síndrome de Behçet</p> <p>Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</p> <p>Síndrome de Sjögren</p>
--	--

<p>Autoimunes/inflamatórias</p>	<p>Lúpus eritematose sistêmico</p> <p>Granulomatose de Wegener</p> <p>Meningite linfocítica benigna crônica</p> <p>Angiite isolada do SNC</p> <p>Doença de Fabry</p> <p>Paquimeningite hipertrófica</p>
<p>Não autoimunes</p>	<p>Meningite química</p> <p>Neoplasia</p> <p>Infecção parameningea</p> <p>Meningite associada ao uso de substâncias</p> <p>Meningite de Mollaret</p>

SNC: sistema nervoso central.

■ Tuberculose de sistema nervoso central

Apesar de a infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* afetar caracteristicamente os pulmões, ela pode afetar também outros órgãos e tecidos, sendo o acometimento do sistema nervoso central (SNC) a forma mais grave. Segundo estimativas do relatório emitido pela World Health Organization (WHO), em 2012, 8,6 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose, sendo que 1,3 milhão de pessoas morreram. No Brasil, em 2012 foram notificados 71.230 novos casos, 14% deles de tuberculose extrapulmonar. Estimativas demonstram também que a tuberculose de SNC é desenvolvida a cada 300 pacientes com tuberculose pulmonar não tratada. Alguns estudos mencionam que pelo menos 75% dos pacientes com tuberculose de SNC apresentaram tuberculose pulmonar

6 ou 12 meses antes do aparecimento dos sintomas neurológicos. Têm sido identificados diversos fatores de risco para a neurotuberculose, sendo as crianças e os pacientes coinfectados pelo HIV os dois principais grupos de risco. História pessoal de alcoolismo, portadores de doenças malignas e usuários de imunossupressores e imunobiológicos representam outros grupos de risco para o desenvolvimento da doença. São reconhecidas diferentes formas clinicopatológicas de tuberculose de SNC, sendo a mais comum a meningite tuberculosa, seguida pelo tuberculoma, abscesso tuberculoso, tuberculose miliar cerebral, mielite, encefalopatia tuberculosa, encefalite tuberculosa e vasculite.

Patogênese

Acredita-se que a tuberculose no SNC, assim como outras formas de tuberculose, inicie-se com a infecção respiratória, seguida por disseminação hematogênica precoce para os sítios extrapulmonares. Durante o estágio de bacteriemia primária, formam-se no parênquima cerebral e meninges pequenas lesões chamadas focos de Rich. Mais tarde, o crescimento e o rompimento de uma dessas lesões, conforme a sua localização, seriam capazes de provocar os diferentes tipos de tuberculose no SNC.

Quadro clínico

A meningite tuberculosa evolui com sintomas insidiosos e inespecíficos, como cefaleia, febre, mal-estar, letargia, déficit neurológico focal, confusão mental e, algumas vezes, alteração do comportamento. Complicações do quadro incluem lesões isquêmicas ou hemorrágicas. Os tuberculomas são granulomas intraparenquimatosos, que podem produzir sintomas focais devido ao efeito de massa que exercem. Apesar de pouco comum, a tuberculose também pode ser causa de mielite transversa.

Diagnóstico

Pelo fato de a doença não apresentar nenhum exame suficientemente rápido e

específico para seu diagnóstico, muitos pacientes recebem tratamento para a doença no SNC sem a confirmação laboratorial necessária. As sequelas neurológicas são comuns e estão diretamente relacionadas à demora no diagnóstico e no início do tratamento.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a pesquisa direta do *Mycobacterium tuberculosis* no liquor, pela coloração de Ziehl-Neelsen, técnica altamente específica, mas que apresenta baixa sensibilidade. A cultura também pode ser realizada, com aumento proporcional da sensibilidade em relação ao volume de liquor analisado. Novos métodos para o diagnóstico têm sido desenvolvidos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) que, apesar de promissora, também tem baixa sensibilidade (< 60%).

A análise líquórica geralmente demonstra aumento na pressão de abertura, pleocitose moderada (500 a 1.000 células) de predomínio linfocitário, podendo apresentar grande quantidade de neutrófilos no início da doença, hipoglicorraquia, hiperproteínoorraquia moderada e grande aumento de lactato.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio revela exsudatos hiperdensos em região basal na fase pré-contraste e realce meníngeo, infartos, hidrocefalia e tuberculomas na fase pós-contraste. A combinação desses achados é altamente sugestiva de meningite tuberculosa. Os resultados do exame de ressonância magnética (RM) são superiores aos da TC de crânio, demonstrando alterações precoces da meningite, como edema citotóxico e infartos.

Tratamento

O tratamento preconizado para tuberculose cerebral segue esquema padronizado pelo Ministério da Saúde (Tabela 32.4), ao qual se deve associar prednisona por 4 semanas (1 a 2 mg/kg/dia) ou, nos casos mais graves, dexametasona intravenosa (IV) por 4 a 8 semanas (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), com redução gradual da dose.

■ Neurosífilis

A sífilis é doença infecciosa crônica causada pela bactéria espiroqueta

Treponema pallidum. Durante a década de 1950, apresentou declínio em sua incidência, como consequência de programas públicos de saúde e da expansão do uso de antibióticos. Atualmente, a incidência da doença vem aumentando devido à pandemia de AIDS.

A invasão meníngea pelo *Treponema pallidum* é precoce e frequente durante a disseminação sistêmica, nas formas primária e secundária da doença, mas ocorre em caráter transitório. Após a invasão inicial, a doença pode se resolver espontaneamente, evoluir para forma assintomática ou formas sintomáticas da doença.

No SNC, a bactéria pode afetar meninges, cérebro, tronco cerebral, medula, raízes nervosas, vasos cerebrais e espinais. Como consequência dessa distribuição, a doença apresenta caráter polimórfico nas manifestações clínicas e pode se desenvolver meses ou décadas após a infecção inicial.

Quadro clínico

Assintomática

Paciente sem sinais ou sintomas neurológicos, porém com sorologia positiva para sífilis no sangue, associada ou não com exantemas. As principais alterações ocorrem no liquor e são caracterizadas por: pleocitose linfomonocitária, hiperproteinorraquia, glicose normal, reação de VDRL positiva, aumento das imunoglobulinas, padrão hipergamaglobulínico na eletroforese de proteínas e bandas oligoclonais. Tais pacientes apresentam testes treponêmicos (TPHA e FTA-ABS) positivos no LCR e no soro, necessários para a confirmação de exames não treponêmicos (VDRL e reação de Wasserman) positivos, os quais também podem ser negativos. Se essa condição não for reconhecida e tratada adequadamente a doença pode progredir para formas sintomáticas clássicas de neurosífilis que geralmente são graves e com danos neurológicos irreversíveis, descritas a seguir.

Meningovascular

É definida pela ocorrência de sinais neurológicos focais associados à inflamação

meníngea. Geralmente, o território da artéria cerebral média é o mais atingido, e exames de imagem demonstram múltiplas áreas de oclusão arterial, secundárias à endarterite (arterite de Heubner), com quadro clínico semelhante à doença cerebrovascular.

Paralisia geral progressiva

Corresponde a meningoencefalite crônica e progressiva, que ocorre de 15 a 20 anos após a infecção inicial. O tratamento impede a progressão, mas raramente ocorre recuperação das funções neurológicas e cognitivas perdidas.

Tabes dorsalis

Lesão das colunas dorsais (tratos grácil e cuneiforme) e raízes posteriores da medula espinal. Ocorre de 20 a 25 anos após a infecção inicial e atualmente é rara em nosso meio.

Gomatosa

Lesões raras, localizadas nas cisternas da base, leptomeninges ou no parênquima. Originam sinais neurológicos focais e lesão de nervos cranianos.

Diagnóstico

A positividade das reações imunológicas se manifesta já na sífilis primária (VDRL em cerca de 70% dos casos e FTA-ABS em 85%), atingindo a máxima positividade na sífilis secundária (VDRL, 99%; FTA-ABS e TPHA, 100%). Na sífilis tardia terciária, observa-se queda da positividade dos testes não treponêmicos (VDRL), enquanto os testes treponêmicos continuam positivos em 95 a 98% dos casos. Não há diferença na detecção do *Treponema pallidum* no LCR de pacientes infectados pelo HIV e dos não infectados. VDRL positivo no LCR confirma o diagnóstico de neurosífilis; teste negativo, porém, não o exclui. Paralelamente, teste treponêmico positivo no liquor (p. ex., imunofluorescência indireta) não é específico para neurosífilis. Como essa reação é muito sensível, pequena quantidade de anticorpos do soro, ao atravessar a barreira

hematoliquórica, pode positivar inespecificamente a reação. Atualmente tem-se proposto análise do liquor para pacientes que apresentam sífilis associada a manifestações neurológicas, evidências de sífilis terciária ativa e pacientes com sífilis que não apresentem queda satisfatória nos títulos de anticorpos. O exame de liquor também deve ser solicitado em casos nos quais haja reação imunológica positiva no soro (VDRL), mas quando a data da infecção (cancro duro) e o tratamento adequado não puderem ser determinados. Exames de imagem não apresentam nenhuma alteração específica da doença, e o achado mais comum é atrofia frontal e temporoparietal.

Tabela 32.4 Esquema terapêutico para tratamento de meningite tuberculosa.

Regime	Fármacos	Faixa de peso (kg)	Unidade/dose	Meses
RHZE Fase intensiva	RHZE 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg comprimido em dose fixa combinada	20 a 35	2 comprimidos	2
		36 a 50	3 comprimidos	
		> 50	4 comprimidos	
RH	RH Comprimido ou cápsula 300 mg/200 mg ou 150/100 mg	20 a 35	1 comprimido ou cápsula 300/200 mg	7
		36 a 50	1 comprimido ou cápsula 300 mg/200 mg + 1 comprimido ou cápsula 150 mg/100 mg	
		> 50	2 comprimidos ou cápsulas 300 mg/200 mg	

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Recomenda-se a administração de penicilina G cristalina (3 a 4 milhões U de

4/4 h) durante 10 a 14 dias. Em caso de pacientes com alergia à penicilina, deve-se realizar o tratamento com ceftriaxona 2 g/dia, durante 14 dias. Como tratamento alternativo, pode-se administrar doxiciclina 200 mg VO por 14 dias. No entanto, há poucos estudos que demonstrem a eficácia dessa alternativa.

■ Outras meningites crônicas bacterianas

Brucelose

A brucelose, doença causada por várias espécies da bactéria *Brucella* spp., é endêmica em países mediterrâneos e no Oriente Médio. As manifestações no SNC são pleomórficas, fazendo diagnóstico diferencial com neurosífilis e neurotuberculose. Clinicamente, a meningite crônica se apresenta como cefaleia crônica e papiledema, refletindo hipertensão intracraniana. Menos da metade dos pacientes apresenta sinais de meningismo. A análise líquórica demonstra pleocitose linfocítica, com hipoglicorraquia, hiperproteínoorraquia e bandas oligoclonais de IgG. Pode haver aumento da adenosina deaminase (ADA), o que dificulta o diagnóstico devido à semelhança clínica com a neurotuberculose. Pode-se pesquisar anticorpos contra a *Brucella* spp. no liquor, além da pesquisa de anticorpos através dos testes Rosa Bengala, de Wright e imunofluorescência. O tratamento é realizado com doxiciclina por 6 semanas, associada a estreptomicina por 3 semanas ou rifampicina por 6 semanas. O prognóstico da doença é bom, com baixos índices de mortalidade.

Neuroborreliose | Doença de Lyme

A doença de Lyme é zoonose frequente no hemisfério norte, causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*. A doença evoluiu em estágios, sendo que a fase aguda é caracterizada por eritema migratório com sintomas gripais. Semanas ou meses após a infecção inicial, podem aparecer sintomas neurológicos, como meningite, neurite, encefalite, além de acometimentos cardíaco e osteoarticulares, caracterizando a segunda fase da doença. Em relação ao acometimento meníngeo, na fase inicial da doença os pacientes não apresentam alterações líquóricas. No segundo estágio, a

complicação mais comum é meningite linfocítica, que pode ser acompanhada pelo acometimento de nervos cranianos, em especial o VII par, e periféricos. A doença ainda apresenta um terceiro estágio, caracterizado por alterações cutâneas, neurológicas e articulares crônicas.

O tratamento da condição é realizado com ceftriaxona.

Nocardia

Nocardia asteroides é bacilo Gram-negativo encontrado no solo e em vegetais. A contaminação se faz por via inalatória, causando infecção pulmonar em pessoas imunocomprometidas. Há acometimento do SNC em até 1/3 dos pacientes com infecção disseminada, sendo a meningite crônica relativamente rara. A disseminação para o SNC se faz por via hematogênica de sítio primário, geralmente pulmões, mas também pode decorrer de complicação direta de otite média (mastoidite). O comprometimento do SNC ocorre mais frequentemente na forma de abscessos, mas alguns mais próximos do córtex podem romper para o espaço subaracnóideo e provocar sintomas meníngeos intensos. Em geral, a disseminação está associada a comprometimento da imunidade celular em 75%. O quadro clínico tem apresentação subaguda com cefaleia, náuseas, vômitos, alteração do estado de consciência, febre e rigidez de nuca. O LCR apresenta processo inflamatório neutrofílico, geralmente com mais de 500 células por mm³, proteína e lactato elevados, glicose baixa. É fundamental coletar amostras de hemocultura associadas à cultura do LCR, mas o crescimento é lento e pode levar mais de 2 semanas para positivar. As reações imunológicas têm baixa especificidade.

O tratamento consiste em sulfas por longo período. Por ser doença rara, não existem muitas evidências na literatura em relação à melhor associação, mas habitualmente se administra sulfametoxazol associado a trimetoprima por 6 meses a 1 ano, com controle tomográfico da resposta ao tratamento. O prognóstico melhora se houver possibilidade de drenagem cirúrgica do abscesso (se este for único).

■ Meningites fúngicas

Cryptococcus

A criptococose é a infecção fúngica mais comum do SNC. É doença com evolução subaguda ou crônica, grave, de ocorrência relativamente rara até o advento da AIDS e invariavelmente fatal se não tratada. Até 10% dos pacientes infectados pelo HIV poderão adquirir criptococose ao longo da doença, sendo que em 1,9% dos casos essa pode ser a primeira manifestação. Nesses pacientes, o risco para criptococose aumenta drasticamente quando a contagem de linfócitos T CD4+ cai abaixo de 100 células/ μl . Dentre as 19 espécies de criptococos existentes, duas são as causadoras de doença: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, sorotipos A e D, e sorotipos B e C, respectivamente. *C. neoformans* está amplamente difundido na natureza, tendo sido identificado no solo e em excrementos de aves, principalmente de pombo. *C. neoformans* é responsável pela grande maioria das infecções, apesar de baixa virulência e patogenicidade. Já *Cryptococcus gattii* parece ser mais agressivo, invadindo precocemente o SNC, e sua distribuição é mais restrita que a de *C. neoformans*, tendo como principal fonte os eucaliptos (*Eucalyptus calimaldulensis*). A infecção pelo criptococo ocorre através da inalação, podendo-se observar infecção das vias respiratórias precedendo as manifestações do sistema nervoso. Clinicamente, o paciente apresenta cefaleia, muitas vezes acompanhada de sinais de hipertensão intracraniana e papiledema à fundoscopia. A doença pode manifestar-se como meningite ou lesão focal, determinando crise convulsiva, déficit focal e efeito de massa (quando existe criptococoma ou granulomas confluentes). Alguns pacientes podem evoluir com lesões císticas e hidrocefalia. O diagnóstico é feito pelo LCR, que revela aumento da pressão de abertura, pleocitose variável, aumento de proteínas, glicorraquia normal ou leve hipoglicorraquia. As células predominantes são linfomonocitárias. O criptococo é facilmente demonstrável ao exame direto pelo método da tinta da China, por cultura e pela pesquisa do antígeno capsular (látex para criptococo). As modificações citológicas e químicas do LCR são muito semelhantes àquelas observadas em pacientes com meningite tuberculosa, porém o achado do fungo

faz o diagnóstico diferencial. Nos pacientes com AIDS, os quadros clínico e laboratorial podem diferir do quadro ora apresentado. Nesses pacientes quase não há reação inflamatória no LCR, ao lado do encontro frequente de grande quantidade de criptococos por milímetro cúbico. Cerca de 20% das vezes os parâmetros bioquímicos e citológicos são normais, o que demonstra a necessidade de pesquisa rotineira do fungo (tinta da China) em todas as amostras de LCR dos pacientes com imunodeficiência. Nas infecções crônicas do SNC, é necessário pensar sempre em criptococose.

A anfotericina B é usada na dose de 0,7 a 1 mg/kg de peso corporal, diluída em solução glicosada a 5% IV. Durante a administração do fármaco, os pacientes podem apresentar calafrios, tremores, cefaleia e dor local, apesar da associação com dipirona e corticosteroides. Entretanto, os efeitos tóxicos mais graves são os renais, devendo-se avaliar a função renal a cada 24 a 48 h, por meio de creatinina e eletrólitos. Pode-se utilizar a via intratecal em pacientes que não toleram medicação IV, devendo neste caso ser preparada e infundida por pessoas com experiência. A 5-fluorocitosina (Ancotil[®]) demonstrou eficácia na infecção criptocócica experimental. Deve ser administrada por via oral (VO), na dose diária de 100 a 200 mg/kg/dia de peso corporal, associada a anfotericina B, para obtenção de melhores resultados. A principal desvantagem da 5-fluorocitosina é a toxicidade para a medula óssea, efeito colateral que ocorre já na segunda semana de tratamento em 30 a 50% dos pacientes. O fluconazol é usado como tratamento de manutenção em pacientes com AIDS que estejam assintomáticos após tratamento sistêmico com anfotericina B, independentemente de o LCR estar estéril. Tal conduta se baseia no fato de que, em pacientes com AIDS, a recidiva ocorre em taxas superiores a 50% após o primeiro ano do tratamento. A anfotericina lipossomal (Ambisome[®]) tem o mesmo potencial da fórmula convencional, mas com a vantagem de ser menos tóxica. O esquema atual de tratamento é montado da seguinte maneira: anfotericina B nas primeiras 2 semanas, seguida de fluconazol 400 mg/dia durante 10 semanas. Nos pacientes com AIDS, mantém-se o fluconazol como profilaxia secundária após esse período. Trabalhos recentes evidenciam benefício da associação de anfotericina B com fluconazol desde o início do tratamento.

Histoplasma capsulatum

Fungo encontrado no solo a partir de excretas de aves e de morcegos. A infecção do SNC ocorre por via hematogênica, através de inalação de esporos e infecção pulmonar. A alta incidência de sorologia positiva nos habitantes de área endêmica sugere que a infecção primária pulmonar pode ser assintomática. Pode ocorrer em imunocomprometidos e imunocompetentes. Frequentemente, a infecção se restringe ao pulmão, sendo que a disseminação ocorre em até 80% dos imunocomprometidos, dos quais cerca de 20% terão envolvimento do SNC. Cerca de 50% dos pacientes com doença disseminada fazem uso de fármaco imunossupressor, têm linfoma, leucemia, distúrbios esplênicos ou AIDS. A apresentação clínica de comprometimento do SNC varia, ocorrendo cefaleia, febre e rigidez de nuca em aproximadamente 50% dos pacientes, manifestando-se como meningite subaguda ou crônica. Cerebrite focal ou formação de granulomas são formas frequentes de apresentação. O estudo do liquor em pacientes com histoplasmose evidencia pleocitose moderada (20 a 500 células/mm³), com predomínio linfomonocitário, proteína e lactato elevados, glicorraquia de normal a baixa. A cultura pode ser positiva, sendo que o crescimento do fungo pode levar semanas; a hemocultura pode ser útil. Os exames de imagens do crânio podem mostrar realce meníngeo ou lesões focais com efeito de massa e realce periférico. Estudos retrospectivos indicam que aproximadamente 50% dos casos são curados com o tratamento. Anfotericina B, na dose total de 30 a 35 mg/kg, realizada por infusão IV de 0,7 a 1 mg/kg/dia, propicia a remissão da doença, mas devido à alta dose necessária, recomenda-se anfotericina lipossomal 3 a 5 mg/kg/dia durante 3 a 4 meses para a diminuição dos efeitos adversos. Após o tratamento, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente durante 5 anos, pois a recorrência é alta. Quando houver granulomas intraparenquimatosos, o tratamento fungicida deve sempre preceder o cirúrgico (reservado para os casos de falência medicamentosa ou grandes massas granulomatosas). Nos casos de recidiva e em pacientes com AIDS, o tratamento deve ser prolongado com 400 mg/dia de itraconazol.

Paracoccidioides brasiliensis

A blastomicose sul-americana (paracoccidioidomicose) é doença granulomatosa crônica, causada por fungo dimórfico, endêmica nas regiões subtropicais como as Américas Central e do Sul. Trabalhadores e moradores rurais são a população de risco, mas indivíduos que viajem para essas áreas também podem adquirir a infecção, que pode permanecer latente por muitos anos. A contaminação ocorre através na inalação; não há transmissão inter-humana. Após a infecção inicial, podem surgir sintomas respiratórios leves ou mínimas lesões mucosas, na maioria das vezes assintomáticas. Após período de latência indeterminado, com ou sem imunossupressão, o processo sofre reativação, levando a manifestações da doença. Pele, linfonodos, pulmões, suprarrenal e SNC são os órgãos mais acometidos. É muito mais comum em homens (relação H 15:M 1). A neuroparacoccidioidomicose é mais comum do que se imagina e deve sempre ser considerada nos diagnósticos diferenciais das infecções granulomatosas do SNC nos pacientes de risco, com ou sem outras manifestações da doença. A forma granulomatosa predomina (96% dos casos), e as manifestações clínicas são: crises convulsivas (33%), hemiparesia (21%), sinais cerebelares (25%), cefaleia (21%), e outros. Meningite e sinais meníngeos acompanham o quadro em 17% dos casos. O diagnóstico definitivo de neuroparacoccidioidomicose é difícil. O LCR mostra aumento de proteínas, principalmente devido à presença de gamaglobulina, glicose normal e citologia global normal a levemente aumentada. O isolamento do fungo em amostras de LCR é muito difícil, seja sob visualização direta, seja por cultura. A reação imunológica ELISA para o anticorpo anti-gp43, principal antígeno do *P. brasiliensis*, apresenta 89% de sensibilidade e 100% de especificidade no LCR, e a detecção do antígeno gp43 também pode ser realizada. Os métodos de imagem TC e RM mostram lesões granulomatosas, com área hipodensa, circundadas com realce anelar, e áreas múltiplas (65%) ou isoladas (35%) de edema. Pode ser necessário realizar a biopsia para estabelecer diagnóstico diferencial entre outras lesões granulomatosas ou tumorais do sistema nervoso central. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima é o tratamento preferencial para

neuroparacoccidioomicose, na dose de 800 mg/160 mg, respectivamente, 3 vezes/dia (dose total diária: 2.400 mg/480 mg). O tratamento apresenta baixos custo e toxicidade, e sua duração depende da resposta clínica e do controle tomográfico seriado. O fluconazol, na dose de 400 mg/dia, é considerado opção, devido a sua excelente penetração no SNC. A anfotericina B só é usada em casos de resistência ou intolerância aos fármacos anteriores e atualmente o voriconazol também tem sido usado nestes casos. O tratamento cirúrgico deve ser considerado em casos de hidrocefalia, hipertensão intracraniana e granulomas que exerçam compressão de estruturas e não respondam ao tratamento clínico.

Candida sp.

A cândida faz parte da flora microbiana normal. Sua disseminação acontece nos casos de imunossupressão, uso prolongado de antibióticos, uso de corticosteroides e quimioterápicos, prematuridade, cirurgias abdominais, queimaduras e nutrição parenteral. Neutropenia é fator de risco para candidíase invasiva. Nos casos de disseminação, pode haver envolvimento do SNC em 18 a 90% dos casos. A disseminação é hematogênica, levando a meningite, microabscessos cerebrais, vasculite e trombose, com predomínio no território da artéria cerebral média. Pode haver formação de aneurismas micóticos e endoftalmite. A invasão do SNC também pode ser direta, através de manipulação cirúrgica, derivações ventriculares externas e traumatismo cranioencefálico. Nesses casos, é mais frequente a formação de abscessos cerebrais únicos. A manifestação clínica se baseia na forma de apresentação com preponderância de cefaleia, confusão mental, sonolência e coma. O exame de LCR revela processo inflamatório e presença de leveduras. A cultura em meio de Sabouraud (ágar glicose 2%), que facilmente recupera o agente, serve para identificar a espécie e avaliar a sensibilidade aos fungicidas. Algumas vezes o diagnóstico só é realizado na necropsia, pois a doença pode ter curso fulminante. O tratamento de escolha utiliza anfotericina B IV, na dosagem de 0,7 a 1 mg/dia, por 4 semanas, associado com 5-fluorocitosina (Oncotil®) 100 mg/kg/dia, divididos em 4 doses diárias. A recorrência não é incomum. Nos casos de intolerância aos dois

medicamentos, pode-se utilizar fluconazol. O voriconazol também tem sido utilizado como alternativa, devido à sua boa penetração no SNC.

Aspergilose

Aspergillus fumigatus, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus flavus* são fungos capazes de causar doenças no ser humano. Inalação de esporos do *A. fumigatus* causa asma alérgica, aspergiloma, aspergilose broncopulmonar alérgica e alveolite extrínseca. O fungo é também patógeno oportunista, capaz de causar aspergilose invasiva em indivíduos imunossuprimidos, dos quais 10 a 20% terão comprometimento neurológico que resultará na morte de 80% deles. O acometimento do SNC pode ocorrer pela via hematogênica ou a partir de infecção dos seios da face e otite (forma rinocerebral). No SNC, podem ocorrer meningite, abscessos únicos ou múltiplos, aneurismas micóticos, mielite e a invasão das artérias carótidas ou vertebrais. Clinicamente, os pacientes apresentam febre persistente, alteração do estado mental, déficits neurológicos e, menos frequentemente, sinais meníngeos. A aspergilose invasiva vem se tornando mais frequente e, devido ao seu difícil diagnóstico *ante mortem*, está associada a taxas de mortalidade que variam entre 10 e 100%. Tal constatação reflete mudanças modestas no tratamento, técnicas pobres no diagnóstico *ante mortem* e doenças de base graves associadas a infecção. Entre os pacientes predispostos à doença invasiva incluem-se aqueles com leucopenia, linfoma, leucemia e receptores de transplante de órgãos. Mesmo com a introdução de melhores técnicas de cultura, as culturas sanguíneas são raramente positivas, e o *Aspergillus* é recuperado de outras áreas somente em 12 a 34% das vezes, apesar das tentativas rigorosas de culturas fúngicas. Além disso, se espécie de *Aspergillus* for isolada, pode ser difícil distinguir se a colonização resulta de infecção invasiva ou contaminação pela espécie. Anticorpos específicos para *A. fumigatus* têm sido detectados na corrente sanguínea de pacientes com infecção por *Aspergillus* não invasiva, por meio de métodos de imunofluorescência, hemaglutinação passiva, RIA, e mais recentemente por ELISA. Na investigação de rotina da aspergilose não invasiva, o teste contraímunoeletroforese permanece

o teste de escolha. A maior parte dessas técnicas tem sido aplicada para o diagnóstico sorológico da aspergilose invasiva com sucesso variado e resultados conflitantes. Atualmente a pesquisa de galactomanana no soro e em amostra de LCR tem mostrado alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de aspergilose invasiva. A infecção, a doença de base e o estado de neutropenia devem ser tratados agressivamente. Anfotericina B na dose 1 mg/kg/dia IV deve ser iniciada precocemente. O voriconazol como primeiro tratamento, ou tratamento de resgate, pode levar a melhora ou estabilização clínica em até 42% dos casos. A dose preconizada é de 6 mg/kg/dia IV, por 12 h no primeiro dia, seguido de 4 mg/kg/dia durante 12 h IV nos dias seguintes. O tempo total do tratamento ainda não foi definido e baseia-se na melhora clínica e laboratorial do paciente. Em casos de tratamento prolongado a conversão para terapêutica oral deve ser considerada usando dose de 200 mg de 12/12 h. Os abscessos cerebrais ou epidurais precisam ser drenados cirurgicamente.

Zigomicose

A zigomicose ou mucormicose é causada pelos fungos dos gêneros *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. e *Absidia* spp. Trata-se de infecção esporádica, de distribuição mundial, que acomete principalmente pacientes com diabetes e acidose. Outros pacientes de risco são: usuários de corticoide, transplantados renais, pacientes com neoplasias e usuários de quelantes de ferro para hemocromatose. A mucormicose leva a manifestações respiratórias e cutâneas. A invasão rino-orbitocerebral pode ocorrer após trauma orbital ou cefálico e através dos vasos sanguíneos, causando trombose e isquemia, o que culmina em reação inflamatória necrosante dos tecidos adjacentes. Clinicamente, o paciente apresenta rinorreia escura, cegueira, gangrena ocular e outros. O tratamento inclui a correção do fator predisponente, como a glicemia, e o uso de anfotericina B, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, durante 8 a 10 semanas, sendo que, após o controle inicial, pode-se reduzir a dosagem para 0,8 mg/kg/dia. Pode ser necessário o desbridamento cirúrgico da área comprometida.

■ Meningites parasitárias

Neurocisticercose

Infecção do SNC causada pelo *Cysticercus cellulosae*, forma larvária da *Taenia solium*, verme que pertence ao filo Platyhelminthes, classe Cestoda, ordem Cyclophyllidea, família Taeniidae, gênero *Taenia* e espécie *solium*. O ser humano é seu único hospedeiro definitivo, sendo responsável pela manutenção do ciclo biológico, o que, aliado à inexistência de outro animal como reservatório natural, propicia a erradicação da doença no Brasil. Para tanto, são necessários programas políticos de saúde pública, saneamento básico e orientação da população nas áreas atingidas. Em boletim da Organização Mundial da Saúde (OMS), um grupo de pesquisadores das Américas propõe a obrigatoriedade da notificação compulsória da neurocisticercose, visando a medidas profiláticas e mesmo à erradicação da enfermidade por meio de políticas governamentais específicas. Em Ribeirão Preto, tal notificação é obrigatória desde 1992. A incidência da teníase e da neurocisticercose está diretamente associada às condições socioeconômicas e políticas de saúde pública. Alguns países europeus obtiveram sucesso com programas voltados para a redução desse complexo. No Brasil, não existem dados fidedignos a respeito da incidência da teníase, restando apenas uma noção da prevalência em grandes centros neurológicos, que apontam para 0,2% a 7,5% dos pacientes atendidos. Pouco se sabe também a respeito da cisticercose suína, já que existem muitos abatedouros clandestinos no país, sem fiscalização adequada, dificultando análise da vigilância sanitária, necessária para o controle da cisticercose humana. A forma larvária pode sobreviver por meses ou anos dentro do parênquima encefálico e, após período variável, entra em degeneração, seguindo quatro fases evolutivas:

- Vesicular ou cística, com visualização do escólece ao exame de imagem do SNC
- Coloidal: cápsula envolvendo vesícula com conteúdo gelatinoso
- Nodular: cisto coloidal, com captação de contraste de formato anelar aos

exames de imagem do crânio

- Nodular calcificada: nódulo calcificado reduzido mais bem evidenciado pela TC de crânio.

As manifestações clínicas da neurocisticercose são determinadas pelas localizações dos cistos, que podem se alojar no encéfalo, na medula, nos ventrículos, no espaço subaracnóideo e nas meninges. A apresentação pode ser cística, racemosa, mista, calcificada, única ou múltipla; com evolução aguda, subaguda ou crônica; assintomática ou sintomática. As formas sintomáticas são muitas e as mais descritas são: convulsiva, hipertensiva, psiquiátrica, meningoencefálica, cefalálgica, hemiplégica, edematosa, cerebelar, troncular, hidrocefálica, endócrina, medular, extrapiramidal, apoplética, meningítica recidivante e mista. A forma meningítica é a primeira manifestação clínica da neurocisticercose em 13 a 15% dos casos. Muitas vezes, as alterações clínicas das meningites virais ou bacterianas são indistinguíveis, com a tríade clássica composta por cefaleia, rigidez de nuca e vômitos. O exame do liquor pode mostrar aumento do número de células, associado à ocorrência de eosinófilos, hipoglicorraquia e hiperproteínorraquia, o que pode causar confusão com outras doenças infecciosas crônicas, como a tuberculose, a criptococose, a nocardiose, entre outras. As reações imunobiológicas no LCR geralmente confirmam o diagnóstico. A associação das reações de fixação de complemento, imunofluorescência e imunoenzimática pode apresentar sensibilidade e especificidade superior a 95%, dependendo da fase em que se encontra a doença.

O primeiro fármaco com ação eficaz sobre o cisticercose foi o praziquantel (PZQ), derivado isoquinoleico. A dose usual do PZQ é de 50 mg/kg/dia, durante 15 dias. Atualmente, um derivado imizadólico altamente eficaz contra o cisticercose vem sendo utilizado com vantagens sobre o PZQ: o albendazol, cuja dose recomendada é de 15 mg/kg/dia, durante 8 dias. As vantagens deste medicamento sobre o anterior incluem maior taxa de eliminação de cistos do parênquima cerebral, baixo custo de tratamento e maior tolerância do paciente quanto aos efeitos colaterais, tornando-o fármaco de escolha para o tratamento da neurocisticercose. A administração de corticoides tem como objetivo diminuir

a reação inflamatória que ocorre quando há morte do parasito, momento em que grande quantidade de substâncias antigênicas é liberada. O fármaco mais utilizado é a dexametasona, na dose de 6 a 8 mg/dia, durante 3 a 4 semanas.

Neuroesquistossomose

O comprometimento neurológico do SNC constitui afecção ectópica da doença. Existem três espécies principais que acometem o SNC do ser humano: *shistosoma japonicum*, *shistosoma haematobium* e *shistosoma mansoni*. O acometimento do SNC pode se manifestar principalmente como quadro encefálico, meníngeo, mielítico, pseudotumoral granulomatoso e mielomeningorradiculítico. A espécie *S. mansoni* é a única encontrada em nosso meio, e a via de infestação do ser humano se faz pela penetração das cercárias através da pele, quando o indivíduo trava contato com águas infestadas pelas mesmas.

O comprometimento do SNC depende da existência de ovos ou de vermes adultos no parênquima cerebral, medular ou no espaço subaracnóideo. *S. mansoni* atinge o cérebro quando há hipertensão portal, pois ocorre desvio do fluxo venoso intra-abdominal para o sistema da cava superior. Na circulação pulmonar, através de *shunts* arteriovenosos pulmonares, *S. mansoni* alcança a circulação sistêmica, sendo embolizado para diversos órgãos, entre eles o encéfalo. Também pode haver comprometimento intracraniano devido à ampla comunicação do sistema venoso intra-abdominal com o plexo venoso vertebral e subaracnóideo. Como esse sistema é avalvular, o sangue abdominal pode alcançar os seios venosos intracranianos. Já o comprometimento mielomeningorradicular se dá na fase intestinal e/ou hepatointestinal da doença, quando os ovos e/ou vermes adultos alcançam os plexos venosos vertebrais via plexo de Batson. No espaço subaracnóideo, o ovo provoca processo inflamatório do tipo imunoalérgico, ocasionando meningite à custa de células linfomonocitárias, com ocorrência variável de eosinófilos e aumento das proteínas com glicose normal no líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse processo inflamatório pode se perpetuar por meses, causando sintomas meníngeos

variáveis, com períodos assintomáticos.

O diagnóstico de esquistossomose clínica deve ser confirmado através de exame protoparasitológico, reações sorológicas e biópsia de valva retal, quando houver meningite com eosinófilos em pacientes provindos de área endêmica. No LCR, além das alterações imunoalérgicas, podemos realizar reações laboratoriais, como ELISA, hemaglutinação indireta, reação de imunofluorescência indireta, reação periovular etc. Todas as reações descritas visam à identificação de anticorpos anti-*Schistosoma mansoni* no LCR.

Praziquantel (Cisticid[®]) na dosagem de 40 a 60 mg/kg, em dose única associada a corticosteroide, proporciona melhora significativa, algumas vezes com recuperação completa do dano neurológico. O albendazol, derivado do grupo dos benzimidazólicos, é anti-helmíntico de amplo espectro de ação tríplice: vermicida, ovicida e larvicida. Tem boa absorção por via intestinal, alcançando níveis plasmáticos em 3 a 4 h após a administração. É anti-helmíntico com poucos efeitos colaterais, e recomenda-se dosagem entre 10 e 15 mg/kg, dividida em três tomadas, associada a corticosteroide por 8 dias.

■ Meningites autoimunes

Sarcoidose

Doença inflamatória multissistêmica de etiologia desconhecida. Pode acometer a pele, os pulmões, o sistema linfático, os rins, os olhos e o SNC. A neurosarcoidose ocorre frequentemente no contexto de doença sistêmica aguda ou crônica. As estruturas mais acometidas são os nervos cranianos, o hipotálamo e a hipófise. No entanto, as meninges podem ser acometidas (em geral meningite crônica ou recorrente), casos em que a análise líquórica geralmente demonstra pleocitose mononuclear (10 a 100 células/mm³), hipoglicorraquia e pressão de abertura elevada. Podem ser identificadas bandas oligoclonais e aumento nos títulos de IgG. O tratamento consiste em um curso de corticoide, frequentemente com boa resposta clínica, ou imunossupressão com metotrexato, ciclofosfamida ou infliximabe, nos casos refratários e graves.

Vogt-Koyanagi-Harada

Doença autoimune com produção de anticorpos contra células produtoras de melanina. Costuma manifestar-se entre a terceira e a quarta décadas, iniciando frequentemente com uveíte, acompanhada de dor ocular e rápida queda da acuidade visual, cefaleia intensa com processo inflamatório meníngeo, geralmente linfomonocitário com pouca elevação proteica e glicose normal, associado a *tinnitus*, poliose e vitiligo na face e no pescoço. Essa apresentação muitas vezes não é completa no início, algumas vezes iniciando apenas com meningite crônica. A uveíte, marco definitivo da doença, pode começar posteriormente e se caracteriza por acometimento anterior do tipo granulomatoso, podendo ocorrer edema do disco óptico. Clinicamente podem ocorrer sinais e sintomas como febre, cefaleia, rigidez de nuca, sonolência e surdez com *tinnitus*. Outras complicações incluem neurite óptica e mielite transversa. O tratamento visa preservar a acuidade visual e consiste em altas doses de corticoides nos primeiros 6 meses, período após o qual são utilizados outros imunossupressores com menos efeitos colaterais (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida).

■ Bibliografia

- Buckley HR et al. Invasive fungal infections. J Med Vet Mycol. 1992;30(1):249-60.
- Carod-Artal FJ. Tropical causes of epilepsy. Rev Neurol. 2009 Nov;49(9):475-82.
- Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. African Health Sciences. 2011 Mar;11(1).
- Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(3):413-20.
- De Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview. Braz J Infect Dis. 2005 abr;9(2):126-33.
- Del Brutto OH. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. Pathogens and Global Health. 2012;106(5):299-304.
- Fussle R. Diagnosis of fungal infections; Mycoses. 1997;40(2):13-5.

- Hildebrand J, Hildebrand M. Chronic meningitis syndrome and meningitis of noninfective or uncertain etiology. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. 4. ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health, 2014, p. 805-18.
- Irani DN. Cerebrospinal fluid in clinical practice. 1. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
- Koppel BS. Bacterial, fungal, & parasitic infections of the nervous system. In: Brust JCM. Current diagnosis & treatment in neurology. 1. ed. New York: McGraw-Hill, 2006, p. 403-48.
- Lindenberg AS et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2008 mar-abr; 50(2):75-8.
- Misra UK, Kalita J, Verma A. Infectios of the Nervous System – Fungal Infections. In: Walter GB, Robert BD, Gerald MF, Joseph J. Neurology in clinical practice. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
- Roos KL. Acute bacterial infections of the central nervous system. In: Aminoff MJ. Neurology and general medicine. 4. ed. New York: Churchill Livingstone, 2007, p. 769-87.
- Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000 Apr; 30(4):710-8.
- Scheld M, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. 4. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014. ISBN-13: 978-1-4511-7372-7.
- Somand D, Meurer W. Central nervous system infections. Emerg Med Clin N Am. 2009;27:89-100.
- Sumit S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. Jour of Clin Neuro. 2009;16:867-76.
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Acessado em 28/03/2017.

Abscessos e Empiomas do Sistema Nervoso Central

Sandro Luiz de Andrade Matas ■ Reinaldo Teixeira Ribeiro

■ Introdução

Abscessos e empiomas são coleções purulentas. Os abscessos podem ocorrer no parênquima encefálico ou medular, enquanto os empiomas podem ocorrer no espaço entre a dura-máter e a aracnoide, e no espaço extradural, geralmente dentro do canal raquidiano. Essas infecções costumam estar associadas a complicações venosas, causando tromboflebites e muitas vezes comprometendo seios venosos intracranianos, sendo, então, abordadas neste capítulo.

■ Epidemiologia

A incidência mundial de abscessos cerebrais é de 0,3 a 1,3:100.000 pessoas por ano, correspondendo a aproximadamente 8% das massas intracranianas em pacientes nos países em desenvolvimento, e cerca de 1 a 2% nos países desenvolvidos. Abscessos secundários a otites médias são mais frequentes na população pediátrica, enquanto aqueles associados a sinusites são mais comumente encontrados em adultos jovens, sendo prevalentes no sexo masculino – 2:1 a 4:1. De cada 10 mil pacientes admitidos em hospitais, 0,2 a 2% apresentam empiema epidural raquidiano, com prevalência em homens acima dos 30 anos de idade, usuários de drogas injetáveis, diabéticos e pacientes submetidos a procedimentos raquidianos invasivos. *Staphylococcus aureus*, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermitis* e enterobactérias são os agentes etiológicos mais comuns. *Pseudomonas* spp. é

causa de empiema epidural comumente encontrada em usuários de drogas injetáveis. Empiemas epidurais intracranianos são muito raros, de origem polimicrobiana, sendo mais frequentes em pacientes jovens com idade inferior a 20 anos, altamente associados a sinusite frontal, otite média e neurocirurgia recente. O empiema subdural pode ser intracraniano ou, raramente, raquidiano. Em geral, o empiema intracraniano é complicação de sinusite frontal ou etmoidal, ou, menos frequentemente, de otite média e de procedimentos neurocirúrgicos, sendo mais frequente em pacientes jovens com idade inferior a 20 anos. A tromboflebite séptica é complicação de infecções na face, sinusites, otites, mastoidites, meningites e empiemas subdurais ou epidurais, com epidemiologia semelhante à encontrada nas doenças associadas.

■ Fisiopatologia

O abscesso cerebral é uma área de cerebrite com posterior necrose. Pode ocorrer por: (a) disseminação hematogênica, geralmente resultando em múltiplos abscessos; (b) contiguidade, após meningite ou infecções de estruturas próximas – nasofaringe ou seios paranasais (lobo frontal), orelha média e mastoide (lobo temporal ou cerebelo) ou dentes (qualquer lugar); (c) trauma craniano penetrante, fratura craniana aberta ou colocação intracraniana de um corpo estranho, como uma derivação ventricular. O abscesso epidural raquidiano posterior pode ser causado por disseminação hematogênica, associada ou não a fatores que diminuem a resposta imune, como diabetes melito, neurocirurgia raquidiana, trauma raquidiano penetrante, infecções e abscessos musculocutâneos paravertebrais. O abscesso epidural raquidiano anterior surge a partir de infecção do disco intervertebral e/ou do corpo vertebral. Empiema subdural raquidiano também pode ser consequência de disseminação hematogênica, por contiguidade ou devido a osteomielite. Abscesso epidural e empiema subdural intracranianos são frequentemente causados por extensão retrógrada de infecções nos seios paranasais e na orelha média, através de veias emissárias avalvuladas que se comunicam com a drenagem venosa dural. Assim, sinusites e otites predisõem a tromboflebite séptica, osteomielite, abscesso

cerebral, epidural e empiema subdural intracranianos. Neurocirurgia e trauma craniano aberto também podem causar essas complicações, tendo como principais agentes *Staphylococcus aureus*, *Staphylococci* coagulase-negativos e bacilos Gram-negativos. Pode ocorrer tromboflebite séptica do seio sagital superior como consequência de meningite bacteriana, afetando as veias diploicas avalvuladas na convexidade cerebral; no seio transversal e/ou sigmoide, a tromboflebite séptica pode ocorrer como complicação de otite média e/ou mastoidite. Sinusite esfenoidal ou etmoidal é a principal causa de tromboflebite séptica do seio cavernoso. Infartos venosos cerebrais com hemorragia petequial podem complicar quadros de tromboflebite séptica intracraniana.

■ Quadro clínico

As manifestações clínicas de um abscesso cerebral são subagudas e estão associadas à hipertensão intracraniana e à localização da lesão. Cefaleia é o sintoma mais frequente, registrado em até 75% dos casos; febre, convulsões e alterações no nível de consciência ocorrem em até 50% dos pacientes. O papiledema é mais comumente encontrado em casos de abscesso cerebral que em outras infecções do sistema nervoso central (SNC). As alterações neurológicas focais auxiliam na determinação do local da lesão, mas dependem do tamanho do abscesso.

Os sinais e sintomas de um abscesso epidural ou empiema subdural raquidiano são semelhantes e incluem a tríade clássica: febre, dor nas costas e déficits neurológicos progressivos. O quadro neurológico depende do nível medular afetado, mas geralmente começa com dor radicular e/ou meningismo, seguido de parestesias, paraparesia e perda do controle esfínctérico tardiamente. A manifestação típica do abscesso epidural intracraniano se dá por meio de cefaleia hemicraniana ipsolateral e febre persistente; outros sinais e sintomas surgem apenas após a disseminação da infecção para o espaço subdural. Além da cefaleia e da febre, o empiema subdural intracraniano é caracterizado por déficits neurológicos focais, meningismo, convulsões e sinais de hipertensão intracraniana. A apresentação clínica da tromboflebite séptica intracraniana

depende da fonte inicial de infecção e do seio venoso dural afetado. Isto é, no caso do seio sagital superior, podem ocorrer paraparesia crural, convulsões e sinais de hipertensão intracraniana com rápida redução do nível de consciência. No caso de comprometimento do seio cavernoso, podem ocorrer ptose, proptose, dor frontal e/ou retro-orbitária, diplopia por paralisia da musculatura ocular extrínseca e hipo ou hiperestesia dos ramos oftálmico e maxilar do nervo trigêmeo, ipsolateralmente. Já no caso do seio transversal, podem ocorrer diplopia horizontal por paralisia do nervo abducente e dor facial e/ou retro-orbitária, ipsolateralmente.

■ Diagnóstico

Devido ao fato de o quadro clínico ser inespecífico para abscessos e empiemas do SNC, é imperativa a realização de exames de neuroimagem para a confirmação diagnóstica. A tomografia computadorizada (TC) contrastada é o exame inicial de escolha devido à sua maior disponibilidade e rapidez de realização (Figura 33.1), porém, a imagem por ressonância magnética (RM) com gadolínio é mais sensível para o diagnóstico. Apesar de o quadro clínico poder ser sugestivo no caso da tromboflebite séptica intracraniana, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por meio de RM, venografia por RM, angiografia por TC ou angiografia cerebral. A maioria dos autores concorda que o diagnóstico microbiológico deve ser feito a partir da análise de uma amostra da coleção purulenta, obtida por procedimento neurocirúrgico, que também tem caráter terapêutico. Em quase todos os casos a punção lombar não é indicada para o diagnóstico.

Investigação complementar

Os achados laboratoriais encontrados em pacientes com abscessos e empiemas do SNC também são inespecíficos, encontrando-se leucocitose leve e elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa em cerca de 50% dos pacientes. Em alguns casos associados a endocardite e osteomielite, a hemocultura pode revelar o organismo causador, mas a pesquisa do foco

infeccioso inicial deve incluir exame de pele, dentes, seios paranasais e ouvidos. Apesar da clara contraindicação de punção lombar, quando realizada, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra resultados inespecíficos com citologia normal ou pleiocitose linfomonocitária leve, aumento da proteinorraquia e glicorraquia normal. A análise microbiológica do liquor raramente consegue revelar o organismo causador. Portanto, deve-se evitar punção lombar para coleta e análise do LCR. A TC é o exame inicial de escolha, podendo mostrar: (a) lesões parenquimatosas hipodensas, com realce periférico anelar ao contraste, nos casos de abscessos cerebrais; (b) lesões extra-axiais hipodensas bicôncavas, com realce dural e que respeitam as fossas cranianas, nos abscessos epidurais intracranianos; (c) lesões intra-axiais hipodensas em formato crescente, com realce marginal que emoldura o córtex subjacente sem respeitar as fossas cranianas, nos empiemas subdurais intracranianos; e (d) lesões vertebrais hipodensas, com destruição óssea e realce subaracnóideo adjacente, nos casos de osteomielite vertebral associada a abscesso epidural e/ou empiema subdural raquidianos, que podem ser mais bem delimitados em mielografia por TC associada. A RM é o exame mais sensível para o diagnóstico de abscessos e empiemas do neuroeixo, principalmente nos estágios iniciais (Figura 33.2). Tipicamente, o abscesso cerebral é hipointenso em T1, com realce periférico anelar ao gadolínio, sendo hiperintenso com uma cápsula hipointensa cercada por edema com sinal hiperintenso em T2. Lesão cística com restrição à difusão e altas taxas de transferência de magnetização sugerem abscesso cerebral. Tanto o abscesso epidural quanto o empiema subdural, intracranianos e raquidianos, apresentam sinal intermediário entre o parênquima nervoso e o LCR em T1, sendo mais hiperintensos que o LCR em T2. Nos casos associados a discite e/ou osteomielite vertebral, o disco e/ou o corpo vertebral podem apresentar hipersinal em T2. Sugere-se diagnóstico de tromboflebite séptica quando a ausência de sinal típica dos seios venosos cerebrais não é apontada nas imagens de RM em T1, sendo confirmada pela visualização de obstrução na venografia por RM, na angiografia por TC ou na fase venosa da angiografia cerebral.

■ Tratamento

Basicamente, o abscesso cerebral requer tanto tratamento medicamentoso quanto cirúrgico, mas existem poucas indicações de tratamento antimicrobiano isolado (abscesso único menor que 2 cm, múltiplos abscessos, doença terminal ou localização inacessível). Preferencialmente, o tratamento antimicrobiano deve ser orientado por Gram e/ou cultura do material obtido por biopsia ou aspiração do abscesso cerebral, mas o tratamento empírico com cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona (2 g por via intravenosa [IV] cada 12 h), associada ao metronidazol (7,5 mg/kg IV a cada 6 h), é aceitável na maioria das situações. Nos casos associados a trauma ou neurocirurgia, a vancomicina (1 g IV a cada 12 h) é acrescentada, enquanto nos casos suspeitos de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, é preferível a ceftazidima (2 g IV a cada 8 h). As doses dos antimicrobianos são as mesmas utilizadas na meningite bacteriana, mas o tempo mínimo de tratamento é de 4 a 6 semanas, com base na resposta clínica. Nos casos de abscesso epidural e empiema subdural intracranianos e raquidianos, a drenagem neurocirúrgica é essencial, sendo que as lesões raquidianas podem necessitar de laminectomia e descompressão. Alguns autores sugerem que o tratamento antimicrobiano empírico cubra cocos Gram-positivos resistentes a meticilina (p. ex., vancomicina) e bacilos Gram-negativos (p. ex., ceftriaxona) nas mesmas doses usadas na meningite bacteriana. Contudo, o tempo mínimo de tratamento é de 3 a 4 semanas, para casos não associados à infecção óssea, e de 6 a 8 semanas, para casos associados à osteomielite. O tratamento da tromboflebite séptica se dá por meio de hidratação e antibioticoterapia, por até 8 semanas, não existindo consenso sobre a anticoagulação, que pode ser usada em caso de piora clínica apesar do tratamento adequado.

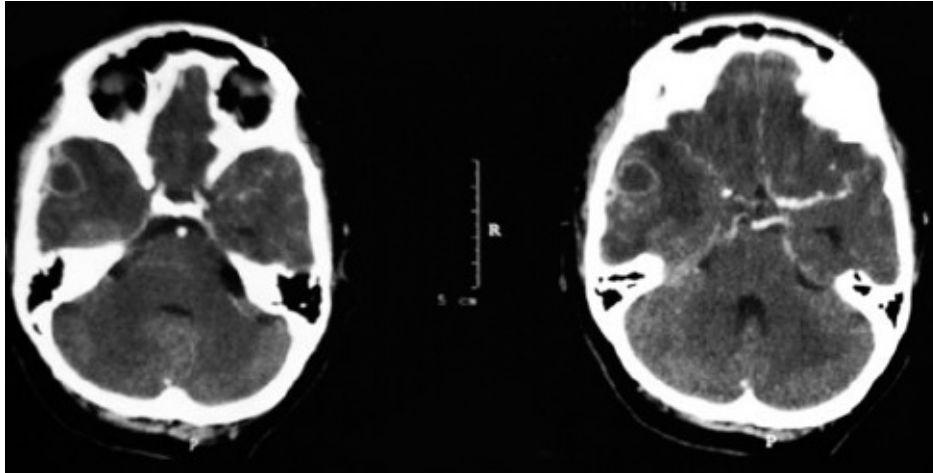


Figura 33.1 Abscesso cerebral.

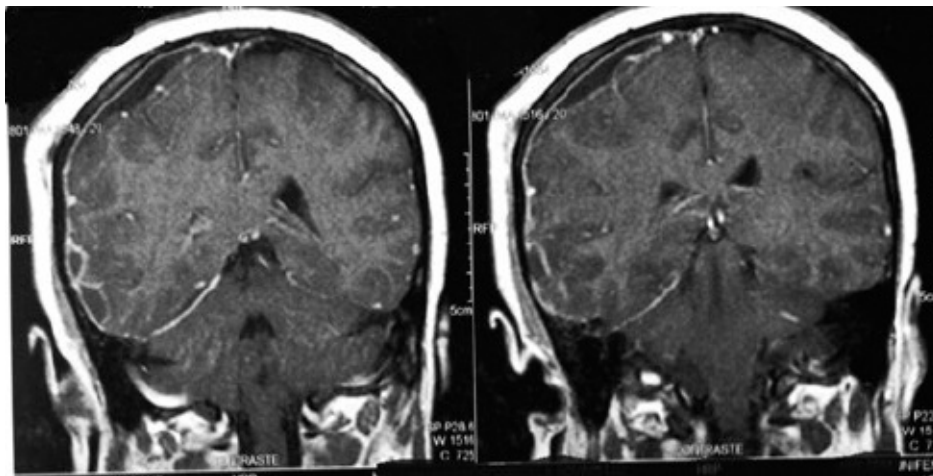


Figura 33.2 Empiema subdural.

■ Bibliografia

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann II GM, van de Beek D. Brain abscess. *NEJ Med.* 2014 jul 31;371(5):447-56.

Greenlee JE. Subdural empyema. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5:13-22.

Hakan T. Management of bacterial brain abscesses. *Neurosurg Focus.* 2008;24(6):E4.

Irani DN. *Cerebrospinal fluid in clinical practice.* 1.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.

Klein M, Pfister HW, Tunkel AR, Scheld WM. Brain abscess. In: Scheld WM,

- Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. 4. ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health, 2014, p. 522-49.
- Koppel BS. Bacterial, fungal, and parasitic infections of the nervous system. In: Brust JCM. Current diagnosis & treatment in neurology. New York: McGraw Hill, 2006.
- Moorthy RK, Rajshekhar V. Management of brain abscess: an overview. Neurosurg Focus. 2008;24(6):E3.
- Pereira CE, Lynch JC. Spinal epidural abscess: an analysis of 24 cases. Surgical Neurology. 2005; 63:S1:26-S1:29.
- Pfister HW, Klein M, Tunkel AR, Scheld WM. Epidural abscess. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. 4. ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health, 2014, p. 550-65.
- Pradilla G, Ardila GP, Hsu W, Rigamonti D. Epidural abscesses of the CNS. Lancet Neurol. 2009;8:292-300.
- Roos KL. Acute bacterial infections of the central nervous system. In: Aminoff MJ. Neurology and general medicine. 4. ed. New York: Churchill Livingstone, 2007.
- Somand D, Meurer W. Central nervous system infections. Emerg Med Clin N Am. 2009;27:89-100.

■ Introdução

Por definição, o termo encefalite corresponde a um processo inflamatório no parênquima encefálico associado à evidência clínica de disfunção encefálica. O processo inflamatório pode se estender até as meninges que revestem o encéfalo, causando meningite associada, momento no qual o quadro clínico passa a ser denominado meningoencefalite. É um desafio para os médicos que trabalham em pronto-socorro e unidades de terapia intensiva (UTI), pois trata-se de uma emergência médica. Na prática, a distinção entre meningite e encefalite nem sempre é fácil, e os termos encefalite ou meningoencefalite são frequentemente aplicados em infecções do sistema nervoso central (SNC) que apresentem alterações do estado mental. Embora ambos os termos sejam usados em associação à etiologia viral, que é a mais frequente, muitas outras infecções e entidades não infecciosas podem causar encefalite ou sintomatologia semelhante.

■ Epidemiologia

Os principais vírus causadores de encefalites em pacientes imunocompetentes pertencem ao grupo dos herpes-vírus, dos arbovírus e dos enterovírus. Nos países onde as vacinas contra o sarampo, a caxumba, a rubéola e a varicela são amplamente utilizadas, a incidência de encefalite devido a esses vírus diminuiu. No entanto, é crescente a lista de patógenos emergentes, entre eles: vírus Nipah; enterovírus 71; *Balamuthia mandrillaris*; vírus da encefalite europeia transmitida por carrapatos; Hendra vírus; *Baylisascaris procyonis*; Chandipura vírus; vírus

do Nilo Ocidental; vírus Chikungunya; e vírus da dengue, que pode raramente causar encefalite. Em estudos americanos e europeus, o herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) continua sendo o mais comumente envolvido. No caso das encefalites em pacientes imunodeprimidos, ocorre aumento considerável na frequência de infecções causadas pelo vírus varicela-zóster (VZV) e pelo citomegalovírus (CMV).

■ Diagnóstico

O diagnóstico de encefalite aguda deve ser clínico e epidemiológico, sendo confirmado por meio de exames complementares com base na análise sorológica e do líquido cefalorraquidiano (LCR) obtido por punção lombar, associado a exame de neuroimagem.

Os exames gerais, como o hemograma, a velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C reativa (PC-R), a radiografia de tórax e as hemoculturas, devem fazer parte da investigação inicial para diferenciar uma infecção viral de uma infecção de outra natureza. Linfocitose com VHS e proteína C reativa normais são achado frequente nas infecções virais.

A Federação Europeia das Sociedades de Neurologia (European Federation of Neurological Societies – EFNS) recomenda que a investigação mínima inclua as análises química e citológica básicas do LCR, a pesquisa de vírus específicos no LCR por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), detecção de anticorpos específicos de vírus no LCR e no sangue, e exame de neuroimagem (preferencialmente ressonância magnética – RM). Outros exames, como eletroencefalografia (EEG) e biopsia cerebral, devem ser solicitados somente se os exames anteriores não forem conclusivos.

■ Quadro clínico

Deve-se suspeitar de encefalite viral em caso de doença febril acompanhada de dor de cabeça, alteração do nível de consciência e sinais e sintomas de disfunção cerebral.

As anormalidades da função encefálica podem ser divididas em quatro

categorias:

- Disfunção cognitiva (83%): distúrbios agudos de memória
- Mudanças de comportamento (97%): desorientação, alucinações, psicose, mudanças de personalidade, agitação
- Alterações neurológicas focais (38%): anomia, afasia, ataxia, hemiparesia, hemianopsia, déficits de nervos cranianos etc.
- Crises epiléticas (31%): tônico-clônicas generalizadas, parciais, simples e complexas.

Após a suspeita diagnóstica, a abordagem diagnóstica deve incluir história meticulosa, exame clínico geral e neurológico cuidadosos. Alguns achados clínicos podem sugerir uma etiologia (p. ex., picadas de mosquito sugerem arbovírus; exantemas são comuns em infecções virais em geral; parotidite pode sugerir caxumba; sintomas gastrintestinais podem sugerir enterovírus; achados de vias respiratórias superiores podem acompanhar infecção pelos vírus influenza e HSV-1).

A RM de crânio é mais sensível do que a TC para a avaliação de encefalite viral. O envolvimento do giro do cíngulo e do lobo temporal contralateral é altamente sugestivo de encefalite herpética. Os achados típicos da infecção pelo HSV-1 são edema ou hemorragia no lobo temporal, ou giro do cíngulo, que podem ser vistos precocemente na RM e tardiamente na TC.

No caso da encefalite por VZV, pode ocorrer encefalomielite, ventriculite e arterite de pequenos e grandes vasos, com infartos isquêmicos e hemorrágicos associados. As infecções oportunistas do SNC, associadas à síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), apresentam características típicas na RM, mas não serão abordadas neste capítulo.

O EEG é indicador precoce e sensível do envolvimento cerebral, e geralmente mostra anormalidades antes que as evidências iniciais de alteração parenquimatosa apareçam nos exames de neuroimagem, o que pode ajudar a diferenciar uma simples meningite asséptica de uma encefalite. Cerca de 80% dos pacientes com encefalite por HSV-1 apresentam descargas epileptiformes

periódicas lateralizadas (*periodic lateralized epileptiform discharges* – PLED) na área temporal, sobre ritmo de base alentecido entre o 2º e o 14º dia, a contar do início da doença. Na pan-encefalite esclerosante subaguda, o EEG mostra padrão periódico generalizado com intervalos entre 4 e 15 s, sincronizados com as mioclonias do paciente.

As pesquisas de antígenos e culturas virais com material obtido de orofaringe, fezes e LCR são úteis apenas em crianças, devendo o material ser coletado na primeira semana da doença. Fora dessas condições, o resultado é positivo em menos de 5% dos pacientes.

■ Infecções virais

Herpes-vírus simples

As infecções herpéticas estão entre as causas mais frequentes de encefalite, e existem pelo menos oito tipos de herpes-vírus que podem infectar os seres humanos. O herpes simples tipo 1 (HSV-1) é a causa mais comum de encefalite esporádica no mundo. A incidência de encefalite por herpes simples tipo 1 (HSE-1) é estimada em 4:1.000.000, sendo responsável por 10 a 20% dos casos de encefalite em adultos. É menos comum em crianças, nas quais muitas vezes é resultado de infecção primária (a maioria das infecções em adultos resulta de reativação viral). É importante notar que a presença do herpes labial não tem especificidade para diagnóstico de encefalite, mas serve como marcador de infecção pelo vírus. Ao contrário de HSE-1, o HSE-2 causa mais encefalite disseminada. Em geral, está envolvido em meningites linfocitárias recorrentes e, ocasionalmente, em mielites. O HSV-1 e HSV-2 podem também causar encefalite de tronco, com manifestações neuroftalmológicas caracterizadas por nistagmo, anisocoria, ptose, oscilopsia e movimentos oculares espasmódicos, podendo evoluir rapidamente para rebaixamento do nível de consciência, coma e morte.

A infecção aguda do HSV-1 causa quadro clínico de gengivoestomatite. Após essa fase inicial, o vírus se aloja no gânglio trigeminal, onde assume a forma latente. A reagudização da infecção causa lesões cutâneas

papulovesiculares e pruriginosas em algum ramo do trigêmeo. A ocorrência concomitante da infecção cutânea e do SNC é relativamente rara. Após reativação, o HSV-1 pode atingir o SNC por duas vias: a primeira ocorre através das terminações nervosas do nervo olfatório, bulbo olfatório e trato olfatório, alcançando a região rinencefálica, causando intensa necrose hemorrágica da região inferomedial do lobo temporal e médio-orbital do lobo frontal (lesões típicas); a segunda ocorre pelas terminações nervosas trigeminais que inervam as meninges, justificando lesões em topografias não habituais.

Na encefalite por HSV-1, a sensibilidade da PCR é de 96%, e a especificidade é de 99%, quando o LCR é estudado entre o 2º e o 10º dia, a contar do início dos sinais e sintomas, intervalo durante o qual são encontrados valores semelhantes para outros vírus. Na impossibilidade da realização de PCR, os anticorpos específicos, principalmente da classe IgM, devem ser avaliados qualitativa e quantitativamente no LCR e no sangue do paciente. Se a relação entre os títulos séricos e líquóricos for menor ou igual a 20, existe produção intratecal do anticorpo, altamente sugestivo de encefalite viral.

Vírus Epstein-Barr

Vírus Epstein-Barr (EBV), outro herpes-vírus, está frequentemente associado a mononucleose, mas também pode causar várias síndromes neurológicas distintas, incluindo meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, mielite transversa, cerebelite e encefalite. As complicações neurológicas ocorrem durante a infecção primária, geralmente na infância. Muitos pacientes com encefalite não têm sintomas clássicos de mononucleose. A manifestação clínica inclui pródromo inespecífico de febre (81%) e dor de cabeça (66%), evoluindo com sintomas sugestivos de encefalite.

Varicela-zóster

Infecções primárias ou reativação endógena do vírus varicela-zóster pode levar a encefalite. A manifestação mais característica em crianças é ataxia cerebelar aguda com nistagmo, disartria e ataxia, geralmente ocorrendo uma semana após

o início do exantema. A encefalite por varicela-zóster em adultos é muito frequente, e sua manifestação clínica inclui disfunção cerebral difusa, convulsões, paralisia de nervos cranianos e outros sinais neurológicos focais. Em 44% dos pacientes não há manifestação cutânea.

Herpes-vírus humanos 6 e 7

Herpes-vírus humano-6 (HHV-6), principal causa de roséola viral em crianças, tem sido identificado como agente causador de convulsão febril em 10 a 20% dos casos, sendo ocasionalmente associado a encefalite (1 a 11%). Suas manifestações clínicas incluem febre, gastroenterite, erupção cutânea, convulsões, mioclonias e ataxia.

Enterovírus

Os enterovírus (picornavírus) são pequenos, não envelopados e com RNA de fita simples. Similares às infecções do herpes-vírus, infecções por enterovírus são muito comuns, mas encefalite é uma complicação rara. Os enterovírus são uma das principais causas de encefalite em crianças (10 a 15% dos casos), sendo rara a evolução para coma e com internações hospitalares breves. Porém, infecções do SNC com enterovírus-71 (EV-71) representam importante exceção. Além de causar paralisia flácida aguda (síndrome pólio-*like*), EV-71 também tem sido associado a uma forma distinta de encefalite inicialmente descrita em Taiwan e Malásia. A maioria dos casos ocorreu com crianças pequenas (com menos de 5 anos de idade), com síndrome mão-pé-boca, juntamente com ataxia, nistagmo, mioclonia e paralisias oculomotoras. As crianças frequentemente evoluem para óbito, conseqüente a quadro de rombencefalite.

Arbovírus

A infecção aguda por arbovírus ocorre de 5 a 15 dias após a picada do mosquito transmissor. A invasão do SNC pode acontecer durante a fase inicial de viremia, com infecção das células endoteliais dos capilares e subsequente infecção dos

neurônios. A infecção viral se espalha de um neurônio para o outro, através dos dendritos e axônios, acometendo predominantemente a substância cinzenta do córtex cerebral e os gânglios da base.

Os arbovírus são causas conhecidas de encefalite e são transmitidos por um vetor artrópode. A grande maioria das doenças neurológicas observadas em humanos é causada por três famílias de arbovírus: Togaviridae, Flaviviridae e Bunyaviridae. O vírus do Nilo Ocidental, um flavivírus, foi detectado pela primeira vez em Nova York (1999), e se espalhou rapidamente por toda a América do Norte, México e Canadá. É a causa mais comum de encefalite por arbovírus nos EUA. A maioria dos indivíduos infectados apresenta infecção subclínica (70 a 80%) ou doença febril (20 a 30%). Menos de 1% dos indivíduos infectados desenvolve a forma neuroinvasiva, que inclui meningite, encefalite e paralisia flácida aguda. Esta forma neuroinvasiva é mais comum em idosos (incidência de 1,35/100.000 em pessoas com 70 anos de idade ou mais), em comparação com crianças (0,05/100.000 em pessoas com menos de 10 anos de idade). As formas de manifestação clínica incluem estado mental alterado, letargia e distúrbios do movimento (tremores, parkinsonismo, mioclônus). Paralisia flácida aguda pode ocorrer isoladamente ou junto com encefalite. São exemplos de outras arboviroses menos frequentes: vírus La Crosse, vírus da encefalite equina oriental, vírus Powassan e vírus da encefalite de St. Louis. O vírus da encefalite japonesa é a causa mais comum de encefalite transmitida por mosquitos em todo o mundo. Estima-se que 50.000 casos ocorram anualmente, principalmente em crianças menores de 10 anos de idade na Ásia, no sul da Ásia (leste do Paquistão) e no Sudeste Asiático. A maioria das infecções é assintomática, e menos de 1% delas causa doença clínica. Quando os sintomas ocorrem, a apresentação mais comum é a encefalite, caracterizada por pródrómo febril com dor de cabeça e vômitos, alterações do estado mental, convulsões, déficits neurológicos focais, distúrbios do movimento e paralisia flácida aguda.

Na Europa, a causa mais comum de encefalite por arbovírus é o vírus da encefalite transmitido por carrapatos, outro flavivírus. Esse vírus é caracterizado por três subtipos diferentes: europeu, da Sibéria e do Extremo Oriente. A doença pode apresentar quadro com febre, fadiga, mal-estar geral, dor de cabeça e dor

no corpo. Em uma segunda fase, após dias ou semanas, podem ocorrer meningites leves ou meningoencefalites graves, às vezes associadas a mielite e paralisia flácida. O subtipo do Extremo Oriente é o mais grave, com 20 a 40% de letalidade.

Os vírus da dengue são os arbovírus mais prevalentes no mundo, estima-se que haja 390 milhões de infecções por ano. Ao contrário dos arbovírus anteriormente mencionados, as manifestações neurológicas da dengue têm sido consideradas resultado de manifestação sistêmica, e não encefalite propriamente dita. No entanto, a detecção do RNA viral em tecido cerebral, o isolamento do vírus no liquor e a identificação de anticorpo específico da dengue neste humor sugerem que possa haver uma forma neuroinvasiva com capacidade de causar encefalite.

Raiva

O vírus da raiva é considerado a mais mortal de todas as doenças infecciosas. O número de casos de encefalite rábica diminuiu drasticamente no mundo todo, devido a campanhas de vacinação canina, visto que os cães são a principal forma de transmissão da doença para o ser humano. Mesmo assim, ocorrem perto de 50.000 casos anualmente no mundo, principalmente transmitidos por cães. O período de incubação geralmente é de 20 a 60 dias, mas pode variar de alguns dias a vários anos. Aproximadamente 80% dos casos desenvolve uma forma encefalítica grave, caracterizada por comportamento incomum, agitação, hidrofobia, delírio e convulsões. A doença geralmente é fatal.

Vírus da coriomeningite linfocitária

O vírus da coriomeningite linfocitária é um arenavírus que pode ser adquirido a partir de camundongos infectados, hamsters e porquinhos-da-índia. O contágio se faz por inalação ou ingestão de materiais orgânicos desses animais. A doença também pode ser bifásica, com fase inicial de febre, mal-estar, anorexia, cefaleia, dores musculares, náuseas e vômitos. Vários dias após essa fase podem ocorrer meningite ou encefalite.

Vírus do sarampo

Infecção pelo vírus do sarampo provoca encefalite aguda em cerca de 1/1.000 casos, muitas vezes resultando em lesões cerebrais permanentes. Além de encefalite aguda, o sarampo está associado a pan-encefalite esclerosante subaguda (PEESA), forma fatal de encefalite progressiva e indolente, causando morte de 7 a 12 anos após a infecção inicial. Características clínicas iniciais da PEESA incluem mudanças de personalidade e comportamento, letargia, queda no desempenho escolar e hiperatividade. As manifestações neurológicas mais comuns são afasia, dificuldade para caminhar e movimentos involuntários (p. ex., tremores, mioclonias e coreoatetose), evoluindo para coma e morte.

■ Infecções bacterianas

É importante notar que diversas doenças bacterianas do SNC podem iniciar com alterações neurológicas que muitas vezes mimetizam encefalites virais, como rebaixamento da consciência, alteração comportamental, crises convulsivas e coma. A distinção é fundamental, já que há tratamento específico para a maioria das infecções bacterianas do SNC, e o atraso na identificação pode acarretar graves sequelas ou mesmo a morte (evitável) do paciente.

Mycobacterium tuberculosis

Embora a meningite seja a forma mais comum de neurotuberculose, um estudo francês determinou que a *Mycobacterium tuberculosis* é a terceira principal causa de encefalite. Na Inglaterra, *M. tuberculosis* foi o agente etiológico em 12% dos casos com causa identificada de 2005 a 2006. Analogamente, estudo multicêntrico de encefalite em Taiwan identificou *M. tuberculosis* como a terceira causa mais comum de encefalite em pacientes pediátricos e adultos. Na Califórnia, EUA, o programa de vigilância de encefalites registrou, em 7 anos, *M. tuberculosis* em 20 pacientes com encefalite. Destes, 65% apresentavam alteração da consciência, 45%, distúrbios de personalidade e 16% tinham alucinações. Nesses casos, no entanto, é comum haver comprometimento de nervos cranianos, irritabilidade e hidrocefalia.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes tem tropismo para o parênquima cerebral e meninges. A manifestação mais comum da listeriose no SNC é meningite, mas 10% dos pacientes apresentam encefalite de tronco cerebral, encefalite, cerebrite difusa ou abscesso. Na França, em 2007, *L. monocytogenes* foi a quarta causa de encefalite. Os principais fatores de risco para invasão do SNC são: sexo masculino, imunossupressão, doenças crônicas e idade avançada. Porém, em caso de rombencefalite, observa-se que a população de jovens saudáveis é mais acometida, sem distinção de sexo. O curso da doença pode ser bifásico: pródromo inicial com febre, dor de cabeça, náuseas e vômitos, que se desenvolve em alguns dias, seguido por uma segunda fase, caracterizada por paralisia assimétrica e progressiva de nervos cranianos, sinais cerebelares, hemiparesia e alteração do nível de consciência.

Rickettsia

Riquetsioses também podem causar encefalite. Em pacientes com febre maculosa, pode ocorrer intensa cefaleia, juntamente com agitação psicomotora, irritabilidade, confusão mental, delírio, vertigens, convulsões, hemiparesia, ataxia e deficiência auditiva. Podem ocorrer anormalidades oftalmológicas, incluindo fotofobia, conjuntivite, petéquias da conjuntiva bulbar, exsudato da câmara anterior, papiledema e paralisias oculares.

■ Infecções por parasitos e por amebas de vida livre

Muitos parasitos podem causar encefalite por invasão direta do cérebro pela corrente sanguínea. Helmintos, incluindo *Ascaris*, ancilostomídeos, *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Spirometra* sp., *Alaria* sp., entre outros.

Gnatostomíase, causada pelo nematoide *G. spinigerum*, origina uma forma neurológica de mieloencefalite eosinofílica. O *G. spinigerum* é endêmico no Sudeste Asiático e está sendo cada vez mais reconhecido nas Américas do Sul e Central. A maioria dos casos está associada à ingestão de peixes crus ou

malcozidos, sapos, cobras, galinhas ou patos. Os primeiros sintomas comuns podem incluir episódios esporádicos de *larva migrans* cutânea. O envolvimento do SNC pode acarretar aparecimento súbito de dor radicular ou dor de cabeça, paralisia das extremidades e perda do controle esfíncteriano. Também são descritas anomalias dos nervos cranianos. Podem ocorrer sintomas intermitentes de 10 a 15 anos após a exposição.

Angiostrongylus cantonensis é a principal causa de meningite eosinofílica humana em todo o mundo, e embora muitos casos sejam autolimitados, podem ocorrer formas graves da doença. *Angiostrongylus* sp. foram encontrados em Louisiana (EUA), Havaí, Ásia, Austrália e no Caribe. No Brasil, é doença emergente, em consequência da infestação de todo o território nacional pela *Achatina fulica*, conhecida como caramujo-gigante-africano. O verme, cujo hospedeiro definitivo é o rato, utiliza o caramujo como hospedeiro intermediário, sendo fonte de contaminação para os humanos. Estes são infectados pela ingestão de larvas do caramujo ou verduras contaminadas. Após a ingestão, as larvas penetram na parede do intestino e atingem o SNC através da corrente sanguínea. A doença consiste em: dor de cabeça intensa; fotofobia; sinais meníngeos; hiperestesia e parestesia; coma; paralisia dos membros inferiores; crises convulsivas. Se o olho estiver infectado, podem ocorrer conjuntivite, inchaço periorbital, hemorragia retiniana, descolamento de retina e cegueira. O exame do liquor mostra meningite de predomínio eosinofílico, com aumento da proteína e lactato, com glicose pouco alterada. As reações imunológicas, tanto no liquor, quanto no sangue, são específicas e sensíveis para o diagnóstico.

Amebas de vida livre são onipresentes na natureza, e algumas têm sido associadas a doenças humanas. As encefalites causadas por esses agentes são geralmente divididas em duas entidades clínicas: (a) meningoencefalite amebiana primária, devido a *Naegleria fowleri*; e (b) encefalite amebiana granulomatosa.

Meningoencefalite amebiana primária é doença fulminante que acomete crianças e adultos jovens. A doença foi relatada em Austrália, Europa, Ásia, África e América do Norte. Normalmente, os humanos são infectados com *N.*

fowleri ao nadar ou se lavar em água contendo a ameba. O início da doença ocorre entre 2 e 3 dias após a exposição, e os sintomas incluem dor de cabeça intensa, febre, rigidez de nuca, náuseas, vômitos, diplopia, convulsões, mudanças de comportamento e coma. A doença é fatal na grande maioria dos casos.

Duas amebas estreitamente relacionadas podem causar encefalite granulomatosa: *Acanthamoeba* spp. e *B. mandrillaris*. A encefalite granulomatosa causada pela *Acanthamoeba* spp. é doença oportunista, crônica, cujo período prodrômico pode durar de semanas a meses. Fatores predisponentes para a doença incluem tratamentos com esteroides, doenças autoimunes, transplantes de órgãos, quimioterapia, radioterapia, alcoolismo e gravidez. Pequeno número de casos de encefalite foi descrito em crianças imunocompetentes. As características clínicas são variáveis, mas normalmente evoluem de subaguda a crônica, com febre, dor de cabeça, convulsões, alterações de personalidade, letargia ou confusão. O exame físico pode revelar paralisias de nervos cranianos, sinais meníngeos ou hemiparesia. Crianças infectadas com *Acanthamoeba* spp. apresentam dor de cabeça, rigidez de nuca, vômitos, comportamento anormal, febre, ataxia e convulsões tônico-clônicas. Os sintomas da encefalite granulomatosa pelo *Balamuthia mandrillaris* incluem febre, dor de cabeça, vômitos, ataxia, hemiparesia, convulsões tônico-clônicas, paralisia de nervos cranianos (terceiro e sexto nervos) e diplopia. Podem ocorrer otite média e hidrocefalia hipertensiva.

■ Conduta inicial

A EFNS também recomenda, antes da punção lombar, a realização de exame de neuroimagem, de preferência RM, quando se tratar de pacientes com imunodepressão, doença prévia do SNC, convulsão recente, papiledema, nível de consciência alterado (escala de coma de Glasgow < 10) ou déficit neurológico focal (exceto paralisia de nervos cranianos). Por questões conceituais, o exame de neuroimagem é quase sempre o primeiro a ser feito.

Se existir suspeita clínica de encefalite viral aguda, a boa prática estabelece o

início do tratamento com aciclovir 10 mg/kg IV, de 8/8 h, por pelo menos 14 dias ou até que seja possível diagnóstico etiológico, independentemente da realização da punção lombar. O racional para essa prática reside no fato de que o aciclovir é tratamento relativamente seguro, e quando administrado precocemente na encefalite herpética, antes de o paciente entrar em coma, reduz a mortalidade e a morbidade dos pacientes tratados. Assim, o aciclovir trata a encefalite viral mais comum e grave, e ainda cobre a infecção pelo VZV.

Todos os casos de encefalite viral aguda devem ser tratados em unidade de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica disponível. Independentemente da etiologia, a terapia de suporte clínico é um dos pilares do tratamento da encefalite viral aguda. As crises epilépticas devem ser controladas com fenitoína IV. Deve-se dar extrema atenção à manutenção da respiração, do ritmo cardíaco, do balanço hídrico, à prevenção da trombose venosa profunda, à pneumonia aspirativa, ao controle clínico da hipertensão intracraniana (HIC) e às infecções bacterianas secundárias.

Na vigência de encefalite viral, são frequentes complicações neurológicas secundárias, incluindo infarto cerebral, trombose venosa cerebral, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, pneumonia aspirativa, hemorragia digestiva alta, infecção do trato urinário e coagulação intravascular disseminada. O isolamento só é indicado para pacientes com encefalite viral aguda se estes estiverem muito imunodeprimidos, portando exantemas, ou em casos de encefalite rábica e febre hemorrágica contagiosa.

A conduta inicial para casos suspeitos de encefalite viral aguda está resumida na Figura 34.1.

■ Tratamento

Quando a história clínica detalhada e o exame físico geral e neurológico minuciosos levantarem a suspeita de encefalite viral aguda sem direcionar para uma determinada etiologia, a boa prática recomenda o início empírico de aciclovir pelos motivos previamente referidos.

Contudo, havendo dados clínicos e laboratoriais que direcionem o

diagnóstico etiológico para um determinado vírus, devemos adequar o tratamento. No caso da encefalite herpética em paciente adulto, mantemos o aciclovir na dose e no tempo preconizados. A encefalite por VZV também pode ser tratada com esse mesmo esquema, sendo que, quando grave, geralmente associada à vasculite encefálica, devemos associar dexametasona em altas doses ou pulsoterapia com metilprednisolona por 3 a 5 dias.

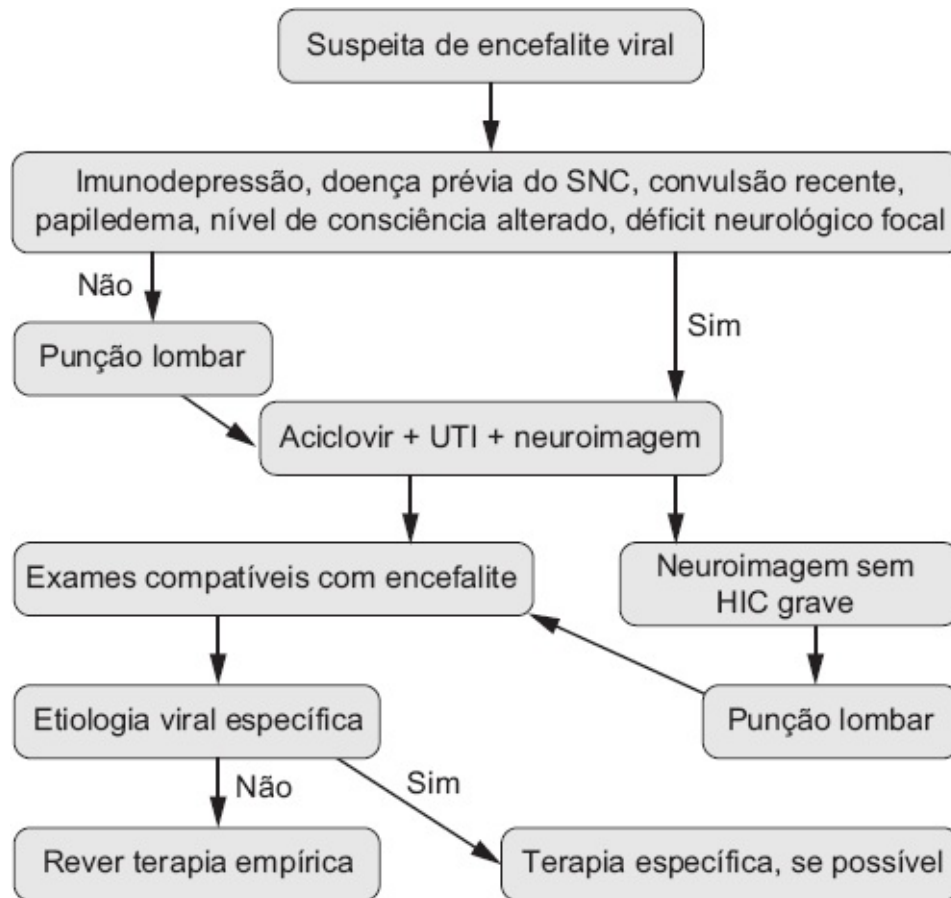


Figura 34.1 Conduta inicial na suspeita de encefalite viral aguda. HIC: hipertensão intracraniana; SNC: sistema nervoso central; UTI: unidade de tratamento intensivo.

No caso da encefalite por CMV, devemos fazer o tratamento de indução com ganciclovir, na dose de 5 mg/kg IV, de 12/12 h, associado a foscarnet na dose de 60 mg/kg IV, de 8/8 h, ou 90 mg/kg IV, de 12/12 h. A literatura sugere terapia de indução por 3 semanas para pacientes imunocompetentes, e 6 semanas para pacientes imunocomprometidos, seguida de terapia de manutenção para aqueles

que responderem ao tratamento, utilizando-se metade da dose até a recuperação do sistema imunológico do paciente. Se este for portador de AIDS, o tratamento antirretroviral deve ser iniciado ou mantido conforme o caso. Se fizer uso de imunossuppressores, deve-se considerar a suspensão dessas medicações.

Até o momento, as encefalites virais agudas causadas por outros vírus não têm tratamento específico recomendado por estudos, devendo o paciente receber suporte clínico intensivo até a resolução natural do processo. Existem relatos de casos suspeitos de encefalite por vírus influenza tratados com sucesso usando oseltamivir ou rimantadina, além de propostas de tratamento da encefalite por enterovírus com pleconarila, sem comprovação em estudos. Devido à alta taxa de mortalidade da encefalite por vírus B (herpes-vírus símio), é proposto tratamento com aciclovir ou ganciclovir nesses casos. O resumo dos tratamentos antivirais específicos disponíveis se encontra na Tabela 35.1.

Os casos de encefalites causadas por outros agentes bacterianos, fúngicos e por parasitos devem seguir as orientações de tratamento específicos para cada caso, sendo necessário suporte avançado de manutenção da vida em UTI.

■ Conclusão

Os médicos devem reconhecer rapidamente um caso suspeito de encefalite viral, solicitar os exames complementares necessários ao diagnóstico precoce e iniciar tratamento empírico prontamente, a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade associada a essa emergência médica. Iniciada a terapia empírica, deve buscar outras possíveis etiologias por meio de exame clínico minucioso geral e neurológico, além de pesquisar antecedentes epidemiológicos pertinentes a cada caso.

Tabela 34.1 Esquemas antivirais específicos e duração média do tratamento.

Vírus	Antivirais	Duração
HSV-1/VZV/HSV-2 (adultos)	Aciclovir 10 mg/kg IV 8/8 h	14 a 21 dias
	Ganciclovir 5 mg/kg IV 12/12 h <i>ou</i>	

CMV (indução)	Foscarnet 60 mg/kg IV 8/8 h ou 90 mg/kg IV 12/12 h	3 a 6 semanas
---------------	--	---------------

CMV: citomegalovírus; HSV: herpes-vírus simples; IV: via intravenosa; VZV: vírus varicela-zoster.

■ Bibliografia

Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J*. 2002;78:575-83.

Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 1979;5:2-5.

Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2000;342:635-45.

Granerod J et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10: 835-44.

Honorat E, de Broucker T, Mailles A, Stahl JP. Encephalitis due to mycobacterium tuberculosis in France. *Médecine et maladies infectieuses*. 2013;43: 230-8.

Jubelt B, Mihai C, Li TM, Veerapaneni P. Rhombencephalitis/brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11:543-52.

Lai CW, Gragasin ME. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 1988;5:87-103.

Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1995;171:857-63.

Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1838-47.

Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2002;16:303-15.

Matas SLA. Líquido cefalorraquiano. In: Borges DR, Rothschild HA.

- Atualização terapêutica. 23. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007:1062-4.
- Morassutti AL, Thiengo SC, Fernandez M, Sawanyawisuth K, Teixeira CG. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*: an emergent disease in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro. 2014 jun; 109(4):399-407.
- Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's principles of neurology. 9. ed. New York: McGraw Hill. 2009;606-723.
- Schelder WM, Whitley RJ, Marra MM. Infections of the central nervous system. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014.
- Steiner I et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010;17:999-1009.
- Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am J Med*. 1998;105:287-95.
- Ziai WC, Lewin III JJ. Update in the diagnosis and the management of central nervous system infections. *Neurol Clin*. 2008;26:427-68.



Infecções das Vias Respiratórias Superiores

Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Shirley Shizue Nagata Pignatari

■ Introdução

As infecções das vias respiratórias superiores são as mais comuns na prática médica e responsáveis pela maior utilização de antimicrobianos, apesar de a maioria delas ser de causa viral. Avaliação cuidadosa do paciente, contato com indivíduos sintomáticos, exposição a ambiente de contato próximo (p. ex. creches e escolas), momento epidemiológico e sazonalidade de algumas infecções são variáveis que auxiliam na adequada abordagem do paciente com infecções das vias respiratórias superiores.

■ Rinossinusite

De acordo com os consensos nacionais e internacionais dos últimos anos, tem-se preferido o termo rinossinusite para denominar os processos infecciosos que acometem os seios paranasais, uma vez que, quase sempre, a rinite e a sinusite são doenças em continuidade. A rinite pode ocorrer isoladamente (alérgica ou infecciosa), entretanto, a sinusite raramente se desenvolve sem que haja rinite.

Os seios frontal, etmoidal, esfeoidal e maxilar são cavidades situadas ao redor das fossas nasais, com as quais se comunicam através de canais e óstio. Embora a infecção dos seios paranasais envolva vários fatores locais, regionais ou sistêmicos, o fator predisponente mais comum da rinosinusite aguda é a infecção viral das vias respiratórias superiores. A inflamação e o edema do complexo ostiomeatal podem levar à obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais, acarretando diminuição da oxigenação do seio, do movimento dos cílios e, conseqüentemente, do *clearance* mucociliar, estase de secreção e infecção.

Alguns dos fatores locais causadores de obstrução do complexo ostiomeatal incluem: anormalidade anatômicas (desvio de septo, concha média bolhosa), pólipos nasais, rinite alérgica e corpos estranhos. Fatores regionais incluem as infecções dentárias. Os fatores sistêmicos mais importantes são: desnutrição, diabetes, imunodepressão, hipogamaglobulinemia e uso prolongado de quimioterápicos e corticosteroides.

A maior dificuldade na prática diária é diferenciar a rinosinusite viral das rinosinusites alérgica e bacteriana secundária, principalmente nas crianças, que naturalmente são acometidas por infecções de vias respiratórias superiores com maior frequência que os adultos. A diferenciação entre os quadros viral e bacteriano é importante, pois, no segundo caso, pode ser indicado o tratamento com antibióticos.

Durante o curso de uma infecção viral das vias respiratórias superiores, duas apresentações clínicas indicam infecção bacteriana secundária aguda: a persistência e a gravidade dos sintomas. A apresentação mais comum é a persistência dos sintomas. Em geral, o décimo dia de sintomas separa uma infecção viral de uma bacteriana, e o trigésimo dia separa a rinosinusite aguda de uma rinosinusite subaguda ou crônica. A maioria das rinosinusites virais tem duração máxima de 5 a 7 dias. Embora o paciente possa não estar assintomático no décimo dia, já apresenta melhora significativa no quadro clínico.

Pacientes com rinosinusite subaguda ou crônica apresentam história mais

protraída, com sintomas respiratórios por mais de 30 dias. A obstrução nasal e a tosse (diurna e noturna) são os sintomas mais comuns. A maioria dos pacientes costuma relatar dor de garganta, em geral decorrente da respiração bucal secundária à obstrução nasal. Esta e a rinorreia são menos comuns, e a febre é infrequente.

No exame otorrinolaringológico de um paciente com rinosinusite aguda bacteriana, é comum se observar rinorreia mucopurulenta anterior ou posterior, edema e hiperemia da mucosa nasal. A orofaringe pode estar hiperemiada e com aumento dos folículos linfóides. Ocasionalmente, pode haver dor à palpação dos seios da face.

Os agentes etiológicos mais comuns das rinosinusites agudas bacterianas, tanto em adultos como em crianças, são: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Em menor frequência *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* e estreptococo beta-hemolítico.

Embora tradicionalmente a radiografia simples dos seios paranasais seja utilizada para confirmar ou descartar doença rinosinusal, é importante ressaltar que o diagnóstico da rinosinusite aguda é essencialmente clínico. As projeções mais comumente utilizadas são as projeções de Caldwell e Waters. Radiografias simples são inadequadas para a avaliação das células etmoidais anteriores, dos 2/3 superiores da cavidade nasal e do complexo ostiomeatal, não sendo suficientes em casos de rinosinusites crônicas e recorrentes. Como a resolução radiológica da rinosinusite 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. É importante lembrar que hipoplasia do seio maxilar unilateral, que não é tão infrequente, pode simular velamento do seio.

Embora a tomografia computadorizada (TC) permita avaliação mais detalhada dos seios paranasais, principalmente do etmoidal e do esfenoidal, do complexo ostiomeatal, da rinofaringe e da base do crânio, ela é praticamente dispensável na rinosinusite aguda. Suas principais indicações são na suspeita de complicações da sinusite (orbitárias ou intracranianas), na história sugestiva de

doença crônica e para estudo pré-operatório de rinossinusites com indicação cirúrgica.

A ressonância magnética (RM) é utilizada na avaliação de condições específicas dos seios paranasais. Como apresenta melhor resolução para tecidos moles em relação à tomografia, suas principais indicações são na suspeita de sinusite por fungos, neoplasias de seios paranasais e complicação intracraniana de doença sinusal. Outra vantagem é que permite obter também o plano sagital, além do axial e do coronal.

A nasofibrosopia também auxilia no diagnóstico de rinossinusite, e secreção purulenta nos meatos médio e superior, juntamente com recesso esfenoidal, podem ser considerados sinais patognomônicos de rinossinusite bacteriana.

Para a maioria dos casos de rinossinusite aguda, tanto em adultos quanto em crianças, recomenda-se o tratamento com amoxicilina (5 a 10 dias), principalmente se a rinossinusite não for complicada e o paciente não tiver utilizado antibióticos previamente. Antibióticos de maior espectro de ação devem ser indicados nos seguintes casos: quando não há resposta clínica aos tratamentos com amoxicilina ou prévio e na vigência sem melhora de áreas com alta prevalência de agentes produtores de betalactamases, rinossinusite esfenoidal, com suspeita de rinossinusite complicada ou com sintomas persistentes por mais de 30 dias.

Nas sinusites crônicas, o antibiótico deve ser eficaz contra as bactérias aeróbias comuns às sinusites agudas, contra *S. aureus* e contra bactérias anaeróbias. Podem ser utilizados cefalosporinas de segunda geração, clindamicina, metronidazol associado a cefosporina de primeira geração (cefalexina). Em adultos, as quinolonas respiratórias (levofloxacino e moxifloxacino) podem ser uma opção de tratamento. Nesses casos, o tempo de tratamento deve se estender por no mínimo 3 semanas, lembrando-se da importância de uma investigação mais minuciosa dos fatores associados ou desencadeantes.

O tratamento medicamentoso também pode incluir corticosteroides orais, que vão reduzir o edema, principalmente em pacientes alérgicos. Para alívio dos

sintomas obstrutivos nos primeiros dias de tratamento, pode-se utilizar descongestionantes tópicos e sistêmicos, mas por curto período de tempo.

O tratamento cirúrgico na rinossinusite aguda só é indicado em caso de complicações orbitárias e intracranianas. Nas rinossinusites crônicas, a cirurgia deve ser considerada em casos selecionados e quando não há resposta ao tratamento medicamentoso, ou seja, em caso de alterações anatômicas (pólipos, desvios septais, alterações ostiomeatais), sinusites fúngicas e concomitância de doença sistêmica associada (mucoviscidose, imunodeficiência, doença mucociliar).

■ Otite média

A otite média é a infecção da orelha média, da tuba auditiva e de celas da mastoide. Em geral, aparece subitamente, na maioria das vezes precedida por infecção viral das vias respiratórias superiores. É a infecção das vias aéreas superiores mais diagnosticada nos EUA – até os 2 anos de idade, cerca de 75% das crianças têm, no mínimo, um episódio de otite média aguda (OMA); 59%, dois episódios; e 25%, três episódios –, e prevalente no mundo inteiro.

Embora o diagnóstico de OMA tenha por base um conjunto de sintomas e sinais clínicos – otalgia, febre, irritabilidade, choro e inapetência –, as características da membrana timpânica observadas à otoscopia são os sinais diagnósticos mais importantes. Os principais achados a serem verificados na otoscopia são abaulamento, perda da transparência e alteração na cor. Desses, 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 a mudança de cor, podendo ser branco ou amarelo.

A OMA pode ser causada por vírus ou bactérias. Os vírus mais frequentemente associados à OMA são: vírus sincicial respiratório, adenovírus e influenza A e B. Os vírus alteram a mucosa da tuba auditiva e diminuem a função dos leucócitos polimorfonucleares, predispondo, dessa maneira, à infecção bacteriana. As principais bactérias responsáveis pela OMA são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

O tratamento da OMA de origem viral consiste em medidas sintomáticas de ordem geral. Os sinais e os sintomas locais e sistêmicos da OMA podem ser aliviados imediatamente, com o uso de analgésicos, antipiréticos e antieméticos comuns. Os antibióticos são geralmente indicados se houver suspeita de etiologia bacteriana. Apesar de estudos demonstrarem que cerca de 80% das crianças com OMA obtiveram cura espontânea em um período de 7 a 14 dias sem o uso de antimicrobianos (95% de cura quando tratadas com antibiótico), o tratamento antimicrobiano é indicado para a melhora mais rápida dos sintomas, a prevenção das recorrências e principalmente das complicações, como a mastoidite aguda.

Em geral, a escolha do antibiótico na OMA é empírica e deve considerar a eficácia e a segurança do agente antimicrobiano, assim como a aderência do paciente ao tratamento e o seu custo.

Se ocorrer falha no tratamento em um período de 48 a 72 h, ou havendo OMA em pacientes com antecedentes da doença recorrente, são recomendados antibióticos de maior espectro, como amoxicilina associada ao ácido clavulânico, cefalosporinas de segunda geração e cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona parenteral.

Deve-se associar miringotomia ao tratamento antimicrobiano nos seguintes casos:

- Quando a OMA for refratária ao tratamento clínico adequado, principalmente em crianças menores de 1 ano de idade com otalgia grave e toxemias
- Na OMA com comprometimento da mastoide (mastoidite aguda)
- Na vigência de complicação do sistema nervoso central (abscesso, meningite, trombose do seio venoso)
- Quando ocorre comprometimento do nervo craniano VII com paralisia facial periférica
- Em pacientes imunodeprimidos que não respondem satisfatoriamente ao tratamento instituído como medida diagnóstica (realização de cultura e

antibiograma da secreção) e de tratamento.

A otite média crônica (OMC) quase sempre é decorrente de processo agudo que se perpetua. Entre as várias causas de cronificação, inclui-se a perfuração aguda da membrana timpânica, seguida de infecções (supurativas) subsequentes. Há dois tipos clássicos de OMC: a simples e a supurativa colesteatomatosa ou não colesteatomatosa.

A simples ocorre geralmente em processos inativos e apresenta sequelas como as perfurações timpânicas e atelectasias.

O colesteatoma é um tumor de células epiteliais, habitualmente decorrente da migração de células escamosas para o interior da orelha média e frequentemente associado aos quadros supurativos de longa data, sendo uma das principais causas de complicações graves (meningites, abscessos cerebrais, morte), em razão de sua alta capacidade destrutiva.

O tratamento da OMC é essencialmente cirúrgico, com a realização de timpanoplastias ou timpanomastoidectomias. A utilização de antibióticos sistêmicos não tem contribuído para evitar a progressão da doença. Os antibióticos de uso tópico – particularmente os que apresentam ação antipseudomonas, como o ciprofloxacino – são utilizados para controlar os quadros supurativos, muitas vezes transformando uma OMC supurativa em simples, o que facilita o tratamento cirúrgico.

■ Laringites

A laringite aguda catarral é afecção de etiologia viral e acompanha os processos infecciosos das vias respiratórias superiores. O agente etiológico mais comum é o vírus parainfluenza 1. Entretanto, podem estar implicados outros vírus, como parainfluenza 3, influenza A, rinovírus, sincicial respiratório e, mais raramente, *Mycoplasma pneumoniae*. O diagnóstico se baseia na história clínica e no exame físico. O quadro clínico se caracteriza por tosse rouca, febre baixa, disfonia, dor, irritação na garganta e, menos comumente, dispneia e estridor inspiratório. Para a resolução do processo costumam ser suficientes medidas de apoio, como

hidratação, umidificação das vias respiratórias com vapor d'água, repouso vocal e o afastamento de possíveis fatores irritantes (principalmente tabagismo domiciliar e poluentes ambientais).

A epiglote ou laringite supraglótica é infecção bacteriana da laringe supraglótica, causada pelo *Haemophilus influenzae* b (Hib), que acomete crianças entre 2 e 6 anos de idade. Doença potencialmente fatal, manifesta-se por febre alta, dor de garganta e sialorreia, que em poucas horas progride para dispneia e estridor inspiratório. A radiografia da região cervical pode revelar aumento do volume da epiglote, obliterando a valécula. O paciente deve ser encaminhado de imediato a ambiente hospitalar, onde se possa realizar uma laringoscopia, sob supervisão de um anestesiológico, para confirmação do diagnóstico. O tratamento clássico é constituído por intubação orotraqueal durante 48 a 72 h, corticoterapia sistêmica em doses anti-inflamatórias, hidratação intravenosa, nebulizações com oxigênio e soro fisiológico e antibioticoterapia com cefalosporina de terceira geração. A imunização contra Hib assume papel fundamental na profilaxia de epiglote.

A laringite estridulosa, também conhecida como laringite sufocante da infância ou subglótica, caracteriza-se por episódio súbito de dispneia noturna, progressiva, acompanhada de tosse rouca, cornagem, estridor e retração intercostal. O paroxismo da tosse é seguido de vômitos que provocam a cessação do ataque. Geralmente, acomete crianças entre 1 e 4 anos de idade, em episódios isolados, ou repetindo-se durante duas a três noites. Embora fatores associados, como hiperplasia de vegetações adenoideanas, infecções de vias respiratórias superiores e alergia respiratória, possam acompanhar o quadro, sabe-se que a maioria dessas crianças apresenta algum grau de refluxo gastresofágico. A simples umidificação da vias respiratórias por meio de nebulizações com soro fisiológico é suficiente para aliviar os sintomas da crise, e medidas e tratamento medicamentoso antirrefluxo gastresofágico costumam prevenir suas recidivas.

■ Faringoamigdalite

O anel linfático de Waldeyer é constituído por tonsilas palatinas, tonsila faríngea,

tecido linfático peritubário, tonsilas linguais e grânulos linfóides laterais ou parafaríngeos.

A maioria das faringoamigdalites é de origem viral (em torno de 75%), sendo os adenovírus os principais causadores. Os vírus da influenza A e B, da parainfluenza 1, 2 e 3, Epstein-Barr, enterovírus e herpes simples também podem causar faringoamigdalites.

O quadro clínico das faringoamigdalites se caracteriza por odinofagia, febre alta, calafrios, comprometimento do estado geral, astenia, mialgia, cefaleia e artralgia, podendo haver otalgia reflexa e aumento de linfonodos cervicais. Apresentam-se sob variadas formas clínicas.

Nas amigdalites eritematosas, observam-se hiperemia difusa e aspecto congesto de toda a mucosa faríngea, principalmente das tonsilas palatinas. O exsudato pode estar esbranquiçado; se não estiver, é de provável etiologia viral (influenza, adenovírus, parainfluenza). A duração é de 3 a 7 dias e, na maioria dos casos, evolui sem complicações.

As amigdalites agudas eritematopultáceas apresentam exsudato esbranquiçado ou purulento localizado nas criptas e na superfície das tonsilas palatinas. Os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados são *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus* e *M. catarrhalis*. A mononucleose, causada pelo vírus Epstein-Barr, pode se manifestar como forma eritematosa ou eritematopultácea, e às vezes também como estomatite e enantema no palato, acompanhada de adenomegalia cervical bilateral e hepatoesplenomegalia; as tonsilas palatinas podem aumentar extremamente de tamanho.

Nas amigdalites agudas pseudomembranosas, há formação de placas mais ou menos aderentes às tonsilas, que frequentemente invadem o palato mole e a úvula. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com difteria e infecção por *S. pyogenes*. A difteria (causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*; é rara atualmente em razão da alta cobertura vacinal) tem início insidioso com mal-estar geral, inapetência, astenia e febre. Pseudomembranas brancas brilhantes recobrem inteiramente as tonsilas palatinas, atingindo também os pilares, o palato mole e a úvula; aderem à mucosa e são sangrantes quando se tenta

removê-las. A difteria é acompanhada de linfadenite cervical (aparência de pescoço taurino), e a produção de exotoxinas pelo bacilo pode acarretar miocardite, insuficiência renal aguda, paralisia dos membros inferiores, do palato mole e/ou dos músculos respiratórios.

As amigdalites agudas ulcerosas subdividem-se de acordo com a profundidade da úlcera: superficiais, quando ocorre erupção vesicular, ou profundas, quando há necrose do tecido.

A angina herpética (causada pelo herpes-vírus tipo I) e a herpangina (vírus coxsackie A) são semelhantes, podendo surgir do mesmo modo que na forma eritematosa (início abrupto e aspecto congesto de toda a mucosa faríngea), acometendo crianças de 1 a 5 anos de idade. O tratamento é sintomático e tem duração de 7 a 10 dias.

Dentre as amigdalites ulcerosas profundas, destacam-se a angina de Plaut-Vincent e os quadro associados a hematopatias (neutropenia, leucemias agudas, síndromes imunoproliferativas e agranulocitose), além de tuberculose e sífilis. A angina de Plaut-Vincent é causada pela associação de bacilos saprófitas da cavidade oral, que se inicia após lesão da mucosa ou mau estado dentário, apresentando febre baixa, intensa odinofagia, halitose fétida (importante) e amigdalite ulceronecrótica com adenopatia ipsolateral à lesão.

A cultura de orofaringe é indicada somente nos casos de amigdalites que evoluam satisfatoriamente com o tratamento clínico, nas faringoamigdalites ulcerosas, em pacientes imunocomprometidos, nas secreções de abscessos faringoamigdalianos e quando há interesse na pesquisa de *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, para vigilância epidemiológica de meningite.

Segundo alguns autores, há diversos testes de detecção rápida de *S. pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico do grupo A – SbGA) disponíveis, com alta sensibilidade (78%) e alta especificidade (90%). Porém, deve-se considerar que, além do custo, podem ocorrer falso-negativos.

O tratamento clínico das faringoamigdalites virais agudas é realizado de acordo com a sintomatologia: utiliza-se associação de analgésicos, antipiréticos, hidratação, anestésicos tópicos (antes da alimentação) e gargarejos com

antissépticos, de acordo com a intensidade do quadro. Caso evolua para infecção bacteriana, trata-se com antimicrobianos, de acordo com o agente envolvido. O tratamento empírico com antibiótico deve ser direcionado para o principal patógeno, o SbGA. Estudos mostram que vários antibióticos podem ser utilizados com índices de sucesso semelhantes. A penicilina V oral pode ser uma boa opção de tratamento, podendo também ser utilizada a penicilina benzatina intramuscular em dose única. A amoxicilina e a amoxicilina associada ao ácido clavulânico, tomadas durante 10 dias, demonstram ser tão eficazes quanto as cefalosporinas, utilizadas por 5 dias; porém, estas têm apresentado índice de erradicação do SbGA ligeiramente superior. Em pacientes alérgicos às penicilinas, outras opções são os macrolídeos.

Nas faringoamigdalites agudas com abscesso periamigdaliano, o ideal é realizar a punção e, se houver saída de secreção purulenta, a drenagem do abscesso. Nas faringoamigdalites de repetição, pode ocorrer falha terapêutica com a utilização de penicilinas, em caso de estreptococo resistente, de copatogenicidade de bactérias produtoras de betalactamase, como os estreptococos alfa-hemolíticos do grupo *viridans*, e de uso constante de antibióticos. O tratamento tem o objetivo de atingir principalmente as bactérias produtoras de betalactamase; portanto, nas fases de agudização, preferem-se as cefalosporinas de segunda geração, a associação amoxicilina-ácido clavulânico por 10 dias ou, eventualmente, cefalosporinas de terceira geração.

■ Bibliografia

Anselmo-Lima WT et al. Rinossinusites: evidências e experiências. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(Suppl.1):51-549.

Altiner A et al. More action, less resistance: report of the 2014 summit of the Global Respiratory Infection Partnership. Int J Pharm Pract. 2015;23:370-7.

Essack S, Pignatari AC A framework for the non-antibiotic management of upper respiratory tract infections: towards a global change in antibiotic resistance. Int J Clin Pract. 2013;(Suppl 180):4-9.

Pichichero ME Otitis media. Pediatrics Clin Nort Am. 2013;60:391-407.

Santos O, Weckx LL, Pignatari AC, Pignatari SS. Detection of Group A beta-

hemolytic Streptococcus employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test, and molecular assay. *Braz J Infect Dis.* 2003;7:297-300.

Shulman ST et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1279-82.

Infecções das Vias Respiratórias Inferiores

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

■ Pneumonias adquiridas na comunidade

Introdução

As infecções do trato respiratório adquiridas na comunidade estão associadas com altas morbidade e mortalidade, sendo um dos grandes problemas de saúde pública no mundo todo. Apesar dos avanços no tratamento e da prevenção pelas vacinas, principalmente a vacina para influenza e a vacina conjugada para pneumococo, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) permanece como importante causa de hospitalização e morte. Estima-se que de 2 a 15/1.000 pessoas adquiram pneumonia a cada ano, e cerca de 20 a 40% necessitem ser hospitalizadas, sendo que, no Brasil, 5 a 30% destas requerem tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI).

As PACs são responsáveis por cerca de 40 mil mortes por ano no Brasil, e também estão associadas a quase um milhão de internações por ano. Apesar dos grandes avanços na terapêutica ventilatória e antibióticos, a pneumonia está entre as principais causas de morte por infecção na comunidade.

Quase invariavelmente a decisão terapêutica é iniciada empiricamente, com base em estudos epidemiológicos prévios. O diagnóstico clínico é realizado em todo paciente com tosse e febre, sendo necessária a presença de infiltrado pulmonar no estudo radiológico para sua confirmação. O maior problema consiste em relacionar o diagnóstico sindrômico da pneumonia aos diferentes agentes etiológicos. São raros os estudos brasileiros que avaliam os agentes

etiológicos das PACs.

Quadro clínico e etiologia

O quadro clínico da pneumonia bacteriana pode ser altamente variável, dependendo da idade do paciente e do período da doença em que este procura assistência médica, do uso prévio de antibióticos, da existência de imunodeficiência e de fatores de risco para a disseminação da bactéria (p. ex., asplenia, neutropenia e hipogamaglobulinemia). A apresentação pode ser leve ou rapidamente fatal. O microrganismo mais frequente das pneumonias comunitárias é o pneumococo.

O início clássico da pneumonia bacteriana é súbito e caracterizado pelo aparecimento de tosse, calafrios, febre alta (até 40°C), mialgias, taquipneia, respiração superficial, taquicardia, fraqueza e, com frequência, calafrios. Inicialmente, a tosse pode ser pouco produtiva, com escarro escasso mucopurulento ou estrias de sangue; mais tarde (depois de 48 a 72 h), o escarro pode se tornar espesso, purulento ou com coloração ferruginosa. Dor pleurítica é evidência clínica específica de que a pneumonia é provavelmente bacteriana e, na vigência da maioria dos achados anteriores, provavelmente pneumocócica ou estafilocócica. O paciente com pneumonia bacteriana pode estar desidratado e hipotenso. Em geral, queixa-se de anorexia, náuseas e vômito. No idoso, nem sempre há sinais de comprometimento pulmonar e febre, e alteração do estado mental pode ser sinal precoce da infecção. Se o paciente não for tratado, a doença, comprometendo um único lobo, pode progredir para o comprometimento multilobar. Com frequência, pode ser obtida história de doença das vias respiratórias superiores ou de virose recente, que surge antes do aparecimento da pneumonia clínica, sobretudo durante os meses de inverno, quando a influenza é comum.

No exame físico, o paciente agudamente enfermo apresenta taquipneia, podendo-se observar o uso dos músculos acessórios para a respiração (intercostal, abdominal e esternocleidomastóideo) e até mesmo o batimento das asas do nariz. Se a dor pleurítica for intensa, verifica-se a paralisação reflexa do

tórax ipsolateral. Ocorrem febre e taquicardia, e embora o paciente possa apresentar hipotensão, não é comum ocorrer choque séptico, exceto nos estágios mais avançados da infecção. A ausculta do tórax revela estertores úmidos no pulmão afetado. Quando ocorre consolidação, os frêmitos vocal e tátil estão aumentados; todavia, se houver derrame pleural concomitante, os sons respiratórios e o frêmito podem estar diminuídos ou ausentes. Em certas ocasiões, pode-se ouvir atrito pleural áspero localizado. Podem-se observar outros achados não relacionados diretamente com pneumonia, como: íleo paralítico com dor abdominal e icterícia leve (devido à hepatite reativa ou à hemorragia intra-alveolar).

O quadro clínico e muitos dos aspectos laboratoriais e radiográficos rotineiros são indistinguíveis em relação ao agente etiológico. Por conseguinte, é essencial obter dados microbiológicos adequados quando se pretende estabelecer o correto diagnóstico etiológico.

Os vírus têm ganhado destaque nos últimos anos como agentes etiológicos de pneumonias graves, e alguns estudos os incluem entre os mais frequentes agentes de PACs. Em 2002, um novo patógeno humano, coronavírus, foi associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS) e se espalhou por todo o mundo, principalmente em países com inverno mais rigoroso.

A gripe, causada pelo vírus influenza, continua a ser doença sazonal predominante no Brasil durante o inverno, causando considerável morbidade, afastamentos do trabalho e mortalidade. As epidemias de gripes são causadas por diferentes subtipos do mesmo vírus influenza. O subtipo A (H1N1) da influenza produziu a pandemia de 2009, espalhou-se rapidamente como pandemia nos anos 2010 e atingiu o pico em 2013, permanecendo com nível endêmico até os dias atuais. Outras cepas do vírus influenza foram documentadas por transmissão de aves para humanos com doença grave e têm causado preocupação internacional sobre possíveis pandemias. Outras causas virais de infecções do trato respiratório incluem os vírus parainfluenza, adenovírus, metapneumovírus humano, vírus varicela-zóster (VZV) e sarampo.

Estudo publicado por Jain *et al.* (2015) avaliou os agentes etiológicos de

pneumonias em pacientes adultos com 18 anos de idade ou mais internados em hospitais dos EUA. Pacientes com hospitalização recente ou grave imunossupressão foram excluídos. Sangue, urina e amostras respiratórias foram sistematicamente recolhidos para a cultura, e foram utilizados testes sorológico, de detecção de antígeno e diagnóstico molecular. Entre 2.320 pacientes adultos (mediana de idade de 57 anos) com evidência radiográfica de pneumonia (93%), 498 indivíduos (21%) precisaram de internação em UTI e 52 (2%) morreram. Entre 2.259 pacientes que tiveram evidência radiográfica de pneumonia e espécies disponíveis tanto para bactérias quanto vírus, detectaram-se patógenos em 853 (38%) casos: um ou mais vírus em 530 (23%) indivíduos; bactérias em 247 (11%); bactérias e vírus em 59 (3%); e fungo ou micobactéria em 17 (1%). Os patógenos mais comuns foram rinovírus (9% dos casos), vírus influenza (6% dos casos) e *Streptococcus pneumoniae* (5% dos casos). A incidência anual de casos de pneumonia foi de 24,8/10.000 adultos, com as taxas mais elevadas entre indivíduos de 65 a 79 anos de idade (63/10.000 adultos) e de 80 anos de idade ou mais (164,3/10.000 adultos). Para cada patógeno, a incidência aumentou com a idade. Como já sabemos, esse estudo também mostrou que a incidência de PAC com necessidade de hospitalização foi maior entre os adultos mais velhos. Apesar dos testes diagnósticos atuais, na maioria dos pacientes nenhum patógeno foi detectado. O que chama a atenção nesse estudo é que vírus respiratórios foram detectados com mais frequência do que bactérias.

Muitos outros estudos demonstraram que *Streptococcus pneumoniae* continua sendo o agente mais frequente das pneumonias comunitárias, tanto aquelas tratadas em regime domiciliar, como em pacientes que precisam ser novamente internados. Por sua vez, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são frequentes em adultos jovens.

O aumento do número de casas de repouso para idosos salienta a importância da observação dos agentes de pneumonia nesta população, pois, embora o pneumococo continue sendo agente de alta prevalência, infecções por *H. influenzae*, *S. aureus* e *K. pneumoniae* devem ser lembradas, em casos de pneumonias graves nessa população.

Diversos fatores podem determinar maior suscetibilidade à infecção por um microrganismo específico. A incidência de pneumonia pneumocócica aumenta acentuadamente em indivíduos com exacerbações agudas de bronquite crônica (inclusive relacionadas ao tabagismo), asma brônquica, cardiopatias, desnutrição, esplenectomia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e demais doenças que afetam o sistema imunológico. O etilismo tem sido associado a pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* e abscesso pulmonar por anaeróbios. Em pacientes com exacerbações agudas de bronquite crônica, além do pneumococo, devem ser considerados *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Mycoplasma pneumoniae causa faringite, traqueobronquite e pneumonia, acometendo principalmente adultos jovens. A doença evolui insidiosamente, e é frequente observarem-se cefaleia, indisposição e febre. A manifestação fundamental é tosse intensa, paroxística, geralmente sem secreção ou com pouco escarro esbranquiçado. Até 20% dos pacientes apresentam otalgia intensa, resultante da miringite bolhosa hemorrágica. A propedêutica do tórax revela estertores finos uni ou bilaterais, frequentemente pouco acentuados. A radiografia costuma revelar pneumonia intersticial segmentar unilateral dos lobos inferiores, sendo evidente envolvimento bilateral em cerca de 25% dos pacientes. Observa-se o apagamento do ângulo costofrênico em 10 a 20% dos pacientes. Entretanto, derrames pleurais volumosos são raros. O diagnóstico sorológico pode ser realizado por meio da técnica de fixação de complemento. O anticorpo aumenta de 7 a 9 dias após a infecção, atingindo o nível máximo em 3 a 4 semanas. Se a primeira amostra de soro for obtida no início da doença, um aumento de quatro vezes no título, em uma segunda amostra coletada na terceira ou quarta semana de doença, será considerado diagnóstico. Os títulos de crioaglutinina tornam-se positivos em 7 dias, atingindo o nível máximo em 4 semanas. Títulos superiores a 1:64 são sugestivos dessa infecção.

Chlamydophila pneumoniae é bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória, apresentando diferenças no DNA, padrões de endonuclease de restrição e imunotipagem de anticorpos diferentes da *Chlamydia trachomatis* e da *Chlamydia psittaci*. *C. pneumoniae* tem sido responsabilizada por até 10% das PACs nos EUA e em diversos países da Europa. Semelhante ao micoplasma,

atinge preferencialmente adultos jovens, produzindo doença respiratória sem manifestações clínicas típicas. Frequentemente, apresenta-se bifásica. Os pacientes com faringite recuperam-se e, 1 a 3 semanas após, desenvolvem pneumonia.

Diversos estudos realizados nos EUA e na Europa têm apresentado *Legionella pneumophila* como causa frequente de PAC. Certamente, a incidência de pneumonia por *Legionella* no Brasil é inferior à dos países europeus devido às condições climáticas (a *Legionella* é transmitida por circuitos de água ou ar quente, equipamentos pouco utilizados no país). Porém, são descritos surtos de *Legionella* em unidades de transplante renal e de transplante de medula óssea, relacionados à colonização de circuitos de água quente. O diagnóstico pode ser feito por meio de sorologia, cultura e pesquisa de antígenos na urina (técnica mais sensível para o diagnóstico de *Legionella*).

Uma das causas de pneumonia bacteriana aguda em crianças e adultos tabagistas é *H. influenzae*. Nesses pacientes, a coloração do escarro purulento pelo método de Gram revela inúmeros pequenos bastonetes Gram-negativos, podendo-se observar algumas formas filamentosas. Essa infecção frequentemente ocorre em pacientes com bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica e, em geral, deve-se ao *H. influenzae* não capsulado (ao contrário das cepas de sorotipo B capsuladas, que costumam comprometer crianças abaixo de 5 anos não vacinadas para este agente).

Staphylococcus aureus é outra bactéria que, em certas ocasiões, causa pneumonia aguda; entretanto, quando esse tipo de pneumonia é adquirido na comunidade, ocorre habitualmente durante ou logo após epidemia de influenza viral. No ambiente hospitalar, *S. aureus* pode ser encontrado durante todo o ano, embora tenha diminuído sua incidência em hospitais brasileiros como causa de pneumonia hospitalar. As infecções por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (oxacilina) adquiridas na comunidade (CA-MRSA) têm maior prevalência nos EUA e têm sido descritas na América Latina, com surtos no Uruguai e casos isolados no Brasil. Nos EUA, vários estudos demonstram que cerca de 60% dos casos de pacientes que procuraram unidades de emergência

com infecções graves de pele se deviam ao CA-MRSA. Trata-se de cenário preocupante, visto que essas cepas são produtoras de toxinas, as leucocidinas, que causam alterações como poros nos neutrófilos, gerando quadros de necrose pulmonar e pneumonias graves. Embora inicialmente na comunidade, as cepas de *S. aureus* também ocorrem no ambiente hospitalar, sendo consideradas atualmente as mais prevalentes nas infecções relacionadas à assistência à saúde nos EUA e também descritas em alguns hospitais brasileiros. Quanto aos surtos de infecção por *S. aureus* em Uruguai, Europa e EUA, a diferença é o mecanismo relacionado à resistência aos antibióticos. O gene *mecA*, por exemplo, caracteriza a cepa hospitalar como tipo II, porém, caracteriza a cepa comunitária como tipo IV, que também produz toxina frequentemente, principalmente Panton-Valentine (PVL), uma leucocidina, sendo esta cepa resistente principalmente aos betalactâmicos, e sensível ao sulfametoxazol-trimetoprima e à clindamicina.

Os estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) também provocam pneumonia aguda e, nessas circunstâncias, o paciente pode ter aspecto mais toxêmico que o sugerido pela extensão do comprometimento pulmonar. A radiografia de tórax pode sugerir infarto pulmonar. Pode existir infecção das vias respiratórias superiores, em especial faringite exsudativa ou eritematosa ou amigdalite (sobretudo em crianças), podendo-se observar erupção eritematosa produzida por toxina eritrogênica estreptocócica (escarlatina).

Moraxella catarrhalis pode eventualmente causar pneumonia aguda; todavia, este quadro é habitualmente observado em indivíduos idosos e sobretudo naqueles que apresentam bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva. É infecção relativamente benigna, se comparada às produzidas por outras bactérias, e raramente está associada à bacteriemia.

Os bacilos Gram-negativos, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, também devem ser considerados agentes etiológicos no diagnóstico diferencial, sobretudo em pacientes debilitados, em más condições de higiene oral e etilistas. Os bacilos aeróbios Gram-negativos são quase sempre responsáveis por pneumonias hospitalares, mas raramente pelas PACs, pois é raro colonizarem a

orofaringe de pessoas saudáveis na comunidade, sendo, porém, residentes comuns da orofaringe de pacientes debilitados, hospitalizados ou internados em asilos. Além disso, o paciente em questão pode exibir certos fatores de risco associados à invasão por bacilos Gram-negativos, como o uso anterior de antibióticos, corticosteroides, terapia por inalação ou traqueostomia, neutropenia profunda, etilismo e desnutrição grave.

As bactérias anaeróbias também podem produzir pneumonia grave. Os microrganismos quase sempre envolvidos são espécies de *Bacteroides* (em geral, *B. melaninogenicus*), *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium*. Infecções anaeróbias frequentemente são polimicrobianas e podem incluir outras bactérias além dos anaeróbios estritos. A ocorrência de infecção anaeróbia é habitualmente precedida de aspiração significativa e agravada quando o indivíduo tem infecções orais anaeróbias ou tumores sólidos das estruturas orofaríngeas ou da árvore traqueobrônquica. A apresentação clínica da doença pleuropneumônica anaeróbia pode ser mais indolente que abrupta, e ser acompanhada de pus com odor fétido. Com frequência, observa-se a ocorrência de focos de necrose do pulmão. Alguns patógenos que vêm sendo implicados como potenciais agentes de bioterrorismo são disseminados por via respiratória, entre os quais: *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* e *Yersinia pestis*.

A decisão de local de tratamento de um paciente acometido por PAC exige do médico a análise de uma série de parâmetros que podem minimizar o risco de complicação, visto que a pronta investigação etiológica, o uso de antibioticoterapia adequada e medidas de suporte ventilatório, nos casos graves, podem permitir desfecho mais favorável. No Brasil, o índice de internação hospitalar para o tratamento de pneumonia ainda é muito elevado, refletindo o grave problema social que enfrentamos. Entretanto, a análise objetiva de parâmetros que incluem idade, sexo, comorbidades, alterações do exame físico, anormalidades laboratoriais e padrão do infiltrado radiológico permite ao médico a classificação do paciente em grupos de risco e, conseqüentemente, decidir com maior segurança a necessidade de internação hospitalar ou em UTI.

O escore mais utilizado pela praticidade é o CURB-65, escore de gravidade

para PAC com base nas seguintes variáveis: C = confusão mental; U = dosagem de ureia acima de 50 mg/dl; R = frequência respiratória ≥ 30 incursões por minuto; B = pressão arterial sistólica < 90 mmHg, ou diastólica ≥ 60 mmHg; e 65 = idade maior que 65 anos. Para cada critério preenchido, atribui-se 1 ponto, tendo-se, portanto, escore que varia de 0 a 5 pontos. Pacientes com escore de 0 ou 1 ponto (quando apenas a idade pontua) podem ser tratados em domicílio; os demais devem ser internados.

Os critérios de Fine (1997), que estratificam os pacientes de I a V, conforme parâmetros clínicos e laboratoriais, são também muito utilizados para avaliar a gravidade das pneumonias. Em geral, os pacientes de classes I e II têm baixo índice de mortalidade e podem ser tratados em domicílio. Para pacientes da classe III, recomenda-se breve internação ou tratamento em casa, supervisionado pelo médico mediante contato diário. Pacientes das classes IV e V necessitam de internação.

As clássicas indicações para hospitalização do paciente com pneumonia são:

- Alterações graves nos dados vitais: pulso > 140 /min, PA sistólica < 90 mmHg, frequência respiratória > 30 /min
- Alteração no estado mental
- Hipoxemia arterial: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg à temperatura ambiente (a oximetria de pulso é um método rápido e simples)
- Complicações supurativas relacionadas à pneumonia: empiema e infecção a distância (endocardite, meningite)
- Alterações eletrolíticas, metabólicas ou hematológicas graves: hiponatremia ($\text{Na}^+ < 130$ mEq/l), anemia (hematócrito $< 30\%$), neutropenia (< 1.000 neutrófilos/ mm^3), creatinina $> 2,5$ mg/dl
- Doenças associadas: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva ou diabetes descompensado.

Nos pacientes sem critérios clínicos de gravidade e que, portanto, poderão ser conduzidos em regime ambulatorial, não há necessidade de exames complementares. Naqueles mais graves, alguns exames deverão ser solicitados

para se estabelecerem melhor as condições do paciente. Entre os exames complementares usados para avaliar a gravidade da PAC destacam-se: hemograma, glicemia, ureia e creatinina, eletrólitos, proteínas totais, tempo de tromboplastina parcial ativado e gasometria arterial. Sempre que possível, deve-se realizar a oximetria de pulso nos pacientes atendidos com pneumonia. Ela estima com segurança a oxigenação, servindo como triagem para se indicar ou não a realização da gasometria arterial. Entre as provas inflamatórias, a proteína C reativa (PC-R) e a procalcitonina são as que têm sido mais estudadas em pacientes com PAC. Alguns estudos sugerem que, no pronto-atendimento, elas podem auxiliar na diferenciação entre PAC e infecções de vias respiratórias inferiores. Outros autores acreditam que a PC-R e a procalcitonina tenham maior valor como marcadores prognósticos ao longo do tratamento: a manutenção de níveis elevados após 3 a 4 dias de tratamento, ou seja, reduções menores que 50% do valor inicial de tratamento poderiam sugerir pior prognóstico ou surgimento de complicações.

Diagnóstico

O diagnóstico das pneumonias comunitárias se baseia em sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior, tosse e um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, falta de ar e dor torácica; achados focais no exame físico do tórax e manifestações sistêmicas (confusão mental, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias e temperatura superior a 37,8°C), os quais são corroborados por opacidade pulmonar nova, detectada por radiografia do tórax. Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser avaliados quanto à gravidade da doença, o que orientará a decisão do local de tratamento, a intensidade da investigação etiológica e a escolha do antibiótico. Fatores sociais e econômicos devem ser considerados na decisão de internação ou tratamento ambulatorial.

Apesar da baixa positividade da hemocultura – aproximadamente 20% nos casos de pneumonia por pneumococo ou enterobactérias e ainda menor quando a etiologia é *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ou anaeróbios –, recomenda-se a sua realização nos casos de internação. As amostras devem ser coletadas antes do

início da antibioticoterapia, sem que esta seja retardada para este fim.

O estudo do escarro para diagnóstico etiológico da PAC tem importantes limitações: a interpretação depende do observador; as bactérias atípicas não podem ser vistas; o uso prévio de antibiótico diminui a sensibilidade do exame; a sensibilidade do escarro para o pneumococo não é alta; a especificidade é prejudicada quando há bactérias que colonizam a orofaringe; parcela considerável de pacientes não consegue obter amostra aceitável de escarro; o laboratório deve ter experiência na análise; a amostra deve ser avaliada rapidamente. Embora recomendado em diferentes diretrizes para o tratamento da PAC com necessidade de internação, ainda não se demonstrou se o exame apresenta impacto clínico significativo (superioridade do tratamento dirigido pela análise do escarro em relação ao empírico), e a sua utilização não é muito difundida em nosso meio. Nos casos em que se opta por sua realização, deve-se assegurar que o escarro é representativo da via respiratória inferior: a amostra deve apresentar menos de 10 células epiteliais e mais de 25 células polimorfonucleares por campo de pequeno aumento.

A técnica de pesquisa de antígenos urinários para o diagnóstico etiológico da pneumonia já está disponível comercialmente para pneumococo e *Legionella*. São exames simples, rápidos, mas que não apresentam sensibilidades e especificidades ideais. O teste para *Legionella* tem maior positividade a partir do terceiro dia de sintomas, permanecendo positivo por semanas. A sua sensibilidade varia de 70 a 90%, com especificidade próxima de 100%. Como o exame detecta principalmente o antígeno de *Legionella pneumophila* do sorogrupo 1 (sorogrupo mais prevalente), infecções por outros sorogrupos podem não ser reconhecidas. O teste para o pneumococo apresenta sensibilidade que varia de 50 a 80% (maior que pesquisa do escarro e hemocultura) e especificidade de 90%. A utilização prévia de antibióticos não altera os resultados. A pesquisa do antígeno urinário do pneumococo não tem boa especificidade em crianças, sendo a frequente colonização da nasofaringe pelo agente uma provável razão para que isso ocorra.

O emprego de técnicas invasivas como a broncoscopia com lavado

broncoalveolar quantitativo (superior a 10^4 unidades formadoras de colônias) deve ser considerado em caso de pneumonia grave que justifique a internação do paciente em UTI, em caso de falta de resposta ao tratamento empírico inicial e quando existir o risco de infecção por microrganismos não habituais ou com fatores de resistência aumentados.

Recentemente, as técnicas de biologia molecular têm sido utilizadas no diagnóstico etiológico das pneumonias com alta sensibilidade e especificidade. Os estudos genéticos moleculares utilizam uma variedade de técnicas para analisar os ácidos nucleicos (DNA e RNA). A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma das técnicas mais empregadas nas diversas áreas do diagnóstico molecular das pneumonias. Entre as principais técnicas resultantes de modificações da PCR, podemos citar: RT-PCR; *nested* PCR; *multiplex* PCR; PCR a partir de *primers* randômicos; e PCR em tempo real. A RT-PCR utiliza uma enzima chamada transcriptase reversa para converter uma amostra de RNA em cDNA antes da etapa de amplificação por PCR, permitindo estudo de vírus de RNA e análises de expressão gênica. A PCR e a RT-PCR são extremamente sensíveis e específicas para detectar vírus, agentes intracelulares (chamados de atípicos) e bactérias. Para a maioria dos vírus respiratórios é o exame de escolha e, se disponível, deveria ser empregado em conjunto com a sorologia. O desenvolvimento atual dessa técnica permitiu o conhecimento de novos agentes causadores de bronquiolite e de pneumonia, tanto na população pediátrica como em adultos, como no estudo previamente comentado de Jain *et al.* (2015). Esses métodos podem ser aplicados em amostras de *swab* nasofaríngeo ou de secreções brônquicas e têm a vantagem de poderem ser realizados em outros fluidos corpóreos, como no sangue de pacientes imunossuprimidos com suspeita de infecção por citomegalovírus. Outra técnica molecular, chamada *Multiplex Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (MRT-PCR), permite a detecção rápida de um conjunto de vírus respiratórios formados por influenza A e B, VSR A e B, metapneumovírus e adenovírus. Sua desvantagem é a baixa sensibilidade para influenza H1N1.

Tratamento

Antes de iniciar um tratamento antimicrobiano para infecção do trato respiratório, o médico deve avaliar se está realmente diante de infecção bacteriana. Infecções virais, principalmente do trato respiratório superior, são frequentemente tratadas com antibióticos, determinando custos desnecessários, efeitos adversos e seleção de resistência.

A maior parte dos tratamentos de infecções bacterianas do trato respiratório tanto superior como inferior são realizadas empiricamente. Assim, o tratamento antibiótico deve considerar os microrganismos mais frequentemente relacionados aos sítios de infecção e a sensibilidade aos antibióticos, as características farmacocinéticas, os efeitos adversos e principalmente os custos da terapêutica a ser escolhida (Tabela 36.1). Com o advento de novos antibióticos de uso oral com excelente ação para diversas infecções adquiridas na comunidade, muitos pacientes podem ser tratados de maneira eficaz no ambiente domiciliar. Entretanto, uma análise criteriosa deve considerar doenças associadas (imunodeprimidos desenvolvem frequentemente complicações mais graves, como bacteriemias e abscessos), a gravidade da infecção e a possibilidade de aderência ao tratamento.

Um regime terapêutico empírico deve considerar, para as pneumonias bacterianas comunitárias, o importante papel dos microrganismos *Streptococcus pneumoniae* (agente mais frequente tanto de pneumonias leves como graves, que requerem internação), *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Embora poucos estudos nacionais tenham determinado a etiologia das pneumonias comunitárias, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são importantes microrganismos envolvidos em diversos países, principalmente em pneumonias no adulto jovem.

Recentemente, tem-se relatado o aumento de cepas de pneumococos resistentes à penicilina nos EUA, em países asiáticos e latino-americanos (como México, Argentina, Chile e Uruguai). No Brasil, a resistência do pneumococo à penicilina é pouco frequente, porém a resistência do pneumococo aos macrolídeos tem aumentado, assim como resistência do *Haemophilus influenzae*

e do *Staphylococcus aureus* a diversos antimicrobianos.

A decisão sobre a hospitalização para o tratamento de paciente com PAC exige do médico a análise de uma série de parâmetros que podem minimizar o risco de complicação, pois a pronta investigação etiológica, o uso de antibioticoterapia adequada e medidas de suporte ventilatório nos casos graves podem permitir desfecho mais favorável. Entretanto, a análise objetiva de parâmetros que incluem a idade, sexo, doenças associadas, alterações do exame físico, anormalidades laboratoriais e o envolvimento pulmonar, por meio da avaliação do padrão radiológico, permite ao médico a classificação do paciente em grupos de risco e a decisão mais segura acerca da necessidade de internação hospitalar em enfermaria geral ou em UTI.

Tabela 36.1 Principais microrganismos associados a infecção do trato respiratório e proposta de tratamento antimicrobiano.

Pneumonia	Principais microrganismos	Primeira opção	Alternativas	Comentários
Pneumonia em adulto jovem sem doença prévia	<p>Pneumococo (mais frequente)</p> <p><i>M. pneumoniae</i></p> <p><i>C. pneumoniae</i></p> <p>Vírus</p> <p><i>H. influenzae</i> (rara)</p>	<p>Amoxicilina, macrolídeo, fluoroquinolona respiratória</p>	<p>Ceftriaxona + macrolídeo (casos de maior gravidade)</p>	<p>A escolha de antimicrobiano deve considerar características clínicas do paciente, estudo de prevalência sobre a etiologia pneumococcal comunitária. Em locais de alta prevalência de pneumonias por microrganismos</p>

	<i>Legionella</i> spp. (raras)			e clamídico fármaco escolha deve ser amoxicilina pois esta tem atividade contra microrganismos atípicos
Pneumonia no idoso (> 60 anos)	Pneumococo <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Bacilos Gram-negativos <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i> spp. (raras)	Levofloxacino, moxifloxacino ou cefalosporina de segunda geração (p. ex., cefuroxima)	Ceftriaxona + macrolídeo	Avaliar as condições clínicas e indicar a hospitalização A atividade contra <i>H. influenzae</i> fundamental principalmente se o paciente tiver história de doença pulmonar prévia ou tabagismo
Pneumonia em qualquer idade adquirida na comunidade	Pneumococo <i>Legionella</i> spp.	Ceftriaxona +	Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração + macrolídeo ou	Procurar identificar a etiologia hemoculturas (obrigatoriamente)

comunidade de evolução grave que requer internação	Bacilos Gram-negativos <i>S. aureus</i> (raro) <i>M. pneumoniae</i>	macrolídeo	fluoroquinolona, associada ou não a vancomicina	punção (derramado lavado bronco)
Pneumonia aspirativa	Polimicrobiana: anaeróbios Gram-positivos (peptostreptococos), <i>Bacteroides</i> spp., <i>S. milleri</i> e enterobactérias	Clindamicina, associada ou não a ceftriaxona	Piperacilina/tazobactam	O metronidazol não é tão efetivo para abscessos pulmonares. A clindamicina e a penicilina cristalina têm ação bactericida. O álcoolato existe em grande quantidade de enterobactérias (principalmente <i>Klebsiella</i>) e deve ser associado a ceftriaxona.

As orientações para o tratamento estão indicadas para pacientes de pequena e moderada gravidade.

Nos casos de maior gravidade (sepse, insuficiência respiratória), os pacientes devem ser acompanhados no ambiente hospitalar, com medicação parenteral, até que o quadro clínico apresente melhora.

O tempo de tratamento das pneumonias agudas é de 7 a 14 dias. Em quadros de menor gravidade, alguns estudos recomendam 5 a 7 dias.

A amoxicilina deve ser usada na dose de 40 mg/kg VO, dividida em três doses (1,5 a 3,0 g/dia).

Os macrolídeos incluem: eritromicina (2,0 a 4,0 g/dia VO, divididos 6/6 h); claritromicina (1,0 g/dia; VO, dividido 12/12 h) e azitromicina (500 mg/dia VO, por 5 a 7 dias). Opções de cefalosporinas de segunda e terceira geração: cefuroxima axetil (1,5 g/dia VO, dividido 12/12 h) e ceftriaxona (2,0 g/dia, IM ou IV). A clindamicina deve ser usada na dose de 300 a 600 mg, IV ou VO, 6/6 ou 8/8 h; a vancomicina 1 g IV, 12/12 h. Opção de cefalosporina de quarta geração: cefepima 2 g, IM ou IV, 8/8 ou 12/12 h. O levofloxacino deve ser usado na dose de 750 mg/dia, IV ou VO, 1 vez/dia, o moxifloxacino 400 mg/dia e o gemifloxacino 320 mg/dia.

A seguir, apresentamos uma proposta de tratamento da PAC com base nas normas da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (Tabela 36.2).

Staphylococcus aureus é outra bactéria que, em certas ocasiões, produz pneumonia aguda necrosante. Havendo suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina (oxacilina) (MRSA), deve-se incluir vancomicina ou linezolida no esquema terapêutico.

Bacilos Gram-negativos, sobretudo os pertencentes à família Enterobacteriaceae (p. ex., *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Proteus*), também devem ser considerados agentes etiológicos do diagnóstico diferencial na PAC grave, sobretudo se o paciente estiver debilitado. Quando houver suspeita de *Pseudomonas aeruginosa*, sugere-se a utilização de cefalosporina de quarta geração ou meropeném/imipeném. Devido às altas taxas de desenvolvimento de resistência, pneumonias por *P. aeruginosa* podem ser tratadas com associação de antimicrobianos, utilizando dois fármacos para os quais a amostra seja sensível.

Infecções virais, sobretudo por influenza, devem ser avaliadas nas pneumonias graves e a instituição do tratamento com antivirais, como oseltamivir, deve ser precoce. A hipótese de infecção por influenza deve ser analisada, principalmente, em portadores de enfermidades crônicas pulmonares, cardiovasculares, renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas, adultos imunodeprimidos e gestantes.

O diagnóstico diferencial com tuberculose ou pneumocistose deve ser realizado em todos os casos de PAC grave. Adequada história clínica e avaliação cuidadosa dos antecedentes pessoais auxiliam o diagnóstico na maioria dos

casos.

Tem-se utilizado a vacina antipneumocócica em pacientes com alto risco de adquirir a doença. Estudos recentes têm demonstrado que a vacina de antipneumococos diminui a incidência da infecção e as formas mais graves, incluindo bacteriemia. Atualmente, a vacina é indicada para:

- Indivíduos com 65 anos de idade ou mais
- Indivíduos com idade entre 2 e 64 anos, portadores de enfermidades crônicas, particularmente vulneráveis às infecções invasivas e suas complicações, como doenças cardiovasculares crônicas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC – exceto asma)
- Portadores de diabetes melito
- Alcoolistas
- Portadores de hepatopatias crônicas
- Indivíduos com fistula liquórica
- Portadores de implantes cocleares
- Portadores de asplenia funcional ou anatômica
- Indivíduos imunocomprometidos: portadores de HIV/AIDS, doença oncológica ou onco-hematológica, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, sob uso de corticoides e imunossupressores, e indivíduos transplantados
- Indivíduos residentes em asilos.

Tabela 36.2 Proposta de tratamento da PAC, com base nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Pacientes	Antibióticos recomendados (nenhuma ordem de preferência)	Alternativas	Observações
	Amoxicilina ou		

<p>Que não precisam ser hospitalizados e não apresentam fator de risco de gravidade</p>	<p>Macrolídeo (azitromicina ou claritromicina); ou</p> <p>Fluoroquinolona com atividade antipneumocócica (levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino)</p>	<p>Cefuroxima ou amoxicilina/clavulanato</p>	<p>As tetraciclina r incluídas com de antimicrob preferidos de taxas de resis pneumococo</p>
<p>Trimetoprima/sulfametoxazol não é recomendado, devido à alta resistência entre <i>S. pneumoniae</i> e <i>H. influenzae</i> no Brasil</p> <p>Não são recomendadas cefalosporinas com baixa atividade para pneumococo: cefalexina, cefaclor, cefixima e cefadroxila</p> <p>Que não precisam ser hospitalizados, mas apresentam fator de risco de gravidade</p>	<p>Fluoroquinolona com atividade antipneumocócica (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino) ou</p> <p>Amoxicilina/clavulanato ou cefalosporina (segunda ou terceira geração): cefpodoxima ou cefuroxima) + macrolídeo (azitromicina ou claritromicina)</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
	<p>Ceftriaxona IV, cefuroxima + claritromicina ou azitromicina IV, quando</p>		<p>Quando há aspir suspeita de ir bactérias ana como causa d pneumonia (pacientes alc</p>

<p>Que precisam ser hospitalizados, porém em enfermaria clínica</p>	<p>há suspeita de “pneumonia atípica”, ou</p> <p>Fluoroquinolona IV (levofloxacino ou moxifloxacino)</p>	<p>Amoxicilina/clavulanato ou ampicilina/sulbactam mais claritromicina IV</p>	<p>idosos com es mental altera necessário a i fármaco com anaerobicida (clindamicina ampicilina/su amoxicilina/c ou metronida</p>
			<p>Ceftazidima não recomendada sua baixa ativ contra bactér positivas, especialment <i>pneumoniae</i> quando comp outras cefalo: como ceftriax cefepima</p> <p>A experiência clí uso isolado d fluoroquinolc atividade con pneumococo tratamento d pneumonia g UTI ainda é li</p> <p>Rifampicina pod</p>

Que precisam ser hospitalizados em UTI	Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona) ou quarta geração (cefepima) mais claritromicina ou azitromicina IV	Fluoroquinolona IV (levofloxacino ou gatifloxacino)	<p>associada quando existe suspeita de pneumonia por <i>Legionella</i></p> <p>Oxacilina pode ser usada em qualquer região quando <i>S. aureus</i> é suscetível a oxacilina. Quando diagnosticado em ambos os esquemas, ambos apresentam boa atividade contra o patógeno</p> <p>Vancomicina ou teicoplanina são opções quando há suspeita de <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina. Outra opção é a daptomicina</p> <p>Cefalosporina de terceira geração ou meropenem pode ser incluída quando há suspeita de pneumonia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
--	---	---	--

IV: via intravenosa.

A vacina para *H. influenzae* tipo B é pouco efetiva para a prevenção de infecção pulmonar em adultos, pois a maior parte dessas infecções é causada por cepas não capsuladas. A vacina anti-influenza pode ser ministrada para todos

aqueles que desejarem reduzir os riscos de contrair gripe ou de transmitir os vírus para outros indivíduos. Todavia, sua aplicação anual sistemática deve ser direcionada para determinados grupos de indivíduos com maior risco de contrair influenza e de ter suas complicações. Esses critérios são avaliados anualmente, dependendo da disponibilidade de vacina e da situação epidemiológica.

■ Pneumonias associadas à assistência à saúde

Introdução e epidemiologia

As pneumonias associadas à assistência à saúde (PAAS) – pneumonias hospitalares são consideradas a segunda infecção mais comum adquirida em hospitais nos EUA, sendo responsáveis por aproximadamente 15% de todas as infecções hospitalares e cerca de 30% das infecções hospitalares adquiridas em UTI. Dados norte-americanos citam 250 mil pacientes por ano, representando custo aproximado de U\$ 1,2 bilhão por ano e mortalidade geral entre 30 e 71%. Em UTIs daquele país, a incidência de PAAS varia entre 10 e 65%, sendo que os pacientes com suporte ventilatório invasivo apresentam risco de 4 a 20 vezes maior que os pacientes-controle. Dados de 2014 do International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) mostram que as pneumonias relacionadas a ventilação mecânica são muito frequentes em países em desenvolvimento, sendo três vezes superiores às taxas dos hospitais americanos.

As pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar têm elevada prevalência nos hospitais brasileiros, semelhantes às taxas descritas em outros países em desenvolvimento. No Brasil, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a principal infecção em UTI, sendo sua incidência em pacientes adultos entre sete e 46 casos a cada mil internações.

Problema grave de complexidade múltipla, demanda ações que promovam reduções em seus índices. A necessidade de avaliar fatores de risco para as pneumonias hospitalares de forma mais precisa é fundamental para delinear as medidas de prevenção. Medeiros *et al.* (1993), em estudo controlado realizado na UTI do Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina, analisaram 60 episódios consecutivos de pneumonia hospitalar. A taxa de letalidade dos casos

foi de 53,3%, enquanto a dos controles foi de 28,3%. A letalidade atribuída foi de 25% (intervalo de confiança 95% [IC 95%]: de 7,3 a 42%) e o risco relativo de 1,88% (IC 95%: 1,07 a 4,08%). Outro fator analisado foi o tempo de permanência na UTI. O tempo mediano de permanência foi de 22 dias para os casos e 6 dias para os controles ($p < 0,001$). Por meio de um estudo de caso-controle, aplicando análise multivariada, Medeiros *et al.* encontraram os seguintes fatores independentes associados à letalidade: idade maior que 60 anos, envolvimento bilateral do pulmão e uso de fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC).

A magnitude da PAAS não deve ser avaliada apenas pela morbidade e a letalidade dos pacientes, mas também pelo aumento dos custos hospitalares. Pesquisadores estimaram que o excedente de gastos para um paciente com pneumonia hospitalar seria entre US\$ 1.250/dia e US\$ 2.860/dia.

Segundo revisão do Centers for Disease Control and Prevention (EUA) e dados do INICC de 2014, análises da morbidade da pneumonia associada à ventilação mostraram que a pneumonia associada à admissão a serviço de saúde pode prolongar a permanência em UTI por, em média, 4,3 a 6,1 dias, e no hospital por 4 a 9 dias.

Fisiopatologia

As vias respiratórias inferiores são estéreis, e nelas a colonização microbiana se dá por microaspiração de microrganismos que colonizam a orofaringe, por inalação de aerossóis contendo bactérias ou, menos frequentemente, pela disseminação hematogênica a partir de foco distante. A invasão microbiana gera resposta local, que pode interromper o processo infeccioso ou não. A defesa pulmonar é exercida pelos macrófagos alveolares, que ingerem as partículas inaladas e as eliminam através de movimento mucociliar ou do tecido linfóide regional. Os produtos dessa digestão microbiana amplificam a resposta inflamatória e recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos para os espaços alveolares. Os macrófagos alveolares também estimulam processos de reparação e contribuem para a resolução da inflamação.

As bactérias e seus produtos, como os lipopolissacarídeos, são reconhecidos por receptores encontrados na superfície dos leucócitos e das células não mieloides que os ativam, promovendo liberação de citocinas. Numerosas citocinas, como a interleucina (IL)-1, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-8, têm papel no processo inflamatório contra os patógenos, sendo por sua vez moduladas por outras citocinas, como IL-10 e IL-4, que evitam excessiva agressão tecidual.

Pelo menos uma das três seguintes condições deve se dar para que ocorra pneumonia hospitalar: ambiente propício; redução das defesas do hospedeiro; fonte com inóculo suficiente de microrganismos para chegar às vias respiratórias inferiores e superar as defesas do hospedeiro; ou infecção por organismo altamente virulento.

Fatores como o tamanho do inóculo, a virulência do agente e a reação do hospedeiro podem ocasionar diferentes respostas, que vão desde a erradicação do microrganismo com adequada resposta local até a dificuldade em controlar a infecção com exagerada agressão tissular e a redução da resposta imune sistêmica.

A principal via de infecção é a aspiração de bactérias que colonizam o trato respiratório superior e a orofaringe. Embora a aspiração de orofaringe seja comum em indivíduos saudáveis durante o sono (podendo chegar a 46% e, eventualmente, até 100%, em sono profundo), indivíduos com reduzido nível de consciência, submetidos a intubação endotraqueal ou alimentação por sonda nasogástrica, colocados em posição supina, podem apresentar maiores taxas de aspiração subclínica e, eventualmente, aspirações massivas.

Não ocorre colonização da orofaringe por bacilos Gram-negativos em indivíduos hígidos, porém, em situações patológicas, pode ocorrer na maior parte dos pacientes com poucos dias de admissão hospitalar e uso de antibióticos que alteram a microbiota da orofaringe. Alterações nas células do epitélio respiratório que favorecem a aderência bacteriana, como a perda de fibronectina de superfície celular, alterações de carboidratos da superfície celular ou de receptores de células epiteliais bacterianas, são também influenciadas pelo

estado nutricional do hospedeiro. A fibronectina é uma glicoproteína capaz de inibir a aderência de bacilos Gram-negativos à orofaringe, e a sua redução pode favorecer a adesão dessas bactérias, substituindo a microbiota normal previamente existente. Também ocorrem fatores bacterianos, com cílios, cápsula ou produção de elastase ou muquinase que podem degradar a IgA e favorecer a colonização por bacilos Gram-negativos. A alta incidência de pneumonia por Gram-negativos parece resultar de fatores que promovem a colonização da faringe e a subsequente entrada destes microrganismos no trato respiratório inferior. Embora não seja frequente a recuperação dos bacilos Gram-negativos em pequenos números em culturas de *swabs* faríngeos de indivíduos saudáveis, a colonização cresce consideravelmente em pacientes com acidose, alcoolismo, uremia, diabetes melito, hipotensão e granulocitopenia.

Outros potenciais reservatórios que contribuem para a colonização de orofaringe incluem estômago, seios da face, mucosa nasal e placa dentária. Alterações concomitantes desses ambientes com concorrente sinusite, aumento do pH gástrico e uso de antimicrobianos podem aumentar colonização microbiana e/ou alterar a microbiota original do local.

A transmissão cruzada de patógenos por intermédio dos profissionais de saúde representa um dos principais mecanismos exógenos de colonização e eventual infecção, podendo ocorrer precocemente em pacientes internados em UTIs, principalmente no caso de agentes resistentes a diversos antibióticos.

A penetração direta de bactérias no trato respiratório – decorrente de patógenos aerossolizados de equipamentos respiratórios, do ambiente ou da utilização de materiais contaminados –, pode configurar vias de colonização e infecção, ainda que pouco comuns, devido a práticas adequadas de desinfecção e esterilização. Disseminação hematogênica de sítios distantes, como endocardites, flebites e translocação bacteriana de trato gastrintestinal, muito raramente tem sido implicada.

Vários estudos têm sido conduzidos para identificar fatores de risco na patogênese das PAAS.

Situações clínicas favorecedoras de aspiração; refluxo gastresofágico ou

redução do reflexo de tosse; alterações locais ou sistêmicas favorecedoras de crescimento; adesão e modificação da flora bacteriana em vias respiratórias superiores e TGI, ocasionadas por hábitos ou patologias agudas e crônicas, são fatores intrínsecos relacionados ao hospedeiro. Os fatores intrínsecos do hospedeiro que podem predispor à colonização são: gravidade da doença de base; coma; tabagismo; patologias com comprometimento muscular; traumas múltiplos e extensos; queimaduras graves; doença pulmonar obstrutiva crônica; insuficiência cardíaca congestiva; diabetes melito; alcoolismo; insuficiência renal; hepatopatias crônicas; imunodepressão (AIDS, doença neoplásica avançada, lúpus eritematoso sistêmico, transplante de órgãos, portadores de imunodeficiências congênitas); idade avançada; doença gastrointestinal alta (acloridria, alterações no esvaziamento gástrico).

Passo importante na patogênese da pneumonia, a colonização por bacilos Gram-negativos ocorre fundamentalmente em pacientes com doenças graves, residentes em instituições assistenciais e hospitalizados. Essas bactérias, com maior potencial de virulência, aumentam o risco de desenvolvimento de PAAS.

Às características dos pacientes que podem ser favorecedoras de pneumonia, somam-se procedimentos invasivos ou tratamentos medicamentosos que também podem aumentar a colonização microbiana e/ou alterar a capacidade de resposta local ou sistêmica aos agentes infecciosos, como:

- O uso de antimicrobianos destrói a microbiota natural do hospedeiro, favorecendo a colonização das vias respiratórias superiores e do trato gastrointestinal com bacilos Gram-negativos e outros microrganismos com potencial de maior resistência aos antimicrobianos. Não existe vácuo ecológico na orofaringe ou no lúmen intestinal após um ciclo de antimicrobianos; rapidamente, estas estruturas vão sendo recolonizadas por patógenos resistentes
- Medicamentos imunodepressores e quimioterápicos antineoplásicos podem afetar a resposta do hospedeiro aos agentes infecciosos por meio de diversos mecanismos. Medicamentos que atuam na prevenção de úlceras de estresse (muito utilizados em UTI) com potencial de aumentar o pH

gástrico podem favorecer a multiplicação bacteriana no estômago; esta, por diversos mecanismos, pode atingir o tecido pulmonar

- Dispositivos invasivos utilizados nos pacientes podem favorecer adesão, proliferação e migração de microrganismos para as vias respiratórias inferiores. A formação de biofilme, rico em bactérias resistentes a diversos antimicrobianos, protege as bactérias da ação da imunidade e dos antimicrobianos
- Sondas nasogástricas de alimentação levam ao refluxo gastresofágico e permitem a migração bacteriana pelo lúmen da sonda ou por capilaridade. Além disso, essas sondas podem levar à distensão do estômago, propiciando o retorno do conteúdo gástrico à orofaringe
- Os equipamentos respiratórios utilizados nos pacientes têm grande importância na gênese da PAV
- A intubação das vias respiratórias representa o principal fator de risco para PAV. O tubo endotraqueal elimina o sistema de filtração do nariz e das vias respiratórias de condução, e diminui a retirada dos patógenos pelo sistema mucociliar. A irritação mecânica e a lesão vascular causadas pelo tubo endotraqueal propiciam maior colonização microbiana e menor capacidade de defesa da mucosa local contra os agentes microbianos. Há relatos de bactérias que permanecem no biofilme formado na parte interna da cânula endotraqueal. Esse biofilme pode ser fragmentado pelo fluxo de gás e ser introduzido na parte mais íntima das vias respiratórias, podendo resultar em infecção pulmonar.

A interação dos fatores relacionados ao hospedeiro com intervenções relacionadas à assistência na patogênese da pneumonia está representada na Figura 36.1.

A proliferação microbiana sobre o balonete (*cuff*) do tubo orotraqueal também é importante na gênese da PAV em pacientes intubados. Os circuitos de ventilação mecânica frequentemente se tornam colonizados por bactérias oriundas da cavidade oral dos pacientes, que proliferam nos condensados

formados nesses materiais.

Equipamentos que aumentam a formação desses condensados podem impactar a proliferação microbiana nos circuitos e favorecer pneumonias. Procedimentos que levem a derramamento ou aspiração desse líquido para dentro da via respiratória do paciente podem promover a ocorrência da pneumonia.

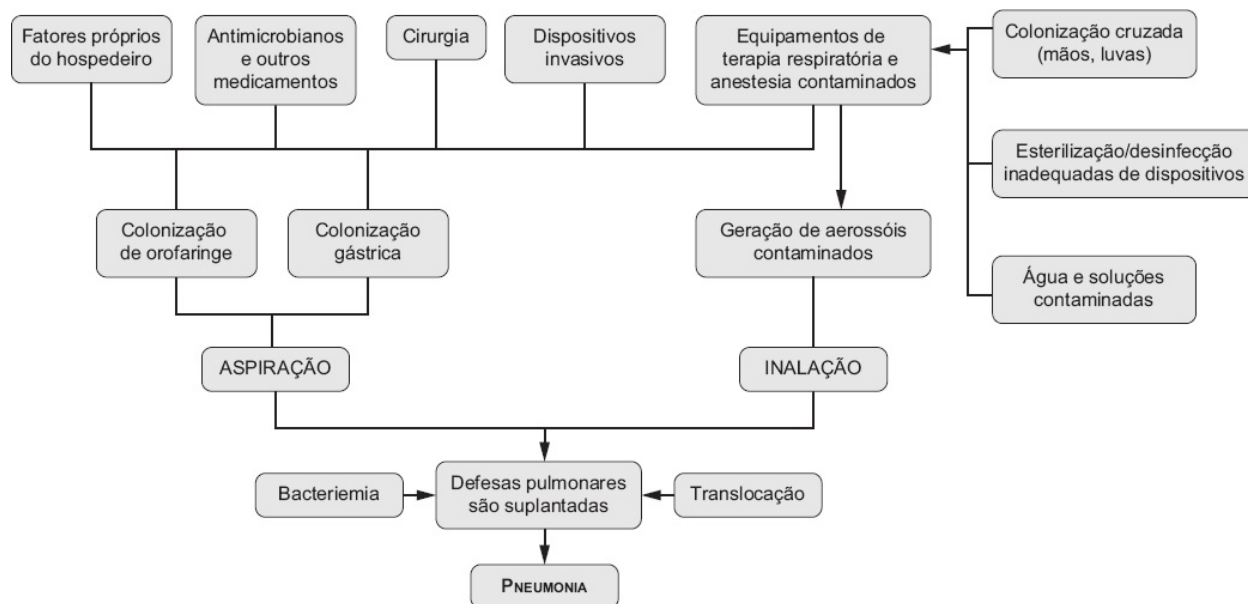


Figura 36.1 Patogênese da pneumonia bacteriana relacionada à assistência à saúde. Os fatores relacionados à pneumonia incluem fatores referentes ao hospedeiro, que se inter-relacionam com procedimentos terapêuticos e manuseio realizados pela equipe de assistência à saúde.

Além dos mecanismos intrínsecos de risco favorecidos por esses procedimentos invasivos, procedimentos inadequados de desinfecção ou esterilização dos materiais de assistência ventilatória podem propiciar infecções, bem como a utilização de líquidos não estéreis para procedimentos de nebulização ou de aspiração de vias respiratórias pode ser fonte adicional de contaminação.

Uso de sedativos ou narcóticos também pode favorecer a ocorrência de pneumonias, já que a sedação altera a capacidade respiratória e aumenta a possibilidade de aspiração de conteúdos de vias respiratórias superiores e gástrico.

Alguns trabalhos apontam como fatores de risco para pneumonias as trocas frequentes de circuitos, a posição supina da cabeça e o transporte de pacientes em ventilação mecânica para fora da UTI.

Tem-se relacionado a aspiração de bactérias encontradas em placas dentais à pneumonia, uma vez que culturas de placas dentárias revelaram microrganismos patogênicos que são causa comum de pneumonia.

Além da via aspirativa, as bactérias podem atingir as vias respiratórias inferiores por via inalatória, oriunda de aerossóis produzidos por equipamentos de terapia respiratória ou outros mecanismos. Nebulizadores ultrassônicos, ou por efeito Venturi ou com disco espiculado, podem ocasionar surtos em razão de produzirem aerossóis $< 4 \mu\text{m}$, que podem ser introduzidos profundamente na via respiratória.

Cirurgias também podem ser fatores de risco para pneumonias, principalmente as torácicas e abdominais. Os mecanismos geradores de risco incluem a intubação e a sedação às quais os pacientes são submetidos, a disfunção diafragmática pela dor, a capacidade pulmonar residual reduzida e as atelectasias.

A virulência do microrganismo pode ser fator adicional de risco e prognóstico para pneumonia nosocomial. Existe bastante confusão entre maior resistência e virulência, que são propriedades essencialmente distintas e não correlacionadas. Independentemente dos aspectos relacionados à virulência, pneumonias ocasionadas por patógenos mais resistentes, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, têm sido associadas a piores prognósticos em alguns estudos.

Finalmente, o manuseio inadequado dos pacientes pelos diferentes profissionais de saúde envolvidos nos cuidados (médicos, equipe de enfermagem, fisioterapeutas) pode também ser fonte adicional de risco para pneumonia, com destaque para a falta de adesão à adequada lavagem de mãos que, se não realizada, pode propiciar a colonização com microrganismos multirresistentes.

Cabe lembrar que na disseminação de patógenos multirresistentes entre os

pacientes também tem importância o número de profissionais em atividade na UTI, muitas vezes inferior ao necessário para a adequada prestação de atendimento aos pacientes, o que, juntamente com as falhas técnicas, agrava as quebras de assepsia e favorece menor aderência à lavagem de mãos.

Diagnóstico

O diagnóstico das pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar permanece um tema controverso e difícil. Sinais e sintomas clássicos de pneumonia (como febre, tosse, produção de escarro purulento, alteração na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), combinados com evidência radiológica de novo infiltrado pulmonar ou progressivo (Figura 36.2), elevação do número de leucócitos periféricos, coloração de Gram sugestiva e crescimento de bactérias em culturas de escarro, materiais traqueais ou sangue, podem não ser encontrados em todos os pacientes, principalmente nos pacientes idosos e imunodeprimidos. Por outro lado, alguns desses sinais podem ocorrer, mas não serem específicos, especialmente nos pacientes sob ventilação mecânica.

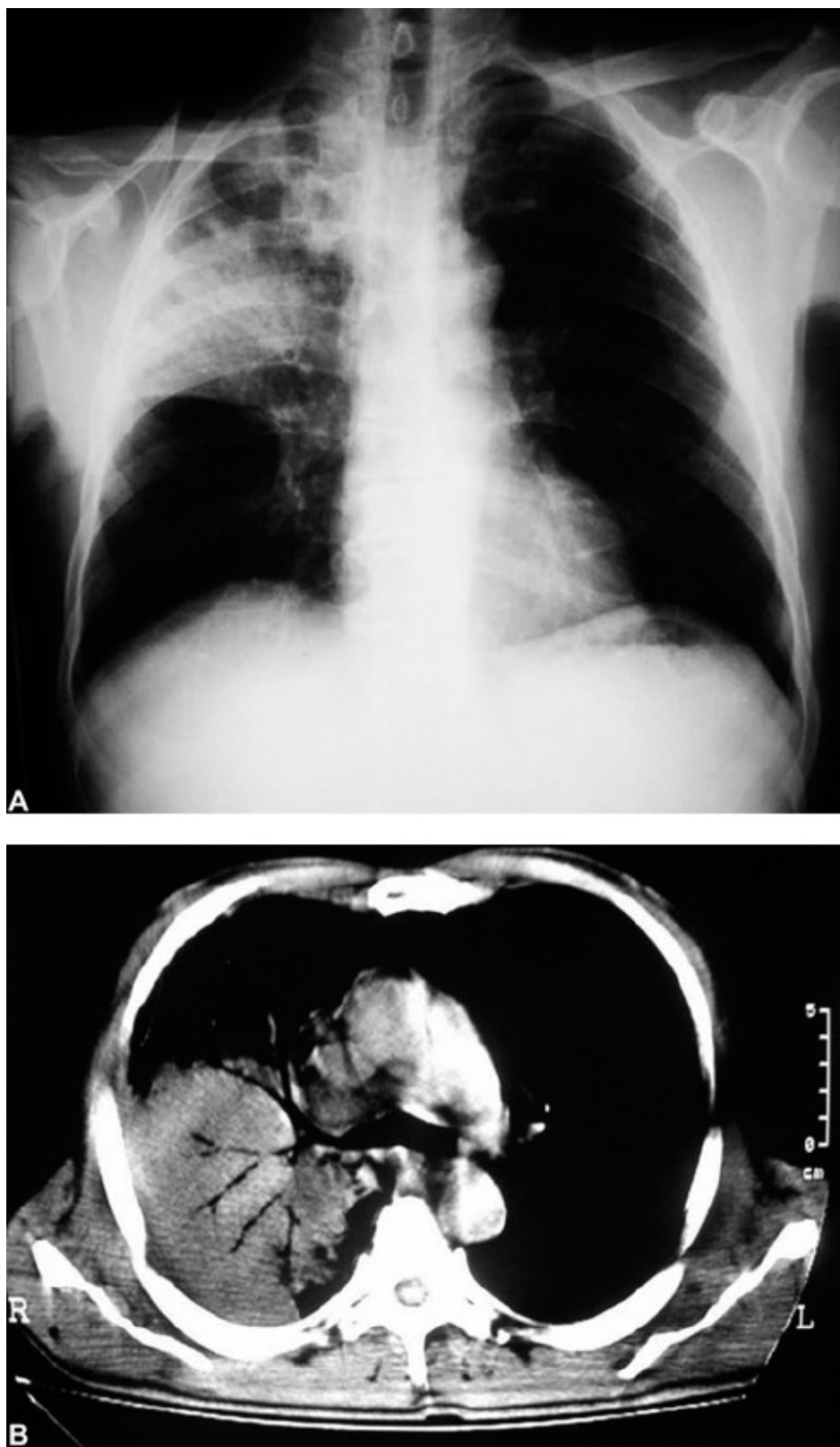


Figura 36.2 A. Padrão radiológico de pneumonia hospitalar de início precoce causada por

Haemophilus influenzae, isolado de hemocultura. **B.** Tomografia de tórax mostrando opacificação com broncograma aéreo.

Os pacientes internados em UTIs frequentemente apresentam alterações radiológicas pulmonares, como acontece em atelectasias, edema e infarto pulmonares, hemorragia alveolar, entre outros. Isso torna esse método diagnóstico pouco específico. De modo semelhante, febre e leucocitose são inespecíficos, sendo necessário investigar o processo infeccioso nos diversos outros sítios.

Os métodos de diagnóstico microbiológico, principalmente das PAV, podem ser divididos em invasivos e não invasivos. Entre os métodos não invasivos, destacamos o aspirado endotraqueal com cultura quantitativa ($\geq 10^6$ unidades formadoras de colônias [UFC]/mℓ), cujas vantagens são o custo do procedimento, o menor número de efeitos adversos para o paciente, a boa sensibilidade e a especificidade. Entre os invasivos, podemos destacar:

- Lavado broncoalveolar com cultura quantitativa ($\geq 10^4$ UFC/mℓ)
- Escovado protegido broncoalveolar (cultura $\geq 10^3$ UFC/mℓ) – raramente realizado em hospitais brasileiros devido ao alto custo do cateter
- Biopsia através de broncoscopia e biopsia por toracoscopia – indicada em situações especiais.

A identificação de um microrganismo por meio da hemocultura em paciente com PAV é pouco frequente, entre 10 e 20%. Celis *et al.* estudaram 120 episódios consecutivos de PAAS, entre os quais 15 (12,5%) desenvolveram bacteriemia. Embora infrequente, a identificação de um microrganismo por hemocultura, durante os sinais e sintomas da PAV, é dado altamente específico para o diagnóstico etiológico da infecção pulmonar.

Desde 2010, o Centers for Disease Control and Prevention criou um grupo de trabalho para redefinir indicadores de avaliação de qualidade no paciente submetido ao suporte ventilatório invasivo. O foco passou a ser os eventos associados ao suporte ventilatório invasivo, com o intuito de melhorar a acurácia do diagnóstico de PAV, enfatizar a importância de medidas de prevenção de

todas as possíveis complicações, e não somente pneumonia, e facilitar a coleta de dados com definições mais objetivas que resultem em menor tempo gasto nesta etapa, bem como aprimorar o valor das taxas como controle de qualidade interno e externo. O grupo de trabalho concluiu que um bom indicador de eventos adversos associados à ventilação mecânica é o aumento dos parâmetros ventilatórios após período de queda ou com parâmetros estáveis – condições associadas a suporte ventilatório invasivo. A vigilância de alterações dos parâmetros ventilatórios permite a observação de várias complicações do suporte ventilatório invasivo, e não apenas da pneumonia, além de ser mais rápida, objetiva e fácil de ser coletada (inclusive através da interface entre sistemas informatizados), quando comparada aos antigos critérios de vigilância de PAV.

As pneumonias hospitalares podem ser classificadas em:

- Pneumonia adquirida no hospital (HAP/PH): após 48 h de internação ou mais, sem que estivesse em incubação no período da admissão
- Pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP/PAV): mais de 48 h após intubação orotraqueal (IOT)
- Pneumonia relacionada à assistência à saúde (HCAP/PAAS): institucionalizados ou internação prévia há 3 meses; curativos em ferida nos últimos 30 dias e aqueles em programas de hemodiálise.

Apresentamos a seguir uma versão modificada descrita em diversos documentos como nos Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, de 2009 e pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE São Paulo, 2016):

- Pneumonia hospitalar é definida como aquela diagnosticada após 48 h de internação na unidade e que não se encontrava presente ou em incubação antes desta ocasião
- Pneumonia associada à ventilação mecânica é considerada como a ocorrida em período ≥ 48 h após início da ventilação mecânica.

Os critérios de definição para pneumonia hospitalar envolvem várias combinações de evidências clínicas, radiográficas e laboratoriais de infecção. Ao avaliar o paciente para pneumonia é importante distinguir, entre alterações no estado clínico, outras condições como infarto do miocárdio, embolia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório, atelectasia, malignidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de membrana hialina, displasia broncopulmonar etc. (CVE São Paulo, 2016).

A alteração radiológica, segundo critérios de entidades brasileiras, é uma condição necessária. A pneumonia definida clinicamente é realizada pelo diagnóstico radiológico associado a sinais e sintomas clínicos. Assim, nas definições atuais seguidas por Anvisa e CVE São Paulo (2016), é necessário o exame radiológico com alterações compatíveis com pneumonia e, se houver doença de base, ter duas ou mais radiografias X seriadas que apresentem: infiltrado novo, progressivo e persistente; opacificação; cavitação. O critério radiológico deve estar associado a pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) sem outra causa conhecida
- Leucopenia (< 4.000 leucócitos/ mm^3) ou leucocitose (≥ 12.000 leucócitos/ mm^3) e mais dois dos seguintes:
 - Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção ou aumento da necessidade de aspiração
 - Piora da troca gasosa (piora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou aumento da necessidade de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios).

No caso de diagnóstico de pneumonia com definição microbiológica, o paciente deve apresentar, além dos sinais e sintomas clínicos, pelo menos um dos seguintes:

- Hemocultura positiva sem outro foco de infecção
- Cultura positiva de líquido pleural

- Lavado broncoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml ou aspirado traqueal com contagem de colônias $\geq 10^6$ UFC/ml
- Exame histopatológico com evidência de infecção pulmonar
- Antígeno urinário ou cultura para *Legionella* spp.
- Outros testes laboratoriais positivos para patógenos respiratórios (sorologia, pesquisa direta e cultura).

Ainda existe muita discussão sobre os critérios de PAV, devido à dificuldade de métodos com boa sensibilidade e especificidade. Atualmente, tem-se discutido o significado das complicações associadas a ventilação mecânica (CAV) e as traqueobronquites. A deterioração da função respiratória com aumento sustentado por 48 h da fração inspirada de oxigênio ou pressão expiratória positiva, associados ao aparecimento de sinais de infecção respiratória, parecem ser os melhores parâmetros para auxiliar o diagnóstico de PAV, dando menor valor ao aspecto radiológico. Os critérios de PAV têm sido constantemente avaliados e atualizados.

Etiologia

Grande parte dos estudos sobre etiologia das PAAS é realizada em UTI, frequentemente em populações submetidas a ventilação mecânica. O principal grupo identificado nos estudos é composto por pacientes adultos em UTI predominantemente sem imunodeficiências mais graves, como AIDS, ou transplantados em uso de fármacos.

A American Thoracic Society (ATS) elaborou um algoritmo para avaliar potenciais agentes conforme a época de instalação da pneumonia, definindo como mais frequentes nos primeiros 4 dias de internação agentes comumente isolados em infecções comunitárias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina, *Escherichia coli* e outras enterobactérias sensíveis a múltiplos antimicrobianos. Já em pneumonia de ocorrência tardia (após 4 dias de internação), nota-se maior participação de bacilos Gram-negativos, incluindo

não fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* com potencial resistência a diversos antimicrobianos e *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina.

Os principais agentes isolados em PAAS em UTI são os bacilos Gram-negativos, porém mais recentemente vem sendo notado discreto aumento de *Staphylococcus aureus*. Porém, em hospitais brasileiros mais de 70% dos microrganismos isolados das pneumonias são bacilos Gram-negativos. Dados do programa SENTRY, que avaliou 525 amostras bacterianas isoladas em trato respiratório inferior de pacientes com pneumonia em 11 hospitais brasileiros, mostraram os seguintes resultados: *Pseudomonas aeruginosa* (30,1%), *Staphylococcus aureus* (19,6%), *Acinetobacter* spp. (13%), *Klebsiella* spp. (9,5%) e *Enterobacter* spp. (8,4%). Esses cinco gêneros isolados representaram mais de 80% de toda a amostragem.

Os anaeróbios têm participação variável nos estudos, podendo ocorrer entre 0 e 35% dos casos, sendo muitas vezes não identificados devido às falhas em seu cultivo. Publicações mostram alta prevalência de etiologia polimicrobiana, com relatos de prevalência de 10 a 40%.

Outros agentes como *Pneumocystis jirovecii* e espécies de *Legionella* raramente ocorrem em pneumonia nosocomial em UTI. Os fungos, tendo a *Candida* spp. como principal representante, são eventualmente isolados de espécimes do trato respiratório inferior. Em muitas ocasiões, esse achado representa apenas colonização do trato respiratório, porém excepcionalmente, esses agentes podem ser causa de pneumonias, inclusive em população não neutropênica. Maiores avaliações sobre o papel dos fungos nas pneumonias de UTI precisam ser realizadas. Infecções pulmonares de fato somente ocorrem na vigência de sepse por *Candida*. Tem-se identificado *Aspergillus* spp. em pacientes expostos a longos períodos de uso de corticoide e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Surtos de influenza em hospitais têm sido relatados, porém as dificuldades no diagnóstico de patologias virais podem ser responsáveis pelo pouco diagnóstico dessas infecções hospitalares, e é pouco provável que tenham

participação no contexto de PAV. Também há participação do vírus sincicial respiratório nos surtos de pneumonia, principalmente PAV, sendo o vírus identificado por meio de biópsia pulmonar em indivíduos sem patologias de base que levassem a grave imunodepressão, como AIDS, leucemias ou terapia imunossupressiva.

Tratamento

Os conceitos gerais de tratamento com antimicrobianos devem ser rigorosamente observados para o tratamento de pacientes com pneumonia hospitalar, devido à alta mortalidade e por frequentemente apresentarem rápida evolução para sepse e insuficiência respiratória, demandando que o tratamento seja instituído imediatamente. Deve-se administrar antimicrobianos intravenosos (IV) de largo espectro o mais rápido possível, seja na UTI, no pronto-socorro ou em outra unidade assistencial, utilizando dose máxima do antimicrobiano por quilograma de peso e respeitando as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, principalmente em relação à diluição e ao tempo de administração. Durante todo o tratamento, principalmente nas primeiras 24 h, reavaliar seu uso conforme o resultado da coloração de Gram, das culturas e da evolução clínica.

A terapêutica das pneumonias hospitalares ou das PAVs é frequentemente empírica, sobretudo nas pneumonias de início precoce (< 5 dias de internação), com base nos diagnósticos clínico e radiológico e dirigida para os microrganismos mais comuns, embora, como já discutido, os dados clínicos e radiológicos apresentem baixa especificidade. Um regime terapêutico empírico para as pneumonias de início precoce deve considerar o importante papel do *Streptococcus pneumoniae*, do *Haemophilus influenzae* e do *Staphylococcus aureus*.

As culturas devem ser obtidas antes do início do tratamento com antimicrobianos. Coletar duas amostras de hemoculturas de sítios diferentes por punção com volume maior ou igual a 10 mL, embora a sensibilidade seja de 10 a 20%, ainda que o valor preditivo positivo seja elevado. Sempre que possível,

deve-se obter lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal quantitativo em casos de PAV.

As principais opções no tratamento de pneumonias de início precoce estão apresentadas na Tabela 36.3.

O tratamento de pneumonias de início tardio e PAV (> 4 dias de internação ou de ventilação mecânica), deve incluir a ação contra os microrganismos mais frequentes da unidade de internação. Como já discutido, os principais agentes incluem: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. *S. aureus*, agente frequente de pneumonias hospitalares em UTI dos EUA, tem sido pouco identificado em UTI brasileiras como agente etiológico de PAV.

Tabela 36.3 Principais microrganismos isolados nas pneumonias hospitalares de início precoce (< 5 dias de internação) e opções para o tratamento empírico em pacientes graves internados.

Microrganismos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a oxacilina
Bacilos Gram-negativos entéricos (raros nas pneumonias de início precoce)
<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i>• <i>Klebsiella pneumoniae</i>• <i>Enterobacter</i> spp.• <i>Proteus</i> spp.• <i>Serratia marcescens</i>
Tratamento empírico¹

Ceftriaxona associada a macrolídeo (claritromicina ou azitromicina) ou

Quinolonas:² levofloxacino ou moxifloxacino ou

Amoxicilina/clavulanato³ associados a macrolídeo (claritromicina ou azitromicina) ou

Ampicilina/sulbactam associados a macrolídeo (claritromicina ou azitromicina)

¹Em pacientes com bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença de base grave, avaliar a introdução de tratamento com atividade para *P. aeruginosa*, como cefepima.

²Não utilizar ciprofloxacino, devido à baixa atividade contra pneumococos.

³A associação de betalactâmico com macrolídeo tem melhor atividade que o betalactâmico isolado no tratamento de pneumonias graves por patógenos sensíveis a estes antimicrobianos.

Muitos autores introduziram os termos “escalonamento” e “descalonamento” no tratamento de pneumonias hospitalares. Esses termos se referem tanto à associação de antimicrobianos de amplo espectro no início do tratamento, quanto ao tempo de tratamento. O princípio é a utilização de amplos esquemas, com a posterior interrupção de antimicrobianos com base na melhora clínica e nos resultados das culturas. Consideramos que esses termos causam muita confusão e induzem o clínico a utilizar associações de antimicrobianos frequentemente desnecessárias.

O tratamento das pneumonias deve ser elaborado de acordo com os fatores de risco e a gravidade do paciente, o tempo de hospitalização, os fatores de ventilação mecânica e o uso prévio de antimicrobianos. O conhecimento da microbiota envolvida nas infecções hospitalares adquiridas na unidade é fundamental para avaliar a cobertura antimicrobiana empírica. Com base nesses dados, é possível introduzir um tratamento racional, com menos eventos adversos e menor indução de resistência. Para efeito de tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, considerar: pacientes internados há mais de 96 h, submetidos a procedimentos invasivos, procedentes de cuidados domiciliares, internações nos últimos 3 meses ou tratamento com antimicrobianos nos últimos 15 dias.

A Tabela 36.4 apresenta as principais opções de tratamento das pneumonias

hospitalares de início tardio (> 4 dias de internação hospitalar).

Diversos estudos têm reduzido o tempo de tratamento das pneumonias hospitalares para não mais do que 10 dias. Nos pacientes com pneumonias causadas por Gram-negativos como *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp., o tempo de tratamento deve ser maior, entre 10 e 14 dias, dependendo da resposta clínica.

Tabela 36.4 Principais microrganismos isolados nas pneumonias hospitalares de início tardio (> 4 dias de internação hospitalar), pneumonias associadas à ventilação mecânica, e opções para o tratamento empírico.

Microrganismos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>S. aureus</i> resistente à oxacilina ³
Tratamento empírico⁴
Cefalosporina com ação antipseudomonas (cefepima, preferível, ou ceftazidima) ² ou carbapenêmico (imipeném ou meropeném) <i>ou</i>
Quinolona com ação antipseudomonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) e/ou aminoglicosídeo (amicacina, gentamicina ou tobramicina) e/ou polimixina B/colistina <i>ou</i>
Vancomicina ou teicoplanina ou linezolida

¹Polimixina B ou polimixina E (colistina) representam alternativa no tratamento de infecções por microrganismos multirresistentes, principalmente quando causadas por *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae*, produtoras de carbapenemases. Muitas vezes esses antibióticos são as únicas opções no tratamento de pneumonias hospitalares, devido à elevada resistência aos carbapenêmicos e às quinolonas. Porém, sugerimos sempre o tratamento combinado em infecções graves, principalmente por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemases (carbapenêmico dose plena, associado a polimixina B ou E, com ou sem aminoglicosídeo ou

tigeciclina).

²Dar preferência ao uso da cefepima no tratamento empírico, exceto se o serviço apresentar altas taxas de resistência a este antimicrobiano, além do cuidado em pacientes com insuficiência renal, devido ao potencial convulsivo da cefepima. Em muitas instituições brasileiras, carbapênicos associados a polimixina B/colistina são a melhor opção de tratamento para as pneumonias associadas à ventilação mecânica, devido à alta resistência dos patógenos a outros antimicrobianos. Uma alternativa aos carbapenêmicos pode ser a piperacilina/tazobactam, porém estudos mostram menor atividade desta contra *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases e betalactamases de espectro entendido, principalmente em pneumonias.

³A cobertura para *S. aureus* resistente a oxacilina deve ser feita quando constatados fatores de risco específicos (infecção relacionada a cateter, uso prévio de quinolonas, sepse) ou quando este agente tiver alta prevalência na unidade.

⁴A cobertura para legionela deve ser feita quando esse agente tiver prevalência significativa na unidade. Tratamentos opcionais: azitromicina, claritromicina ou quinolona (levofloxacino ou moxifloxacino).

Fatores de risco

Os fatores de risco para PAAS podem ser agrupados em quatro categorias:

- Fatores que aumentam a colonização de orofaringe e/ou estômago por microrganismos (administração de agentes antimicrobianos, admissão em UTI ou existência de doença pulmonar crônica de base)
- Condições que favorecem aspiração do trato respiratório ou refluxo do trato gastrointestinal (intubação endotraqueal ou intubação subsequente; utilização de sonda nasogástrica; posição supina; coma; procedimentos cirúrgicos envolvendo cabeça, pescoço, tórax e abdome superior; imobilização devido a trauma ou outra doença)
- Condições que requerem uso prolongado de ventilação mecânica com exposição potencial a dispositivos respiratórios e/ou contato com mãos contaminadas ou colonizadas, principalmente de profissionais da área da saúde
- Fatores do hospedeiro, como extremos de idade, desnutrição, condições de base graves, incluindo imunossupressão.

Medidas de prevenção

As principais medidas de prevenção das PAV são:

- Manter os pacientes com a cabeceira elevada em inclinação entre 30 e 45º
- Avaliar diariamente a sonda e diminuí-la sempre que possível
- Aspirar a secreção acima do balonete (aspiração subglótica)
- Higiene oral com antissépticos (preferencialmente a clorexidina, via oral)
- Profilaxia da úlcera de estresse, prevenção de hemorragia digestiva alta
- Profilaxia da trombose venosa profunda (TVP).

Essas medidas têm sido intensamente estudadas e compõem os chamados pacotes de prevenção das PAV (*bundle*).

Outras recomendações foram discutidas e publicadas por um grupo de especialistas da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI). Essas diretrizes se basearam em normas dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), no consenso de PAV publicado conjuntamente pela American Thoracic Society (ATS) e a Infectious Diseases Society of America (IDSA), em 2005 (ATS, 2005), e nas diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa – 2009):

Para facilitar o entendimento, dividimos as recomendações em quatro categorias:

- Educação da equipe de saúde
- Vigilância de PAV e vigilância microbiológica
- Prevenção de fatores de risco associados ao tratamento
- Prevenção da transmissão de microrganismos.

Educação da equipe de saúde

Educar a equipe de saúde e envolvê-la na prevenção de infecção hospitalar de acordo com o nível de responsabilidade do profissional. Alguns estudos observaram importante impacto de programas educacionais na redução de PAV.

Vigilância de PAV e vigilância microbiológica

São fortes recomendações dos CDC: realizar vigilância de PAV em UTI, calcular taxas de PAV, retornar esses índices para a equipe de saúde, associá-los às medidas de prevenção pertinentes e utilizar as novas definições de PAAS e dos CDC.

Não se deve realizar culturas de vigilância rotineiras de pacientes, equipamentos e artigos.

Prevenção de fatores de risco associados ao tratamento

Intubação e ventilação mecânica

O risco de desenvolvimento de PAV aumenta de 6 a 21 vezes com o uso de intubação endotraqueal e ventilação mecânica, devendo ser evitado quando possível, dando-se preferência à ventilação não invasiva, com o objetivo de reduzir PAV.

Se a intubação endotraqueal for inevitável, evitar a reintubação em pacientes que tenham recebido ventilação mecânica. Outra estratégia preventiva é a redução do tempo de exposição à ventilação mecânica, implantando protocolos de sedação que facilitem o desmame (despertar diário).

A intubação orotraqueal é preferível à nasotraqueal, devido ao risco de desenvolvimento de sinusite nosocomial e à possibilidade de levar à PAV, embora essa causalidade não esteja tão bem estabelecida.

A manutenção da pressão do balonete do tubo traqueal maior ou igual a 20 cmH₂O deve ser considerada estratégia de prevenção para evitar que a secreção subglótica que se acumula acima deste desça para a árvore respiratória inferior.

Pode-se adotar tubo endotraqueal com lúmen dorsal acima do balonete para permitir a drenagem por sucção contínua ou intermitente das secreções traqueais acumuladas na região subglótica. Porém, consideramos necessários mais estudos para que a indicação dessa medida seja mais precisa, principalmente devido ao alto custo do artigo.

Não são recomendadas trocas periódicas dos circuitos respiratórios durante o uso no mesmo paciente, pois não há evidência de que essa estratégia reduza o risco de PAV.

Trocadores de umidade e calor

Até o momento, não há evidência que comprove ou contraindique seu uso com a intenção de prevenir PAV.

Os CDC recomendam que, uma vez instituído, não se proceda à troca do *heat and moisture-exchanger* (HME) em período inferior a 48 h.

A utilização de filtros bactericidas nos circuitos respiratórios não reduz a incidência de infecção pulmonar.

Aspiração de secreções respiratórias

O uso de sistema de aspiração fechado multiuso ou aberto de uso único como estratégia e prevenção de PAV não está bem esclarecido.

O sistema de aspiração fechado apresenta vantagens práticas (menor dispersão de aerossóis; não abertura do sistema de ventilação invasiva em pacientes que necessitem de PEEP alto; menores alterações fisiológicas), embora não haja evidência definitiva que suporte tal conduta.

Em relação à periodicidade de troca do sistema fechado de aspiração, não há evidências que embasem a recomendação formal. Entretanto, se o sistema de aspiração for aberto, o cateter deve ser estéril e de uso único.

Não há recomendação em termos de prevenção de PAV em relação à escolha do uso de luvas estéreis ou não para realizar a aspiração endotraqueal.

Traqueostomia

Quando indicada, a traqueostomia deve ser realizada em condições estéreis, preferencialmente em centro cirúrgico. O procedimento de troca do tubo traqueal deve ser realizado com todo o cuidado, para evitar a contaminação.

A traqueostomia não deve ser indicada para redução da incidência de PAV.

Cabeceira elevada

Recomenda-se manter a cabeceira elevada (30 a 45°), com o objetivo de reduzir o risco de PAV em pacientes com maior probabilidade de aspiração (ventilação mecânica e nutrição enteral), pois a posição supina em pacientes recebendo

nutrição enteral é fator de risco independente para pneumonia hospitalar.

Nutrição enteral

Na sua publicação, os CDC se referem ao posicionamento da sonda de alimentação enteral (gástrica ou pós-pilórica) como questão não resolvida em relação à prevenção de PAV. A publicação do ATS/IDSA refere que não há nenhum estudo individual que mostre benefício do posicionamento pós-pilórico, embora haja uma metanálise que demonstrou redução significativa na regurgitação gastresofágica e menor tendência à microaspiração (Heyland *et al.*, 2001).

De acordo com os CDC, nenhuma recomendação pode ser feita em relação ao calibre da sonda (pequeno ou grosso calibre) e o modo de infusão da alimentação enteral, se contínua ou intermitente, e à associação desses fatores com a prevenção de PAV.

Profilaxia de úlcera de estresse

A profilaxia de úlcera de estresse deve ser indicada apenas para pacientes com alto risco de sangramento: úlcera gastroduodenal ativa sangrante, sangramento digestivo prévio, traumatismo cranioencefálico, uso de ventilação mecânica, politrauma, coagulopatia, uso de corticosteroides.

Não há consenso na literatura sobre a indicação de bloqueadores de receptores H₂ ou sucralfato na redução da incidência de pneumonia.

O sucralfato, por sua vez, tem sido associado a maior taxa de sangramento digestivo.

Novas estratégias

Terapia cinética

O uso de leitos aptos para realizar movimentos rotatórios e vibratórios em torno de seu eixo longitudinal era considerado questão não resolvida no guia dos CDC de 2003, no entanto, em 2007 Goldhill *et al.* anunciaram, em sua metanálise, uma redução de 60% de incidência de PAV (*odds ratio* [OR]: 0,4; IC 95%: 0,27 a

0,58) em pacientes submetidos a esta intervenção.

Descontaminação seletiva do trato digestivo

A Cochrane publicou em 2007 uma metanálise avaliando a eficácia da prevenção de PAV com o uso de descontaminação seletiva do trato digestivo (DSTD). Foram utilizadas várias estratégias em 36 estudos clínicos randomizados. Alguns avaliaram o uso exclusivo de DSTD, com a administração de antibióticos como polimixina e aminoglicosídeos por via enteral, outros avaliaram essa estratégia aliada ao uso IV de antibióticos profiláticos (como cefotaxima), encontrando redução estatisticamente significativa nas taxas de PAV.

Descontaminação oral com antissépticos

O entendimento de que a PAV é propiciada pela aspiração do conteúdo da orofaringe amparou a lógica de se tentar erradicar a colonização bacteriana dessa topografia com o objetivo de reduzir a ocorrência de PAV.

Uma metanálise publicada na *Critical Care Medicine* avaliou a eficácia do uso de clorexidina oral na redução de aquisição de PAV. Com sucesso, foi encontrada redução de 26% na ocorrência de PAV, com OR = 0,74 e IC 95%: 0,56 a 0,96.

Antibióticos instilados ou aerossolizados pela cânula orotraqueal

Metanálise publicada por Falagas *et al.* (2006) mostrou com marcada eficácia o benefício do uso de antibióticos instilados ou aerossolizados pela cânula orotraqueal na redução de aquisição de PAV em pacientes submetidos à intubação orotraqueal. Estratégias como a aerossolização ou instilação de ceftazidima, aminoglicosídeos e polimixina por tempos variáveis (7 a 14 dias) evidenciaram redução estatisticamente significativa na ocorrência de PAV, sem impacto na mortalidade e com dados pouco explorados na promoção de resistência bacteriana.

Drenagem contínua de secreção subglótica

Outra estratégia na redução de PAV amadurecida pelo tempo foi a drenagem

contínua da secreção que se acumula logo acima do *cuff*, com cânulas confeccionadas com sonda adjacente conectada a sistema de aspiração, que permite a contínua drenagem da secreção que se acumula em torno do *cuff*. O benefício foi corroborado pela metanálise publicada por Dezfulian em 2005, que evidenciou redução de risco de 60% para as PAV de início precoce (OR: 0,38; IC 95%: 0,16 a 0,88).

Prevenção da transmissão de microrganismos

As principais medidas de prevenção de microrganismos resistentes a diversos antimicrobianos são:

- Vacinar pacientes com alto risco para infecção pneumocócica (maiores de 60 anos, adultos com doença crônica cardiovascular e pulmonar, diabetes, alcoolismo, cirrose e imunodeprimidos). Estudos recentes têm avaliado vacinas para estafilococos, pseudomonas, entre outros, mas estas ainda não foram comercializadas
- Prevenir infecção diminuindo o tempo de sedação e extubando precocemente
- Tratar a infecção, não a contaminação ou a colonização. O paciente com cânula endotraqueal coloniza com frequência e a esterilização é impossível
- Instituir precauções de contato em todos os pacientes com bactérias multirresistentes
- Quebrar a cadeia de transmissão com práticas de higiene das mãos, utilização correta de dispositivos de aspiração e técnicas assistenciais seguras.

■ **Bibliografia**

Pneumonias adquiridas na comunidade

Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. J Bras Pneumol. 2009; 35(6):574-601.

- Cunha CA, Sader HS, Nicodemo AC. Brazilian Society for Infectious Diseases Practice Guidelines Committee. Antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in adults. *Braz J Infect Dis*. 2002; 6(2):82-7.
- Fine MJ et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336:243-50.
- Fine MJ et al. Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. *JAMA*. 1996; 275:134-41.
- Garin N et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174:1894-901.
- Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015; 373:415-27.
- Mandell LA et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:Suppl 2:S27-S72.
- Morris AM, Ovens H. Community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014; 370:1862.
- Postma DF et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372:1312-23.
- Rocha RT, Vital AC, Silva CO, Pereira CA, Nakatami J. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol*. 2000; 26(1):5-14.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of communityacquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67:71-9.
- Yuan X et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother*. 2012; 24(5):257-67.

Pneumonias associadas à assistência à saúde

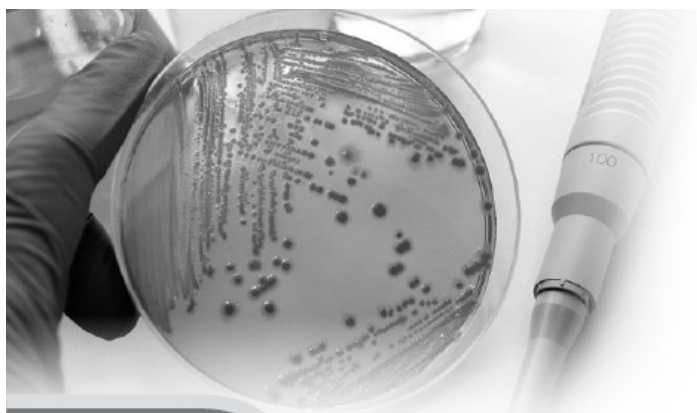
- Abramczyk ML, Carvalho WB, Carvalho ES, Medeiros EA. Nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in a developing country. *Braz Infect Dis J*. 2003; 7(6):375-80.

- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:388-416.
- Cavalcante NJF, Sandeville ML, Medeiros EA. Incidence of and risk factors for nosocomial pneumonia in patients with tetanus. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1842-46.
- Celis R, Torres A, Josep M, Gatell JM et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988; 93(2):318-324.
- Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) “Prof. Alexandre Vranjac” Divisão de Infecção Hospitalar, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Manual de orientações e critérios diagnósticos hospital geral, Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, 2016. Disponível: http://portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/ih16_manual_criterios_diag_hospitalgeral_2.pdf
- Cook DJ, de Jonte B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence of randomized trials. *JAMA.* 1998b; 279:781-87.
- Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect.* 1996; 11:2-53.
- Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2009. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br>. Acessado em 08/04/2015.
- Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/lCritériosDiagnosticosIRASaude.pdf>. 2013. Acessado em 08/04/2015.
- Dezfulian C, Shojania K, Coolard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2005 Jan; 118(1):11-8.
- Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet.* 1999; 354:1851-58.
- Ewig S. Nosocomial pneumonia: de-escalation is what matters. *Lancet Infect*

Dis. 2011; 11(3):155-7.

- Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Critical Care*. 2006; 10:1-10.
- Goldhill DR, Imhoff M, McLean B, Waldmann C. Rotational bed Therapy to prevent and treat respiratory complications: a review meta-analysis. *Am J Crit Care*. 2007; 16(1):50-61.
- Heyland DK, Drover GW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2001; 29:1495-501.
- Johnson KL, Kearney PA, Johnson SB, Niblett JB, Macillan NL, McClain RE. Closed versus open endotracheal suctioning: costs and physiologic consequences. *Crit Care Med*. 1994; 22(4):658-66.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33:250-6.
- Klompas M. Ventilator-associated pneumonia: is zero possible? *Clin Infect & Dis*. 2010; 51:1123-6.
- Klompas M et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2012; 40(12):3154-61.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 342:1471-77.
- Magill SS, Fridkin SK. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:378-80.
- Martins ST, Medeiros EA, Wey SB et al. Application of control measures for infections caused by multiresistant gram-negative bacteria in intensive care unit patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(3):331-4.
- Medeiros EAS. Fatores de risco, para aquisição e letalidade de pneumonia hospitalar em adultos internados em unidade de terapia intensiva. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, 154p, 1993. Disponível: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/12232>

- Medeiros EAS, Stempliuk VA, Santi LQ, Sallas J. Medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde. Organização Pan-Americana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública e Disciplina de Infectologia da Unifesp, 2007.
- Medeiros EAS, Stempliuk VA, Santi LQ, Sallas J. Uso racional de antimicrobianos para prescritores – ATM racional. Organização Pan-Americana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública e Disciplina de Infectologia da Unifesp, 2008.
- Medeiros EA et al. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) multidimensional hand hygiene approach in 3 cities in Brazil. *Am J Infect Control*. 2015; 43(1):10-5.
- Pessoa-Silva CL et al. Healthcare associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(9):772-7.
- Rosenthal VD et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2014; 42(9):942-56.
- Salomão R et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Public*. 2008; 24:195-202.
- Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist*. 2013; 18:7:1-7.



Diarreias Infecciosas

Sender J. Miszputen

■ Introdução

No aspecto propedêutico, diarreia é um sintoma e, concomitantemente, um sinal. Portanto, deve ser sempre interpretada como manifestação, primária ou secundária, encontrada em diferentes doenças, digestivas ou não. Assim, merece abordagens distintas, tanto clínica, quanto de investigação complementar. Do ponto de vista da prática médica, o termo diarreia tende a refletir, a princípio, aumento no número de evacuações, acompanhadas de algumas variações particulares, conforme a etiologia, a extensão e o tipo do comprometimento visceral, e a individualidade das respostas contra seu agente causal. A diminuição da consistência das fezes, a urgência e a incontinência fecais são alterações que, isolada ou conjuntamente, reforçam tal hipótese diagnóstica.

Em conceito mais amplo, essa síndrome passou a ser definida como resultante do “aumento na frequência de evacuações, com diminuição ou perda da consistência das fezes por maiores quantidades de água e, por vezes, associação com muco, sangue ou restos alimentares indevidos junto ao bolo fecal”, geralmente acompanhada de dores e distensão abdominais. De qualquer maneira, é desejável certa atenção à história clínica, pois, assim como é possível

suspeitar de síndrome diarreica a partir de uma única evacuação diária, caso o conteúdo aquoso sugira volume maior que o fisiológico, múltiplas dejeções nem sempre se enquadram no conceito fisiopatológico dessa disfunção.

Diariamente, o canal alimentar entra em contato com cerca de 6 a 8 l de água que iniciam o trânsito pelo intestino delgado proximal, ingeridos em estado natural ou como parte da composição dos alimentos e das secreções salivar, gástrica, biliar, pancreática e entérica. Essa água é intensamente absorvida por jejuno, íleo e cólon, a ponto de restarem aproximadamente 150 a 200 ml para serem eliminados por fezes consistentes. Dietas ricas em fibras acrescentam mais água ao bolo fecal, mas suas proporções fisiológicas permanecem representadas por algo em torno de 2/3 do peso total do material evacuado.

Por definição, considera-se como diarreia aguda aquela com duração máxima de 2 a 3 semanas, geralmente terminada em tempo mais curto, e diarreia crônica a que ultrapassa esse período. A conceituação exclusivamente temporal, porém, pode causar falsas interpretações nas hipóteses etiológicas, em eventuais atendimentos médicos precoces, sugerindo causa aguda para quadros cuja evolução confirmará seu caráter de cronicidade.

■ Mecanismos fisiológicos da absorção da água

O jejuno responde pela absorção de cerca de 50% do volume inicial de água, transferidos passivamente do lúmen intestinal para o meio interno, para equilibrar a diferença de osmolaridade entre os conteúdos intraluminal e intracelular, resultado da absorção de certos nutrientes, carboidratos e proteínas – substâncias com alto poder osmótico. O intestino delgado não se mostra “tolerante” a tonicidades distintas entre aqueles compartimentos, provocando a entrada de água visando torná-los isosmóticos. Da quantidade que resta, 70% são absorvidos pelo íleo. Como não é sua função admitir a passagem de produtos que produzam diferenças osmóticas entre o quimo intestinal e suas células vilositárias, a entrada de água é feita através de uma bomba de sódio comandada pela aldosterona. O processo de absorção praticamente termina no cólon direito, por intermédio de trocas iônicas devido à entrada de sódio e à secreção de

potássio, igualmente sob efeito hormonal. Uma última e pequena quantidade de água será removida no cólon esquerdo.

Assim, um quadro diarreico refletirá algum distúrbio dos mecanismos envolvidos em sua absorção, ou resultará de sua secreção excessiva, motivada por agressões às estruturas dos segmentos gastroentéricos por diversos agentes químicos, físicos ou biológicos. Apesar de todos os recursos que o organismo utiliza para impedir a perda hídrica pela via intestinal, certos eventos conseguem superar esse equilíbrio, desencadeando síndrome diarreica aguda ou crônica.

■ Classificação fisiopatológica

Várias classificações reúnem os diferentes modelos de diarreia, utilizando como base seus mecanismos fisiopatológicos.

Osmótica

Ocorre quando há substâncias pouco ou não absorvíveis no lúmen intestinal com força osmótica suficiente para impedir a absorção de água e até transferi-la de volta do meio interno, com a finalidade de promover o equilíbrio osmótico entre os dois ambientes (necessidade fisiológica do intestino delgado). É o modelo de evacuação facilitada produzido por laxativos minerais (fosfatos e sulfatos de sódio, potássio e magnésio) e orgânicos (lactulose, polietilenoglicol, manitol ou sorbitol), todos eles caracterizados por sua hiperosmolaridade, favorecendo a retenção de água no lúmen intestinal. Nessas circunstâncias, caso seja ultrapassada a capacidade absorptiva de todos os sítios enterocolônicos seguintes, ocorrerá sobra líquida para a indução de fezes mais hidratadas. Em situações de doença, os quadros disabsortivos de qualquer etiologia, causados pela incompleta digestão ou absorção de nutrientes (especialmente carboidratos e proteínas), mantêm a hiperosmolaridade do conteúdo luminal, dificultando o direcionamento da água para o meio interno, criando condições para sua eliminação através de bolo fecal sem consistência. Se medido, o volume de água evacuado nas 24 h costuma ser inferior a 1 l. Devido ao fato de a diarreia depender da ingestão de produtos que exerçam atividade osmótica (de alimentos

a fármacos), um simples teste de jejum – durante 24 a 48 h, com o paciente hospitalizado e recebendo hidratação por via intravenosa (IV) – deverá cessar a perda aquosa intestinal ou reduzi-la significativamente.

Secretória

Neste tipo de diarreia, o intestino secreta água e eletrólitos já incorporados de volta para o lúmen intestinal, enquanto os mecanismos de sua absorção permanecem intactos. A secreção consegue ser suficientemente volumosa a ponto de superar as etapas de sua absorção, exteriorizando-se, portanto, por evacuações liquefeitas. É o que se observa nas infecções intestinais. A compreensão desse modelo de diarreia ficou mais bem estabelecida quando se estudou o mecanismo da ação da toxina do vibrião colérico. Esta, por intermédio do estímulo ao sistema bradicinina–AMP cíclico–prostaglandinas, provoca intensa secreção de água e sódio. O mesmo fenômeno ocorre com toxinas de outros microrganismos, como algumas cepas de *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Clostridium* e virais. Se a absorção de nutrientes continuar normal, deve-se incentivar a hidratação por via oral (VO) quando possível, assim como a não restrição alimentar rigorosa, já que os alimentos não interferem na diarreia por secreção, e esta só termina com a eliminação do agente agressor ou de seus produtos. Nesses casos, se aplicado o teste do jejum (recomendado para a hipótese de diarreia osmótica), não haverá qualquer melhora dos sintomas intestinais, uma vez que eles independem do conteúdo alimentar encontrado no lúmen entérico.

Também são causas deste tipo de diarreia a passagem aumentada de sais biliares para o cólon, nas doenças em que ocorre sua perda intestinal por má absorção, doença ileal ou ressecções extensas deste segmento, e a ação de alguns dos hormônios ou neurotransmissores, produzida por tumores neuroendócrinos ou estimulada por medicamentos que atuam em seus receptores, que interferem com a atividade motora e/ou secretora do intestino. São exemplos os tumores carcinoides (serotonina), vipomas (peptídeo intestinal vasoativo), gastrinomas (gastrina-like), tumor medular da tireoide (calcitonina), entre outros. Tuberculose

e algumas micoses são infecções que comprometem o segmento ileal, podendo responder por evacuação aumentada de sais biliares. Do ponto de vista do volume aquoso fecal, eliminado em um período de 24 h, ele se mostra superior ao referido para o modelo osmótico, excedendo valores acima de 1 ℓ, particularmente quando tem origem nos tumores endócrinos.

Exsudativa

As diarreias exsudativas também são secretoras, mas em vez de água e eletrólitos, a secreção é constituída de material proteico, mucopolissacarídeo, restos celulares e sangue. A perda proteica cria situações muito espoliativas, não raro, dependendo de sua evolução, acompanhadas de edemas e derrames cavitários discrásicos. Algumas infecções parasitárias e bacterianas invasivas decorrem com exsudação, como a que ocorre com a infecção produzida pelo *Clostridium difficile*, porém os maiores exemplos ficam por conta dos tumores do canal alimentar e das doenças inflamatórias intestinais crônicas (DIIC).

Motora

Distúrbio de motilidade do trato digestório pode causar diarreia, por hiper ou hipomotilidade. No trânsito rápido, a transferência da água para o interior do intestino é prejudicada pelo tempo reduzido para o contato do material a ser incorporado com a mucosa absorvedora, deslocando em direção ao cólon grandes volumes de nutrientes e de água. São exemplos desse modelo o hipertireoidismo e os tumores neuroendócrinos digestivos. Lentidão ou episódios de estase do conteúdo luminal favorecem o sobrecrescimento bacteriano em segmentos intestinais relativamente estéreis. Ainda que não se configure como situação infecciosa clássica, essa flora anômala, por meio de suas enzimas, promove a desconjugação dos sais biliares, necessários para a digestão das gorduras, além do fato de competirem com as enzimas digestivas dos enterócitos, dissacaridasas e dipeptidasas, responsáveis pela degradação final de dissacarídeos e peptídeos, etapa que antecede sua absorção jejunal. Como consequência, configura-se má absorção dos diferentes nutrientes, originando

um componente osmótico para a diarreia, inicialmente de característica motora. Hipomotilidade ou estase podem acompanhar indivíduos com alça aferente longa nas gastrectomias à Billroth II, na diverticulose do intestino delgado, nas neuropatias entéricas, como a diabética, no hipotireoidismo e em quadros suboclusivos crônicos.

■ Diarreias infecciosas agudas

As diarreias de origem infecciosa, de aparecimento agudo, continuam como grande preocupação das autoridades sanitárias em todo o mundo, em razão de sua alta prevalência, inclusive comprometendo populações dos países com boas condições sanitárias, e motivo de índices significativos de hospitalização, morbidade e mortalidade. A infecção por *Salmonella* é uma das causas mais comuns de infecção intestinal referida nos EUA, respondendo por cerca de 1/3 dos óbitos resultantes da veiculação de patógenos por alimentos contaminados.

Seu diagnóstico sindrômico é relativamente fácil, devido às características de sua apresentação clínica: início abrupto, antecedente epidemiológico sugestivo de intoxicação alimentar ou contato com pessoas portadoras do mesmo quadro clínico, curso rápido, dificilmente ultrapassando 10 dias na sua duração, viagens recentes para áreas suspeitas e, na maioria das vezes, sem maiores danos ao estado geral do paciente, pelo menos entre adultos sadios. Esse comportamento evolutivo permite que sua avaliação seja exclusivamente clínica, sem utilizar qualquer investigação complementar. Na maioria das vezes, os próprios pacientes buscam controlar os sintomas com medidas caseiras, não procurando atendimento médico, sendo regra a resolução espontânea. Essa é uma das razões que dificulta qualquer avaliação epidemiológica quanto à sua incidência, além das diferenças regionais de cuidados com higiene pessoal e de saúde pública, que podem intervir no seu aparecimento. Ocasionalmente, esses quadros aparentemente benignos, que não interferem com as atividades habituais do paciente, já se iniciam ou evoluem com gravidade, seja pela maior toxicidade do agente etiológico, seja por defesas insuficientes do hospedeiro, o que ocorre particularmente entre crianças, idosos e adultos imunodeprimidos ou portadores

de doenças debilitantes, requerendo maiores cuidados e intervenção médica imediata. Esses índices certamente se ampliam nos países onde condições precárias de saneamento favorecem a contaminação e complicações fatais, especialmente em crianças desnutridas, associação relativamente comum nessas áreas geográficas, persistindo ainda como uma das entidades clínicas de maior morbidade e mortalidade em todo o mundo, particularmente entre a população infantil.

Etiologia

As diarreias agudas de natureza infecciosa, tendo como etiologias principais vírus, bactérias ou parasitos, são, em sua maioria, do tipo secretor. As infecções virais respondem por quase metade dos casos de diarreia aguda de origem infecciosa, por vezes em coinfeção com bactérias. Os grupos rotavírus, adenovírus, norovírus e astrovírus são os agentes infectantes frequentes. Entre as diarreias de causa bacteriana, esse predomínio recai sobre infecções causadas por *Shigella*. O subtipo *dysenteriae* se sobressai em áreas de más condições de higiene e saneamento. Já em países industrializados, a mais importante infecção bacteriana se deve às espécies do *Campylobacter*, seguidas de cepas de *Salmonella* não tifoide. Microrganismos com poder invasivo promovem resposta inflamatória da parede intestinal, concorrendo para a associação de um componente exsudativo na manifestação diarreica.

Infecções virais

Cerca de 30 a 40% das infecções intestinais agudas são causados por vírus, sendo a principal causa das gastroenterocolites em qualquer região do mundo em que se analise sua ocorrência. Os agentes mais representativos desse grupo de microrganismos patogênicos, rotavírus e norovírus, em razão do seu pequeno caráter invasivo, são acompanhados por inflamação de mínima intensidade, mas suficiente para o aparecimento de diarreia exsudativa. Também os grupos dos adenovírus e astrovírus respondem por esses quadros.

O citomegalovírus é encontrado em estado latente em muitos indivíduos,

estando a sua replicação e o desenvolvimento de um estado infeccioso condicionados a deficiências dos mecanismos imunológicos do hospedeiro, ainda que possam ocorrer em imunocompetentes, como observado para outros membros de sua família. O herpes simples é outro microrganismo encontrado em estado latente no organismo humano, e sua ativação provoca principalmente infecções agudas esofágicas e retais.

Infecções bacterianas

Enteropatógenos bacterianos são identificados como causa de diarreia aguda em 15 a 50% dos casos, sendo as maiores incidências encontradas nos países em desenvolvimento, em áreas tropicais e semitropicais.

Alguns microrganismos têm suas toxinas pré-formadas, quando contaminam alimentos malconservados que funcionam como meios de cultura e, portanto, não necessitam colonizar o intestino do hospedeiro para gerar seus efeitos. Nesses processos, a intoxicação é direta, sem que o agente tenha que superar os mecanismos de defesa gástricos e intestinais. Por esse motivo os sintomas surgem em poucas horas, acompanhados de manifestações sépticas graves, como ocorre com as toxinas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Clostridium perfringens*, promotores de importante diarreia secretória.

Dentro do grupo das bactérias não invasivas que infectam o intestino delgado a partir da sua ingestão e estimulam igualmente a secreção de água e eletrólitos, podem ser consideradas as que produzem enterotoxinas – *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), *Klebsiella pneumoniae*, algumas espécies de *Aeromonas* – e as enteroaderentes – *Escherichia coli* enteroaderente (EAEC) e *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC).

Determinadas bactérias definidas como citotóxicas – sem poder invasivo, mas cujas toxinas podem agredir as células –, tendem a desestruturar a arquitetura da mucosa intestinal, causando lesões teciduais por vezes extensas e grande processo inflamatório, aumentando a gravidade da infecção. São exemplos a *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC) – proveniente de contaminação alimentar – e o *Clostridium difficile* – habitante natural da

microflora ileocólica, onde vive controlado pelos outros microrganismos, com a expectativa de recuperar sua atividade patogênica em caso de desequilíbrio ecológico da microbiota (induzido por tratamentos antimicrobianos ou antiblásticos) ou em surtos epidêmicos em residências coletivas (por transmissão interpessoal). São patógenos que afetam o cólon e provocam diarreia exsudativa. Há descrições de infecção entérica por *Clostridium* em indivíduos colectomizados.

No grupo das bactérias invasivas que evoluem com exsudação secundária ao processo inflamatório até grave, estão relacionadas espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC) e enteroinvasiva (EIEC) e *Clostridium difficile*.

Cerca de 50% das infecções por *Salmonella* tem origem em alimentos contaminados – aves, carnes vermelhas, ovos. Os maiores riscos de complicações fatais envolvem populações infantil, abaixo de 1 ano de idade, e de idosos. As espécies mais descritas são: *enteritidis* e *typhimurium*. A maioria delas acomete o intestino delgado e frequentemente o cólon.

As várias espécies de *Shigella* chegam a infectar cerca de 200 milhões de pessoas/ano, por intermédio de água e alimentos, podendo ocorrer transmissão direta entre humanos pelas vias orofecal e sexual (homossexuais do sexo masculino). Quatro delas compõem esse grupo de patógenos: *dysenteriae*, *flexneri*, *boydii* e *sonnei*, diferenciadas por seus vários sorotipos e responsáveis pela chamada disenteria bacilar. O sorotipo 1 da espécie *dysenteriae* produz doença grave com risco à vida para os pacientes. Sua invasão e replicação na mucosa cólica promovem a morte celular pela inflamação e difusão, contaminando e destruindo células epiteliais vizinhas, causando ulcerações e sangramentos. Calcula-se índice de óbitos por essa infecção em torno de 1 milhão de pessoas por ano.

A infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica é transmitida pela ingestão de carnes cruas ou malcozidas de bovinos contaminados.

Embora no Brasil nunca tenha ocorrido surto epidêmico verdadeiro por *Vibrio cholerae*, cuja infecção se limitou a alguns focos isolados, esta etiologia

merece ser lembrada, pois seus reservatórios são representados principalmente por produtos do mar, peixes e moluscos contaminados, alimentos fartamente utilizados por nossa população. Esses dados devem ser considerados na história epidemiológica. Sua manifestação clínica decorre da grande secreção de água e potássio provocada pela toxina do microrganismo, colocando o paciente sob risco de falência clínica, pelas complicações hemodinâmicas e hidreletrolíticas, se as respectivas reposições não equilibrarem, em tempo e quantidade, as perdas volumosas e rápidas daqueles elementos.

A infecção pelo vibrião para-hemolítico, transmitido pela ingestão de frutos do mar crus ou indevidamente cozidos, ou pela via cutânea em pescadores, através de soluções de continuidade da pele, causa processo inflamatório mais grave, assim como sua evolução intestinal e sistêmica. No Brasil, essa etiologia é pouco observada, porém, o crescente consumo de produtos da culinária japonesa pode aumentar sua incidência, particularmente nas regiões marinhas.

Infecções parasitárias

Reconhecidamente, várias das parasitoses podem se apresentar inicialmente sob a forma de diarreia aguda. Regra geral, transcorrem com sinais e sintomas insidiosos, o que leva os indivíduos infectados a procurarem atendimento médico na fase crônica das manifestações. Sua etiologia será discutida adiante.

Quadro clínico

Alguns autores subdividem a diarreia aguda, de acordo com sua apresentação clínica, em subtipos, que servem como referência para decisões da investigação complementar e planejamento terapêutico.

Diarreia infecciosa aguda com sangue e sintomas sistêmicos

Induzida pelos agentes invasivos *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC), *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium* sp. e CMV. Busca-se analisar a ingestão de alimentos ou

bebidas suspeitos, indivíduos relacionados com sintomas semelhantes e viagens recentes para áreas suspeitas. Entre os sintomas sistêmicos que se associam ao quadro diarreico mucossanguinolento, citam-se febre, dores abdominais, náuseas e vômitos, de aparecimento agudo ou de repetição.

Uma das situações mais comuns é conhecida como “diarreia do viajante”, que compromete indivíduos durante seu deslocamento de países mais desenvolvidos na área sanitária principalmente para áreas tropicais, onde os cuidados com higiene alimentar e de saúde pública sejam menores. A gravidade dessas infecções estará relacionada com a prevalência dos tipos de microrganismos que se encontrarão endemicamente no sítio que recebe o visitante, variando, portanto, conforme sua localização geográfica. O patógeno predominante nessas infecções é representado por cepas de *E. coli*, enterotoxigênica e enteroagregante, porém sua origem pode ser devida a outros agentes, como *Salmonella* e *Shigella*. Excepcionalmente, o viajante retorna ao seu país contaminado por um parasito, e dentre eles não deve ser esquecida a infecção por *Giardia lamblia*. A evolução geralmente é benigna, mas alguns casos devem ser medicados, considerando-se a necessidade de hidratação e de antimicrobianos.

Diarreia infecciosa aguda sem sangue e com sintomas sistêmicos

Neste tipo, encontram-se incluídos todos os microrganismos não invasivos, vírus, bactérias e parasitos, responsáveis por infecções adquiridas na ingestão de alimentos ou bebidas contaminados. É necessário, por meio dos dados de história, tentar identificar possíveis focos de transmissão, como alimentos suspeitos (particularmente aqueles preparados em grandes quantidades e de armazenagem inadequada), existência de outros indivíduos com quadros semelhantes, viagens, utilização recente de antibióticos, antineoplásicos etc. Nos casos mais graves, as manifestações têm início rápido, em decorrência da ingestão de alimentos contendo toxinas pré-formadas, como referido nas infecções por *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*. As que surgem após 12 a 24 h da alimentação suspeita são indicativas de provável infecção por bactérias

dos grupos *Salmonella* ou *Shigela*. A etiologia mais frequente neste grupo, porém, decorre da infecção por vírus – rotavírus –, e o quadro clínico tende a ser menos expressivo e de curta duração.

Na maioria dos casos, a diarreia que acompanha a utilização de antibióticos e antineoplásicos ocorre no decurso do uso desses medicamentos ou imediatamente após seu término, a partir da proliferação do *Clostridium difficile*, anaeróbio que vive na flora intestinal normal, mas sob a forma reprimida. O desequilíbrio dos seus componentes, causado por esses fármacos, é um dos facilitadores do crescimento de microrganismos fisiologicamente encontrados nesse *habitat*, com atividade patogênica controlada por seus parceiros.

Tem evolução benigna, com as características referidas para as infecções mais simples desse grupo. Entretanto, o acompanhamento dos pacientes com essa infecção é obrigatório, pois eventualmente ela adquire comportamento invasivo, com repercussões cólicas e sistêmicas graves, inclusive com o surgimento de sangramento intestinal e evacuação de pseudomembranas, compostas de muco e restos celulares resultantes da inflamação e da necrose tecidual das paredes do cólon. É conhecida como colite pseudomembranosa.

Exame físico

O exame físico geral busca reconhecer a existência de sinais de desidratação, por meio de: turgor da pele e do tecido subcutâneo, umidade das mucosas, toxicidade, ocorrência de febre, estados hiperdinâmicos respiratório e cardiovascular e, na propedêutica abdominal, maior sensibilidade das vísceras e frequência dos ruídos hidroaéreos, com sons metálicos que identificam líquidos e gases anormais nas alças intestinais. Deve-se atentar para a possibilidade de o quadro agudo ser secundário a processo inflamatório localizado (apendicite, diverticulite) ou mesmo vascular (isquemia mesentérica), que por vezes mimetiza processos infecciosos intestinais agudos. O toque retal tem condições de confirmar a característica diarreica das fezes e verificar se há sangue, sendo, portanto, elemento importante da avaliação clínica.

Grande parte dos pacientes adultos e previamente sadios tolera bem os

sintomas que acompanham a maioria das infecções intestinais agudas, como febre, náuseas e/ou vômitos, diarreia e dor abdominal. Essas queixas e aquelas gerais, decorrentes de qualquer infecção, raramente atingem patamar de alterações clínicas cuja intensidade coloque o paciente sob risco e impeça sua observação em nível ambulatorial, aguardando-se sua evolução, quase sempre totalmente benigna.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, as diarreias agudas têm evolução rápida, autolimitada, sem repercussões clínicas significativas, não se justificando qualquer investigação complementar. A cultura das fezes tem índice de positividade muito baixo e não deve ser solicitada como rotina. Observação e cuidados de suporte hidreletrolítico, quando necessário, serão suficientes para a condução desses casos. Em casos de diarreia grave com desidratação, febre acima de 38°C, dor abdominal, muco e sangue nas fezes ou quadro arrastado, recomenda-se coprocultura, cuja negatividade orienta para a complementação diagnóstica no sentido do proto parasitológico. Pesquisa da toxina do *Clostridium difficile* faz parte da investigação em indivíduos com história recente de antimicrobianos ou quimioterápicos e idosos residentes em ambientes nosocomiais. Nesse modelo de evolução, recomenda-se a sua identificação mesmo sem antecedentes.

Retossigmoidoscopia ou colonoscopia são reservadas aos casos de diarreia aguda com sangramentos persistentes, sem definição etiológica. O aspecto endoscópico poderá sugerir possíveis agentes contaminantes, como no caso das lesões causadas por citomegalovírus e *Entamoeba histolytica*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a simples retoscopia apresenta o aspecto característico da afecção.

Tratamento

Diarreias agudas de leve intensidade devem ser apenas observadas. Ainda assim, cabe ao médico analisar a eventual necessidade de reposição de fluidos nos pacientes que possam estar sujeitos a complicações, mesmo com pequenas

perdas de volume, em especial aqueles de idades extremas, crianças e idosos. Essa reposição, de preferência oral, pode ser feita com soluções hidratantes, comercializadas ou de preparo domiciliar. Em casos mais graves de desidratação e/ou toxemia, deve-se optar por reposição IV, e se sugere hospitalização com controle rigoroso dos parâmetros clínicos vitais e monitoramento laboratorial das funções renal, pulmonar e cardiocirculatória. Vômitos de difícil controle medicamentoso também representam motivo para hidratação parenteral, estando a utilização de antieméticos condicionada às necessidades, de acordo com a sua intensidade. Pausas ou restrições alimentares não devem ser medidas rigidamente recomendadas para todas as situações.

O tratamento sintomático com antidiarreicos que reduzem a motilidade intestinal, ainda que estes contribuam para a redução do número de evacuações, é contestado por muitos, visto que não interferem na secreção e na perda hidreletrolítica promovida pela infecção, causando falsa impressão de melhora clínica. Esse quadro se acentua quando a suspeita etiológica recai sobre microrganismos invasivos. A utilização de fármacos que atuam na motilidade – loperamida, elixir paregórico – é amplamente difundida, inclusive entre leigos, e pode favorecer alguma absorção do conteúdo aquoso intestinal nas diarreias leves, sem diminuir o fluxo secretório. O antidiarreico racecadotril apresenta proposta farmacológica mais próxima do ideal, pois, sem modificar a motricidade intestinal, é um potente redutor da secreção de água e sódio pelas células da mucosa intestinal, uma das correções que mais rapidamente se pretende alcançar com o tratamento de diarreia aguda. Outras substâncias com propriedades adsorptivas – atapulgita, pectina – diminuem o teor de água da evacuação, também sem reduzir a sua secreção.

Preparados à base de flora bacteriana (probióticos), largamente prescritos ou leigamente sugeridos, têm sua eficácia comprovada por alguns estudos, através de produtos que contêm grande número de colônias, amplamente comercializados. Novos iogurtes ou misturas fermentadas, acessíveis no nosso mercado alimentício, pretendem ocupar esse espaço.

O tratamento antimicrobiano empírico se aplica apenas aos casos

acompanhados de maior toxicidade, com preferência pela associação sulfametoxazol-trimetoprima ou, mais amplamente, por quinolonas. Tratamentos específicos dependerão de resultados da coprocultura. A utilização de antibióticos, por vezes imprescindível, sempre modifica a composição da flora intestinal normal, o que pode desencadear o crescimento dos anaeróbios que vivem nesse ambiente de modo controlado, originando infecções graves que devem ser imediata e cuidadosamente tratadas. O principal microrganismo dessa infecção antibiótico-induzida é o *Clostridium difficile*, sensível à vancomicina e a imidazólicos, com recomendação para uso em esquemas prolongados. Recomendam-se probióticos como prevenção das diarreias antibiótico-induzidas e da infecção pelo *Clostridium*. Na Figura 37.1, sugere-se um algoritmo diagnóstico e de tratamento para as diarreias infecciosas agudas.

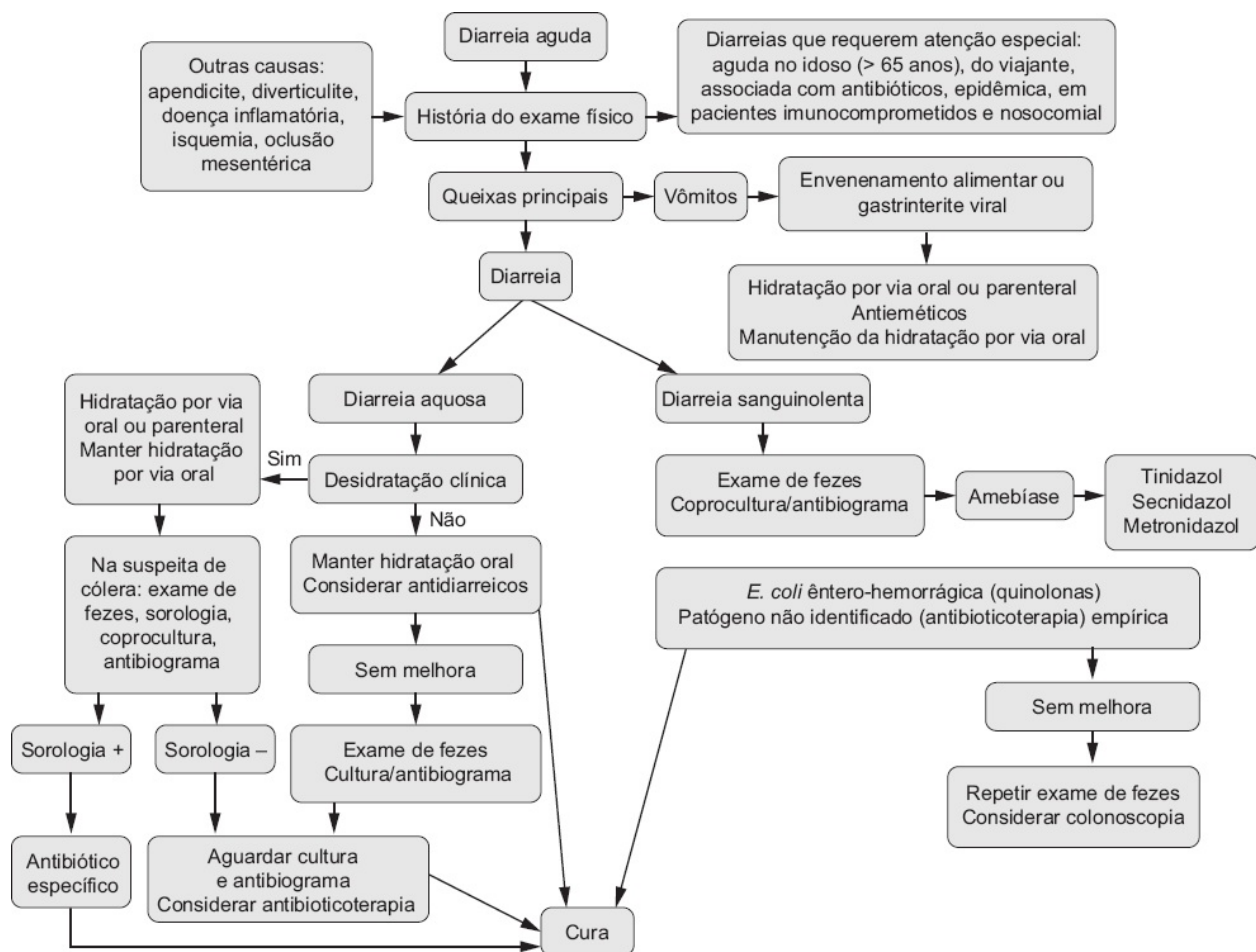


Figura 37.1 Condução da diarreia aguda no adulto. Adaptada de Manatsathit, 2002.

■ Diarreias infecciosas crônicas

Certos organismos que contaminam o trato digestório podem determinar evoluções clínicas diferentes do padrão observado na maioria dos casos de infecção intestinal aguda. Ainda que os sintomas básicos sejam semelhantes às diarreias anteriormente referidas, eventualmente de menor intensidade ou intermitentes, a característica clínica predominante acaba residindo no tempo de duração. A evolução crônica, independentemente de sua etiologia, não impede que possam comprometer o estado físico do indivíduo infectado em variados aspectos.

Etiologia

Infecções virais

Sua incidência é bem menor do que a referida para seus aparentados, responsáveis por infecções agudas. Entre os enterovírus, citam-se os dos grupos *Echo* e *Coxsackie*, que, embora iniciem suas manifestações intestinais e sistêmicas (febre, alteração do ritmo evacuatório, algias viscerais e periféricas, entre outras), apresentam evolução arrastada por tempo superior ao das diarreias de curta duração. Não produzem sangramento pelas fezes e a diarreia ocorre por toxigenicidade desses vírus, sendo, portanto, do tipo secretória.

Infecções bacterianas

Entre as bactérias, notam-se infecções por *Campylobacter jejuni* e *Yersinia enterocolitica*, promotoras principalmente de diarreia secretória. Ambas produzem lesões que podem simular doenças ulcerativas de intestino delgado ou cólon e, não raramente, são indistinguíveis nos achados radiológicos ou endoscópicos encontrados na doença de Crohn.

A infecção por *Campylobacter* é a causa principal de diarreia aguda nos EUA, adquirida no preparo e ingestão de aves, embora possa ser transmitida entre pessoas e evoluir cronicamente. A espécie mais comum encontrada ser humano, também no Brasil, é a *jejuni*. Alguns relatos sugerem que sua incidência tem se tornado maior, mesmo em países desenvolvidos.

A contaminação por *Yersinia enterocolitica* ocorre por intermédio de águas lacustres, animais e leite não pasteurizado. Esse microrganismo produz amplo espectro de lesões, que variam de uma simples gastroenterite até ulcerações ileais aftoides que mimetizam a doença de Crohn. O ceco e o colón ascendente também podem estar comprometidos e, em fase aguda, chegam a simular um quadro que lembra apendicite aguda.

Em determinadas circunstâncias, a infecção produzida por *Salmonella* não tifoide assume caráter de cronicidade, com manifestações atípicas decorrentes de sua associação com outras doenças, como referido quando da concomitância com a esquistossomose mansônica, parasitose ainda de prevalência alta em determinadas regiões do país. Nessa circunstância, a bactéria se reproduz no interior do parasito, que passa a ser fonte de infecção recorrente. As duas contaminações combinadas são de certo modo previsíveis, uma vez que seus focos de origem são semelhantes.

No Brasil, também é relevante considerar entre as infecções intestinais crônicas as ocasionadas pelos bacilos da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*), que produzem lesões inflamatórias exsudativas e incidem preferencialmente em populações de imunodeprimidos, de baixo poder econômico e idosos. Sua localização habitual é ileal ou ileocecal, áreas digestivas preferenciais para sua inoculação. É classificada como primária quando a lesão inicial é exclusivamente digestiva e se desenvolve a partir da ingestão do patógeno, por meio de alimento contaminado, principalmente carnes bovinas e leite de animais pacientes, havendo tendência de a inflamação evoluir para a forma hipertrófica ou tumoral, chegando inclusive a comprometer o lúmen intestinal, criando subestenoses. É classificada como secundária quando deriva de lesões pulmonares, à custa da deglutição do escarro contaminado pelo bacilo de Koch, e sua apresentação morfológica é do tipo ulcerativo, o mais frequentemente observado. Em países desenvolvidos, é baixa a porcentagem de pacientes nos quais ambos os sistemas estejam comprometidos por esses microrganismos. Entretanto, em nosso meio a infecção respiratória tuberculosa se encontra em franca recrudescência, justificando que essa etiologia deva ser lembrada entre os diagnósticos diferenciais das diarreias prolongadas.

Mais rara, porém com característica de enterite infecciosa crônica, é a doença de Whipple, que além de alteração do ritmo intestinal, diarreia provocada por má absorção e perda proteica, apresenta-se com manifestações sistêmicas, febre, artralguas, linfo e esplenomegalia, perda de peso e sinais gerais de desnutrição. Tem como etiologia a bactéria *Tropheryma whipplei*, reconhecida pela sua inclusão nos macrófagos da submucosa, quando o material de biopsia duodenal ou jejunal é submetido à coloração pelo método *periodic acid-Shiff* (PAS).

É cada vez mais aceita a hipótese da participação dos componentes da flora intestinal nas respostas imunoinflamatórias crônicas que caracterizam as doenças inflamatórias intestinais inespecíficas, doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Ainda que elas dependam de predisposição genética, o fator ambiental, principal agente desencadeante, é representado por microrganismos bacterianos ou virais – atualmente ainda não identificados – provenientes do exterior (macroambiente) ou mesmo do próprio conteúdo luminal (microambiente). Vários estudos demonstraram a intolerância que indivíduos acometidos por essas enfermidades passam a apresentar a elementos da sua microflora entérica, até então considerada como própria, mas que se torna estranha, motivando reação inflamatória contínua. Porém, essas entidades certamente não têm características que possam rotulá-las como doenças infecciosas intestinais.

Distúrbio de motilidade do tubo digestório pode causar diarreia. Na hipermotilidade, o trânsito rápido prejudica os mecanismos de absorção, devido ao tempo reduzido para o contato dos materiais ingeridos com a mucosa absorvedora, deslocando em direção ao cólon grandes volumes de nutrientes, água, eletrólitos e oligoelementos, que terminam sendo evacuados sob a forma de diarreia osmótica. Obviamente, nessa situação (ocasionada por lesões estruturais ou efeitos de hormônios ou neurotransmissores) não se estabelece qualquer correlação com agentes infectantes. Mas inflamações determinadas por algumas infecções contribuem para aquela alteração motora, mantida à custa da ação de mediadores químicos, interleucinas e serotonina, encontrados em maior quantidade durante o evento agudo e que persistem mesmo após seu término, mediante sensibilização das células imunologicamente envolvidas durante o

processo infeccioso. É denominada síndrome do intestino irritável pós-infecção, do tipo diarreico.

Ao contrário, a lentidão ou a retenção indevida do conteúdo luminal favorece o sobrecrescimento bacteriano em segmentos intestinais relativamente estéreis, característica do duodeno e do jejuno, que albergam flora quantitativamente desprezível. Ainda que não se configure como situação infecciosa *stricto sensu*, a flora anormal, constituída principalmente de germes anaeróbios, promove, por meio de suas enzimas, a desconjugação dos sais biliares, necessários para a digestão das gorduras, dificultando sua transposição para o meio interno, além de competirem com as enzimas digestivas dos enterócitos, dissacaridases e dipeptidases, responsáveis pela degradação final de dissacarídeos e peptídeos, etapa que antecede sua absorção. Tal fato traz como consequência a má absorção dos diferentes nutrientes e, mais uma vez, um componente osmótico para a diarreia, aparentemente paradoxal, devido à mobilidade reduzida dos segmentos entéricos. Hipomotilidade ou estase e sobrecrescimento bacteriano podem acompanhar indivíduos com alça aferente longa nos gastrectomizados pela técnica de Bilroth II, nos pacientes com diverticulose do intestino delgado, nas neuropatias do sistema nervoso entérico (SNE) – como a diabética ou miopatias, consequentes a determinadas colagenoses –, nas doenças neurológicas e musculares sistêmicas com repercussão intestinal, no hipotireoidismo e nos quadros suboclusivos crônicos de qualquer natureza.

Infecções parasitárias

Sua prevalência varia conforme a região analisada, os aspectos climáticos, as características do solo, os hábitos alimentares e de higiene e as condições sanitárias, mas calcula-se que esse índice esteja em torno de 20% da população mundial.

Ainda que recursos terapêuticos de maior eficácia sejam periodicamente colocados à disposição da classe médica, o que poderia justificar uma expectativa mais otimista quanto à possível diminuição do número de indivíduos infectados, o crescimento populacional, justamente nas áreas de menores

recursos culturais, econômicos e de higiene, promove o surgimento de novos casos, principalmente entre crianças. Infelizmente, os adultos também são suscetíveis a essas contaminações, tendo na alimentação e na água os principais focos de sua transmissão, não poupando, inclusive, pessoas de nível socioeconômico mais elevado.

Alguns parasitos têm ciclos de vida muito complexos ou utilizam hospedeiros intermediários e, como reservatórios, algumas espécies de animais, incluindo os de criação doméstica. Por outro lado, procedimentos de esterilização empregados para minimizar infecções bacterianas não se aplicam aos parasitos, que apresentam resistência ao meio ambiente incompatível com medidas de erradicação simplistas. Taxas elevadas de parasitismo ainda são observadas em certas áreas do nosso país, particularmente entre os habitantes distantes dos grandes centros, com predomínio nas áreas rurais. Hospitais-dia, instituições para idosos e indivíduos com transtornos mentais, prática sexual envolvendo contato oroanal e descuidos das autoridades na questão do saneamento básico e no tratamento adequado dos reservatórios de água têm favorecido também a transmissão interpessoal.

Protozoários

Vários protozoários têm seu *habitat* no intestino delgado, embora alguns deles não sejam considerados, dentro dos conhecimentos atuais, patogênicos para o ser humano. Fazem parte desse grupo: *Entamoeba coli*, *Dientamoeba fragilis*, *Chilomastix mesnili*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* e *Trichomonas hominis*. Nos últimos anos, os conceitos que buscam definir a patogenicidade ou não de determinados protozoários para o ser humano têm mudado, graças ao aprendizado que forçadamente nos foi imposto com a identificação das infecções intestinais causadas por microrganismos denominados “oportunistas”, até então pouco investigados, os quais comprometem indivíduos com deficiências do seu sistema imunológico e, ainda que em menor escala, imunocompetentes.

O protozoário flagelado *Giardia lamblia* utiliza o ser humano como único hospedeiro, o que permite concluir que sua transmissão se dá por meio de fezes humanas que contenham cistos do parasito, ingeridos com alimentos ou água

contaminados. O contato interpessoal é outro modo de propagação, observado mais frequentemente entre crianças, embora adultos de áreas e hábitos higienodietéticos promíscuos corram igual risco de contraí-la.

Acreditava-se que a infecção produzida pelo *Cryptosporidium parvum* dependeria exclusivamente do comprometimento das condições imunológicas do hospedeiro. Entretanto, ela também afeta indivíduos sadios e provoca episódios diarreicos, pois seus trofozoítos, além de aderirem à mucosa, chegam a destruir as microvilosidades dos enterócitos, em particular dos segmentos distais do delgado. Nos indivíduos imunodeprimidos, sua reprodução assexuada no interior das células epiteliais da mucosa intestinal promove a infecção de novas células, fato reconhecido principalmente nos portadores do vírus HIV. Mamíferos e aves são reservatórios do parasito, ocorrendo a transmissão para o ser humano por intermédio de água e carnes contaminadas. A eliminação da forma oocística pelas fezes humanas, elementos que sobrevivem por longo tempo no meio ambiente, é considerada fonte de propagação interpessoal.

A infecção por *Isospora belli* não é observada no ser humano com defesas normais, mas é relativamente comum nos imunodeprimidos, principalmente nas áreas tropicais, transcorrendo com síndrome diarreica crônica grave, contínua ou recorrente, associada a desnutrição. No ambiente intracelular, formam-se os oocistos, que eliminados nas fezes, podem infectar alimentos e água, vias de sua transmissão.

Com o mesmo caráter invasivo se podem citar os protozoários *Microsporidium* sp., *Cyclospora cayetanensis* e *Blastocystis hominis*, que ao lado de *Cryptosporidium* sp. e *Isospora belli*, são considerados microrganismos oportunistas, merecendo investigação rotineira nos indivíduos com suspeita ou reconhecida imunossupressão, adquirida pelo HIV ou induzida por outras doenças ou medicamentos.

A *Entamoeba histolytica* infecta o ser humano por meio de água e alimentos contaminados por fezes contendo seus cistos, e por contato orofecal. O ser humano é o único hospedeiro no ciclo vital do parasito. Após a ruptura dos cistos ingeridos, os trofozoítos se alojam no cólon, provocando ulcerações.

Podem ser veiculados pelo sistema porta até o fígado, onde originam abscessos.

Helmintos

As infecções causadas pelos vermes de maior porte são passíveis de identificação macroscópica, por meio da simples observação mais cuidadosa das fezes, bastando que sejam evacuados parcial ou integralmente. Algumas espécies produzem ovos e larvas no intestino do ser humano que, ao serem eliminados pelas fezes, requerem outro hospedeiro como intermediário, para dar sequência ao ciclo vital do parasito, antes de retornarem ao organismo humano e, sob a forma ainda jovem, encontrarem o local adequado para o seu amadurecimento. Esses agentes não costumam se multiplicar no nosso intestino; assim, a carga parasitária de cada paciente depende do número de elementos infectantes ao qual foi exposto.

Entre os nematelmintos, vermes cilíndricos, o *Ascaris lumbricoides* é o parasito mais prevalente em todo o mundo. Após a fecundação, as fêmeas produzem grandes quantidades de ovos, cuja deposição com as fezes é estimada em 200 mil/dia/verme. Sua maior incidência ocorre em regiões tropicais, por se tratar de verme resistente ao calor, mas também é descrito em ambientes frios. Sobrevivem por longo tempo, podendo alcançar meses de acordo com as características do solo. Quando eliminados para o meio exterior, os ovos embrionados se transformam em larvas rabditoides, sua forma infestante. Caso sejam ingeridos pelo ser humano, rompem sua casca no duodeno, liberando a larva. Na altura do jejuno, alcançam a circulação sanguínea, ao penetrarem pelos capilares da circulação portal, atravessam o fígado, chegando ao ciclo pulmonar, onde novas mudas os protegem contra a acidez gástrica, e voltam para o canal alimentar pela deglutição de escarro contaminado. Nessa etapa, as larvas atingem a fase adulta, iniciando sua reprodução e a produção dos seus ovos. Portanto, não se admite a transmissão direta desse parasito entre pessoas, pois os ovos necessitam de maturação prévia no meio exterior, onde adquirem seu estágio infectante.

Uma das grandes complicações dessa parasitose é observada em crianças com infestação maciça. Ainda que não cause diarreia ou outros sintomas,

eventualmente provoca dores abdominais, náuseas e vômitos, e mesmo com a sua eliminação pela via oral, as coloca sob risco de obstrução intestinal aguda, em consequência da formação de um emaranhado de vermes. A eventual migração dos mesmos para a via biliar ou pancreática promoverá alterações similares às observadas em qualquer processo oclusivo desse sistema, simulando processo tumoral. Podem ocorrer reações anafiláticas depois de repetidas infestações. Como a larva tem passagem hepática, dependendo de seu número podem ocorrer sinais de comprometimento do fígado, como icterícia e elevação das taxas das aminotransferases.

Nesse mesmo grupo, destacam-se também os helmintos da família dos ancilostomídeos, *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, parasitos do intestino delgado proximal diferenciados pelos seus aparelhos bucais e adaptações durante seu ciclo pulmonar. Seus ovos, eliminados com as fezes, sofrem transformação larvária no meio ambiente, inicialmente tipo rabditoide e, na sequência, filarioide, sua forma infestante. Então, penetram pela pele ou pela mucosa do ser humano, único hospedeiro conhecido e responsável pela propagação dessas helmintíases, devido a hábitos de higiene inadequados, ao contato direto dos pés descalços, ou mesmo das mãos, com terra contaminada, e à ingestão. As lesões dermatológicas são mínimas, e na etapa pulmonar, sítio que alcançam em 24 h, as larvas rompem os alvéolos, chegando ao sistema respiratório superior pela tosse provocada pela secreção brônquica. Então, são deglutidas, terminando o ciclo no duodeno e no jejuno, fixando-se à mucosa desses segmentos pelas suas cápsulas bucais. Lesionam a mucosa, o que facilita que se nutram de sangue, plasma e restos celulares, devido à sua produção de enzimas proteolíticas e anticoagulantes, originando anemias ferroprivas por perda, mais intensa na infecção pelo *Ancylostoma*, além de hipoproteinemia, ambas proporcionais ao número de vermes existentes. Como em geral infectam populações com carências nutricionais prévias, as queixas clínicas tendem a ser mais numerosas com menos tempo de infestação.

Outro habitante do intestino delgado proximal, o *Strongyloides stercoralis* constitui infestação preocupante, devido à sua invasividade. Assim, além de prejudicar seriamente a absorção de nutrientes pelo jejuno e promover sintomas

dolorosos que lembram doença péptica gastroduodenal, pode acometer vários sistemas, em apresentação disseminada de alta gravidade clínica, em indivíduos imunologicamente comprometidos. No ambiente entérico, os ovos dos vermes adultos são transformados em larvas do tipo rabditiforme, mesmo tipo encontrado nas fezes. Essas larvas se desenvolvem no exterior quando encontram condições ambientais favoráveis, principalmente temperaturas quentes, o que justifica sua maior prevalência em países tropicais. Agora, como larvas do tipo filarioide, o parasito infecta novas pessoas devido à sua capacidade de penetração cutânea, chegando à circulação venosa de retorno, aos pulmões, onde sofre novas mudas e, depois, ruptura dos alvéolos, produzindo secreção brônquica que, deglutida, conclui o ciclo, denominado direto, com a instalação dos parasitos, transformados em organismos completos, no duodeno e no jejuno. Outra possibilidade, ainda no meio exterior, ocorre com as larvas rabditoides que, através de mudas, chegam ao verme adulto. Da fecundação entre machos e fêmeas, assim chamados de vida livre, são liberados ovos que novamente darão origem às larvas rabditoides que por sua vez repetirão o ciclo, conhecido como indireto – evoluem para larvas filarioides preparadas para novas contaminações humanas. Os vermes adultos de vida livre não infestam o ser humano.

Porém, esse helminto pode fazer seu ciclo vital completo no próprio intestino, a partir das larvas filarioides aí originadas, transformando-se em organismos adultos sem necessidade do meio externo – forma reconhecida como autoinfecção – por método de reprodução partenogenética, com participação exclusiva de fêmeas. Considera-se que o verme macho não existe no intestino humano.

Os parasitos invadem a mucosa intestinal, alojando-se nas criptas, ocasionando lesões de repercussões variadas. Nas formas graves, chegam a ulcerá-la, provocando dor com ritmo a três tempos – como na doença ulcerosa péptica duodenal –, e por atrofiar suas vilosidades, diarreia do tipo má absorção. Sua penetração nos vasos linfáticos ou sanguíneos é fator determinante para a disseminação do verme. Processos inflamatórios mais intensos comprometem morfológicamente as paredes do intestino, tornando-as tão espessas e rígidas que

sua inspeção e palpação levantam a suspeita de doença de Crohn ou linfoma.

Entre os vermes achatados (platelmintos), citam-se as infecções causadas pelo *Schistosoma mansoni* (esquistossomose), do subgrupo dos trematódeos, e as tênias *Taenia solium*, *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*, do subgrupo dos cestódeos. A esquistossomose não é verdadeiramente uma parasitose intestinal, embora o agente habite o sistema venoso mesentérico e seus ovos sejam eliminados pelas fezes humanas. Até o momento, não há demonstrações convincentes de que elementos do *S. mansoni* nas paredes do delgado e do cólon ocasionem maiores danos estruturais ou funcionais a essas vísceras. Isoladamente, não costuma ser acompanhado de diarreia, mas a sua associação com *Salmonella* pode ser responsável por quadro crônico intestinal.

A *T. solium* utiliza os suínos como hospedeiros intermediários e a *T. saginata* os bovinos. Ambos os parasitos são formados da reunião de pequenos anéis planos, denominados proglotes, centenas deles, que constituem o corpo do verme, cujo comprimento total atinge alguns metros. A fragmentação do corpo e a exteriorização das proglotes pela via anorretal, espontaneamente ou misturadas às fezes, permite o diagnóstico macroscópico dessas infecções. A definitiva erradicação do verme só ocorre quando a sua cabeça, o escólece, é eliminada. Do contrário, mesmo com a evacuação de extensa porção do helminto, seu tamanho será refeito, pois são vermes hermafroditas. A análise microscópica do escólece diferencia esses dois cestódeos.

As proglotes da extremidade distal desses platelmintos, contendo ovos embrionados (milhares), destacam-se do verme adulto para serem evacuadas, como anel único (*T. saginata*) ou em pequenos grupos de menos de 10 unidades (*T. solium*). Podem se romper, liberando os ovos ainda no intestino ou no exterior, onde resistem por tempo prolongado. Se ingeridas pelos hospedeiros intermediários, ao se alimentarem de fezes humanas, não se desintegram pela ação do suco gástrico, liberando os embriões no intestino delgado. Estes, após ultrapassagem através de sua parede, são veiculados pela corrente sanguínea e estocados na musculatura desses animais, sob a forma larvária de cisticercos. O ser humano se contamina ao se alimentar com carnes infectadas, cruas ou

inadequadamente cozidas, ingerindo cisticercos vivos que, sob a ação dos sucos digestórios, liberam os escóleces. Estes, ao se fixarem à mucosa do intestino delgado, dão início ao crescimento anelar do corpo do verme, que deverá estar pronto para iniciar sua fragmentação e expulsão das proglotes em cerca de 3 meses.

O ser humano também é hospedeiro intermediário das tênias, pois a larva infectante é encontrada no seu intestino, assim como em outros sistemas, desenvolvendo uma das complicações importantes dessa parasitose, a cisticercose. Duas hipóteses são sugeridas para explicar os mecanismos que formam os cisticercos no organismo humano, sem a intermediação animal. Por autoinfestação, produzida pelo deslocamento antiperistáltico de proglotes grávidas já destacadas do corpo do verme até o estômago e o duodeno, onde sua cápsula é rompida. Os ovos liberados sofrem desintegração, passam ao estágio de larvas e são disseminados ao chegarem aos vasos da submucosa intestinal. Um segundo mecanismo para o surgimento da cisticercose seria pela ingestão direta de ovos, a partir de água e alimentos contaminados. Superada a agressão da acidez gástrica, ocorre sua transformação em larvas, no duodeno. À custa da lise que provocam na parede intestinal, esses elementos têm condição de penetração pela microcirculação entérica, alojando-se em vários tecidos, onde sobrevivem por meses. Após sua morte, ocorre calcificação do resíduo larvário. Em longo prazo, repercussão clínica da parasitose poderá depender muito mais da cisticercose que da existência de vermes adultos no intestino, porém, alterações do apetite, do ritmo das evacuações, dores abdominais e adinamia não são infrequentes.

Quanto à infecção pelo *Hymenolepis nana*, o ser humano é considerado o único hospedeiro e transmissor. É mais prevalente em regiões tropicais, porém menos que a observada para os outros cestódeos, em razão da pequena resistência dos seus ovos ao meio ambiente. Tal característica permite concluir que a infestação deve usar preferencialmente a via interpessoal, o que justifica que essa parasitose afete mais as crianças. Os ovos ingeridos liberam seus embriões no intestino, que buscam penetrar as vilosidades do íleo distal, onde se desenvolvem, formando a larva cisticercósica. Terminada sua maturação,

retornam à superfície mucosa, fixando-se aí pelo escólece, dando início à formação do verme adulto, constituído de proglotes. Reconhece-se que o ciclo evolutivo do parasito possa iniciar-se e completar-se no próprio intestino, por condições internas de transformação dos ovos nos cisticercos, em processo de autoinfecção, explicando parasitismos maciços, para helmintíase proveniente de elementos com baixa sobrevivência no ambiente exterior. Sua patogenia ao ser humano é semelhante à descrita para os outros platelmintos, embora nesta infecção não se desenvolva cisticercose.

A Tabela 37.1 apresenta alguns dos principais patógenos e seus veículos de transmissão.

Quadro clínico

As diarreias de evolução prolongada, intermitentes ou contínuas, constituem desafio para o diagnóstico etiológico. Em muitos casos, a complexidade da interpretação dos dados clínicos leva a hipóteses diferenciais múltiplas e, conseqüentemente, maior tempo na sua investigação complementar, desde que nos antecedentes mórbidos não se detectem causas que as justifiquem. Diante de queixas digestivas de evolução crônica, as primeiras hipóteses diagnósticas são infecções virais, bacterianas e principalmente parasitárias. As fases iniciais até podem ser pouco sintomáticas ou mesmo inaparentes, mas em determinado momento, a tendência a mudanças do funcionamento intestinal acaba envolvida no seu curso, quando então passam a ser investigadas. Entretanto, na maioria dos casos sua evolução costuma ser insidiosa, com períodos sintomáticos, intercalados com fases de normalidade, ocasionando retardo do diagnóstico, muitas vezes por interpretação do próprio paciente que, pelo comportamento das queixas relativamente benigno, assume se tratar de mal-estar passageiro, incriminando esta ou aquela alimentação para justificar as alterações digestivas que o acompanham. Além dessa interpretação, não é incomum atender a soluções domésticas ou aconselhamentos leigos, e a utilização de medicamentos antiparasitários polivalentes que, embora de indiscutível eficácia, sabidamente não atuam sobre todos os microrganismos – parte deles exige tratamento

específico.

Tabela 37.1 Veículos de transmissão dos principais patógenos causadores de diarreia.

Veículo	Principais patógenos
Água (inclui alimentos lavados nessa água)	<i>Vibrio cholerae</i> , Norwalk, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e <i>Cryptosporidium parvum</i>
Aves	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> e espécies de <i>Shigella</i>
Carne e leite de vaca	<i>E. coli</i> êntero-hemorrágica, <i>Taenia saginata</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Porco	<i>Taenia solium</i> , <i>Balantidium coli</i>
Peixes e frutos do mar	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> e espécies de <i>Salmonella</i>
Ovos	Espécies de <i>Salmonella</i>
Maionese e cremes	<i>Staphylococcus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Salmonella</i>
Tortas	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia lamblia</i> e <i>Cryptosporidium parvum</i>
Interpessoal (incluindo contato sexual)	Vírus, <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Clostridium difficile</i> e <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Piscina	<i>Giardia lamblia</i> e <i>Cryptosporidium parvum</i>
Viajantes	<i>E. coli</i> (vários tipos), <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Pós-antibióticos ou quimioterápicos	<i>Clostridium difficile</i>

Adaptada de World Gastroenterology Organization Practice Guideline, 2008.

Certos agentes infecciosos se manifestam após longo tempo de contaminação, já através de suas complicações – como observado na tuberculose entérica primária e na doença de Whipple, estenose ileocecal com quadro suboclusivo e diarreia por má absorção –, requerendo pesquisa mais detalhada e demorada por exigirem diagnóstico diferencial com outras doenças que evoluem com sintomas e disfunções semelhantes.

Deve-se tentar localizar anatomicamente as diarreias crônicas por meio de detalhes da história, pois tendem a se comportar de maneira diferente dependendo de sua origem: intestino delgado ou cólon (Tabela 37.2). Nas entéricas, as evacuações são menos frequentes, não acompanhadas de puxo ou tenesmo; quando há dor abdominal, esta tende a não ser aliviada pela evacuação; o volume fecal é maior e as fezes menos aquosas; raramente há muco e sangue, e tende-se ao reconhecimento de restos alimentares indevidos. Procura-se também relação dos sintomas com determinados alimentos (lácteos, trigo, gorduras), evoluindo com maior tendência para desnutrição. Nas de origem cólica, o número de evacuações é grande, com pequenos volumes, muco e sangue mais frequentes, odor pútrido, puxo, tenesmo e alívio da dor com o esvaziamento intestinal, em geral sem comprometimentos evidentes do estado geral. Obviamente, essas informações devem sempre ser aceitas como sugestivas e não definitivas do diagnóstico anatômico, sendo este complementado com os achados físicos, como grau de nutrição, aumento do volume das vísceras abdominais, massas palpáveis etc., o que facilita a orientação inicial da investigação da sua etiologia.

Tabela 37.2 Provável localização anatômica de diarreias crônicas de acordo com a história clínica.

Características	Intestino delgado e/ou início do cólon	Cólon
Número	Em geral pequeno	Grande

Volume	Normal ou grande	Pequeno
Consistência	Normal ou pastosa	Diminuída, líquida
Cor	Normal ou brilhante	Normal
Odor	Normal ou rançoso	Normal ou pútrido
Puxo/tenesmo	Não	Sim
Urgência fecal	Raramente	Frequentemente
Restos alimentares	Mais frequente	Menos frequente
Muco	Não	Sim
Sangue	Incomum (hematoquezia)	Mais comum (enterorragia)
Dor	Difusa ou periumbilical	Difusa ou quadrante inferior esquerdo
Alívio da dor com evacuação	Não	Sim
Desnutrição	Mais frequente	Menos frequente

Diarreia infecciosa crônica com sangue

Dirige a hipótese para as doenças do cólon. No caso de eliminação de sangue vivo, líquido ou coagulado – enterorragia –, a provável origem são os segmentos distais do intestino grosso. Sangramentos do cólon direito se exteriorizam por material vinho (hematoquezia), diferente da melena e da enterorragia. As causas mais comuns de diarreia crônica com sangue correspondem às doenças inflamatórias, retocolite e Crohn. Etiologias menos frequentes: infecções por *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, citomegalovírus (CMV), *E. histolytica*, isquemias vasculares mesentéricas de

repetição e tumores diarreitizantes ulcerados.

A colite amebiana tende a se apresentar sob a forma subaguda, variando de diarreia intermitente até quadros disentéricos de maior gravidade, exteriorizados por evacuações mucossanguinolentas, dor abdominal e febre. Cerca de 10% dos infectados podem desenvolver colites fulminantes, com alta probabilidade de complicações fatais, particularmente nos pacientes diabéticos e alcoolistas.

Diarreia infecciosa crônica com eliminação de nutrientes

Gordura em excesso nas fezes – esteatorreia – lhe confere algumas características que podem ser informadas durante a realização da história clínica. São de maior volume, frequência normal ou pouco aumentada, em geral formadas, brilhantes, com odor de gordura queimada (rançoso) e tendem a boiar na água do vaso sanitário, em razão do seu conteúdo em gases formados pela fermentação das gorduras não absorvidas. Pode-se reconhecer restos alimentares incomuns acompanhando as fezes. Pancreatite crônica alcoólica é a etiologia mais comum dessa diarreia. Doenças que comprometem a parede do intestino delgado, como a doença celíaca, Crohn, algumas parasitoses, giardíase e strongiloidíase, enterectomias extensas, colestases, deficiência de sais biliares e sobrecrecimento bacteriano no lúmen intestinal, são causas de esteatorreia.

A perda de proteínas pela evacuação – creatorreia – causa liquefação das fezes, mas não traz outras mudanças macroscópicas ao bolo fecal. Sua suspeita ocorre quando a alteração do ritmo intestinal é acompanhada com sinais clínicos de hipoproteinemia. Doenças linfáticas, inflamatórias e neoplásicas respondem como principais etiologias de perda fecal de proteínas. Porém, a infestação maciça por *Strongyloides*, com seu caráter de invasividade, chega a criar bloqueios do sistema linfático das vilosidades intestinais, comportando-se clinicamente como qualquer das doenças perdedoras de proteínas.

Diarreia infecciosa crônica aquosa

Neste grupo estão inclusas doenças funcionais e orgânicas que apresentam algumas semelhanças sintomáticas, porém cursos inteiramente diferentes. Dado

o grande número de pacientes com distúrbios funcionais, pode ocorrer alguma dificuldade inicial para o diagnóstico diferencial. Na síndrome do intestino irritável, a mais frequente das disfunções do sistema digestório, as queixas de diarreia costumam ser de longa duração, ausência de sangue nas fezes, manutenção do peso, evacuações só durante o dia e relação próxima com o horário de alimentação e tensão emocional. Observa-se diarreia aquosa em: intolerantes a laticínios; na utilização de açúcares dietéticos em grande quantidade; alguns medicamentos, como hipotensores, antiarrítmicos, anti-inflamatórios não hormonais (AINH); infecções por *Cryptosporidium* e citomegalovírus; em diabéticos com neuropatia intestinal, incluindo-se nesses casos o possível sobrecrecimento bacteriano no aumento do nível de sais biliares no cólon; hipertireoidismo; câncer medular da tireoide e tumores neuroendócrinos, produtores de serotonina (carcinoide), do peptídeo intestinal vasoativo (vipoma), de glucagon (glucagonoma) e gastrina (gastrinoma).

Em crianças, episódios de suboclusão intestinal, agudos ou crônicos, deverão incluir a suspeita da origem parasitária, ainda mais se a condição socioeconômica favorecer a hipótese ou se, nos antecedentes pessoais, houver informações que sugiram existência, atual ou progressiva, dessa afecção.

Exame físico

Os achados físicos dependem do agente causal e das reservas orgânicas do hospedeiro. É necessário reconhecer estados de carência, por meio de sinais de anemia e de desnutrição global ou seletiva. A investigação complementar pode ser orientada pela ocorrência de deficiência ponderal, palidez cutaneomucosa, despapilamento lingual, alterações de anexos – pelos e unhas –, edemas e/ou derrames cavitários, arritmias e sopros cardíacos, aumentos viscerais abdominais, sensibilidade à palpação das estruturas do abdome, massas anômalas e ruídos hidroaéreos aumentados. Recomenda-se o toque retal visando à identificação de anormalidades que possam ser observadas no resíduo fecal, além das condições anatômicas desse segmento. Porém, não é surpreendente o exame físico normal ou com alterações nas infecções crônicas, mesmo se

tratando de doença orgânica.

Diagnóstico

Obviamente, o direcionamento dos exames complementares irá se basear nas informações obtidas da história clínica e nas conclusões do exame físico. Os procedimentos gerais de laboratório permitem identificar situações de anemia (Hb, Ht), hipoalbuminemia (proteínograma), com pesquisa diferencial de sua perda pela via urinária (urina I, proteinúria de 24 h), distúrbios metabólicos (TSH, T₄ livre, glicemia, creatinina) e, nas fezes, a pesquisa de parasitos (protoparasitológico) e bactérias (coprocultura), sangue oculto, leucócitos e gorduras (Sudan III, esteatócrito ou dosagem quantitativa). Recomenda-se a investigação de parasitoses em várias amostras, pelo menos três, coletadas em dias diferentes, devido à não evacuação dos seus elementos diariamente. O teor da gordura fecal pode aumentar em afecções parasitárias como giardíase, strongiloidíase e necatoríase. Ausência de sangue, leucócitos e gordura nas fezes dirigem a hipótese para diarreias osmóticas ou secretórias.

Alguns microrganismos infectantes não serão identificados por qualquer dos métodos de estudo das fezes, principalmente os patógenos responsáveis pela infecção tuberculosa intestinal e a doença de Whipple. Nessas duas eventualidades, a análise histológica do tecido comprometido é o único procedimento complementar que permitirá o diagnóstico etiológico de certeza. As lesões ileocecais produzidas na tuberculose são acessíveis pela colonoscopia, incluindo a obtenção de material por biópsia, analisado por coloração específica e, quando do jejuno, como no caso da doença de Whipple, por meio do uso de cápsula de biópsia perioral ou mesmo endoscópica, mediante estudo da existência de macrófagos pela coloração com PAS.

Retossigmoidoscopia, ou mesmo colonoscopia, fazem parte do conjunto de exames complementares para o diagnóstico diferencial das doenças infecciosas intestinais com características de localização colônica.

Tratamento

As diarreias infecciosas crônicas têm tratamentos específicos diagnóstico-relacionados. A princípio, antimicrobianos e/ou antiparasitários serão os medicamentos propostos para o tratamento dos agentes infectantes. Nas Tabelas 37.3 e 37.4, encontram-se anotadas as condutas medicamentosas para os microrganismos mais comuns responsáveis pelas diarreias infecciosas, agudas e crônicas.

Tabela 37.3 Agentes virais e bacterianos e esquemas terapêuticos.

Agente	Tratamento	Alternativas
<i>Vibrio cholerae</i>	Tetraciclina 500 mg 4 vezes/dia durante 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Shigella</i>	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia durante 5 dias Ampicilina 500 mg 4 vezes/dia durante 5 dias
<i>Salmonella</i> (formas graves)	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia durante 10 dias	Amoxicilina 1 g 3 vezes/dia durante 14 dias TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia durante 5 dias
<i>E. coli</i> enteroinvasiva	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia de 5 a 7 dias (empírico)	TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia de 5 a 7 dias
<i>E. coli</i> êntero-hemorrágica	Ciprofloxacino 500 mg	—

	2 vezes/dia de 5 a 7 dias (empírico)	
<i>E. coli</i> enterotoxigênica	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia de 5 a 7 dias (empírico)	Tetraciclina 500 mg 4 vezes/dia de 5 a 7 dias
<i>E. coli</i> enteropatogênica	TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia de 5 a 7 dias	–
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol 250 mg 4 vezes/dia durante 10 dias	Vancomicina 125/250 mg 4 vezes/dia (VO) por 10 dias
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Campylobacter jejuni</i>	Eritromicina 250 mg 4 vezes/dia durante 5 dias	Ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia durante 5 dias

TMP-SMX: trimetoprima/sulfametoxazol.

Tabela 37.4 Agentes parasitários e esquemas terapêuticos.

Agente	Tratamento	Alternativa
<i>Giardia lamblia</i>	Tinidazol/secnidazol 500 mg 2 g, dose única	Metronidazol 250 mg 3 vezes/dia de 7 a 10 dias Notazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
		Paramomicina 1 g

<i>Cryptosporidium parvum</i>	Espiramicina 1 g 3 vezes/dia – 2 semanas 1 g/dia – manutenção	2 vezes/dia durante 2 semanas Roxitromicina 300 mg 2 vezes/dia durante 4 semanas Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Isospora belli</i>	TMP-SMX 160/800 mg 4 vezes/dia – 4 semanas	Primetamina 25 mg 1 vez/dia de 6 a 8 semanas Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Levamisol 150 mg 1 vez, dose única	Albendazol 400 mg 400 mg, dose única Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Albendazol 400 mg 1 vez, dose única	Mebendazol 100 mg 2 vezes/dia durante 3 dias Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Cambendazol 180 mg	Tiabendazol 500 mg 1 vez/dia de 7 a 10 dias

	2 comprimidos, dose única	Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Taenia solium</i>	Praziquantel 150 mg	Nitazoxanida 500 mg
<i>Taenia saginata</i>	4 comprimidos, dose única	2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Hymenolepis nana</i>	Praziquantel 150 mg 4 comprimidos, dose única	Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias
<i>Entamoeba histolytica</i> (ação luminal)	Teclozana 500 mg 2 vezes/dia (até total de 1,5 g)	Etofamida 500 mg 2 vezes/dia (até total de 3,0 g)
<i>Entamoeba histolytica</i> (ação tecidual)	Metronidazol 400 mg 2 vezes/dia durante 10 dias	Tinidazol/secnidazol em doses equivalentes Nitazoxanida 500 mg 2 vezes/dia durante 3 dias

■ Bibliografia

- Allen SJ et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD003048.
- Almeida SM, Torres LF. Neurocysticercosis-retrospective study of autopsy reports a 17-year experience. J Community Health. 2011;36(5):698-702.
- Aragón TJ et al. Case-control study of Shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. Clin Infect Dis. 2007;44(3):327-34.
- Baldi F et al. Focus on acute diarrhoeal disease. World J Gastroenterol. 2009;15(27):3341-8.
- Barreto ML et al. Impact of a citywide sanitation program in Northeast Brazil on intestinal parasites infection in young children. Environ Health Perspect.

2010;118(11):1637-42.

- Bresee JS et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1374-81.
- Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1011-9.
- Carre D et al. Acute infectious diarrhea: Current treatment and perspectives. *Med Trop (Mars).* 2001;61(6):521-8.
- De Bruyn G. Diarrhea in adults (acute). *Am Fam Physician.* 2008;78(4):503-4.
- Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):583-94.
- Diniz-Santos S, Silva LR, Silva N. Antibiotics for the empirical treatment of acute infectious diarrhea in children. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(3):217-27.
- Domingues AR et al. Source attribution of human salmonellosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections. *Epidemiol Infect.* 2012;140 (6):959-69.
- Eurosurveillance Editorial Team. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. *Euro Surveill.* 2012;17(10). Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20113>
- Ferreira CE et al. Assessment of gastroenteric viruses frequency in a children's day care center in Rio de Janeiro, Brazil: a fifteen year study (1994-2008). *PLoS One.* 2012;7(3):e33754.
- Fica A et al. Salmonellosis outbreaks and the size and role of the Chilean State. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(2):207-14.
- Gallelli L et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(2):137-44.
- Godoy P et al. Waterborne outbreak of *Shigella sonnei* caused by consumption of public supply water. *Gac Sanit.* 2011;25(5):363-7.
- Gonçalves AL et al. Prevalence of intestinal parasites in preschool children in the region of Uberlandia, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;4(2):191-3.
- Goodgame RW. Viral causes of diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.*

2001;30(3):779-95.

- Grandy G et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010;10:253.
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185-97.
- Hill DR, Beeching NJ. Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(5):481-7.
- Jeong HS, Jeong A, Cheon DS. Epidemiology of astrovirus infection in children. *Korean J Pediatr.* 2012;55(3):77-82.
- Lima AA et al. Persistent diarrhea in Northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *Acta Paediatr.* 1992;81(Suppl)381:39-44.
- Maestre MDC et al. Pancreatic ascariasis mimicking a pancreatic tumor. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(7):464-7.
- McClarren RL, Lynch B, Nyayapati N. Acute infectious diarrhea. *Prim Care.* 2011;38(3):539-64.
- Manatsathit S. Development of the guideline for the management of the acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(Suppl):S54-S72.
- Niyogi SK. Shigellosis. *J Microbiol.* 2005;43(2):133-43.
- Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology.* 2011;138(11):1331-40.
- Petry F, Jakobi V, Tessema TS. Host immune response to *Cryptosporidium parvum* infection. *Exp Parasitol.* 2010;126(3):304-9.
- Pinheiro Ide O et al. Prevalence and risk factors for giardiasis and soil-transmitted helminthiasis in three municipalities of Southeastern Minas Gerais State, Brazil: risk factors for giardiasis and soil-transmitted helminthiasis. *Parasitol Res.* 2011;108(5):1123-30.
- Ruigómez A, García Rodríguez LA, Panes J. Risk of Irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):465-9.
- Santos M et al. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr.* 2009;155(1):62-7.

- Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):609-14.
- Shimohata T, Takahashi A. Diarrhea induced by infection of *Vibrio parahaemolyticus*. *J Med Invest.* 2010;57(3-4):179-82.
- Silva JC et al. Parasitism due to *Ascaris lumbricoides* and its epidemiological characteristics among children in the State of Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(1):100-2.
- Spiller R, Garsed K. Post infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 2009;136(6):1979-88.
- Stewart DM et al. Disseminated *Strongyloides stercoralis* infection in HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Acta Haematol.* 2011;126(2):63-7.
- Tana C et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5):512-9, e114-5.
- Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009;7:15(29):3591-6.
- World Gastroenterology Organization practice guideline. Acute Diarrhea. 2008. Disponível em <http://doctor-ru.org/main/1100/1101.pdf>. Acessado em 04/04/2017.

Internal Server Error

The server encountered an internal error or misconfiguration and was unable to complete your request.

Please contact the server administrator, systems@vitalsource.com and inform them of the time the error occurred, and anything you might have done that may have caused the error.

More information about this error may be available in the server error log.

Paulo Roberto Abrão Ferreira

■ Introdução

O vírus da hepatite B (VHB) tem genoma formado por DNA de dupla fita, parcialmente sobrepostas. Pertence à família Hepadnaviridae, que se replica através de RNA intermediário e, conseqüentemente, sua polimerase age com transcriptase reversa. Apresenta partícula viral completa com 42 nm de diâmetro e partículas esféricas ou filamentosas de 22 nm. Sua variabilidade genética pode ser representada em 10 genótipos (A-J) de distribuição geográfica significativa, dentre os quais se pode diferenciar mais de 40 subgenótipos. Quatro *open reading frames* compõem o genoma do VHB. A região *presurface-surface* codifica as proteínas de superfície (HBsAg), proteínas estruturais do envelope, fundamentais para a ligação do vírus ao hepatócito, que participam da montagem e liberação do vírion. O gene *precore-core* codifica a proteína estrutural do *core* (HBcAg), importante para a montagem do capsídio, a regulação da replicação e da montagem do vírion. O antígeno *precore* não estrutural “e” (HBeAg) tem papel na imunomodulação e no escape do VHB do sistema imune. O gene da polimerase codifica a transcriptase reversa, envolvida na síntese de DNA e na encapsidação do RNA. Finalmente, a região x codifica a proteína x, importante para a replicação e com papel oncogênico. O hospedeiro primário do VHB é o ser humano, mas tem-se detectado a proteína do envelope, antígeno de superfície do VHB (HBsAg), em primatas não humanos. A célula primária para replicação do VHB é o hepatócito, mas ainda não se estabeleceu sistema de cultura robusto *in vitro*. A Figura 39.1 apresenta o ciclo de replicação do VHB.

O VHB não parece ser diretamente citopático para o hepatócito, e a lesão hepática parece ser mediada pela resposta imune celular e humoral a vírus específicos. O VHB suscita resposta endógena citolítica de linfócitos T contra os hepatócitos infectados. Apesar de os antígenos do nucleocapsídeo do VHB parecerem ser os alvos dos linfócitos T citolíticos, ainda são pouco entendidos os complexos fatores celulares e humorais do hospedeiro e as interações deles, que determinam gravidade, duração e evolução da hepatite B. Períodos de relativa inatividade, seguidos de períodos de lesão hepática acelerada, representam, respectivamente, as fases de imunotolerância e imunotividade na história natural da hepatite B crônica (CHB). Nesse curso, também podem ocorrer: lesão hepática de baixo nível ou episódica (durante a fase de imunotolerância); períodos de quiescência (que podem ocorrer tardiamente) ou reativações (a qualquer momento); aumento e redução da atividade necroinflamatória (em particular nos pacientes com HBeAg não reagente com doença crônica). Atualmente, considera-se que as proteínas virais são apresentadas por células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T CD4+ (TH1) e T CD8+ (TH2). Na infecção aguda autolimitada, a resposta T CD4+/TH1 domina, apoiando a destruição, por linfócitos T citolíticos, de hepatócitos que expressam antígenos virais. Na hepatite B crônica, a resposta TH2 predomina, e resposta citolítica fraca contra os hepatócitos infectados é insuficiente para eliminar o vírus, mas suficiente para manter lesão hepática persistente.

■ Epidemiologia

A despeito da disponibilidade de vacina eficaz e segura contra a hepatite B, mais de 1/3 da população mundial foi exposta ao vírus, e aproximadamente 240 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas. Pacientes com infecção crônica pelo VHB estão sob risco de desenvolver complicações, como cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (HCC). Mais de 600 mil pessoas morrem anualmente dessas situações clínicas, e cirrose corresponde à décima segunda causa mundial de óbitos. No Brasil, estudos realizados nas capitais estaduais, na população de 13 a 69 anos, estimam a prevalência de

hepatite B crônica entre 0,6 e 0,9% (120 mil a 198 mil).

A significância global da infecção pelo VHB pode ser avaliada pelos inquéritos de soroprevalência (prevalência de HBsAg), e a mortalidade por hepatite B aguda, cirrose ou HCC pelos registros de óbitos. Os dados disponíveis são completados por revisões sistemáticas e modelos estatísticos. Revisão sistemática recente cobrindo período de 27 anos (1980-2007) estimou a prevalência de HBsAg reagente, em nível global, entre 1990 e 2005. O número total de pacientes com HBsAg reagente (hepatite B crônica) em 2005 foi estimado em 240 milhões, com prevalência global de 3,7%, dividida em 127 milhões de homens (3,9%) e 113 milhões de mulheres (3,5%). Em contraste, em 1990 o número de indivíduos com HBsAg reagente foi estimado em 223 milhões, com prevalência de 4,2%. A endemicidade dos HBsAg reagentes é categorizada como baixa (< 2%), baixa-intermediária (2 a 4,9%), alta-intermediária (5 a 7,9%) e alta (> 8%). A África Subsaariana ocidental é a área de maior endemicidade, enquanto suas regiões sul, central e oriental têm prevalência alta-intermediária. Comparando 1990 e 2005, a prevalência de HBsAg reagente aumentou nas áreas sul e oriental da África Subsaariana e se manteve estável na Ásia Oriental. Observou-se moderada a intensa redução nas demais regiões. A principal variável, nas taxas de soroprevalência, recentemente considerada, é a influência das migrações. Recente estudo europeu realizado em seis países de baixa prevalência revelou substancial influência da migração na prevalência da hepatite B, o que afetará a prevenção e os cuidados em saúde no futuro. Estudo de 2010 estimou o número anual de mortes por hepatite B em 786 mil, comparado com 499 mil devido à hepatite C (total de 1,29 milhão para hepatites virais), 1,47 milhão devido à infecção por HIV, 1,17 milhão por malária e 1,2 milhão por tuberculose. A hepatite B ocupa a décima quinta posição entre as causas de óbito, e a hepatite C, a vigésima quinta. As hepatites virais (A, B, C, D, E) resultaram em 1,44 milhão de óbitos e foram posicionadas como a oitava causa de mortes humanas, enquanto a infecção pelo HIV foi a sexta causa, tuberculose foi a décima e malária a décima primeira. Mortes por cirrose e HCC foram estimadas em 1,03 milhão e 750 mil, respectivamente. O VHB foi associado a 30% das mortes por cirrose e 45% das por HCC.

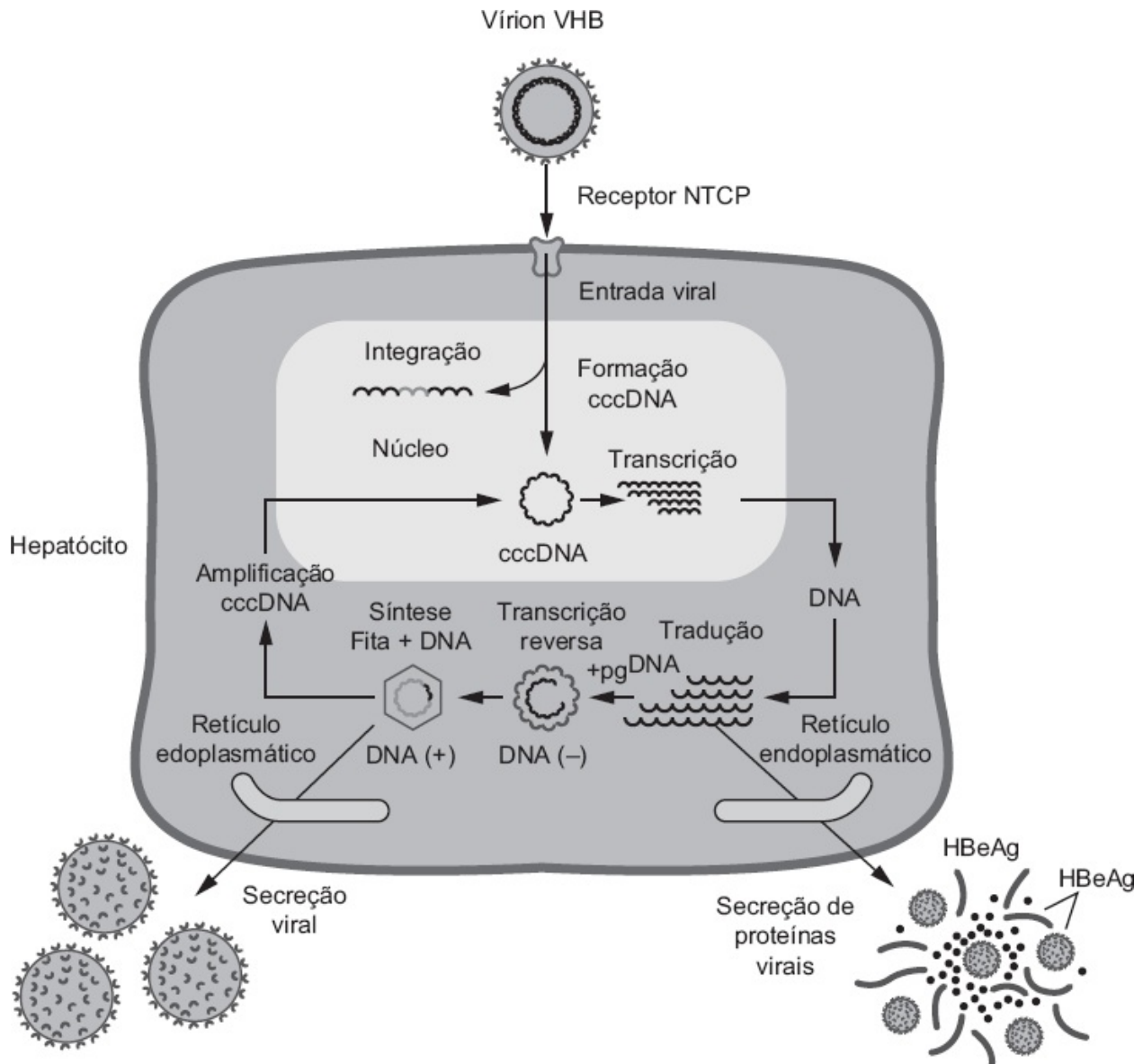


Figura 39.1 Ciclo de replicação do VHB.

O VHB é transmitido pela exposição cutaneomucosa a sangue, fluidos corporais (sêmen, saliva, secreção cervical e lágrimas) e pode sobreviver em superfícies no ambiente por até 7 dias. Vias comuns de transmissão incluem a perinatal, a infecção pediátrica precoce inaparente, *piercings*, tatuagens e esscarificações, contato sexual, transfusão de sangue e hemoderivados, drogas injetáveis e exposição ocupacional de profissionais de saúde. O modo de transmissão do VHB varia conforme a prevalência da infecção em determinada região: transmissão perinatal em áreas de alta prevalência (p. ex., Ásia);

transmissão horizontal, particularmente na infância precoce, em áreas de prevalência intermediária; transmissão por relações sexuais desprotegidas e uso de drogas injetáveis em áreas de baixa prevalência.

■ Patogênese

A Figura 39.2 apresenta a dinâmica de antígenos e anticorpos encontrados na fase aguda autolimitada da hepatite B. O período de incubação da hepatite B é de 30 a 180 dias (média de 60 a 90 dias), e o primeiro marcador a surgir é o HBsAg (dentro de 1 a 12 semanas, em geral de 8 a 12 semanas). O HBsAg costuma ser detectado de 2 a 6 semanas antes da elevação de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST), e das manifestações clínicas, permanecendo detectável durante todo o curso da infecção pelo VHB. Nos casos agudos típicos, o HBsAg se torna indetectável 1 a 2 meses após a icterícia (raramente, persiste além de 6 meses). Após a eliminação do HBsAg, o anti-HBs se torna detectável e persiste indefinidamente. O anti-HBc pode ser encontrado semanas a meses antes da detecção do anti-HBs. O HBeAg, que aparece concomitante ou pouco tempo após o aparecimento do HBsAg, está associado a altos níveis de replicação do VHB.

Na hepatite B aguda, a forma ictérica aparece em apenas 5% dos casos, em crianças abaixo de 5 anos, e em 30 e 50% dos casos em crianças acima dos 5 anos de idade. Podem ocorrer febre, dor abdominal, náuseas, vômitos, colúria e acolia fecal. Os casos restantes são oligo ou assintomáticos. O prognóstico é excelente, e geralmente não é necessário tratamento antiviral específico. No entanto, em raros casos de hepatite B aguda grave, deve-se recorrer a tratamento com análogos de nucleosídeos (NUC) orais, nas mesmas doses usadas para a infecção crônica. Na fase aguda, geralmente se recomenda tratamento com antivirais, para pacientes com manifestações de insuficiência hepática aguda ou imunossuprimidos. Até 1% dos casos de hepatite B aguda podem evoluir para a forma fulminante e necessitar de transplante hepático.

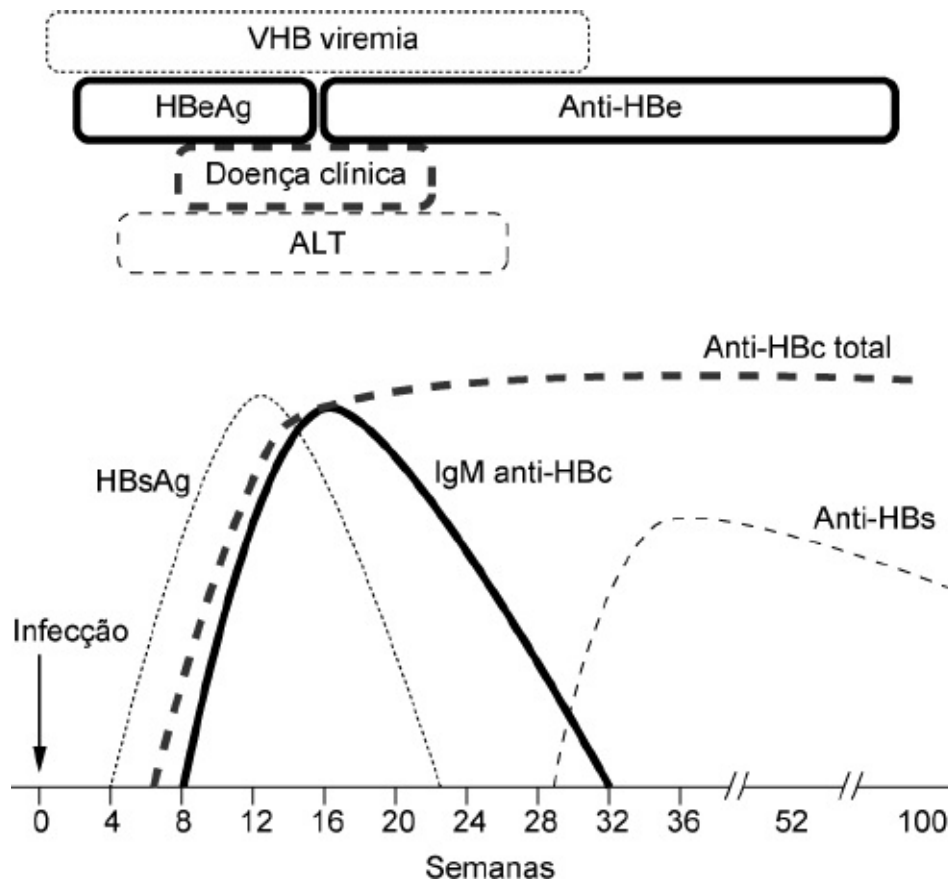


Figura 39.2 Evolução de antígenos e anticorpos.

A história natural da hepatite B crônica é complexa e variável. Antes das fases mais avançadas da doença hepática as manifestações clínicas estão ausentes ou são inespecíficas. Eventualmente, podem ocorrer manifestações extra-hepáticas imunomediadas, como: poliarterite nodosa, glomerulonefrites, artrites, artralgia, exantema, acrodermatite papular, púrpura palpável, doença do soro (artritedermatite), crioglobulinemia, neuropatia periférica sensorial ou motora, mialgia, síndrome *sicca* etc. O VHB lesiona os hepatócitos e pode levar a cirrose ou HCC. A progressão para a cronicidade é fortemente influenciada pela idade no momento da infecção. A transmissão para neonatos de mães HBeAg reagentes pode resultar em cronicidade em mais de 90% dos casos, enquanto menos de 10% dos adultos progredem para a fase crônica. Nessa fase, pode haver soroconversão espontânea do HBsAg para anti-HBs em cerca de 1 a 2% dos casos registrados por ano, e do HBeAg para anti-HBe em 8 a 12% dos

casos anuais. A fase crônica da hepatite B pode ser subdividida em seis fases, cada uma caracterizada por padrões de nível de ALT, VHB DNA, ocorrência ou não do HBeAg e histologia hepática. É importante notar que essas fases não são estáticas e nem sempre sequenciais, com a possibilidade de mudança de uma fase para a outra em qualquer direção (Tabela 39.1, Figuras 39.3 e 39.4).

- Imunotolerantes (HBeAg reagente, VHB DNA elevado, ALT normal ou pouco elevada): alta infectividade e mínima atividade inflamatória histológica. A duração dessa fase é extremamente variável, sendo mais longa naqueles que adquirem o VHB no período perinatal. Nessa situação não ocorre ou é mínima a progressão de fibrose hepática
- Imunorreativos (HBeAg reagente, VHB DNA variável, ALT elevada ou flutuante): quando a imunotolerância é perdida, os pacientes passam à fase de necroinflamação hepática. Pode ocorrer soroconversão para anti-HBe e/ou anti-HBs. Nesta fase, ocorre progressão de fibrose hepática
- Portador crônico inativo do HBsAg, com baixa replicação (HBeAg não reagente, anti-HBe reagente, VHB DNA baixo, ALT normal): a soroconversão do HBeAg para anti-HBe está associada à mínima replicação e geralmente à mínima atividade necroinflamatória hepática. A progressão de fibrose hepática é ausente ou mínima
- Hepatite crônica ativa com HBeAg não reagente (HBeAg não reagente, VHB DNA variável, ALT elevada ou flutuante): há mutantes do VHB que não expressam HBeAg (mutantes *core-precure*) e moderada ou intensa atividade necroinflamatória no fígado. Nesta fase, há progressão de fibrose hepática
- Reativação ou exacerbação (HBsAg reagente ou não reagente, VHB DNA variável, ALT elevada): recorrência da viremia do VHB, com sororreversão para HBeAg reagente, ou mais frequentemente, com mutantes do VHB que não expressam o HBeAg (mutantes *core-precure*) e moderada ou intensa atividade necroinflamatória no fígado. Nestes casos, há progressão de fibrose hepática. Podem ocorrer casos graves, principalmente em imunossuprimidos, e potencial hepatite fulminante

- Oculta (HBsAg não reagente, VHB DNA muito baixo e ALT normal): nestes casos, ainda há persistência do cccDNA ativo em hepatócitos. Pode haver anti-HBc isoladamente, ou todos os marcadores sorológicos podem ser não reagentes.

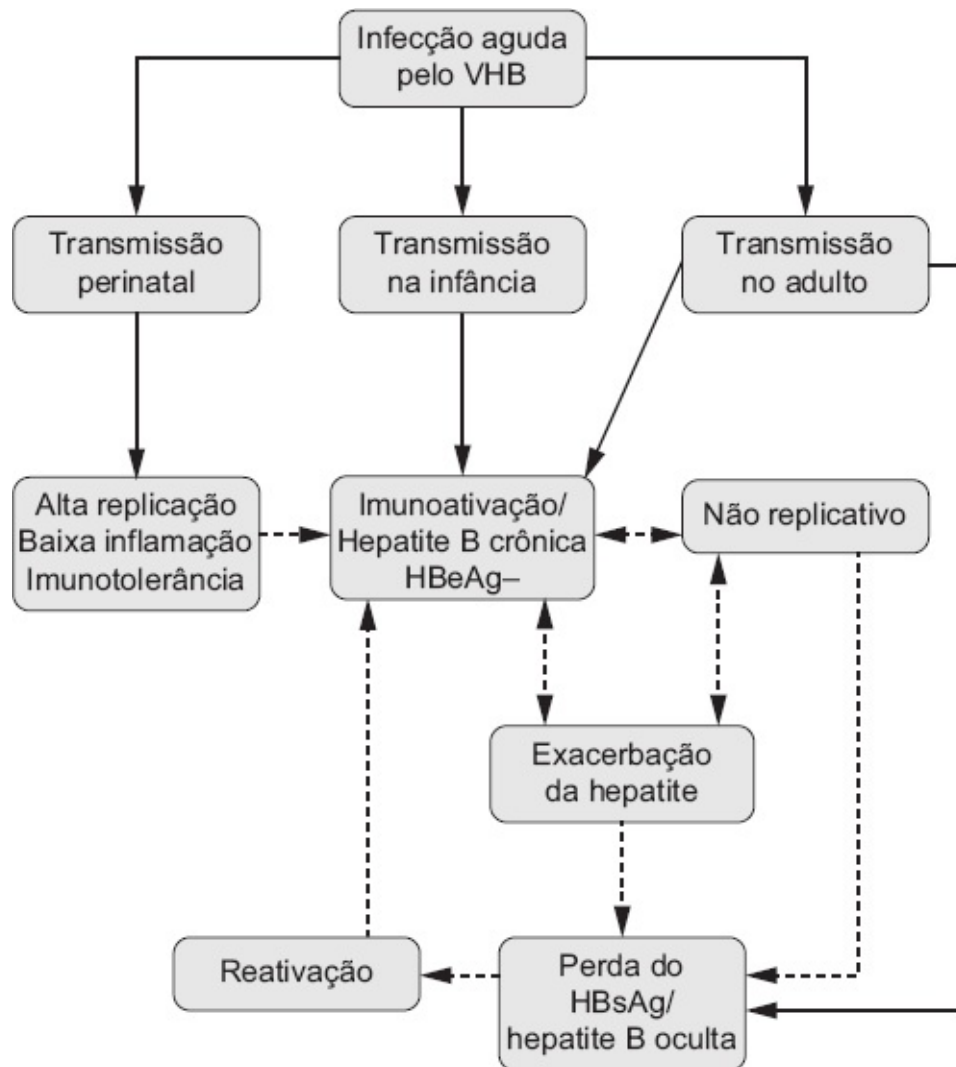


Figura 39.3 Dinâmica da história natural.

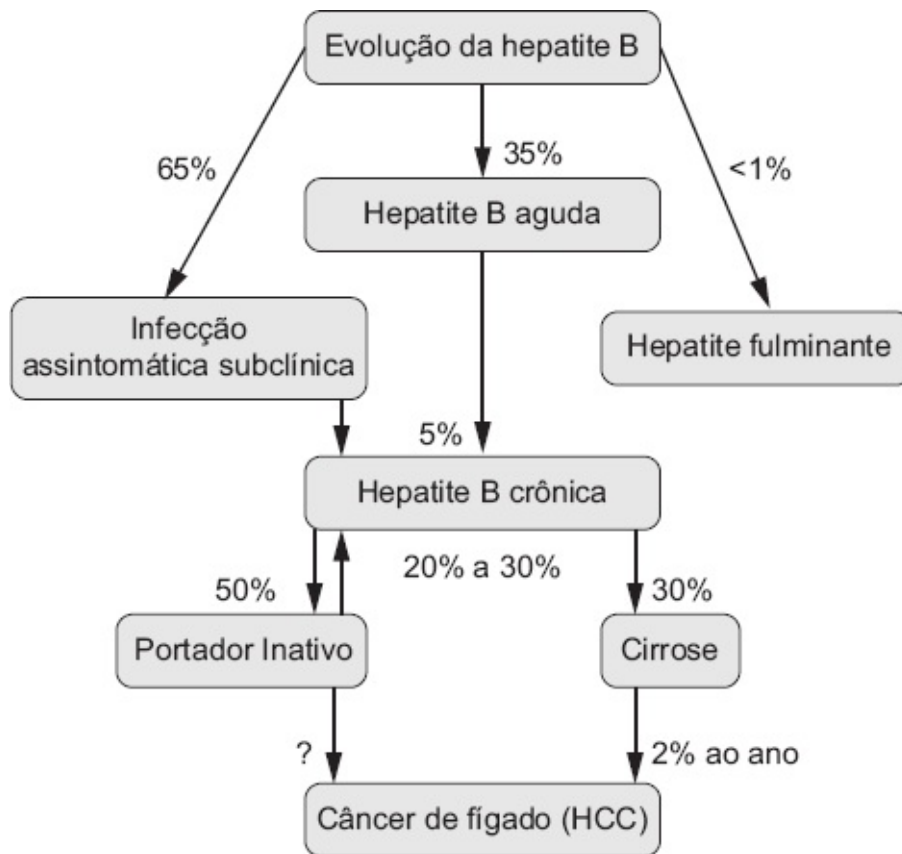


Figura 39.4 Evolução natural e progressão da doença.

Tabela 39.1 Fases da história natural da hepatite B.

Marcador	Imunotolerante	Hepatite B crônica com HBeAg positivo	Hepatite B crônica com HBeAg negativo (mutante precore)	HBsAg portador inativo
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	↑	Normal

VHB DNA (cópias/mL)	> 10 ⁵	> 10 ⁵	> 10 ⁴	< 10 ³
Histologia	Normal/discreta atividade	Ativa	Ativa	Normal

Os principais marcadores de doença na hepatite B crônica são o grau de atividade necroinflamatória e o consequente estadiamento de fibrose hepáticos. Esses dados são importantes para a indicação do tratamento, a definição do prognóstico e a determinação de algumas condutas específicas. Quando há cirrose, é obrigatório o rastreamento de varizes gastresofágicas (endoscopia digestiva alta anual) e de HCC (ultrassonografia abdominal semestral). Pode-se obter essas informações por meio de biópsia hepática ou métodos não invasivos (biomarcadores ou elastografia). A classificação Metavir é a mais utilizada para esse fim (Tabela 39.2).

A progressão para cirrose e HCC é muito lenta no portador crônico inativo (< 1% ao ano), podendo ocorrer de 2 a 10% ao ano nas fases imunoativas (HBeAg reagente ou não). A progressão para HCC pode ocorrer de 2 a 4% ao ano. A incidência de cirrose parece ser duas vezes mais elevada em pacientes HBeAg não reagentes, se comparados a HBeAg reagentes. Em cirróticos, o risco acumulativo em 5 anos de HCC é de 17% no leste da Ásia, e 10% na Europa Ocidental e EUA. A mortalidade em 5 anos é de 14% no leste da Ásia e de 15% na Europa. Os principais fatores determinantes das taxas de progressão são: idade no momento da infecção, gênero, nível de replicação do VHB, genótipo ou variantes do VHB, coinfeção com VHC, VHD ou HIV, álcool, exposição à aflatoxina B1, fatores genéticos do hospedeiro e, provavelmente, comorbidades, incluindo síndrome metabólica, diabetes, obesidade e tabagismo. Estudos na Ásia sugerem progressão mais rápida para cirrose e HCC se houver infecção pelo genótipo C, quando comparado ao genótipo B do VHB. Estudos nos EUA revelaram que o genótipo D apresenta maior chance de progressão para cirrose ou HCC, em relação ao genótipo A. Os principais fatores de risco relacionados à

evolução para cirrose e HCC incluem ser HBeAg reagente e níveis elevados de VHB DNA. Estudos de coorte, em Taiwan, estabeleceram as seguintes associações: a incidência de HCC foi 1.169/100.000 pacientes/ano para HBsAg e HBeAg reagentes; 324/100.000 pacientes/ano para HBsAg reagentes e HBeAg não reagentes; e 39/100.000 pacientes/ano para HBsAg não reagentes. O estudo *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease (REVEAL-VHB)* estabeleceu os níveis do VHB DNA como um dos principais determinantes de progressão para HCC. No entanto, mesmo pacientes com HBsAg reagente com baixos níveis de VHB DNA e ALT normal tiveram quase cinco vezes mais risco de HCC, se comparados aos controles HBsAg não reagentes.

Tabela 39.2 Classificação Metavir.

Descrição	Gradação	Descrição	Estadiamento
Sem atividade necroinflamatória portal-periportal	A0	Ausência de fibrose	F0
Discreta atividade necroinflamatória portal-periportal	A1	Fibrose exclusiva em espaços portais	F1
Moderada atividade necroinflamatória portal-periportal	A2	Septos de fibrose incompletos	F2
Intensa atividade necroinflamatória portal-periportal	A3	Esboço de nódulos	F3
		Cirrose	F4

■ Diagnóstico

Os marcadores sorológicos são úteis na avaliação do estado da infecção pelo VHB, como ilustra a Tabela 39.3.

■ Prevenção

Imunização

As estratégias para debelar as infecções pelo VHB são: tratar os pacientes crônicos, interromper as vias de transmissão para prevenir novas infecções e imunizar pessoas suscetíveis. Destas, a imunização é a mais efetiva na prevenção da infecção pelo VHB, o que se demonstrou muito precocemente por meio do controle global da hepatite B, quando a vacina derivada de plasma foi usada 30 anos atrás. O componente vacinal, partículas subvirais expressando HBsAg, foi substituído mais tarde por antígenos recombinantes produzidos por leveduras. Ambas as formas de vacina são altamente efetivas e seguras. Dado que populações de risco-alvo não foram facilmente engajadas ou acessadas, a abordagem por vacinação universal de neonatos foi estratégia mais factível e custo-efetiva. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou e adaptou a vacina contra hepatite B para ser incorporada ao Programa Expandido em Imunização. Até 2012, 183 (94%) dos 193 países membros iniciaram o programa de vacinação contra hepatite B, com média de cobertura de 79% para a terceira dose em crianças, mundialmente.

Tabela 39.3 Padrões de sorologia e estado da infecção pelo VHB.

Teste	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	IgM anti-HBc	VHB DNA
Infecção aguda	+	-	+	+	+
Infecção resolvida	-	+	+	-	-
Imunização	-	+	-	-	-
Infecção crônica	+	-	+	-	+/-
Anti-HBs isolado ¹	-	-	+	-	+/-

¹4 possibilidades: (1) infecção resolvida (mais provável), (2) falso-positivo, (3) infecção crônica em “nível baixo”, (4) infecção aguda em resolução.

Em Taiwan, devido ao fato de a infecção crônica pelo VHB ser muito comum e representar grave problema de saúde pública, foi lançado Programa Nacional de Imunização Contra Hepatite B em 1984. Esta experiência representou uma valiosa referência para o resto do mundo. Observou-se redução da prevalência de portadores de HBsAg, de hepatite B aguda e crônica e de HCC.

Vacinas contra hepatite B são agora parte da imunização infantil obrigatória em vários países, inclusive no Brasil. Há recomendação de vacinação em indivíduos com exposição frequente (profissionais de saúde, contatos domiciliares ou contatos sexuais). As vacinas podem ser individuais ou combinadas com outras, como contra hepatite A ou DPT e contra pólio (inativada).

Para profilaxia pós-exposição ao VHB, a combinação de vacina (curso completo) e imunoglobulina hiperimune (HBIG) (0,06 mL/kg) tem objetivo de cobertura crônica e de alcançar a rápida presença de anticorpos em não vacinados, respectivamente. Esse procedimento é recomendado para inoculação percutânea ou transmucosa do VHB, contido em fluidos corpóreos e contatos sexuais com indivíduos com hepatite B. Toda gestante deve ser testada para HBsAg precocemente, no pré-natal, e deve-se aplicar HBIG (0,5 mL) nos neonatos assim que possível, em até 12 h após o parto. Em conjunto, deve ser aplicada a vacina contra hepatite B. Doses adicionais de vacina contra hepatite B estão indicadas para o neonato no primeiro e sexto meses de vida.

Transmissão perinatal

A transmissão do VHB da mãe para o filho pode ocorrer antes (terceiro trimestre), durante ou após o parto. A maior parte das transmissões materno-infantis (70 a 90%) ocorre em mães com HBeAg reagente e VHB DNA elevado ($> 10^6$ UI/mL) ao nascimento. No entanto, 95% dos casos podem ser evitados com a vacinação contra o VHB e a aplicação de imunoglobulina hiperimune (HBIG) no neonato, até 12 h após o nascimento. Os 5% de falha ocorrem por transmissão intrauterina, que pode ser evitada com o uso de tenofovir no terceiro

trimestre de gestação, conduta indicada para todas as gestantes que tenham VHB DNA $> 10^6$ UI/ml, devendo ser iniciada antes do terceiro trimestre. Não há indicações de ações preventivas de transmissão do VHB em partos cesáreos. Caso a mãe não tenha indicação da continuidade do tratamento com tenofovir, a medicação deverá ser suspensa 4 semanas após o parto, e a puérpera deverá ser monitorada devido ao risco de exacerbação da hepatite B.

■ Tratamento

Quatro fármacos estão aprovados para o tratamento da hepatite B em saúde pública no Brasil: duas interferonas peguiladas (PegIFN α) (alfapeguinterferona 2a, alfapeguinterferona 2b) e dois análogos de nucleosídeos (NUC) (tenofovir e entecavir). Além de suprimirem a replicação do VHB (VHB DNA indetectável), esses fármacos podem promover soroconversão de HBsAg e/ou HBeAg, normalização das transaminases, redução da necroinflamação hepática e reversão da fibrose e da cirrose. A disponibilidade de NUC – administrados por via oral (VO) com mínimos eventos adversos – tem permitido o tratamento de pacientes com hepatite B aguda grave, exacerbações graves e cirrose descompensada, casos em que o uso de IFN é contraindicado. Os NUC previnem a descompensação hepática e o HCC, em cirróticos. Têm sido utilizados para estabilizar a função hepática em cirrose descompensada visando ao transplante, apesar de, em alguns casos, este não ser necessário após o tratamento. Para pacientes já transplantados, o uso de NUC com alta barreira genética previne a reinfecção do enxerto, permitindo a sua preservação.

O tratamento atual é capaz de suprimir a replicação do VHB, mas não de erradicá-lo. A maioria dos pacientes necessita de tratamento supressivo prolongado ou pelo resto da vida, acarretando possíveis efeitos adversos, adesão inadequada, resistência viral e custos acumulativos.

Critérios de inclusão

Conforme o protocolo clínico de diagnóstico e tratamento da hepatite B, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil, os critérios de inclusão para

tratamento da hepatite B sem coinfeção com vírus Delta são:

- Paciente com HBeAg reagente e ALT > 2× limite superior da normalidade (LSN)
- Adulto maior de 30 anos, com HBeAg reagente
- Paciente com HBeAg não reagente, VHB-DNA > 2.000 UI/ml e ALT > 2× LSN.

Outros critérios de inclusão para tratamento independentemente dos resultados de HBeAg, VHB-DNA e ALT para hepatite B sem coinfeção com vírus Delta são:

- História familiar de carcinoma hepatocelular
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite nodosa
- Coinfeção HIV/VHB ou VHC/VHB
- Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias)
- Reativação de hepatite B crônica
- Cirrose/insuficiência hepática
- Biopsia hepática Metavir \geq A2 e/ou \geq F2 ou elastografia hepática > 7,0 kPa
- Prevenção de reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora (IMSS) ou quimioterapia (QT) (Tabela 39.4).

Devido à natureza flutuante e dinâmica da patogênese da hepatite B crônica, todos os pacientes que, em um primeiro momento, não tenham indicação de início de tratamento, devem ser regularmente monitorados. Tão logo os níveis de replicação do VHB (VHB DNA) e a lesão hepática (ALT, atividade inflamatória e fibrose) indiquem, o tratamento deve ser iniciado.

Medicamentos

Na saúde pública brasileira estão disponíveis as seguintes apresentações de

medicamentos:

- Alfapeguinterferona 2a 40 kDa (180 µg): 180 µg/semana por via subcutânea (SC)
- Alfapeguinterferona 2b 12 kDa (80 µg, 100 µg ou 120 µg): 1,5 µg/kg/semana SC
- Tenofovir (300 mg): 300 mg/dia VO
- Entecavir (0,5 mg): 0,5 a 1,0 mg/dia VO.

Segurança e eficácia dos fármacos aprovados

Alfapeguinterferona

Nas décadas de 1970 e 1980, estudos clínicos com IFN convencional usaram doses elevadas, administradas de 3 a 7 dias por semana, apresentação substituída por doses semanais de PegIFN. Estudos clínicos de fase III mostraram que pacientes com HBeAg reagente, após 1 ano de tratamento com PegIFN (associada ou não a lamivudina), apresentaram 29 a 32% de soroconversão do HBeAg e 3 a 7% de perda do HBsAg, 24 semanas após o término da medicação. Outro estudo, que acompanhou pacientes por 3,5 anos após o término da medicação, mostrou perda durável do HBeAg em 81% dos pacientes e do HBsAg em 30% dos pacientes. Para pacientes com HBeAg não reagente, estudos clínicos de fase III mostraram que 1 ano de tratamento com PegIFN com ou sem lamivudina resulta em resposta viral sustentada, definida como normalização dos níveis de ALT e supressão do VHB DNA para níveis < 10.000 UI/ml, em aproximadamente 25% dos pacientes, e perda do HBsAg em 9%, 3 anos após o término da medicação. Níveis elevados de ALT, baixos de VHB DNA, genótipos A e B do VHB, e elevada atividade inflamatória histológica foram preditores de resposta em pacientes com HBeAg reagente, no pré-tratamento. Para pacientes que preenchem esses critérios, pode-se indicar PegIFN como primeira opção de tratamento. Não se identificou qualquer fator preditivo pré-tratamento consistente em pacientes com HBeAg não reagente. Apesar de apresentar as mais altas taxas de soroconversão HBeAg e/ou HBsAg,

e ausência de resistência viral, há importantes inconvenientes no uso de IFN ou PegIFN, como a administração subcutânea (SC) e frequentes e potencialmente graves eventos adversos. Além disso, muitos pacientes têm contraindicação para uso desses fármacos. Até o momento, não há evidências de aumento da eficácia devido à associação de PegIFN e NUC.

Tabela 39.4 Estratificação de risco para reativação da hepatite B em imunossuprimidos e tratamento.

Nível do risco	HBsAg(+)	HBsAg(-) e anti-HBc(+)	Terapia antiviral
Alto	Quimioterapia; anti-CD20 e/ou anti-CD52; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores	Quimioterapias para malignidade hematológica; anti-CD20 e/ou anti-CD52	Profilaxia
Moderado	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides	Quimioterapia para tumores sólidos; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores	Profilaxia ou preemptiva
Baixo	Esteroides isolados por poucos dias	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides	Nenhuma profilaxia

TNF: fator de necrose tumoral. Adaptada de Hwang e Lok, 2014.

Análogos de nucleosídeos

Os NUC se tornaram a principal opção de tratamento da hepatite B, devido a facilidade de administração oral, potente atividade antiviral e número muito pequeno de eventos adversos. As principais desvantagens do uso de NUC são a necessidade de tratamento prolongado e o risco de emergência de resistência viral. Pacientes virgens em tratamento, após 5 anos de acompanhamento, têm apresentado baixas taxas de resistência aos NUC (p. ex., 0% para tenofovir e 1,2% para entecavir, ambos NUC preferenciais para início de tratamento, dada a sua potência e excelente barreira genética). O tratamento contínuo com entecavir ou tenofovir por até 5 anos resultou em VHB DNA indetectável em 94 a 98% dos pacientes. Houve soroconversão do HBeAg em 41% e perda do HBsAg em 3 a 10%. Supressão viral por longos períodos levou a reversão de fibrose e cirrose. Em estudo com pacientes tratados com tenofovir por pelo menos 5 anos, 74% dos que apresentavam cirrose na inclusão não apresentavam mais essa condição na biopsia de seguimento. O tratamento com NUC tem prevenido a progressão de doença em pacientes com altas cargas virais e fibrose/cirrose, inclusive com redução das chances de descompensação, melhora da função e redução do risco de HCC. Mesmo havendo redução do risco de HCC em pacientes tratados eficientemente com NUC, estudos mostram que ainda há riscos. Observou-se que o risco de HCC em pacientes com VHB DNA suprimido por NUC é maior que em portadores inativos, o que sugere que o controle da viremia por NUC pode não conferir o mesmo benefício do controle imune do VHB. Ainda que se trate de fármacos muito seguros, tenofovir pode causar tubulopatia renal proximal e osteoporose, e o monitoramento de pacientes em uso prolongado de entecavir é recomendado.

Metas terapêuticas

A principal meta do tratamento seria erradicar o VHB, interrompendo a progressão da lesão hepática e permitindo a regeneração do fígado, mas os medicamentos disponíveis não são suficientes para erradicar o vírus. A perda do HBsAg é a meta mais próxima da erradicação viral, mas o VHB DNA persiste

no fígado enquanto estiver indetectável no soro, e pode ser reativado quando o paciente for submetido a imunossupressão. Muitos fatores dificultam a erradicação do VHB: (a) o VHB DNA se integra ao genoma do hospedeiro nos estágios iniciais da infecção, mas geralmente é incompleto e incapaz de produzir novos vírions; (b) o cccDNA, situado no núcleo do hepatócito e que serve de molde para a transcrição pré-genômica do RNA mensageiro (RNAm), não é inibido pelos tratamentos atuais; (c) pacientes com hepatite B crônica apresentam redução de resposta imune ao VHB. A meta mais realística para o tratamento do VHB é a “cura funcional”, a supressão permanente da replicação viral a níveis que causem mínima lesão hepática, à semelhança dos portadores inativos (HBeAg não reagente, VHB DNA < 2.000 UI/ml e ALT normal). Acompanhamento a longo prazo mostra que pacientes desse grupo configuram-se como portadores inativos precocemente, apresentando prognóstico favorável quando se mantêm nessa condição. O tratamento com NUC não deve ser suspenso em pacientes cirróticos; em não cirróticos, é possível interrompê-lo se houver perda do HBsAg, com aparecimento do anti-HBs em títulos seguros e VHB DNA indetectável, mantidos por, no mínimo, 12 meses.

Conduta terapêutica

O Ministério da Saúde do Brasil orienta a conduta terapêutica para pacientes com hepatite B crônica, conforme ilustram as Figuras 39.5 e 39.6 e a Tabela 39.5.

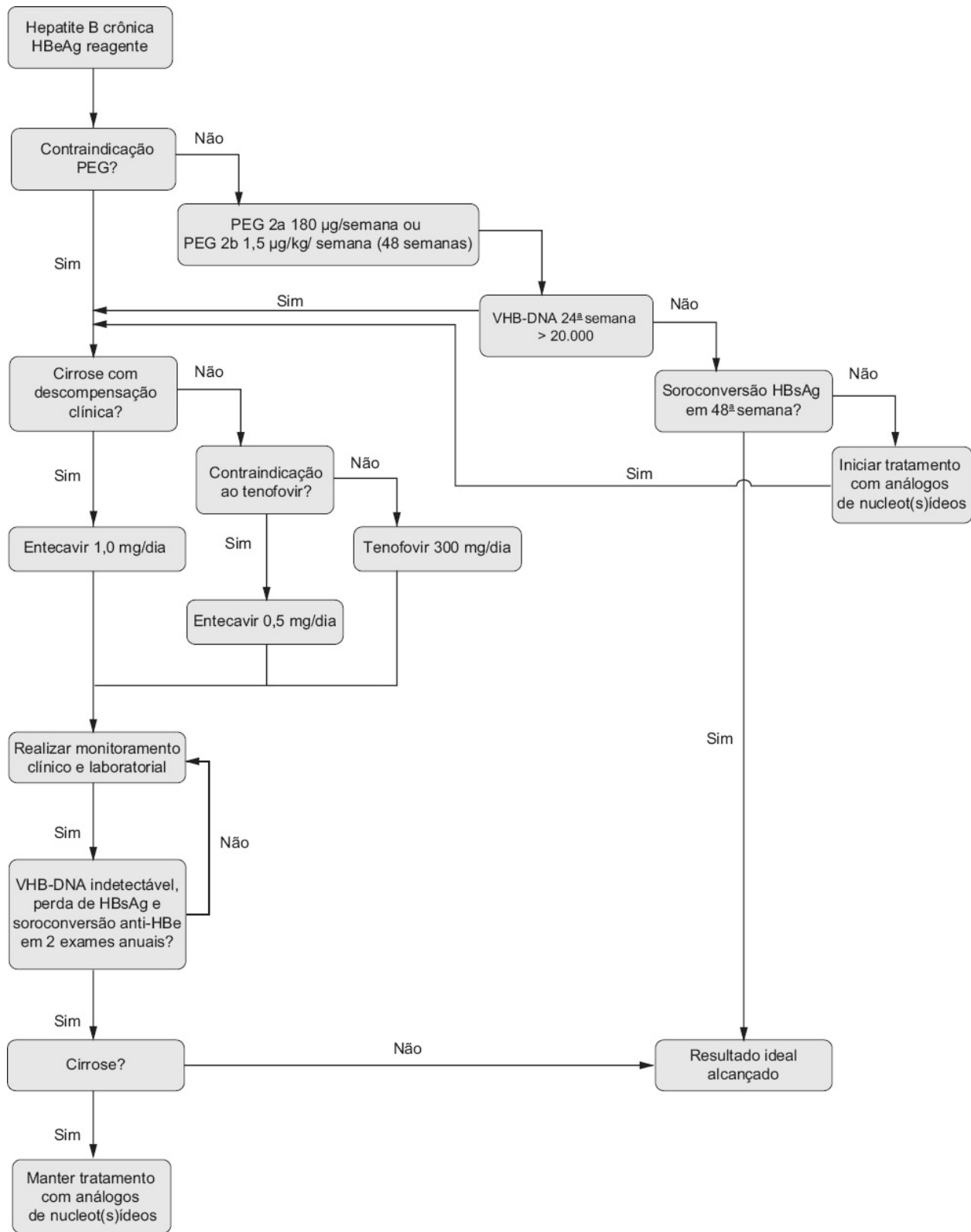


Figura 39.5 Fluxograma de tratamento de hepatite B crônica com HBeAg reagente.

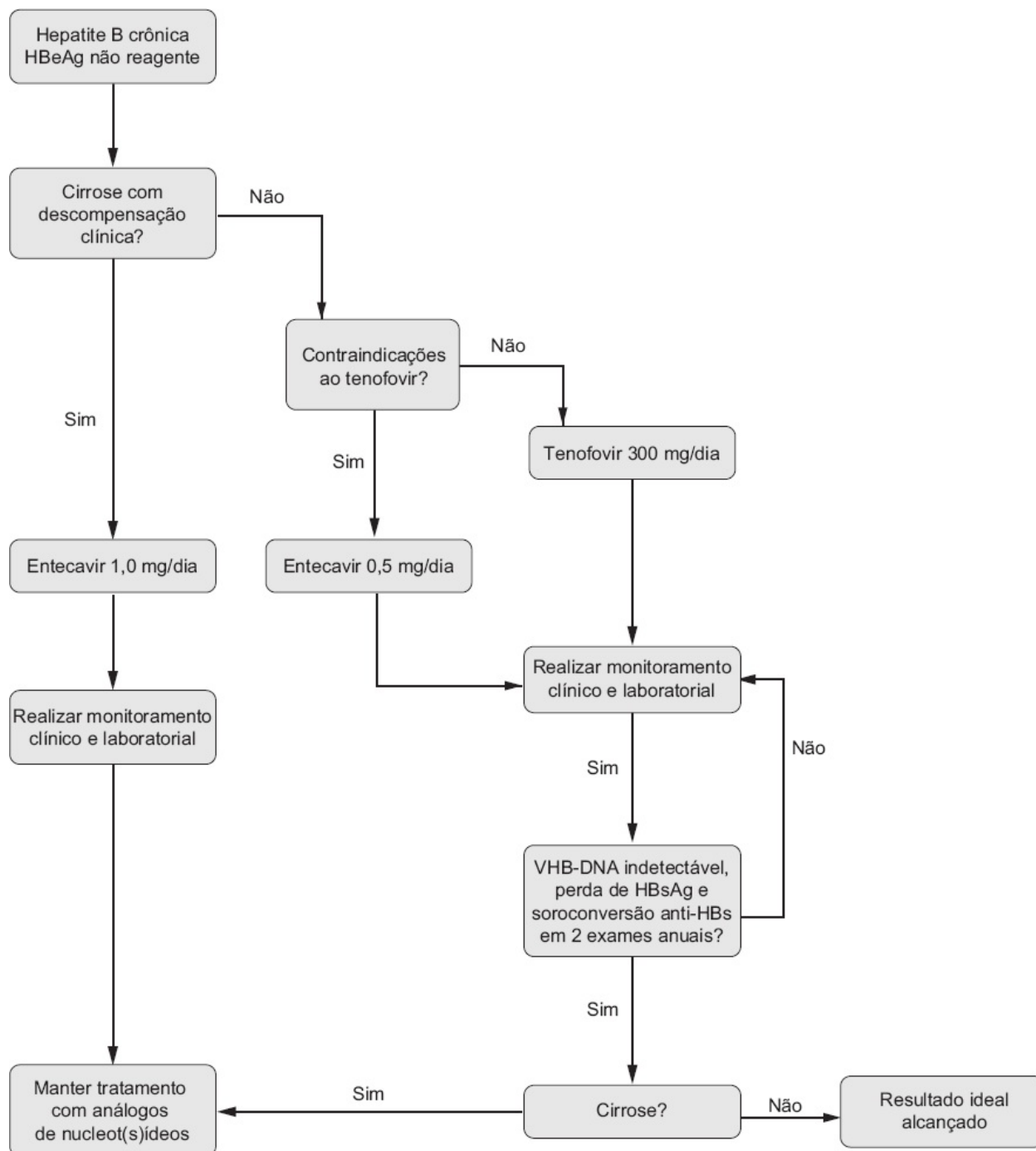


Figura 39.6 Fluxograma de tratamento de hepatite B crônica com HBeAg não reagente.

Tabela 39.5 Situações especiais para tratamento da hepatite B.

Situação	Tratamento
Falha a alfa peguinterferona	Tenofovir ou entecavir

Falha a lamivudina	Tenofovir
Falha a adefovir	Tenofovir ou entecavir
Falha a entecavir	Associar tenofovir por 1 ano e, conforme os exames de seguimento, manter apenas tenofovir após
Falha a tenofovir	Associar entecavir
Transmissão vertical	Tenofovir, se VHB DNA $\geq 10^6$ UI/mL, antes do último trimestre
Coinfecção VHB-HIV	Tenofovir associado à lamivudina
Coinfecção VHB-VHC	Em caso de tratamento da hepatite C, exclusivamente com DAA, monitorar o risco de reativação da hepatite B

DAA: *direct-acting antiviral* (antiviral de ação direta).

■ Bibliografia

Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2008; 18(7):451-7.

Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, Eisenbach C. et al. Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis b in immunosuppressed patients. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 21;16(43):5447-51.

Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>. Acessado em 11 de janeiro de 2017.

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.

Gish RG, Given BD, Lai CL et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015;121:47-58.

- Han S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clinics in Liver Diseases*. 2004 May;8(2):403-18.
- Huang Y, Chung R. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Sep; 5(5): 359-70.
- Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;11(4):209-19.
- Liaw Y. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral treatment. *J Hepatol*. 2013 oct; 59(4):880-1.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S76-86.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic) overview. Disponível em <http://pathways.nice.org.uk/pathways/hepatitis-b-chronic?fno=1>. Acessado em 20 de agosto de 2014.
- Sagnelli E et al. VHB superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1285-91.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98.
- Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. *Intervirol*. 2014;57(3-4):181-8.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015. p. 166. Disponível em <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- Zeuzen S (ed.). *inPractice Hepatology*. Disponível em <https://www.inpractice.com/Textbooks/Hepatology.aspx>. Acessado em 16 de dezembro de 2015.

Maria Lucia Gomes Ferraz ■ Antonio Eduardo Benedito Silva

■ Introdução

O vírus da hepatite C (VHC), descrito em 1989, pertence à família Flaviviridae. O genoma viral (RNA) é uma fita única e tem cerca de 9.600 nucleotídeos que compõem as regiões do envelope e do *core* viral. Uma das principais características do VHC é a sua alta taxa de mutação, responsável pelos diferentes genótipos, subtipos e quais espécies, e pela dificuldade de obtenção de vacina.

O VHC pode causar infecção aguda, que se resolve em pequena porcentagem dos casos. Entretanto, a principal característica do VHC é apresentar alta taxa de cronificação (em torno de 80%). A infecção crônica evolui por longo período de tempo, podendo levar à cirrose e ao carcinoma hepatocelular.

Atualmente, a hepatite crônica C é a principal causa de cirrose no Brasil e a indicação mais comum de transplante hepático.

■ Epidemiologia

Atualmente, estima-se que cerca de 3% da população mundial seja portadora de infecção crônica associada ao VHC, o que corresponde a aproximadamente 170 milhões de indivíduos. No Brasil, de acordo com dados do Inquérito Nacional de Hepatites Virais (INHV), estima-se que 1,5 a 2% da população seja portadora do vírus. Dos seis genótipos do VHC descritos, os mais frequentemente encontrados no Brasil são o 1 (60 a 70%), o 2 (10%) e o 3 (20 a 30%).

A transmissão do VHC se dá principalmente pelo sangue e seus derivados. Devido à transmissão predominantemente parenteral, os grupos que apresentam maior prevalência da infecção são os que estiveram expostos a transfusões de

sangue e/ou derivados, ou a transplantes de órgãos ou tecidos antes de 1992/1993, quando o teste para pesquisa do anti-VHC passou a ser rotina nos bancos de sangue. Infecções agudas são cada vez menos frequentes, graças à redução na incidência das hepatites pós-transfusionais. Entretanto, novos casos continuam a ocorrer, sobretudo em ambiente hospitalar, unidades de hemodiálise e entre usuários de drogas intravenosas.

Também apresentam maior risco os indivíduos com vida sexual promíscua e os expostos a outras potenciais fontes de contaminação parenteral, como tatuagens, acupuntura ou *piercings*. Diferentemente do vírus B, o VHC é transmitido com pouca frequência por via sexual ou de modo vertical, da mãe para o recém-nascido, embora esse tipo de transmissão possa ocorrer, sobretudo quando há coinfeção com o HIV.

■ Patogênese

Os desfechos adversos da doença causada pelo VHC são consequência da evolução da fibrose hepática, que leva à cirrose, à falência hepática, ao carcinoma hepatocelular (CHC), ao transplante hepático e ao óbito. A frequência com que essas complicações ocorrem, entretanto, varia de indivíduo para indivíduo, flutua ao longo do tempo e está relacionada a variáveis ligadas ao vírus e ao hospedeiro. Em alguns indivíduos, a progressão é muito lenta e as complicações da infecção não são observadas; em outros, a evolução da fibrose leva, após anos de infecção, à cirrose e suas complicações.

O mecanismo pelo qual o vírus da hepatite C leva à fibrose não está completamente esclarecido, mas sabe-se que envolve complexa interação de imunidade, inflamação, apoptose e ativação de células estreladas. Em resumo, a infecção crônica pelo VHC provoca dano hepático e inflamação no fígado, com consequente estímulo à fibrogênese, com síntese de constituintes da matriz extracelular e deposição de colágeno nas áreas portais, o que acaba levando à distorção da arquitetura do órgão. A principal citocina envolvida nesse processo é o fator transformador do crescimento beta (TGF- β), cujos níveis séricos e expressão hepática se encontram aumentados em pacientes com hepatite C.

Durante o processo de fibrogênese ocorre a capilarização dos sinusoides, com aparecimento de membrana basal separando os hepatócitos do sangue sinusoidal, perturbando a troca de nutrientes entre o sangue e os hepatócitos, produzindo manifestações clínicas da insuficiência hepática.

O processo de progressão da fibrose parece não ser linear ao longo do tempo, e pode corresponder a quatro fases distintas: (a) nos primeiros dez anos de infecção, praticamente não há progressão, a não ser que a infecção ocorra após os 50 anos de idade ou haja coinfeção com HIV; (b) na segunda fase, que dura cerca de 15 anos, existe progressão lenta e contínua; (c) nos dez anos seguintes, a progressão se intensifica; (d) após 35 anos de infecção, a progressão é ainda mais rápida. De acordo com esse modelo, o tempo de progressão para cirrose é de cerca de 40 anos e pode ser modulado por diversos fatores, como idade, gênero, consumo de álcool, obesidade, diabetes ou coinfeções com VHB e HIV. A convergência desses fatores provoca respostas inflamatórias de graus com intensidade variável, que acabam por estimular a fibrogênese, levando à progressão da doença para cirrose e suas complicações.

■ Quadro clínico

O período de incubação da infecção pelo VHC é variável (2 semanas a 6 meses), durando em média de 6 a 7 semanas. A infecção aguda pelo VHC na maioria das vezes é assintomática, anictérica e com altas taxas de cronificação, que ocorre em cerca de 80% dos casos.

Nas formas crônicas da hepatite C os pacientes infectados podem evoluir durante anos sem sentir qualquer sintoma. Em alguns casos, pode-se observar fadiga crônica ou, eventualmente, o aparecimento de manifestações extra-hepáticas, como crioglobulinemias, glomerulonefrites e linfomas não Hodgkin de células B. Nessa fase, ocorre flutuação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), que raramente ultrapassam 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN).

■ Diagnóstico

A maioria dos pacientes com infecção crônica pelo VHC é assintomática. Portanto, na maior parte das vezes o diagnóstico é feito ao acaso, em exames de rotina ou na investigação de alteração de enzimas hepáticas.

O diagnóstico laboratorial é feito pela positividade do anticorpo anti-VHC por ensaio imunoenzimático de terceira geração. A constatação do anticorpo indica contato com o vírus da hepatite C, mas não permite distinguir entre cura da infecção e o estado de portador crônico do vírus. Para tanto, é necessária a pesquisa do VHC-RNA, detectável no soro por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). A presença do VHC-RNA indica viremia, e em geral se associa a doença hepática histológica, mesmo na vigência de níveis normais das aminotransferases. Atualmente, o método mais utilizado para a determinação do VHC-RNA é o PCR em tempo real (*real-time PCR*), que permite a detecção e quantificação do genoma viral, com elevada sensibilidade (limite de detecção em torno de 10 UI/ml).

A determinação dos genótipos do VHC deve ser realizada previamente ao tratamento, já que pode estabelecer o tempo e o tipo de tratamento da infecção. O método de escolha é o sequenciamento, embora também se possa utilizar amplificação seguida de hibridização.

Na infecção crônica pelo VHC, sempre que houver VHC-RNA por PCR no soro, independentemente dos níveis das aminotransferases, recomenda-se a avaliação do grau de fibrose hepática. Até recentemente isso vinha sendo feito por meio de biopsia hepática, que pode revelar graus variáveis de lesão histológica, tanto em termos de inflamação como de fibrose. Existem muitas classificações das hepatites crônicas, porém a mais amplamente utilizada para avaliar o grau de lesão histológica na hepatite C é a classificação de Metavir, que gradua a inflamação e a fibrose em graus que variam de 0 a 4 (Tabela 40.1). A biopsia hepática, diferentemente dos métodos não invasivos, permite o diagnóstico de outras doenças associadas, como a doença gordurosa (alcoólica ou não alcoólica) e a sobrecarga de ferro.

A biopsia hepática é o “padrão-ouro” para a caracterização do grau de fibrose hepática. No entanto, é procedimento invasivo com consideráveis variabilidades

intra e interobservador, influenciadas pelo tamanho do fragmento (diâmetro e comprimento; número de espaços-porta) e pela experiência do patologista. Devido a essas limitações, tem-se proposto marcadores não invasivos, com o intuito de graduar a fibrose em portadores de doenças crônicas. Atualmente, três tipos de exames não invasivos vêm sendo cada vez mais utilizados para determinar o estágio da fibrose hepática: marcadores séricos diretos (avaliam modificações na síntese e/ou degradação de componentes da matriz extracelular); marcadores séricos indiretos (avaliam alterações funcionais e/ou estruturais do fígado por meio de marcadores bioquímicos habitualmente utilizados); e métodos mecânicos, como a elastografia transitória ou a elastografia por ARFI (*acoustic radiation force impulse*).

Tabela 40.1 Escore Metavir para graduar gravidade das hepatites crônicas.

Grau/estágio	Grau de inflamação	Estágio da fibrose
F0	Ausente	Ausente
F1	Mínima	Portal
F2	Discreta	Periportal, raramente necrose em ponte
F3	Moderada	Necrose em ponte
F4	Grave	Cirrose

F: fibrose.

Métodos de imagem convencionais, como ultrassom, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) apresentam alta especificidade para o diagnóstico de cirrose hepática, mas baixa sensibilidade para identificar os estágios iniciais de fibrose.

A elastografia hepática (EH) é um método mais recente, capaz de avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas e estimar o

grau de fibrose. É método não invasivo e indolor, que utiliza ondas elásticas e ultrassons de baixa frequência (na elastografia transitória) ou acústicas (na elastografia por ARFI). O resultado da EH deve ser avaliado por um especialista e interpretado em conjunto com aspectos clínicos e laboratoriais de cada paciente. Recentemente, tanto a EH quanto a biopsia hepática são utilizadas para a avaliação inicial dos pacientes com hepatite crônica C.

■ Tratamento

Tanto as infecções agudas como as crônicas precisam ser adequadamente diagnosticadas e tratadas, com fármacos que têm se mostrado cada vez mais efetivos na promoção da cura da infecção.

Hepatite aguda C

A infecção aguda pelo VHC é muitas vezes assintomática ou associada a sintomas inespecíficos, sendo, portanto, de difícil diagnóstico. Uma vez identificada a forma aguda de infecção, seja pela soroconversão do anti-VHC em indivíduo sabidamente negativo, seja por caracterização clínica de quadro de hepatite aguda com epidemiologia positiva, deve-se considerar a possibilidade de tratamento, cujo objetivo é evitar a evolução para forma crônica de doença, o que, sem tratamento, ocorre em 70 a 80% dos casos.

Não há consenso na literatura sobre o melhor momento para iniciar o tratamento, tampouco sobre o melhor esquema a ser empregado, mas evidências disponíveis sugerem que se deve aguardar pelo menos 3 meses após o aparecimento do quadro clínico. Se após esse período o VHC-RNA não estiver negativo, deve-se iniciar o tratamento. Não há evidências da superioridade dos esquemas combinados sobre a monoterapia com IFN, portanto, o tratamento tem sido indicado com IFN de forma isolada. A IFN convencional é empregada na dose de 5 MU diários, via subcutânea (SC), durante 1 mês. A seguir, o tratamento é complementado com 5 MU 3 vezes/semana, por mais 5 meses. No caso de o tratamento ser com IFN da forma peguilada (IFN-peg), a dose semanal será de 180 µg, se utilizada a IFN-peg alfa-2a, ou de 1,5 µg/kg peso, se utilizada a IFN-

peg alfa-2b, por 6 meses.

Existem poucos estudos com o emprego de esquemas sem interferona (IFN-*free*) nas hepatites agudas C, mas os relatos iniciais indicam excelente resposta, assim como nas hepatites crônicas.

Hepatite crônica C

Algumas recomendações gerais devem ser dadas aos pacientes com infecção crônica pelo VHC. Não há restrições alimentares ou de atividade física. Deve-se evitar o uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos e o consumo de álcool, pois podem agravar o curso clínico da hepatite crônica. Os pacientes devem ser orientados quanto às possíveis vias de transmissão do vírus. Recomenda-se o não compartilhamento de escovas de dente, aparelhos de barbear e cortadores de unhas.

O tratamento é indicado para pacientes com replicação viral no sangue e evidências bioquímicas e histológicas de lesão do parênquima hepático.

A IFN- α foi utilizada para o tratamento de hepatite C desde a década de 1980. Ao longo do tempo, os esquemas de aplicação da IFN foram modificados, e atualmente vêm sendo cada vez menos indicados. Inicialmente, a IFN foi empregada isoladamente, e depois em esquema duplo, associada à ribavirina (RBV). Por fim, empregou-se a IFN-peg, resultante da associação da IFN convencional com uma molécula de polietilenoglicol (PEG), associada à ribavirina. A ribavirina é fármaco antiviral cujos mecanismos de ação ainda não foram completamente identificados. A RBV deve ser administrada por via oral (VO), em doses diárias de 1.000 mg (até 75 kg) a 1.250 mg (> 75 kg), divididas em duas tomadas.

Com o esquema de IFN-peg e RBV, obtinha-se resposta virológica sustentada (RVS) em cerca de 40% dos pacientes com genótipo 1 e 70 a 80% dos pacientes com genótipos 2 e 3. A RVS corresponde à erradicação da infecção pelo vírus C e tem excelente prognóstico. Estudos a longo prazo demonstraram que aqueles que apresentaram RVS mantêm ALT normal e VHC-RNA indetectável no soro e no parênquima hepático. A maioria apresenta melhora

histológica, com desaparecimento da atividade necroinflamatória. O tratamento da hepatite C em pacientes que atingem a RVS mostra impacto positivo na sobrevida, tanto de causa hepática como de outras causas. Entretanto, a ocorrência de recaída virológica após o término do tratamento e a ausência de resposta em parcela significativa dos pacientes com os esquemas de terapia dupla com IFN-peg e RBV motivaram, ao longo do tempo, a pesquisa de novos esquemas terapêuticos, o que foi possível graças ao conhecimento do ciclo de replicação do VHC e das diversas enzimas que atuam nesse processo.

Os primeiros antivirais de ação direta (DAA – *direct antiviral agents*) empregados foram fármacos inibidores da protease viral NS3/4A (IP) – boceprevir e telaprevir – ainda em associação com IFN-peg e RBV. Entretanto, esses fármacos, embora tenha aumentado as taxas de RVS em pacientes com genótipo 1, acarretaram grande frequência de eventos adversos e acabaram por ser rapidamente abandonados e substituídos por DAA mais potentes e mais seguros, utilizados na maioria das vezes em esquemas sem IFN (terapias IFN-*free*).

Os esquemas sem IFN utilizados atualmente incluem a combinação de dois ou mais DAA, que atuam em diferentes regiões do VHC: inibidores de protease, inibidores da região NS5A e inibidores da polimerase NS5B, nucleosídeos e não nucleosídeos (Figuras 40.1 e 40.2).

Alguns desses fármacos já foram aprovados no Brasil e parte deles já está incorporada aos protocolos de tratamento do sistema público de saúde (SUS). As Tabelas 40.2 a 40.5 mostram os esquemas utilizados atualmente no Brasil para os diferentes genótipos do VHC.

Os tratamentos da hepatite C, com estes e outros fármacos de uso oral, tornaram o tratamento muito mais fácil e tolerável, em geral com duração de apenas 12 semanas, com taxas de resposta acima de 90%. Entretanto, o elevado custo do tratamento ainda é um grande problema, sobretudo para países menos desenvolvidos. Assim, será necessária seleção adequada de pacientes, para que seja possível otimizar o tratamento e torná-lo mais custo-efetivo.

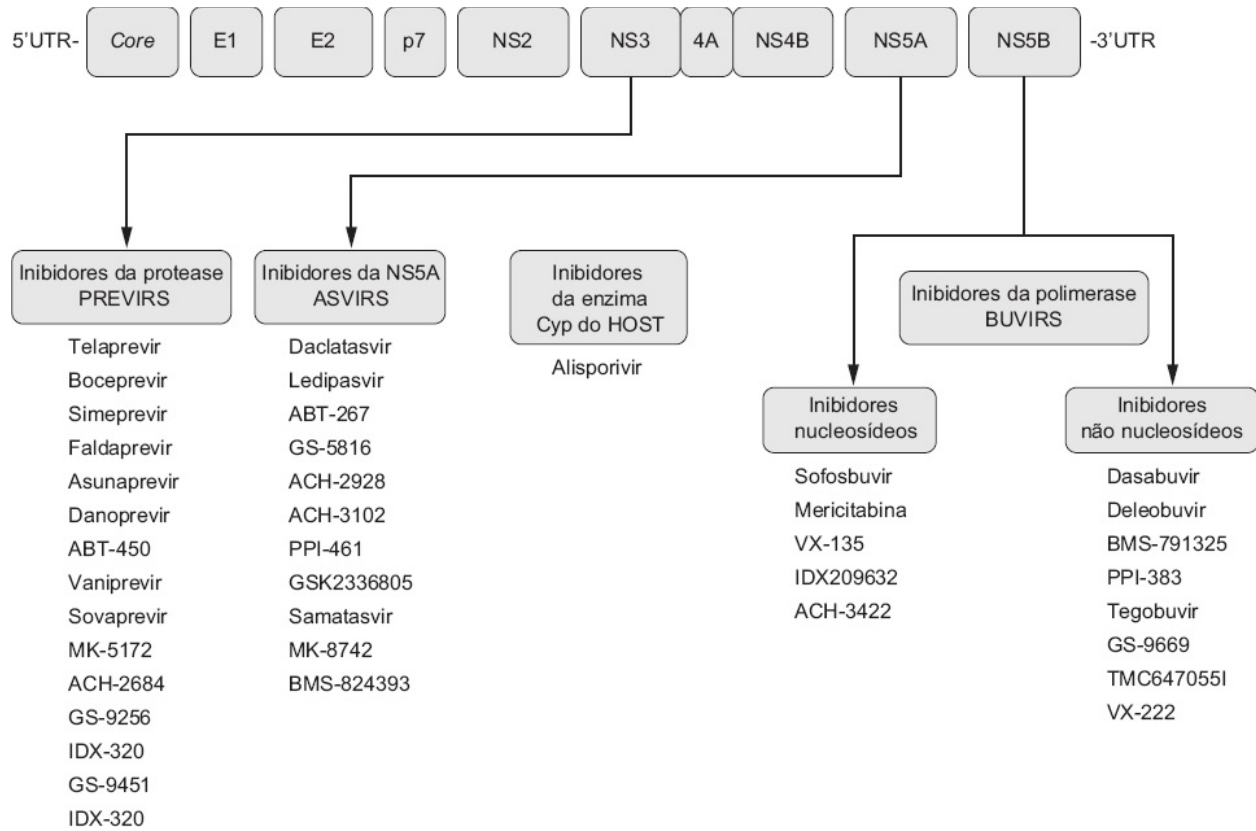


Figura 40.1 Antivirais de ação direta – mecanismo de ação. Adaptada de Alexopoulou e Karayiannis, 2015.

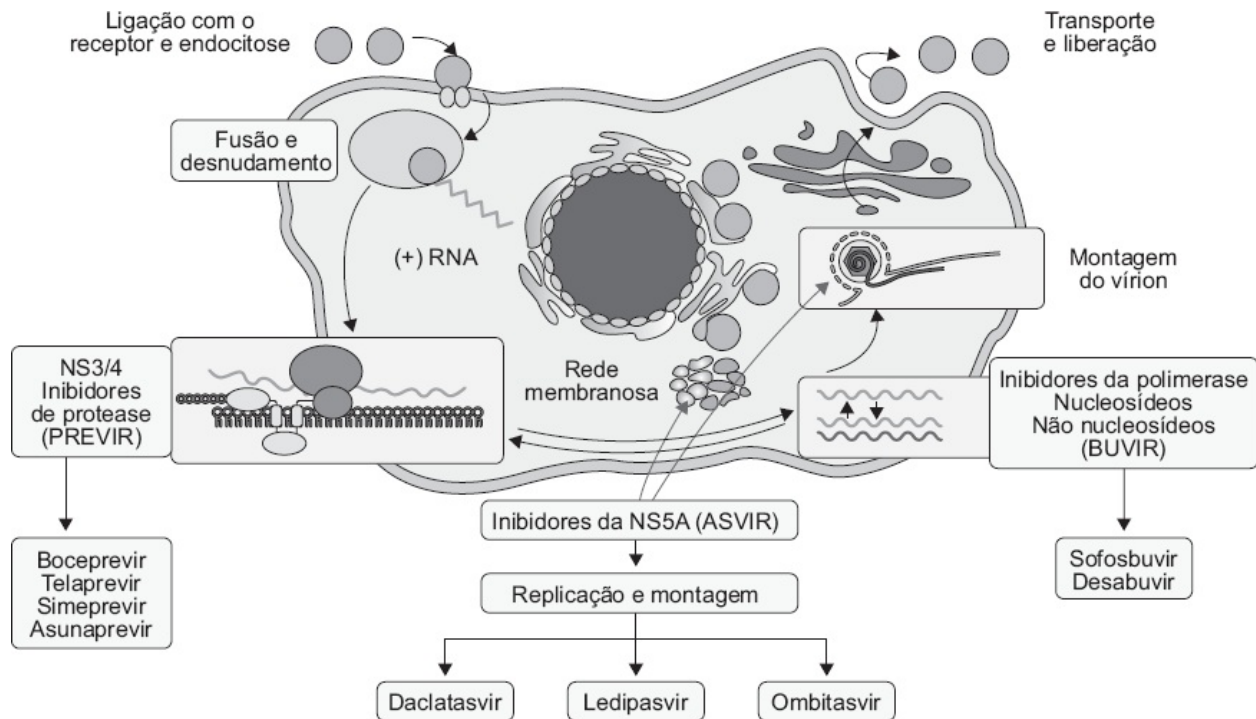


Figura 40.2 Mecanismo de ação dos fármacos antivirais de ação direta. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Tabela 40.2 Esquemas de tratamento na hepatite C | Genótipo 1.

Genótipo 1	Esquemas	Tempo
Monoinfecção VHC	Sofosbuvir + simeprevir ¹	12 semanas
Monoinfecção VHC	Sofosbuvir + daclatasvir ¹	12 semanas
Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com BOC/TEL ou coinfeção HIV/VHC	Sofosbuvir + daclatasvir ¹	24 semanas

¹Ribavirina pode ser adicionada aos esquemas em pacientes cirróticos. BOC: boceprevir; TEL: telaprevir; VHC: vírus da hepatite C.

Tabela 40.3 Esquema de tratamento na hepatite C | Genótipo 2.

Genótipo 2	Esquemas	Tempo
Único	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas

Tabela 40.4 Esquemas de tratamento na hepatite C | Genótipo 3.

Genótipo 3	Esquemas	Tempo
–	Sofosbuvir + daclatasvir ¹	12 semanas
Tolerante a IFN	Sofosbuvir + IFN-peg + RBV	12 semanas

¹Ribavirina (RBV) pode ser adicionada ao esquema em pacientes cirróticos; IFN: interferona.

Tabela 40.5 Esquemas de tratamento na hepatite C | Genótipo 4.

Genótipo 4	Esquemas	Tempo
Tolerante a IFN	Daclatasvir + IFN-peg + ribavirina	24 semanas (TGR)

–

Sofosbuvir + daclatasvir

12 semanas

IFN: interferona; TGR: terapia guiada pela resposta.

■ Bibliografia

Alexopoulou A, Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28: 55-65.

Bedossa P, Poynard T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24:289-93.

Dusheiko G. Hepatitis C. In: Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011, p. 406-26.

Hézode C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS C020-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59(3):434-41.

Ilyas JA, Vierling JM. An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):17-38.

Kershenovich D et al. Trends and projections of hepatitis C virus in epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011;31(Suppl2):18-29.

Lawitz E et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65.

Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(suppl 1):S47-S55.

Mengshol JA, Golden-Manson I, Rosen HR. Mechanisms of disease: HCV-induced liver injury. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:622-34.

Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br>, 2015.

Sarrazin C, Hézode C, Zeuzem S, Pawlotsky J-M. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2012;56(supplement 1):S88-S100.

Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or

untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.

van der Meer AJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-93.

41

Vírus da Hepatite D

Thor Oliveira Dantas

■ Conceito

A hepatite delta é a menos comum e mais desconhecida, grave e rapidamente progressiva dentre as hepatites virais. Aliando elevada patogenicidade a escassas opções terapêuticas e ocorrência concentrada em áreas hiperendêmicas, a hepatite delta é possivelmente a mais negligenciada dentre as doenças hepáticas.

Causada por agente atípico na patologia humana, o vírus da hepatite D (VHD), único membro da família Deltaviridae, é o menor vírus de animais conhecido – na verdade, uma partícula subviral, esférica, de aproximadamente 36 nm de diâmetro, semelhante aos viroides RNA que infectam vegetais superiores, embora sem evidência de relação evolutiva entre eles. O VHD é coberto por envelope fosfolipídico composto pelo antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), sendo por isso uma quimera, partícula híbrida, vírus defectivo cujo ciclo biológico é dependente do vírus da hepatite B (VHB). Também por isso, o VHD divide com o VHB o mesmo mecanismo, isto é, o mesmo receptor de entrada na célula hospedeira.

Ocorrendo exclusivamente associado ao VHB, o VHD pode ser adquirido infectando: (a) indivíduos suscetíveis ao vírus B, caracterizando coinfeção, com aquisição simultânea de ambos; ou (b) portadores crônicos do vírus B, sequencialmente, caracterizando superinfecção. Ambas as maneiras apresentam importantes diferenças clínicas e prognósticas (ver Patogênese e Quadro clínico).

A variabilidade genética do VHD entre os diferentes isolados se aproxima de 40% e se traduz em oito diferentes genótipos reconhecidos, numerados de I a

VIII, com diferenças quanto à distribuição geográfica e possivelmente às variáveis clínicas.

■ Epidemiologia

Estima-se em 15 a 20 milhões o número de pessoas infectadas no mundo pelo VHD, ou 5% dos portadores crônicos do HBsAg, ainda que tais valores sejam muito provavelmente imprecisos, devido à falta de dados em muitas áreas do mundo, em especial onde o VHD é particularmente prevalente. Dentre as áreas reconhecidamente endêmicas, destacam-se: Mediterrâneo (no passado, já foi descrita prevalência de até 23% dentre os portadores do HBsAg); África Central (até 42%); algumas ilhas do Pacífico (até 69%); áreas focais no Oriente Médio e na Ásia Central, com destaque para o Paquistão (até 17%); norte da América do Sul, em especial bacia amazônica, Venezuela e Colômbia (prevalência de até 67% entre os portadores do HBsAg). Fora das áreas endêmicas, na Europa ocidental e nos EUA a infecção praticamente se restringe aos usuários de drogas venosas portadores do HBsAg (até 50% podem estar infectados) (Figura 41.1).

O genótipo I do VHD é o mais disseminado mundialmente, sendo encontrado em grande proporção nos continentes europeu e asiático, e nas Américas. O tipo II é endêmico da Ásia/Extremo Oriente, sendo muito frequente em Taiwan, no Japão e na Rússia. O tipo III é encontrado apenas na América do Sul, com prevalência sobretudo na bacia amazônica, Venezuela e Colômbia. O tipo IV, previamente designado como 2b, é também genótipo asiático, prevalente no Japão e em Taiwan. Os tipos de V a VIII, de caracterização também mais recente, ocorrem no continente africano (Figura 41.1).

A via percutânea é o meio mais eficiente de transmissão do VHD, sendo o uso de drogas ilícitas injetáveis o fator de risco predominante em áreas não endêmicas; curiosamente, transmissão sexual – documentada, mas de disseminação evidentemente limitada (p. ex., entre homens que fazem sexo com homens) – e perinatal (raramente assinalada) são bem menos eficientes do que no VHB. A transmissão intradomiciliar horizontal não sexual, por meio do contato interpessoal prolongado com líquidos orgânicos (p. ex., saliva, sangue e

secreções de feridas aparentes ou inaparentes em pele ou mucosa) tem grande importância epidemiológica, sobretudo em áreas hiperendêmicas. Com efeito, o principal fator de risco para aquisição do VHD, além da exposição parenteral, é a coabitação com indivíduos infectados em ambientes domiciliares numerosos.

Um dos aspectos curiosos da epidemiologia do VHD é sua distribuição irregular e focal, com amplas variações de prevalência mesmo dentro de áreas de elevada endemicidade. Tal fenômeno, há tempos reconhecido entre as ilhas do Pacífico, também já foi descrito na Amazônia Ocidental brasileira, onde se observam localidades rurais de elevada prevalência próximas a outras de ocorrência muito baixa, lado a lado, às margens de um mesmo rio.

Sabe-se que vírus hepatotrópicos tendem a estabelecer ciclos epidemiológicos fechados em populações isoladas, devido a fatores geográficos, sociais ou culturais diversos. No caso específico da hepatite delta, parece existir genuína diferença na capacidade do VHD de se disseminar entre diferentes populações de portadores do HBsAg, devido a determinantes socioculturais locais, diferenças na virulência dos isolados de VHD e/ou na suscetibilidade genética dos portadores do VHB.

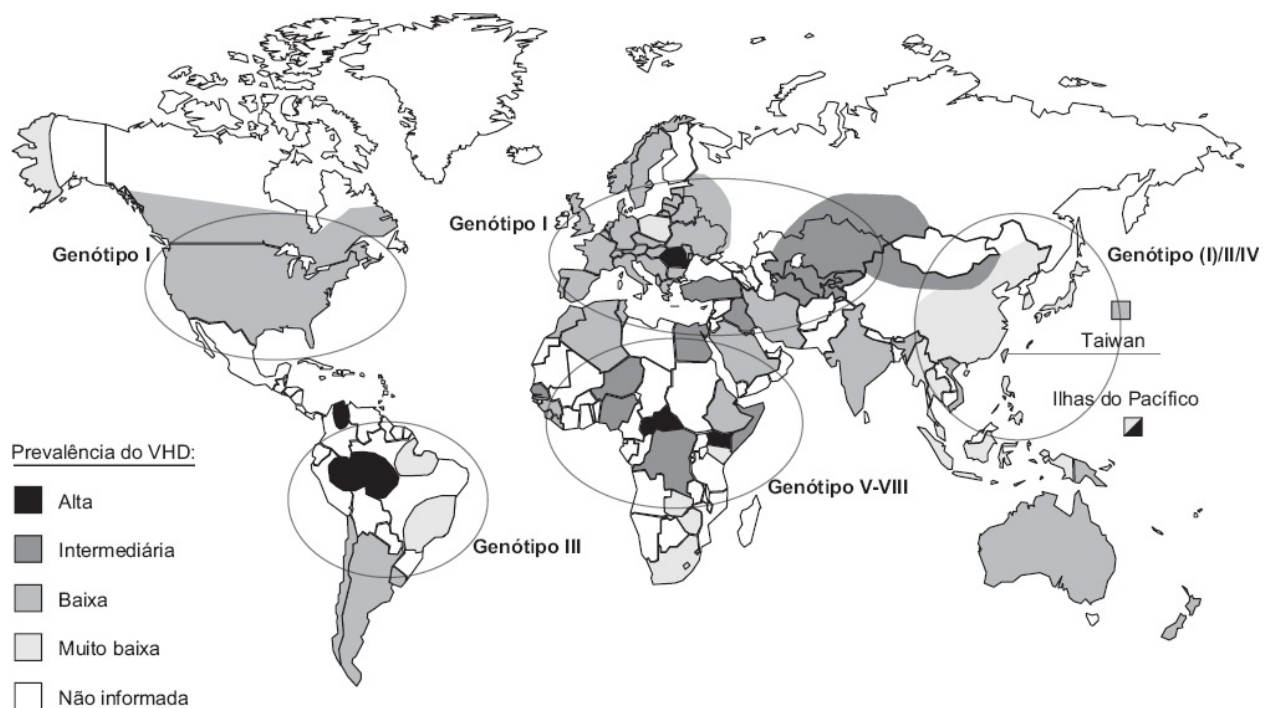


Figura 41.1 Níveis de endemicidade e distribuição genotípica nas diferentes regiões do mundo. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A região da bacia amazônica figura como uma das áreas de hiperendemicidade do mundo e concentra quase todos os casos brasileiros, identificando-se tanto o globalmente distribuído genótipo I (predominante entre indivíduos da área urbana), quanto, em especial, o localmente endêmico genótipo III, certamente o menos conhecido dos genótipos do VHD (prevalente entre indivíduos da área rural).

Na Amazônia, predominantemente em sua porção ocidental, identifica-se, desde a primeira metade do século 20, doença semelhante à febre amarela, porém considerada distinta, temida pelos residentes locais devido à sua elevada letalidade e tendência a ocorrer em surtos. A doença, clinicamente uma hepatoencefalopatia de evolução fulminante, com tendência a manifestações hemorrágicas e incidência sobretudo em crianças e adultos jovens, é denominada “febre negra de Lábrea”, sendo hoje reconhecida como a superinfecção pelo genótipo III do VHD. O “genótipo amazônico” se associa, além de a formas agudas graves, também a formas crônicas particularmente agressivas, com rápida progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, frequentes na região.

A prevalência do VHD declinou progressivamente nos últimos 20 anos na Europa, e os surtos de hepatite fulminante na Amazônia, mudanças atribuídas (a) à vacinação universal contra o VHB, (b) às mudanças de comportamento desencadeadas pela pandemia de HIV/AIDS (com ampla utilização da via parenteral segura) e (c) às melhorias sociais e econômicas (com suas repercussões em saneamento, habitação, natalidade e no tamanho das famílias). Tais mudanças fizeram a hepatite delta ser considerada por alguns doença em desaparecimento.

No entanto, embora os surtos de hepatite fulminante não façam mais parte do cenário epidemiológico da região amazônica, a região de Lábrea, por exemplo, continua a exibir elevada prevalência de infecção (cerca de 42% dos portadores do HBsAg). Por sua vez, a doença recrudescer na Europa, recebendo maior atenção – a prevalência do VHD entre portadores do HBsAg na Itália (23% no

final da década de 1980) experimentou progressivo declínio ao longo dos anos, chegando a 8,3% em 1997, mas voltou a subir (14,3%) a partir da metade da década de 2000; na Alemanha, a prevalência, que sofreu queda ao longo da década de 1990 (de 18,6 para 6,8%), voltou a subir em meados dos anos 2000 (11,6%). Tal recrudescimento é atribuído à imigração de portadores vindos de países do Leste Europeu, da Rússia e da África (de fato, hoje morrem mais pacientes de hepatite delta do que de HIV na Europa Ocidental).

No Brasil, o risco de expansão da doença para além da Amazônia tem sido considerado devido à migração de trabalhadores para as frentes de trabalho na região sem vacinação sistemática contra o VHB e de pessoas da Amazônia, visto que a endemicidade na região ainda é alta, levando a infecção para demais áreas do país.

■ Patogênese

Apesar de ser o mais patogênico dentre os vírus hepatotrópicos, o mecanismo exato por meio do qual o VHD induz o dano hepático não é completamente conhecido. O VHD exibe elevada taxa de replicação nos hepatócitos e acredita-se que possa causar efeito citopático direto durante a infecção aguda, enquanto a lesão imunomediada parece claramente predominar na infecção crônica. Aparentemente, a patogênese da doença hepática associada ao VHD depende da interação de três fatores principais, associados: (a) ao VHD, como genótipo, e a mutações no HDAG; (b) ao hospedeiro, modulando sua resposta imune; e (c) ao VHB, como genótipo, e ao seu nível de replicação.

O principal preditor de complicação hepática é a persistência da replicação do VHD que se associa a taxas anuais de desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma de 4 e 2,8%, respectivamente.

Virologia

O VHD tem cópia única de RNA genômico circular (VHD-RNA), covalentemente fechado, de cadeia simples e sentido negativo, com aproximadamente 1.700 bases, que assume estrutura de formato semelhante a

haste, devido à grande quantidade de pareamento interno de base. O VHD-RNA é dividido em duas regiões: uma codificante, que contém um único *open reading frame* (ORF) que codifica sua única proteína, o antígeno delta (HDAg), e uma não codificante, que contém uma sequência responsável pela atividade de ribozima, encarregada da clivagem dos multímeros lineares de RNA genômicos e antigenômicos resultantes da transcrição do VHD-RNA.

Há duas formas de HDAg: uma menor (S-HDAg), com 194 a 195 aminoácidos, e outra maior (L-HDAg), com 213 a 214 aminoácidos, dependendo do genótipo. Ambas partículas apresentam a mesma sequência e os mesmos domínios funcionais, na porção N-terminal. No entanto, o L-HDAg tem de 19 a 20 aminoácidos a mais em sua porção C-terminal, resultantes da ação de uma adenosina deaminase celular (ADAR-1) que age no RNA viral, substituindo um códon de terminação (UAG) por um triptofano (UGG), alongando o ORF.

Na ausência de maquinário enzimático com atividade de replicase, a replicação do VHD-RNA é totalmente dependente de RNA polimerases celulares e ocorre no núcleo celular, para onde o VHD-RNA é transportado após internalização na célula. O S-HDAg, provavelmente uma proteína “intrinsecamente desestruturada”, com forte carga positiva, tem papel essencial nesse processo, participando da importação do VHD-RNA para o núcleo, apoiando e guiando a replicação por meio da interação com as RNA polimerases celulares. Assim, o S-HDAg promove o acúmulo de VHD-RNA no núcleo celular, estimulando a formação dos multímeros de RNA e, posteriormente, auxiliando a clivagem por meio da atividade de ribozima, através de efeito *chaperone*.

Enquanto a replicação do VHD-RNA é estimulada pelo S-HDAg, é inibida pelo L-HDAg, sintetizado tardiamente no ciclo replicativo, pois depende do mecanismo de edição no genoma/antigenoma necessário ao seu alongamento. A extensão adiciona ao L-HDAg um substrato para a isoprenilação no resíduo de cisteína 211. A farnesilação pós-tradução desse resíduo potencializa o efeito inibitório sobre a replicação, contribui para a exportação do VHD-RNA para o citoplasma e é necessária para a formação final da partícula viral. O L-HDAg

interage com o S-HDAg, diminuindo a afinidade deste com o VHD-RNA, promovendo a transinibição de sua replicação. Uma vez isoprenilado, o L-HDAg interage fortemente com o HBsAg, induzindo a montagem de novos vírions no citoplasma.

A replicação do VHD tem forte efeito dominante sobre os demais vírus hepatotrópicos. Em infecções crônicas concomitantes, embora a dominância viral possa alternar-se ao longo do tempo, o VHD costuma inibir a expressão tanto do VHC quanto do VHB.

Coinfecção e superinfecção

A coinfecção VHB/VHD refere-se à aquisição simultânea de ambos os vírus em indivíduos suscetíveis ao VHB (anti-HBs e HBsAg não reagentes), enquanto a superinfecção refere-se à infecção pelo VHD em indivíduos previamente infectados pelo VHB (portadores crônicos do HBsAg). Ambas guardam importantes diferenças clínicas e prognósticas que se relacionam com as diferentes etapas necessárias ao estabelecimento do ciclo biológico do VHD e, conseqüentemente, de sua patogênese.

O VHD não é infectante até que a viremia do VHB se estabeleça (e o HBsAg esteja disponível). Portanto, na coinfecção primeiramente se estabelece o ciclo celular do VHB, com expressão de seus marcadores e a conseqüente caracterização bioquímica de hepatite aguda. Só após a matéria-prima proveniente do VHB estar disponível, o VHD pode estabelecer o seu ciclo celular completo. Essa infecção “em dois tempos” tem conseqüências na apresentação clínica, que tende a ser bifásica (ver Quadro clínico).

Por outro lado, na superinfecção o VHD encontra, no tecido hepático, ambiente onde a expressão do HBsAg já está estabelecida, e este, portanto, está disponível para que o VHD inicie sua replicação. O estado de portador prévio do HBsAg age como grande facilitador à infecção pelo VHD, com clara repercussão no tamanho dos inóculos necessários para se estabelecer a infecção.

As concentrações necessárias para o estabelecimento da infecção pelo VHD em superinfecções são da ordem de 10^5 vezes menores do que aquelas

necessárias para coinfeções. Na primeira, pequenas quantidades de VHD são prontamente resgatadas pelo HBsAg já disponível, enquanto na segunda, a transmissão é limitada pelo inóculo concomitante do VHB.

Além da necessidade de menores inóculos, o estado de facilitação ao VHD, típico da superinfecção, propicia intensa e imediata replicação do VHD, o que supostamente causa grave dano hepático, frequentemente observado nesse padrão de aquisição, se comparado à coinfeção (ver Quadro clínico).

Estudos de reinfeção pós-transplante hepático, com importantes *insights* sobre a biologia da replicação do VHD e da patogenia da doença hepática associada a ele, revelaram condição peculiar de infecção pelo VHD, ocorrendo sem marcadores de infecção pelo VHB.

Dados de experimentos *in vitro* e em modelos animais já mostraram que o VHD pode replicar-se na ausência do VHB, mas os *virions* não podem ser liberados da célula. No contexto do transplante, já foi documentada a detecção do VHD-RNA, geralmente intermitente, na ausência do HBsAg, acompanhada de expressão limitada do HDAg no tecido hepático (menos de 5% dos hepatócitos).

Nesse contexto, a reinfeção isolada pelo VHD não causa doença hepática e em geral não perdura indefinidamente, a não ser que sobrevenha reinfeção pelo VHB (caracterizando o que se poderia chamar de superinfecção do VHB em portadores do VHD). Essa “superinfecção pelo VHB” em alguns pacientes pode ser detectada até alguns meses após a reinfeção do VHD, e o reaparecimento do HBsAg é acompanhado de recorrência da agressão hepática e progressão para doença hepática crônica.

Em que pese ser possível que, nesse contexto, houvesse HBsAg, ainda que não detectado pelo uso da imunoglobulina contra o VHB (HBIG), ou que quantidades subdetectáveis pudessem vir de reservatórios não hepáticos do VHB, encontrados no momento da infecção, tais achados evidenciariam tanto a natureza essencial do VHB como cofator para o desenvolvimento de doença pelo VHD, quanto a natureza não citopática direta do VHD isoladamente.

Genótipos e patogênese

A associação dos diferentes genótipos com diferentes desfechos clínicos é bem documentada para os genótipos I, II e III. O genótipo II, predominante no Extremo Oriente, é considerado o menos patogênico, associando-se a menor ocorrência de formas fulminantes nos quadros agudos e menor ou mais lenta progressão da doença hepática nas formas crônicas.

No polo oposto, o genótipo III, típico da América do Sul (e o mais divergente dos genótipos), é considerado o mais agressivo, causando doença fulminante por meio de processo citopático, primariamente não inflamatório, de microesteatose hepática. A associação entre o genótipo III do VHD com o genótipo F do VHB (também típico da Amazônia) é a mais comum entre os casos graves na região, onde também é descrita aparente tendência a elevada replicação do VHB, mesmo quando em coinfeção com o VHD.

O genótipo I exibe curso clínico variável, sendo considerado de patogenicidade intermediária entre os genótipos II e III. Pouco se sabe sobre os demais genótipos (de IV a VIII), de caracterização mais recente, incluindo sua possível relação com desfechos clínicos.

■ Quadro clínico

Como nos demais vírus hepatotrópicos, o espectro clínico da infecção pelo VHD pode variar desde estados de portador inativo até insuficiência hepática fulminante, passando por hepatite crônica e cirrose hepática em todos os seus estágios.

No entanto, se comparado ao VHB e ao VHC, o VHD se associa mais frequente e intensamente a formas agudas e crônicas graves. Determina a progressão para a cirrose em até 80% dos casos e é capaz de antecipá-la em até 15 anos. Apresenta ainda mortalidade da cirrose até 2 vezes maior e até 3 vezes mais risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma, se comparado ao VHB.

Três entidades clínicas podem ser reconhecidas: (a) coinfeção aguda VHB/VHD; (b) superinfecção aguda do VHD em portadores crônicos do VHB; e (c) infecção crônica pelo VHD.

A coinfeção é clinicamente indistinguível de uma infecção aguda pelo VHB e comumente caracterizada por apresentação bifásica da doença (como uma hepatite aguda recidivante), com dois picos identificáveis de alanina aminotransferase (ALT), relacionados à expressão sequencial dos vírus B e delta. O intervalo entre os dois episódios é de, em média, 4 a 8 semanas, podendo chegar a 6 meses.

As coinfeções têm gravidade variável, mas são frequentemente transitórias e autolimitadas, havendo maior tendência a formas fulminantes apenas em algumas séries (especialmente em usuários de drogas injetáveis). O prognóstico após o episódio agudo é muito bom. A maioria dos infectados resolve as duas infecções, sendo a frequência de cronificação muito baixa (cerca de 5%), semelhante à monoinfecção pelo VHB.

As superinfecções se apresentam clinicamente ou simulando hepatite B aguda, em indivíduo que desconheça ser portador do HBsAg previamente, ou como exacerbação ou reagudização de hepatite B crônica preexistente. A superinfecção tem prognóstico bem pior do que a coinfeção, tanto no episódio agudo quanto na cronificação.

A associação com formas agudas graves (encontradas na superinfecção por quaisquer dos vírus hepatotrópicos) é particularidade forte na superinfecção por VHD (ver Patogênese), constituindo-se, em certas áreas tropicais endêmicas do mundo, em quadro nosológico típico de hepatoencefalopatia hemorrágica, que acomete crianças e adultos jovens, com forte tendência a surtos comunitários (ver Epidemiologia).

Após o episódio agudo, as superinfecções, ao acometerem indivíduos já incapazes de eliminar o VHB previamente, têm na cronificação a sua regra (cerca de 80%), e a hepatite crônica que se estabelece tem características particularmente agressivas, acelerando significativamente a evolução para a cirrose hepática e suas complicações. De fato, a infecção crônica pelo VHD tem curso tão marcadamente rápido que costuma ser diagnosticada já na fase de cirrose, não raro em indivíduos bastante jovens ou mesmo em crianças. A evolução parece ser semelhante entre pacientes HBeAg reagentes e não

reagentes.

Um escore de predição clínica do risco de desenvolvimento de complicação hepática relacionado ao VHD (descompensação da cirrose, hepatocarcinoma ou necessidade de transplante hepático) foi derivado de uma coorte de pacientes da Europa, do Leste Europeu, da Ásia e da África, denominado BEA (*baseline-event-anticipation*). O escore (disponível em <http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators>) inclui as variáveis sexo, idade, região de origem, razão normalizada internacional (RNI), contagem de plaquetas e bilirrubina, para classificar os pacientes em risco baixo (BEA-A), moderado (BEA-B) e alto (BEA-C) de desenvolvimento de complicação. O escore BEA foi validado em duas outras coortes europeias, mas carece de validação para pacientes do continente americano, que alberga o genótipo mais divergente, agressivo e menos estudado do VHD.

Embora careça de avaliação mais sistemática, há registros de maior ocorrência de esplenomegalia, plaquetopenia e elevação de globulinas nas formas crônicas de hepatite delta na região amazônica, que ocorreriam de maneira desproporcional ao grau de hipertensão portal, dado não relatado nas demais regiões do globo. Níveis mais elevados de gamaglutamil transferase (GGT) e de sobrecarga de ferro já foram descritos em pacientes europeus com VHD, quando comparados aos com VHB em monoinfecção.

Na coinfecção com o HIV, a hepatite delta parece ter seu curso clínico acelerado, com maior risco de cirrose e mortalidade, em comparação com indivíduos não portadores de HIV.

■ Diagnóstico

Marcadores

Os marcadores detectáveis da infecção pelo VHD são o VHD-RNA e o HDAG, de origem viral, e as imunoglobulinas anti-VHD total (IgG) e a fração anti-VHD IgM, originadas pela resposta imune do indivíduo infectado. Sendo infecção essencialmente ligada ao VHB, marcadores da infecção por este são também importantes para a correta identificação das apresentações clínicas associadas ao

VHD (Tabela 41.1).

A detecção do anti-VHD total é habitualmente realizada por técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), comercialmente disponível, e sua pesquisa em indivíduos portadores do HBsAg geralmente são a primeira etapa do diagnóstico da infecção pelo VHD, sendo sua investigação desnecessária em indivíduos HBsAg não reagentes. O anti-VHD aparece nas primeiras semanas de infecção e permanece detectável, em altos títulos, nos indivíduos que desenvolvem infecção crônica. Embora tenda a títulos decrescentes, até o desaparecimento, pode ser detectado na infecção resolvida, geralmente em baixos títulos, mesmo em indivíduos que clarearam o vírus, assim como nos que soroconverteram para anti-HBs.

Anti-VHD total reagente indica, portanto, o contato prévio com o vírus delta, mas não a infecção crônica, que pode ser investigada por meio da detecção de: (a) VHD-RNA no soro; (b) HDAG no tecido hepático; ou (c) anti-VHD IgM.

A fração IgM do anti-VHD é produzida precocemente e em altos títulos na infecção aguda, sendo detectável por ensaio imunoenzimático (ELISA) (embora não universalmente acessível na prática da assistência). Com a infecção resolvida, a fração IgM desaparece em poucas semanas, e sua persistência no soro de pacientes, após coinfeção ou superinfecção, prediz evolução para cronicidade. Anti-VHD IgM permanece em altos títulos na infecção crônica (nessa fase, tipicamente uma IgM monomérica em oposição à forma pentamérica da infecção aguda) e se relaciona com o grau da doença hepática, sendo, portanto, muito mais um marcador de atividade de doença do que de infecção aguda.

O VHD-RNA é habitualmente detectado e quantificado no soro por meio da reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR), sendo o método mais sensível (até 10 genomas/ml com *nested* PCR) e hoje o mais amplamente utilizado, superando a técnica de hibridização molecular, de sensibilidade muito mais baixa (10^4 a 10^6 genomas/ml).

No entanto, convivemos com limitantes significativos para o uso amplo de PCR na detecção e quantificação do VHD-RNA na prática clínica por mais

tempo do que o necessário. Os testes eram (grande parte continua a ser) realizados por centros de pesquisa com protocolos *in-house*. Devido à variabilidade de seu genoma, a sensibilidade da detecção do VHD-RNA pode ser influenciada tanto pela região amplificada, quanto pelos *primers* selecionados entre os diferentes genótipos, e até recentemente esses protocolos não eram padronizados, o que permitiria a comparação entre laboratórios. Assim, os resultados eram úteis apenas no centro onde os testes eram realizados.

Protocolos padronizados para detecção e quantificação do VHD-RNA foram propostos em 2012, com validação para diferentes genótipos e utilização de controles internos que permitiram a avaliação da *performance* do teste e, conseqüentemente, sua comparabilidade interlaboratórios. Hoje, testes comerciais de RT-PCR já estão disponíveis, e a adoção em larga escala de protocolos padronizados permitirá, com a coleta e análise sistemática de dados, superar outra grande limitação do uso rotineiro do VHD-RNA na prática médica, a interpretação de seu significado clínico (ver Diagnóstico e Utilização clínica).

Embora o VHD-RNA possa ser detectado no tecido hepático por hibridização *in situ*, os métodos envolvidos são demorados, complexos e, por não trazerem informação adicional relevante, sem utilização prática.

O marcador da infecção pelo VHD habitualmente detectado no tecido hepático é o HDAg, identificado por técnicas de imunofluorescência direta ou imuno-histoquímica.

Embora o HDAg possa ser detectado no soro na fase aguda da infecção, por meio de métodos enzimáticos ou radioimunoensaio, é de aparecimento precoce e curta duração (sendo mais duradouro nos estados de imunodeficiência), escapando da detecção se não for buscado ativa e repetidamente. Na infecção crônica o HDAg habitualmente não pode ser detectado no soro por técnicas enzimáticas por circular complexado aos altos títulos de anti-VHD. Nesse contexto, o HDAg é melhor pesquisado por técnicas de *immunoblot* (eletroforese em gel, sob condições de desnaturação, permite sua separação do anti-VHD). Apesar de muito sensíveis, as técnicas de *immunoblot* são também difíceis, demoradas e trabalhosas, sem *kits* comerciais disponíveis, não sendo utilizadas

para detecção rotineira do HDAg.

Assim, a detecção do HDAg no soro não tem aplicabilidade clínica, e no tecido hepático, embora factível e já muito utilizada, tende a ser substituída pela detecção sérica do VHD-RNA na prática clínica.

Com base na análise dos polimorfismos dos comprimentos de fragmentos de restrição (RFLP), a genotipagem do VHD é restrita a laboratórios de pesquisa, não estando ainda incorporada à prática clínica.

Tabela 41.1 Marcadores diagnósticos na infecção pelo VHD.

Marcador diagnóstico	Importância
Anti-VHD total (IgG)	Positivo em todos os indivíduos expostos ao VHD; persiste em longo prazo; pode persistir mesmo após a eliminação viral
Anti-VHD IgM	Positivo em infecção aguda e negativo na infecção passada resolvida; persiste em grande parte dos pacientes com infecção crônica; usado como marcador substituto para a replicação de VHD
VHD-RNA qualitativo	Marcador de replicação do VHD; positivo em indivíduos com infecção crônica; negativo no clareamento viral espontâneo ou induzido pelo tratamento
VHD-RNA quantitativo	Método útil para monitorar a resposta ao tratamento
HBsAg qualitativo	Precisa ser positivo para a infectividade do VHD
HBsAg quantitativo	Pode ser útil para prever ou monitorar a resposta ao tratamento, pois a queda dos títulos prenuncia perda de HBsAg e, portanto, clareamento do VHD
HBeAg	Negativo na imensa maioria dos pacientes; não parece alterar a história natural do VHD
VHB-DNA quantitativo	Frequentemente negativo ou em baixos títulos devido à supressão do VHD; pode estar elevado, principalmente em pacientes com HBeAg reagente; eventualmente, pode reativar-se após clareamento do VHD

ALT	Normalmente elevada, mas não se correlaciona bem com grau de lesão hepática histológica
-----	---

ALT: alanina aminotransferase; HBeAg: antígeno precoce do vírus da hepatite B; HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; VHD: vírus da hepatite D.

Utilização clínica

Nos pacientes sabidamente portadores crônicos do HBsAg, a testagem para o anti-VHD total deve ser sempre considerada, a fim de afastar a suspeita de infecção crônica concomitante pelo VHD, devendo ser lembrada, em áreas de prevalência muito baixa, quando houver fatores de risco (p. ex., uso de drogas injetáveis ou demais exposições parenterais). Merecem especial suspeição os casos agudos e crônicos particularmente graves, bem como as formas agudas recidivantes. Por outro lado, em áreas hiperendêmicas e nos migrantes dessas áreas a triagem da infecção pelo VHD é mandatória para todos os portadores do HBsAg.

Nesse contexto, resultado anti-VHD total não reagente encerra a investigação, devendo ser reconsiderado novamente caso ocorram episódios de agudização/reativação ou rápida deterioração clínica, quando uma superinfecção pode ser diagnosticada.

Por outro lado, anti-VHD reagente indica a necessidade de continuar a investigação, sendo a detecção do VHD-RNA no soro por RT-PCR o exame preferencial a ser solicitado em seguida, devido às suas elevadas sensibilidade e especificidade. Realizado dentro de padrões adequados de coleta, processamento e análise, a detecção confirma e a não detecção afasta a hipótese de infecção crônica pelo VHD.

O papel clínico da quantificação dos níveis séricos de VHD-RNA ainda não está totalmente estabelecido, a exemplo dos vírus B e C, incluindo possíveis implicações prognósticas de resposta à terapia. Recentemente, estudos de coorte com mediana de seguimento de 9,5 anos demonstraram associação significativa

dos níveis séricos, com o surgimento de cirrose e hepatocarcinoma.

Na indisponibilidade de exame para detecção do VHD-RNA, anti-VHD IgM pode ser usado como marcador substituto útil no monitoramento da doença, pois desaparece após infecção aguda resolvida e permanece detectável na infecção crônica. Seus títulos se correlacionam tanto com o grau de replicação viral quanto com a gravidade da doença hepática, sendo invariavelmente não detectável nos indivíduos sem doença hepática crônica pelo VHD. O anti-VHD IgM também tende a desaparecer gradualmente após terapia bem-sucedida com interferona (IFN) e no transplante hepático sem recidiva viral.

Embora a detecção do HDaG no tecido hepático já tenha sido considerada o padrão-ouro no diagnóstico de infecção ativa, tem sensibilidade limitada, pois tende à negatividade após longos períodos de infecção. Há relatos de até 50% de indetectabilidade em biopsias hepáticas de indivíduos com mais de 10 anos de infecção, sugerindo que os níveis de replicação do VHD possam diminuir com o tempo e/ou grau de fibrose.

Em pacientes cujo *status* prévio para o VHB é conhecido, a distinção entre coinfeção (entre os suscetíveis) e superinfecção (entre os portadores) é fácil. Em contextos onde esse *status* não é sabido, essa distinção, de importância prognóstica reconhecida, pode ser difícil, com ambos os casos exibindo, no momento da apresentação, tanto o HBsAg quanto o VHD-RNA reagentes. Nesse cenário, a distinção é feita principalmente pelo marcador anti-HBc IgM, reagente na coinfeção, mas não na superinfecção. Além disso, na coinfeção o anti-VHD total tende a aparecer tardiamente, refletindo a infecção bifásica sequencial, o que deve ser lembrado ao interpretar o anti-VHD não reagente como evidência conclusiva de ausência de infecção pelo VHD, pois não o é no contexto da coinfeção.

A evolução típica da coinfeção, com resolução de ambas as infecções, caracteriza-se pelo clareamento do VHD-RNA, negatização do anti-VHD IgM, queda progressiva dos títulos de anti-VHD total e soroconversão anti-HBs. A evolução VHD típica da superinfecção para a cronificação do VHD se caracteriza pelo não clareamento do VHD, pela manutenção do anti-VHD total

em altos títulos, não negatização do anti-VHD IgM e permanência da condição de HBsAg reagente, com desenvolvimento de hepatite crônica ativa e expressão do HDAg no tecido hepático.

A Tabela 41.2 ilustra as características sorológicas e virológicas das infecções pelo VHD.

■ Terapêutica

Considerada quase que invariavelmente patogênica, toda hepatite crônica pelo VHD é candidata potencial a tratamento. No entanto, o VHD é o vírus hepatotrópico mais desafiador do ponto de vista terapêutico. A ausência de alternativas está relacionada, por um lado, às características próprias do vírus, com seu ciclo replicativo atípico, a ausência de alvos enzimáticos definidos (como as proteases e polimerases do VHC e do VHB) e a complexa característica dual da infecção, com necessidade de estratégias que considerem dois agentes; por outro lado, as pesquisas têm sido historicamente pouco priorizadas, devido à percepção de que o VHD seria doença em declínio no mundo ocidental, preocupante apenas em regiões de baixo poder econômico.

Ainda não há inibidores específicos contra o VHD disponíveis na prática clínica, e os inibidores do VHB têm pouco ou nenhum efeito sobre o VHD, em grande parte porque a produção do HBsAg é pouco afetada pelos fármacos atuais e porque o VHD depende deste e não dos níveis séricos do VHB-DNA. O HBsAg é produzido em quantidades quase 100 vezes superiores às necessárias para a formação da partícula do VHB e se dá a partir de transcrição e tradução de genes do cccDNA, podendo ser encontrado em altas concentrações, mesmo com a inibição da síntese do VHB-DNA alcançada com os antivirais atuais.

Inúmeros fármacos já foram testados sem sucesso (p. ex., lamivudina, adefovir, tenofovir, ribavirina, fanciclovir, suramina, timosina, levamisol, esteroides); até o momento, apenas o tratamento à base de IFN é considerado eficaz, sendo o único aprovado.

A meta do tratamento das formas crônicas é a eliminação ou a supressão sustentada dos vírus B e delta. Podem ser definidos dois objetivos: (a) a

supressão da replicação do VHD, com conseqüente normalização das aminotransferases séricas e melhora da atividade necroinflamatória no tecido hepático; e (b) a soroconversão do HBsAg para anti-HBs, o que, resolvendo ambas as infecções, traria como ganho adicional a prevenção da reinfecção pelo VHD.

Tabela 41.2 Características sorológicas e virológicas das formas clínicas da infecção pelo VHD.

Características	Coinfecção	Superinfecção
Infecção pelo VHB	Aguda, autolimitada	Crônica
HBsAg	Positivo, transitório	Positivo, persistente
Anti-HBc IgM	Positivo, transitório	Negativo
Anti-HBs	Se eleva após clareamento do HBsAg	Negativo
Infecção pelo VHD	Aguda, autolimitada	Aguda com tendência a gravidade. Cronificação frequente
HDAg no tecido hepático	Positivo, transitório	Positivo, pode ser negativo em fases avançadas
VHD-RNA sérico	Positivo, transitório	Positivo, persistente
Anti-VHD total	Positiva na fase aguda tardia, baixos títulos	Rápida elevação, persistente em altos títulos
Anti-VHD IgM	Transitório	Rápida elevação, persistente em altos títulos

HBC: cerne da hepatite B; HBs: superfície da hepatite B; HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B; HDAg: antígeno delta; IgM: imunoglobulina M; VHB: vírus da hepatite B; VHD: vírus da hepatite D.

Infelizmente, as opções disponíveis conseguem beneficiar apenas a minoria

dos pacientes tratados. A eficácia está relacionada à dose e à duração da IFN (há registros de mais de 5 anos de tratamento), com repercussão óbvia na tolerabilidade. Os primeiros estudos com IFN convencional por 24 semanas conseguiram não mais que discreta melhora bioquímica durante o tratamento, sem praticamente nenhum efeito sobre o VHD-RNA. O uso de interferona peguilada (IFN-peg) por 48 semanas trouxe melhores resultados, porém ainda muito aquém do ideal. São típicas as respostas bioquímica e virológica ao fim de 48 semanas de tratamento, com recaída habitual durante o seguimento. Curiosamente, também são descritos pacientes com respostas lentas, que não respondem inicialmente, mas que negativam o VHD-RNA e normalizam a ALT no seguimento pós-tratamento.

Os ensaios clínicos disponíveis são escassos, com casuísticas pequenas, heterogêneas, e/ou não controlados, não conseguindo contemplar os diferentes genótipos e perfis clínicos e epidemiológicos existentes, exibindo, por isso, grande heterogeneidade nas taxas de resposta virológica sustentada (RVS) alcançadas. Com o uso de IFN-peg por 48 semanas foram descritas variações nas taxas de RVS de 17 a 47%. Metanálise de 2012 (que não incluiu o estudo de 47% de RVS, publicado em 2013) estimou coeficientes de RVS de cerca de 30% para a IFN-peg e 20% para a IFN convencional, com soroconversão do HBsAg de menos de 3%. Tratamentos à base de IFN-peg já foram testados também em associação com tenofovir e adefovir, sem nenhum acréscimo nas taxas de RVS.

Dentre os estudos com IFN-peg, demonstrou-se que a ausência de queda de pelo menos 3 logs no VHD-RNA até o sexto mês de tratamento é boa preditora de falta de resposta ao fim de 48 semanas. No entanto, como complicador, proporção significativa de pacientes que apresentam RVS no sexto mês pós-tratamento mostram recidiva viral no seguimento em longo prazo, evidenciando que essa resposta pode não ser marcador confiável de resposta definitiva ao tratamento.

Como preditores de resposta já se descreveram tanto os baixos títulos de HBsAg e VHD-RNA pré-tratamento, quanto a magnitude de seu declínio após o início da terapia. De fato, a cinética do HBsAg quantitativo durante o

tratamento, associada ou não à do VHD-RNA, tem potencial para utilidade clínica, como preditor de resposta, devido ao seu papel essencial na replicação do VHD, e deve ser melhor investigada nos próximos anos, em especial com o advento de novas opções terapêuticas contra o VHD. Uma possível menor resposta do genótipo I também é relatada. A pesquisa do anti-VHD IgM pode fornecer informação adicional útil sobre a resposta ao tratamento, ao se correlacionar com a persistência ou não de atividade da doença.

As recomendações quanto ao manejo de pacientes com infecção pelo VHD, portanto, baseiam-se grandemente na opinião de especialistas, devido à escassez de evidências sólidas para a maioria das decisões, devendo ser pragmáticas e individualizadas. O tratamento com IFN-peg durante 48 semanas é indicado para pacientes com infecção ativa e doença hepática compensada. Em pacientes com doença hepática avançada, o benefício deve ser pesado contra os potenciais efeitos adversos de IFN-peg na cirrose e a baixa taxa de resposta. O uso combinado de antivirais contra o VHB é recomendado para pacientes com títulos elevados do VHB-DNA (p. ex., acima de 2.000 UI/ml). Embora o controle do VHB não pareça modificar a história natural da doença associada ao VHD, o uso prolongado de antivirais não foi avaliado e merece o benefício da dúvida, devendo ser considerado.

Deve-se considerar prolongar o tratamento por mais de 12 meses caso os pacientes apresentem respostas virológicas e bioquímicas parciais. No caso de pacientes que recidivam após suspensão do tratamento, a readmissão deve ser considerada precocemente, sob risco de rápida evolução, quando então se deve considerar estender o tratamento por vários anos.

Nas formas agudas, impõem-se, além da terapia de suporte, a detecção precoce dos quadros fulminantes, para os quais a única opção terapêutica, até a disponibilização de antivirais com ação direta, é o transplante hepático. Considerando a dependência da IFN (não tolerado ou contraindicado em parcela significativa de pacientes) e a elevada patogenicidade, o transplante é a única opção terapêutica para muitos pacientes também das formas crônicas. O transplante hepático no VHD tem excelente prognóstico, com risco de reinfecção

marcadamente menor do que na monoinfecção pelo VHB. A inibição do VHB pelo VHD e os consequentes baixos títulos de VHB-DNA circulante parecem dificultar a reinfeção pelo primeiro e, conseqüentemente, pelo segundo. As medidas profiláticas habituais contra o VHB (imunoglobulina e antivirais) impedem virtualmente todas as reinfeções por VHD no pós-transplante.

Após as grandes e rápidas transformações pelas quais passou o tratamento do VHC desde a sua descoberta, o vírus B aguarda sua vez, e com ele o vírus delta. Além de novos inibidores de polimerase (análogos e não análogos), diferentes estratégias de ataque ao VHB também estão sendo testadas, com destaque para: inibidores de entrada; inibidores da montagem do capsídeo; RNA-interferência (siRNA); inibidores da liberação de HBsAg; cccDNA dirigidos; imunomodulação. Devido à íntima associação do VHD, alguns demonstram ação em ambos os vírus, e fármacos com ação exclusiva no VHD também estão em investigação.

Os inibidores de entrada são lipopeptídeos que se acoplam aos mesmos receptores de membrana que os vírus, impedindo sua ligação e conseqüente entrada na célula. Têm, portanto, ação no VHB e no VHD, e o fármaco atualmente em investigação clínica é o Myrcludex[®]. Os inibidores da liberação do HBsAg são polímeros de ácido nucleico (NAP) que impedem não a formação, mas a liberação de HBsAg para fora do hepatócito. Com ação também em ambos os vírus, seu protótipo é a molécula REP 2139. Por último, os inibidores da prenilação de ação exclusiva no VHD inibem a farnesilação do L-HDAg, essencial para a sua interação com o HBsAg e a montagem final dos novos vírions.

A vacinação contra o VHB confere proteção eficaz e duradoura contra a coinfeção com o VHD. Não existe vacina disponível para a prevenção da superinfecção em portadores crônicos do HBsAg, devendo-se informar os pacientes quanto ao risco e as maneiras de prevenção, com destaque para a via parenteral segura e o contato prolongado com portadores crônicos.

■ Bibliografia

- Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B et al. Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2012 Oct;17(10):967-74.
- Alves C, Branco C, Cunha C. Hepatitis delta virus: a peculiar virus. *Adv Virol.* 2013 Oct;2013:560105.
- Bensabath G, Hadler SC, Soares MC et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA.* 1987 Jul;258(4):479-83.
- Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR et al. Chronic HDV/HBV coinfection: predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1205-11.
- Braga WS, Castilho M da C, Borges FG et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Dec;45(6):691-5.
- Calle Serrano B, Grobhennig A, Homs M et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):e154-63.
- Cunha C, Tavanez JP, Gudima S. Hepatitis delta virus: A fascinating and neglected pathogen. *World J Virol.* 2015 Nov;4(4):313-22.
- Fonseca JC, Souza RA, Brasil LM et al. Fulminant hepatic failure in children and adolescents in Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Jan-Feb;37(1):67-9.
- Glenn JS, Taylor JM, White JM. In vitro-synthesized hepatitis delta virus RNA initiates genome replication in cultured cells. *J Virol.* 1990;64:3104.
- Gomes-Gouvêa MS, Soares MC, Bensabath G et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the Western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol.* 2009 Nov;90(Pt 11):2638-43.
- Gunsar F. Treatment of delta hepatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11:489-98.
- Mason WS, Taylor JM. Liver transplantation: a model for the transmission of hepatitis delta virus. *Gastroenterology.* 1991;101:1741.
- Mederacke I, Bremer B, Heidrich B et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to

- study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2022.
- Netter HJ, Gerin JL, Tennant BC et al. Apparent helper-independent infection of woodchucks by hepatitis delta virus and subsequent rescue with woodchuck hepatitis virus. *J Virol.* 1994;68:5344.
- Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int.* 2011 Jan;31(1):7-21.
- Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012 Aug;32(3):211-9.
- Romeo R, Foglieni B, Casazza G et al. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One.* 2014;9 (3):e92062.
- Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol.* 2010;52:658-64.
- Sebastiani G, Tempesta D, Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfecting with hepatitis D virus. *J Viral Hepat.* 2012;19:e170-6.
- Viana S, Paraná R, Moreira RC et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:808-14.



SEÇÃO **3.4**

Sistema Musculoesquelético

42

Infecções Osteoarticulares

Adriana Macêdo Dell'Aquila

■ Osteomielite

Processo inflamatório no osso causado por um microrganismo. A infecção pode se limitar à parte óssea ou comprometer várias regiões, como a medula, o córtex, o periósteo ou o tecido de partes moles vizinhos.

A osteomielite hematogênica aguda costuma ser encontrada na criança como uma bacteriemia, em que o agente geralmente se instala na metáfise, desenvolvendo reação inflamatória com necrose isquêmica local e formação de abscesso. Esse processo repercute rapidamente no crescimento dos ossos longos, e se não for tratado com assistência médica e antibiótico adequado, poderá evoluir para a forma crônica e comprometer o desenvolvimento da criança.

No adulto, a forma hematogênica aguda prevalente é a osteomielite vertebral, que muitas vezes passa despercebida, uma vez que o quadro de dorsalgia nem sempre é acompanhado de febre.

Também pode ocorrer a forma aguda em pacientes com infecções ou lesões de partes moles, quando não adotados cuidados locais com a ferida, principalmente em pacientes diabéticos ou portadores de sequelas de lesões

neurológicas que perderam a capacidade de locomoção, predispondo-se à formação de úlceras de pressão (p. ex., paraplégicos). O risco de infecção pós-operatória – principalmente a do trauma, na osteossíntese – é maior quando há exposição óssea ou alto grau de lesão de tecidos adjacentes ao osso, mesmo em fratura fechada.

São várias as definições para a osteomielite crônica. Pode ser considerada osteomielite persistente mesmo após o tratamento do quadro agudo, confirmado por critério de radiodiagnóstico, cirúrgico ou anatomopatológico, ao final de 1 ano pós-osteossíntese; outros a consideram infecção pós-traumática que persiste por mais de 4 semanas após o diagnóstico e o tratamento; pode também ser definida como fraturas não consolidadas pós-tratamento de infecção em sítio cirúrgico de osteossíntese ortopédica.

Vários conceitos cabem para a apresentação de osteomielite crônica, mas para melhor compreensão, utilizaremos a forma clínica prevalente: a pseudoartrose infectada.

Epidemiologia

Dentre os agentes mais frequentes, prevalece o *Staphylococcus aureus*. Deve-se sempre identificar o agente da osteomielite, contudo, pode não ser possível isolá-lo. Assim, é importante compreender a etiologia da infecção e buscar os dados epidemiológicos do paciente, atentando à participação de outros agentes, a fim de direcionar melhor o caso. Na Tabela 42.1, apresentamos a relação epidemiológica de cada microrganismo na infecção óssea com a situação clínica prevalente.

Patogênese

Apesar da resistente estrutura do osso, alguns agentes conseguem atravessar a barreira de defesa e destruir o tecido ósseo. A infecção e a lesão ósseas podem se dar por diferentes mecanismos. Primeiramente, temos a capacidade do agente (p. ex., *S. aureus*) de aderir à célula óssea (osteoblasto) por meio de receptores de superfície para componentes da matriz óssea (fibronectina, lamina, colágeno,

sialoglicoproteína óssea), e também a ligação de aderência ao colágeno. A bactéria libera as suas enzimas, que destroem os tecidos e promovem a sua própria fagocitose pelas células de defesa, e consegue se internalizar no osteoblasto, conferindo-lhe a capacidade de sobreviver por longos períodos dentro da célula óssea. O segundo mecanismo se refere ao processo inflamatório com a liberação de citocinas (interleucina [IL]-1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]), elementos que, além de promoverem a migração de células de defesa, também atuam como fatores osteolíticos. O terceiro fator corresponde à formação do biofilme, encontrado principalmente nas infecções relacionadas a implantes. A estrutura do biofilme consiste em diferentes tipos de microrganismos envolvidos em matriz hidratada de polissacarídeo e proteína, que confere a *Staphylococcus* spp. o controle da expressão de virulência e de mecanismos adaptativos para a sua proteção, por intermédio do sistema *quorum sensing* (QS), chamado *accessory gene regulator* (Agr), que pode viabilizar a emergência da resistência antimicrobiana e a redução da sensibilidade aos glicopeptídeos.

Tabela 42.1 Relação dos microrganismos (causadores) da osteomielite com o perfil clínico dos pacientes.

Microrganismo	Associação clínica mais comum
<i>S. aureus</i> (sensível ou resistente a oxacilina)	Mais frequente em todos os tipos de osteomielite
<i>S. coagulase-negativo</i> ou <i>Propionibacterium</i>	Associado a infecção com corpo estranho
Enterobacteriaceae ou <i>P. aeruginosa</i>	Comum em infecções nosocomiais
<i>Streptococcus</i> ou anaeróbios	Associado a mordidas, pé diabético e úlcera de decúbito
<i>Salmonella</i> ou <i>S. pneumoniae</i>	Anemia falciforme
<i>Bartonella henselae</i>	Infecção relacionada ao HIV

<i>Pasteurella multocida</i> ou <i>Eikenella corrodens</i>	Mordida de animal ou humana
<i>Aspergillus</i> , <i>Candida albicans</i> ou <i>Mycobacterium avium</i>	Pacientes imunodeprimidos
<i>M. tuberculosis</i>	Alta prevalência de tuberculose
Brucella, <i>Coxiella brunetti</i> ou outro fungo em determinadas áreas geográficas	População cuja patologia é endêmica

Adaptada de Lew e Waldvogel, 1997.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da osteomielite variam de acordo com a origem da infecção. De acordo com as formas clínicas, a osteomielite pode ser classificada em:

- Osteomielite na criança
- Osteomielite vertebral
- Osteomielite pós-osteossíntese
- Osteomielite por feridas
- Pseudoartrose infectada.

A osteomielite da criança, considerada hematogênica aguda, tem origem em quadro de bacteriemia, principalmente por *S. aureus*, prevalente no gênero masculino e mais comum na metáfise distal dos ossos longos devido à maior vascularização. A maior parte das crianças apresentam febre, calafrios, vômitos, desidratação e mal-estar, mas em geral não aparentam toxemia. Costumam apresentar dor local e limitação do uso do membro acometido.

Deve-se considerar a hipótese de osteomielite vertebral, forma hematogênica aguda do adulto, toda vez que o paciente apresentar dorsalgia e febre, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação [VHS] e proteína C reativa [PC-R]) elevadas, infecção da corrente sanguínea (principalmente em episódio

recente por *S. aureus*) ou endocardite infecciosa. Havendo ou não dorsalgia, o quadro pode se manifestar por meio de febre e algum novo sintoma neurológico.

A osteomielite pós-osteossíntese corresponde à infecção de sítio cirúrgico ortopédico e atualmente é a forma mais comumente observada. Os fatores de risco prevalentes na infecção da osteossíntese são: fratura exposta; infecção em partes moles; múltiplas cirurgias, principalmente com duração acima de 2 h; uso de dreno; diabetes; insuficiência cardíaca. O quadro pode ter início durante o período peroperatório e se manifestar em menos de 3 meses após a cirurgia, período correspondente a uma infecção nosocomial. São comuns dor local, eritema, edema, secreção ou febre, com o envolvimento de microrganismos mais virulentos (*S. aureus*) e bacilos Gram-negativos. No período de 3 meses a 2 anos após a cirurgia, o paciente poderá iniciar quadro de dor persistente ou progressiva, sem sinais evidentes de processo infeccioso. Nestes casos, o agente prevalente é de baixa virulência, como o *Staphylococcus* coagulase-negativo. Após 2 anos da cirurgia, o paciente poderá apresentar infecção na osteossíntese, decorrente, contudo, da disseminação hematogênica de outro foco infeccioso, como pele, partes moles, trato respiratório, cavidade oral ou trato geniturinário.

A osteomielite por feridas corresponde à contiguidade e é frequentemente encontrada em pacientes com pé diabético, acamados e paraplégicos com úlceras de pressão, lesões traumáticas ou qualquer lesão de partes moles que progrida para infecção para planos mais profundos. Quando o paciente apresenta neuropatia periférica, devido a trauma repetido e perda de proteção de barreira da pele, formam-se úlceras, principalmente nos pés; devido à úlcera ser indolor, a ferida tem maior predisposição a aprofundar e alcançar a estrutura óssea.

A pseudoartrose infectada representa retardo de consolidação de uma fratura, que mesmo após 6 a 8 meses apresenta persistência do traço de fratura e hiato, com esclerose nas extremidades, com ou sem calo hipertrófico. Essa ausência de evidência de consolidação nem sempre é de origem infecciosa, e fatores como dor ou eritema, aliados à drenagem de secreção ou fistula e à imagem radiológica com áreas necróticas e de sequestro ósseo, ajudam a evidenciar o quadro. Na fratura consolidada, que apresenta trajeto de fistula entre o material

de síntese e a pele, nem sempre se pode atestar osteomielite, uma vez que pode ocorrer fibrose óssea com infecção do tecido subjacente ao implante.

Cierny e Mader desenvolveram um sistema de classificação para osteomielite crônica, a fim de determinar o estágio da infecção com base em critérios fisiológicos e anatômicos. Os critérios fisiológicos são divididos em três classes, com base em três tipos de hospedeiros: pacientes classe A têm resposta normal à infecção e cirurgia; pacientes classe B são imunocomprometidos ou têm capacidade deficiente para a cura de feridas; pacientes classe C são aqueles cujos resultados do tratamento são potencialmente mais nocivos do que a condição apresentada por eles. Os critérios anatômicos consistem em quatro tipos: tipo I (lesão medular), caracterizado por doença endosteal; tipo II, quando a osteomielite superficial está limitada à superfície do osso e a infecção é secundária a defeito de cobertura; tipo III, quando há infecção localizada envolvendo lesão estável caracterizada por sequestro de cortical de espessura total e cavitação, cujo desbridamento completo da área não levaria a instabilidade; tipo IV, quando há lesão difusa de osteomielite, que cria instabilidade mecânica e requer reconstrução complexa (Figura 42.1).

Diagnóstico

O diagnóstico consiste nos critérios clínico, radiológico, microbiológico, laboratorial e anatomopatológico.

Na suspeita de osteomielite aguda, é necessário realizar radiografia simples do membro suspeito. A mudança radiográfica na fase precoce é caracterizada por edema de partes moles, que após 7 dias demonstra desmineralização óssea, após 15 dias reação periosteal e após 3 semanas osteólise trabecular e cortical. Apesar de ser exame rápido e fácil de se realizar na maioria dos serviços de saúde, devido ao seu baixo custo, é importante lembrar que na infecção aguda, apesar da osteomielite, a osteólise só será visualizada por meio de radiografia após 10 a 21 dias, quando ocorre perda de 30 a 50% da densidade óssea.



Figura 42.1 Classificação de Cierny-Mader.

A ultrassonografia, apesar de limitada e não indicada para visualizar lesão óssea, pode ser solicitado como primeira linha para investigar coleções subperiosteais ou justaosseas.

A ressonância magnética (RM) é o melhor exame para o estudo do osso e de tecidos moles. O sinal anormal da medula óssea é causado por edema, exsudato, células inflamatórias e isquemia, com formação de coleções e cicatrização óssea. Na fase aguda, pode-se observar o sinal da trabécula óssea com intensidade baixa ou normal em T1 e aumentada em T2.

A tomografia computadorizada (TC) é usada na falta ou impossibilidade de realizar a ressonância magnética e para urgências.

Devido à sua elevada sensibilidade, a cintilografia óssea (CO) pode ser utilizada para diagnosticar osteomielite, contudo, além do custo mais elevado, algumas vezes o exame não é específico, principalmente no pós-operatório, podendo haver captação por até 1 ano após a cirurgia.

Outros exames, como a tomografia com emissão de pósitrons 18-fluorodeoxiglicose, têm demonstrado elevada acurácia, mas muitas vezes sem especificidade.

A Figura 42.2 apresenta um modo mais prático de conduzir e solicitar exames de imagem.

Exames laboratoriais, como hemograma completo, hemocultura, VHS, PC-R, procalcitonina e interleucina-6, podem apresentar alterações sugestivas de infecção óssea. Contudo, é importante lembrar que hemograma normal não exclui o diagnóstico de osteomielite, assim como as provas inflamatórias podem estar elevadas devido a trauma prévio ou pós-operatório. Na prática, utilizamos a PC-R e a VHS como exames de controle, com o objetivo de observar a curva e a evolução do paciente.

O exame recomendado para o diagnóstico definitivo de osteomielite é o anatomopatológico. Na osteomielite, observa-se a deposição de fibrina, se há polimorfonucleares, a formação de tecido ósseo com reabsorção óssea e se ocorre sequestro.

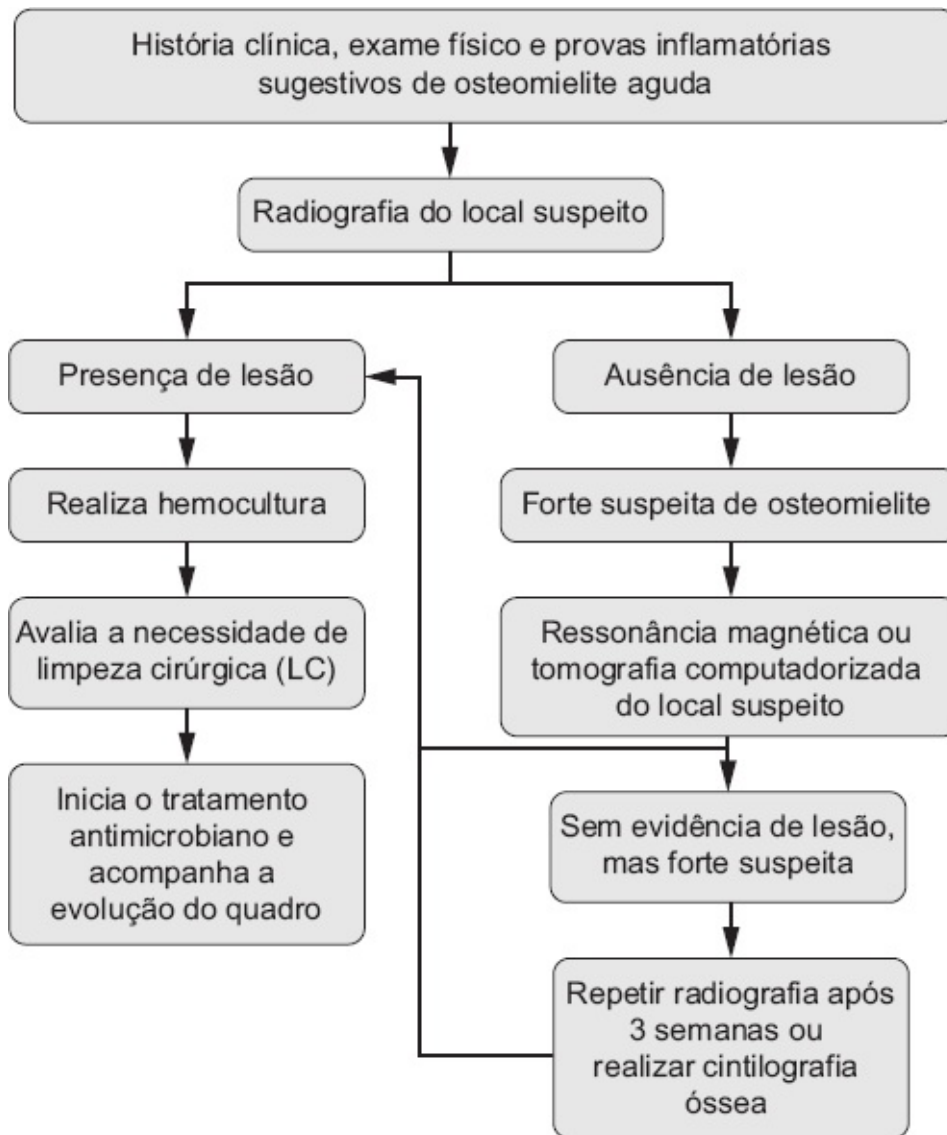


Figura 42.2 Algoritmo para o uso de estudo de imagem para o diagnóstico de osteomielite.

Na microbiologia, a identificação do agente da osteomielite pede a coleta de três a seis amostras de fragmento ósseo, a fim de aumentar a sensibilidade para o isolamento do agente. Na infecção relacionada ao implante, é importante coletar o tecido peri-implantar e, quando houver retirada do material de síntese, encaminhar para sonicação.

Tratamento

O sucesso do tratamento da osteomielite consiste no tratamento cirúrgico efetivo

e no isolamento do microrganismo responsável, a fim de melhor direcionar a escolha do antimicrobiano. O tratamento dos pacientes com osteomielite aguda sem implantes é realizado durante 4 a 6 semanas. Em média, o tempo de terapia intravenosa (IV) pode variar de 7 a 14 dias, dependendo da evolução do paciente. A Tabela 42.2 apresenta proposta terapêutica de acordo com a situação clínica ou agente isolado.

■ Infecção em prótese

A infecção de uma artroplastia total ou parcial de joelho, tornozelo, quadril, ombro e cotovelo é definida por infecção em prótese. Utiliza-se esse tipo de implante para reconstruir uma articulação, com a proposta de permanência prolongada, às vezes por mais de 10 anos. Para o ortopedista, uma infecção nesse tipo de osteossíntese é a mais preocupante, uma vez que a necessidade de retirada sem reinserção acarreta limitações e dificuldade de reabilitação motora para o paciente.

Epidemiologia

Semelhante às infecções de outras osteossínteses pós-fratura, o microrganismo está relacionado com o momento do início do quadro. Da cirurgia até 3 meses após, prevalecem o *S. aureus* e bacilos Gram-negativos. Entre 3 meses e 2 anos, o *Staphylococcus* coagulase-negativo é o mais frequente, e após 2 anos, trata-se de provável infecção hematogênica de foco a distância – nesse caso, definindo-se o agente pelo sítio de origem.

Tabela 42.2 Tratamento da osteomielite.

Situação	Fármaco	Dose	Duração total e tempo mínimo IV
	<i>Intravenosa</i>	Crianças: 150 mg/kg/dia, 6/6 h	

Osteomielite aguda por MSSA	Oxacilina	Adultos: 1 a 2 g, cada 4 a 6 h	4 a 6 semanas (mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para adultos)
	Amoxicilina/ácido clavulânico	Crianças: 45 a 90 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 500/125 mg, 8/8 h ou 875/125 mg, 12/12 h	
	<i>Oral</i> Amoxicilina/ácido clavulânico <i>ou</i>	Crianças: 45 a 90 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 500/125 mg, 8/8 h ou 875/125 mg, 12/12 h	
Alergia à penicilina	Clindamicina <i>ou</i>	Crianças: 25 a 30 mg/kg/dia IV, 6/6 h ou 50 mg/kg/dia VO, 6/6 h Adultos: 300 a 600 mg IV/VO, 6/6 h	4 a 6 semanas (mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para crianças e adultos)
	Sulfametoxazol-trimetoprima	Crianças: 5 mg/kg/dia (TMP) IV/VO, 12/12 h Adultos: 800/160 mg IV/VO, 12/12 h	
Osteomielite aguda por MRSA	<i>Intravenosa</i> Vancomicina <i>ou</i>	Crianças: 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 15 a 30 mg/kg, cada 8 a 12 h Adultos: 2 g/dia, 6/6 ou 12/12 h ou 15 a 30 mg/kg, cada 8 a 12 h	4 a 6 semanas (mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para crianças e
	Daptomicina	Adultos: 10 a 12 mg/dia	
	<i>Parenteral (IV/IM)</i>	Crianças: 12 mg/kg/dia	

	Teicoplanina	Adultos: 400 mg, 12/12 h ou 1 vez/dia	adultos)
	<i>Intravenosa ou oral</i> Linezolida	Crianças: 10 mg/kg, cada 8 h Adultos: 600 mg IV/VO, 12/12 h	
Osteomielite aguda por BGN	<i>Parenteral (IV/IM)</i> Ceftriaxona	Crianças: 50 a 100 mg/kg/dia Adultos: 2 g/dia	4 a 6 semanas (mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para crianças e adultos)
	<i>Oral</i> Cefuroxima	Crianças: 30 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 500 mg, 12/12 h	
Osteomielite aguda por BGN não fermentador e <i>Enterobacter</i>	<i>Intravenosa</i> Ceftazidima	Crianças: 50 mg/kg, 8/8 h Adultos: 2 g, 8/8 h	4 a 6 semanas (mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para crianças e adultos)
	Cefepima	Crianças: 150 mg/kg/dia, 8/8 h Adultos: 2 g, 8/8 h	
	Meropeném	Crianças: 60 a 120 mg/kg/dia, 8/8 h Adultos: 1 a 2 g, 8/8 h	
	Ciprofloxacino	Crianças: 20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 400 mg, 12/12 h	

	<i>Oral</i>	Crianças: 20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h	
	Ciprofloxacino	Adultos: 500 a 750 mg, 12/12 h	
Osteomielite aguda desconhecida	Ciprofloxacino ou Levofloxacino + Clindamicina	<i>Ciprofloxacino:</i> Crianças: 20 a 30 mg/kg/dia, IV 12/12 h Adultos: 400 mg, IV 12/12 h ou 500 a 750 mg VO, 12/12h	
	Oxacilina + Ciprofloxacino	<i>Levofloxacino:</i> Adultos: 750 mg VO, 1 vez/dia	
	Sulfametoxazol-trimetoprima + Levofloxacino	<i>Clindamicina:</i> Crianças: 25 a 30 mg/kg/dia IV, 6/6 h ou 50 mg/kg/dia VO, 6/6 h Adultos: 300 a 600 mg IV/VO, 6/6 h	4 a 6 semanas
	Clindamicina + Ceftriaxona ou Cefuroxima (para tratamento sequencial VO)	<i>Sulfametoxazol-trimetoprima:</i> Crianças: 5 mg/kg/dia (TMP) IV/VO, 12/12 h Adultos: 800/160 mg IV/VO, 12/12 h	(mínimo de 4 a 6 dias IV para crianças e 2 semanas IV para crianças e adultos)
		<i>Oxacilina:</i> Crianças: 150 mg/kg/dia IV, 6/6 h Adultos: 1 a 2 g IV, cada 4 a 6 h <i>Ceftriaxona:</i> Crianças: 50 a 100 mg/kg/dia IV	

		<p>Adulto: 2 g/dia IV</p> <p><i>Cefuroxima:</i></p> <p>Crianças: 30 mg/kg/dia, VO, 12/12 h</p> <p>Adulto: 500 mg VO, 12/12 h</p>	
Osteomielite aguda desconhecida com implantes	Ciprofloxacino + Rifampicina	<p><i>Ciprofloxacino:</i></p> <p>Crianças: 20 a 30 mg/kg/dia IV, 12/12 h</p>	2 a 6 semanas IV, seguido de tratamento VO por no mínimo 3 meses
	Ciprofloxacino + Clindamicina	<p>Adultos: 400 mg IV, 12/12 h ou 500 a 750 mg VO, 12/12h</p> <p><i>Rifampicina:</i></p> <p>Crianças: 10 a 20 mg/kg/dia, 8 a 12 h</p> <p>Adultos: 600 mg/dia ou 300 a 450 mg VO, 2 vezes/dia</p> <p><i>Clindamicina:</i></p> <p>Crianças: 25 a 30 mg/kg/dia IV, 6/6 h; 50 mg/kg/dia VO, 6/6 h</p> <p>Adultos: 300 a 600 mg IV/VO, 6/6 h</p>	
Crônica por MSSA	<p><i>Intravenosa</i></p> <p>Oxacilina</p>	<p>Crianças: 150 mg/kg/dia, 6/6 h</p> <p>Adultos: 1 a 2 g, 4/4 h</p>	6 a 8 semanas, após limpeza cirúrgica

	<i>Oral</i> Amoxicilina/ácido clavulânico	Crianças: 45 a 90 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 500/125 mg, 8/8 h ou 875/125 mg, 12/12 h	(mínimo de 2 a 6 semanas IV)
Crônica por MRSA	<i>Intravenosa</i> Vancomicina	Crianças: 40 mg/kg/dia, 6/6 h ou 15 a 30 mg/kg cada 8 a 12 h Adultos: 2 g/dia, 6/6 ou 12/12 h ou 15 a 30 mg/kg, cada 8 a 12 h	6 a 8 semanas, após limpeza cirúrgica (mínimo de 2 a 6 semanas IV)
	Daptomicina	Adultos: 10 a 12 mg/dia	
	<i>Parenteral (IV/IM)</i> Teicoplanina	Crianças: 12 mg/kg/dia Adultos: 400 mg, 12/12 h ou 1 vez/dia	
	<i>Intravenosa ou oral</i> Linezolida	Crianças: 10 mg/kg, cada 8 h Adulto: 600 mg IV/VO, 12/12 h	
Crônica por BGN	<i>Intravenosa e oral</i> Ciprofloxacino	Crianças: 20 a 30 mg/kg/dia, 12/12 h Adultos: 400 mg IV e 500 a 750 mg VO, 12/12 h	6 a 8 semanas, após limpeza cirúrgica (mínimo de 2 a

	Amicacina (máximo 2 semanas)	Crianças: 10 mg, cada 8 h ou 15 mg/kg/dia IV, 1 vez/dia Adultos: 1 g IV, 1 vez/dia ou 15 mg/kg/dia	6 semanas IV)
Crônica desconhecida	Não instituir tratamento empírico, exceto se a condição for aguda ou paciente em sepse. Identificar o agente e o perfil de sensibilidade por biópsia óssea		

BGN: bacilo Gram-negativo; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (oxacilina); MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à metilina (oxacilina); VO: via oral.

Patogênese

A origem desta infecção tem por base o princípio da formação do biofilme, constituída por três fases. A primeira é a fase de adesão, na qual, por meio de interações hidrofóbicas e eletrostáticas, a bactéria se liga à superfície do implante. A segunda fase é de maturação, com adesão e proliferação célula a célula, momento em que ocorre expressão do gene *Agr* em camadas mais expostas do biofilme. E a terceira fase é a de liberação, que confere ao microrganismo a capacidade de disseminação. O biofilme constitui estratégia microbiológica para aumentar a sua virulência, driblar o mecanismo de defesa do hospedeiro, mediante ligação à sua matriz proteica, e atuar como barreira para as células inflamatórias. Atua na inibição da ativação do complemento e de outros mecanismos de defesa, levando à resposta inflamatória ineficaz, além de bloquear e inativar os antibióticos e outros medicamentos.

Quadro clínico

Na forma clínica mais evidente, o paciente apresenta sinais de infecção em ferida operatória, como deiscência, celulite perilesional, ulceração, equimose, edema, rubor e significativo calor local, dor persistente ou febre. Muitas vezes passa despercebida, como soltura do material de síntese e fratura peri-implantar. Os sinais sugestivos de infecção em prótese são: fistula ou pus visível, elevação de

PC-R/VHS, isolamento de microrganismo em cultura de fluido ou tecido peri-implantar, histologia compatível, febre, dor articular e líquido sinovial sugestivo.

Diagnóstico

Quando as condições de pele não mostram sinais sugestivos de infecção, o diagnóstico pode ser feito por meio de punção do líquido sinovial. O resultado esperado para a fase precoce (menos de 6 semanas) é leucocitose de $1.590/\mu\ell$ (variando entre 1.000 e $3.000/\mu\ell$) e 65% de neutrófilos, e na fase tardia, leucocitose de $1.425/\mu\ell$, com predomínio de neutrófilos (60%). Para a cultura por sonicação e biopsia do tecido peri-implantar devem sempre ser coletadas pelo menos três amostras.

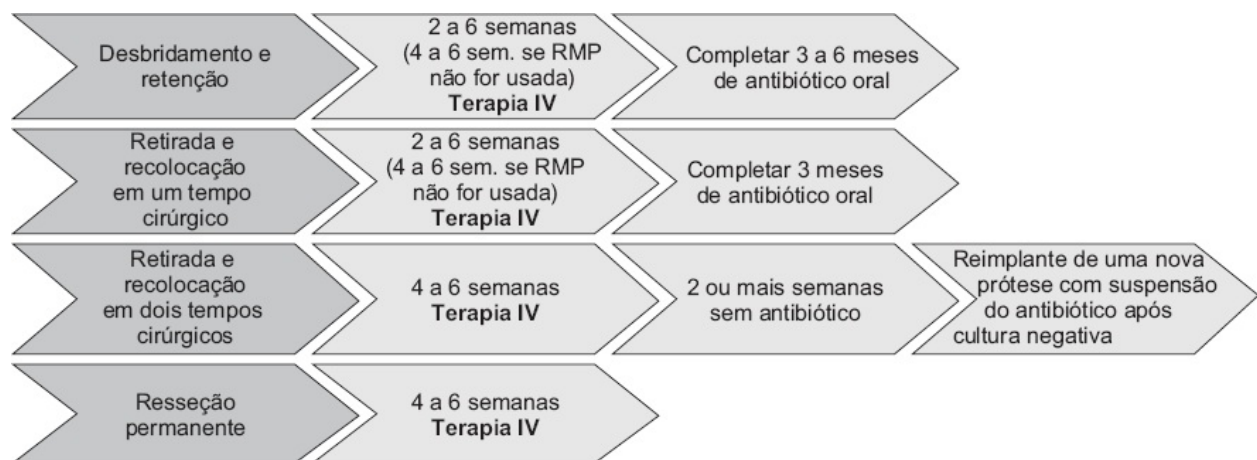


Figura 42.3 Opções de tratamento da prótese infectada. RMP: rifampicina.

Tratamento

O sucesso do tratamento depende da capacidade da equipe médica em fazer o diagnóstico o mais brevemente possível, não ultrapassando 2 a 3 semanas do início do quadro. A Figura 42.3 ilustra as opções de tratamento, de acordo com a situação clínica do paciente.

São recomendados desbridamento e retenção da prótese para o implante sólido com os sintomas de curta duração, ausência de fístula e patógeno suscetível. Recomenda-se de 2 a 6 semanas de tratamento intravenoso,

complementados com terapia oral (VO) durante 3 meses, em casos de próteses de quadril, tornozelo, ombro e cotovelo, e durante 6 meses para próteses no joelho.

A retirada e a recolocação da prótese pode ser feita em um ou dois tempos cirúrgicos. Recomenda-se um tempo cirúrgico para próteses de quadril sem fístula e com patógeno isolado suscetível, sendo recomendado tratamento intravenoso durante 2 a 6 semanas, complementado por tratamento via oral durante 3 meses.

Para as demais cirurgias, quando o risco de nova infecção é alto, sugerimos tratamento da infecção em dois tempos cirúrgicos, com a retirada do implante, a colocação ou não do espaçador (polimetilmetacrilato – cimento com ou sem antibiótico) e tratamento intravenoso durante 4 a 6 semanas. Após esse período, o paciente deverá passar ao menos 2 semanas sem tratamento antimicrobiano, com a programação de reinserção de nova prótese com suspensão do antibiótico, caso a cultura do intraoperatório (biopsia óssea e tecido peri-implantar) seja negativa.

Na ressecção permanente da prótese, recomenda-se tratamento total intravenoso durante 4 a 6 semanas. Os antibióticos mais utilizados são daptomicina, linezolida, teicoplanina, meropeném, ertapeném, cefepima, amicacina, ciprofloxacino, levofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima e clindamicina. Recomenda-se a associação com rifampicina, principalmente na infecção por *Staphylococcus* spp.

■ Artrite infecciosa

Na maioria dos casos, a pioartrite é infecção monoarticular, prevalente em pacientes acima de 10 anos de idade e idosos, do gênero masculino, acometendo mais comumente as articulações do joelho e quadril. Quando não tratada com cirurgia (artrotomia) e antibiótico, a evolução natural da doença ocorre após 4 semanas, com lesões osteolíticas e destruição total da articulação após 2 a 3 semanas. Por isso, deve ser considerada pelo ortopedista como urgência, e cuidadosamente investigada.

Epidemiologia

O agente mais frequente em todas as situações clínicas e idades é *Staphylococcus aureus*. Em crianças menores de 2 meses, também se pode encontrar *S. agalactiae*, e entre 2 meses e 5 anos de idade *S. pyogenes* e *Kingella kingae*. Em algumas situações clínicas, como pacientes imunocomprometidos e usuários de drogas, pode-se observar piodrite por bacilos Gram-negativos ou por microrganismo oportunista. No idoso e em pacientes com doença crônica, também se deve investigar o *Streptococcus* do grupo B.

Patogênese

A invasão microbiana pode originar-se de foco a distância, que alcança a membrana sinovial através da via hematogênica e penetra na articulação. A infecção pode iniciar-se em tecidos adjacentes, pode ser infecção óssea que se propaga para a articulação ou mesmo ser introduzida na articulação através da pele.

Quadro clínico

A história clínica mais frequente é de rubor, dor e edema, com restrição da articulação entre 1 e 2 semanas, acompanhada ou não de febre. As manifestações clínicas podem evoluir mais lentamente em infecções envolvendo fungos ou *Mycobacterium*.

Diagnóstico

O diagnóstico de piodrite é confirmado com a detecção bacteriana no líquido sinovial. Contudo, apesar da forte suspeita o agente etiológico nem sempre é identificado. Para tentar identificá-lo, sempre se deve coletar hemoculturas. Na suspeita de infecção, o aspirado do líquido sinovial geralmente deverá apresentar contagem de leucócitos maior que $2 \times 10^8/\ell$, com mais de 75% de polimorfonucleares e desidrogenase lactato (DHL) maior que 250 U/ ℓ . Os níveis de proteína e glicose no líquido sinovial têm valor diagnóstico limitado.

Outros exames laboratoriais para diagnóstico devem ser solicitados, como hemograma, VHS, PC-R e lactato, que devem estar alterados. Valores normais não excluem o diagnóstico de piodartrite.

Deve-se realizar exame de ultrassonografia apenas na dúvida de coleção articular, e radiografia na suspeita de osteomielite.

Tratamento

Deve ser instituído imediatamente após o diagnóstico por meio de tratamento cirúrgico com artrotomia e drenagem. Recomenda-se antibiótico por 2 a 3 semanas, de acordo com o agente identificado, sendo 2 semanas para estreptococo e cocos Gram-negativos, e 3 semanas para estafilococo. Alguns clínicos fazem o tratamento por 4 semanas para o pneumococo e bacilos Gram-negativos. Suspeitando-se de osteomielite, o tratamento deve ser prorrogado para 6 semanas. O antibiótico empírico mais usado costuma ser a oxacilina ou a cefalosporina.

■ Bibliografia

- Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;1-21.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385:875-82.
- Dell'Aquila AM. Fator de risco para recidiva de infecção de sítio cirúrgico em pós-operatório de osteossíntese após trauma. Tese Doutorado. Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, 2011.
- Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):407-21.
- Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M et al. Penetration of antibacterials into bone. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Eng Jour of Med*. 1997;336(14):999-1006.

- Ma L, Cranney A, Holroyd-Leduc JM. Acute monoarthritis: what is the cause of my patient's painful swollen joint? *Can Med Assoc J.* 2009;180(1):59-65.
- Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010;375:846-55.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infections Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1-25.
- Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *American Journal of Surgery.* 2004;188:57S-66S.
- Roblot F, Besnier JM, Juhel L et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:269-77.
- Sia IG. Osteomyelitis. *Best Pract & Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1065-81.
- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Mic Rev.* 2014;27(2):302-45.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357:654-63.
- Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Op in Infect Dis.* 2006;19:349-56.
- Zimmerli W. Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract & Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1045-63.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner. Prosthetic Joint Infections. *N Engl J Med.* 2004; 351:1645-54.

■ Introdução

As infecções de pele e partes moles têm amplo espectro de apresentações clínicas, com variações no sítio acometido e na gravidade de suas manifestações, abrangendo desde um pequeno abscesso à infecção necrosante grave. A maioria dessas infecções tem apresentações não complicadas, superficiais ou bem delimitadas – incluindo abscessos de pequenas dimensões, furúnculos, impetigo e celulites não necrosantes –, em geral de manejo simples (p. ex., drenagem, associada ou não ao tratamento antimicrobiano por via oral). As infecções complicadas apresentam maior gravidade, requerendo hospitalização, intervenções cirúrgicas, e podem ameaçar a viabilidade do membro acometido ou a vida do paciente.

A fim de direcionar a abordagem de tratamento, a Sociedade Americana de Infectologia (IDSA, Infectious Diseases Society of America) propôs uma classificação simplificada que compreende dois grupos de infecções: infecções purulentas (furúnculos, carbúnculos e abscessos) e não purulentas (infecções necrosantes, celulites e erisipelas).

Este capítulo aborda as principais recomendações para o diagnóstico e o manejo das infecções de pele e partes moles adquiridas na comunidade, principalmente as que podem levar o paciente a procurar assistência médica, incluindo as infecções do pé diabético.

■ Epidemiologia

As infecções de pele e partes moles, e conseqüentemente o impacto por elas

causado, têm aumentado significativamente desde a década de 1990. Dados norte-americanos mostram que as consultas ambulatoriais em virtude de abscessos e celulites triplicaram de 1993 até 2005, e as internações de pacientes com esse tipo de infecção apresentaram aumento de 29% entre 2000 e 2004 – aumento atribuído, em parte, ao aparecimento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (oxacilina) (MRSA).

O impacto em pacientes hospitalizados e com diagnóstico secundário de infecção foi avaliado em estudo de caso-controle, no qual os pacientes com infecção de pele e partes moles foram comparados a pacientes sem essa infecção, tendo a sua hospitalização aumentada em cerca de 4 dias, e custos extras de 14.794 dólares.

■ Patogênese

A pele é o maior órgão do nosso organismo, e associada às estruturas que se situam abaixo dela (camadas de gordura, fáscia e músculos) constitui a maior quantidade de tecidos do corpo humano. Apresenta microbiota composta por várias espécies de estafilococos coagulase-negativos, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp. e fungos (podem ser encontrados de poucas centenas a muitos milhões por cm²). Essa microbiota normal atua como competidora e inibidora dos microrganismos patogênicos, que podem invadir e colonizar a pele em caso de quebras nessa barreira (como úlceras de membros inferiores, queimaduras, feridas traumáticas ou cirúrgicas, *tinea pedis*).

A infecção é decorrente da invasão da epiderme após lesão na pele, podendo, a partir daí, comprometer diferentes camadas anatômicas. A pele também pode ser acometida secundariamente, por via hematogênica – exantemas associados a riquetsiose, meningococemia, ou por meio de toxinas – pele escaldada na estafilococcia.

Os agentes etiológicos predominantes das infecções de pele e partes moles são as bactérias Gram-positivas, principalmente os estafilococos e estreptococos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*). A apresentação clínica das lesões pode auxiliar na presunção do agente etiológico e na escolha do tratamento

antimicrobiano adequado, como mostra a Tabela 43.1.

Infecções de pele e partes moles podem decorrer de mordeduras, sendo que a frequência da mordedura por animais, principalmente por cães e gatos, é muito maior do que a de humanos – esta, porém, apresenta maior risco para o desenvolvimento de infecção. A etiologia é polimicrobiana, e a maioria dos estudos indica que o microrganismo envolvido pertence à flora oral. As mordeduras de cães são mais comuns que as de gatos, mas estas infectam com maior frequência. Os dentes dos gatos são delgados e afilados, causando feridas que podem atingir ossos ou articulações. Os agentes relacionados à mordedura de cães são: *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos e, ocasionalmente, *Capnocytophaga canimorsus*, *Eikenella corrodens*, outros bacilos Gram-negativos e anaeróbios. Em relação à mordedura de gatos, o agente isolado em 50% dos casos é *Pasteurella multocida*, mas podemos recuperar os mesmos agentes da flora canina na mordedura dos felinos.

Na maioria das vezes, a mordedura humana envolve as articulações metacarpofalangeanas, podendo causar infecções mais profundas e graves (artrite séptica, osteomielite). Os possíveis agentes incluem *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp., estreptococos (principalmente *Streptococcus viridans*), *Eikenella corrodens* e algumas espécies de bactérias anaeróbias. É importante ressaltar que a mordedura humana também tem potencial de transmitir enfermidades virais, como herpes, hepatites B e C e HIV.

Tabela 43.1 Microrganismos responsáveis pelas infecções de pele e partes moles.

Tipo de lesão	Agentes etiológicos
Infecções purulentas	
Impetigo	<i>Staphylococcus aureus</i> , estreptococos do grupo A
Foliculite	<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Malassezia</i> spp.
Furúnculo e carbúnculo	<i>S. aureus</i>

Paroniquia	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A, <i>Candida</i> spp. e <i>P. aeruginosa</i>
Ectima	Estreptococos do grupo A
Infecções não purulentas	
Erisipela	Estreptococos do grupo A
Celulite	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A ou outros estreptococos
Gangrena estreptocócica e fasciite necrosante	Estreptococos do grupo A, infecções polimicrobianas com enterobactérias e anaeróbios
Gangrena bacteriana sinérgica progressiva (gangrena de Fournier)	Anaeróbios associados a segundo agente (<i>S. aureus</i> , <i>Proteus</i> spp.)
Balanite gangrenosa, fleimão perineal	Estreptococos do grupo A, infecções polimicrobianas com enterobactérias (p. ex., <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.) e anaeróbios
Gangrena gasosa, celulite crepitante	<i>Clostridium perfringens</i> e outras espécies de <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , peptoestreptococos, <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i>
Celulite gangrenosa em pacientes imunocomprometidos	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., agentes etiológicos da mucormicose (p. ex., <i>Rhizopus</i> spp., <i>Absidia corymbifera</i> , <i>Mucor circinelloides</i>)
Infecções bacterianas complicando lesões cutâneas preexistentes	
Queimaduras	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., outros bacilos Gram-negativos, estreptococos, <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Dermatite eczematosa e eritrodermia esfoliativa	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A
	<i>S. aureus</i> , estreptococos, <i>P. aeruginosa</i> , peptoestreptococos,

Úlceras crônicas (varicosa, decúbito)	enterococos, <i>C. perfringens</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
Dermatofitoses	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A
Lesões traumáticas (p. ex., abrasões, mordedura de animais, picada de insetos)	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A <i>Pasteurella multocida</i> , anaeróbios (especialmente em mordeduras)
Erupções vesiculares ou bolhosas (p. ex., varicela, pênfigo)	<i>S. aureus</i> , estreptococos do grupo A
Acne conglobata	<i>Propionibacterium acnes</i>
Hidradenite supurativa	<i>S. aureus</i> , <i>Proteus</i> spp. e outras enterobactérias, <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Peptoestreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Intertrigo	<i>S. aureus</i> , enterobactérias, <i>Candida</i> spp.
Cisto pilonidal ou sebáceo	Peptoestreptococos, <i>S. aureus</i> , enterobactérias, <i>Bacteroides</i> spp.
Pioderma gangrenoso	<i>S. aureus</i> , peptoestreptococos, <i>Proteus</i> e outras enterobactérias, <i>P. aeruginosa</i>

Adaptada de Pasternak *et al.*, 2015.

■ Quadro clínico

Ao avaliar o paciente, é essencial buscar sinais e sintomas que auxiliem a diferenciar processo inflamatório, que deve responder apenas ao tratamento antimicrobiano, de quadros rapidamente progressivos e que necessitem de intervenção cirúrgica. As manifestações clínicas das infecções de pele e partes moles estão resumidas nas Tabelas 43.2 e 43.3.

A história clínica pode auxiliar no manejo das infecções e deve incluir informações acerca de alterações da imunidade, histórico de viagens recentes,

condições de moradia, trauma, cirurgia, uso prévio de antimicrobianos, exposição a animais ou mordedura. O exame clínico detalhado pode ser insuficiente, sendo necessários exames subsidiários, como ultrassonografia, punção ou biópsia da lesão.

Pacientes com alterações da imunidade celular, decorrentes de fatores exógenos (p. ex., uso prolongado de corticosteroides) ou de doenças imunossupressoras (AIDS, neoplasias hematológicas, receptores de transplantes de órgãos sólidos), podem ser mais suscetíveis a infecções por agentes oportunistas, como *Cryptococcus neoformans*, micobactérias e fungos filamentosos, causando celulites que podem ser difíceis de serem diferenciadas da celulite causada por agentes comuns, como estafilococos e estreptococos.

Deve-se avaliar a taxa de progressão do processo inflamatório, se há ou não dor local, a exposição ambiental, se houve algum evento predisponente (mordedura de animais ou humana, picadas ou ferimentos) e se há enfermidade associada. As infecções necrosantes são mais frequentes em pacientes com idade avançada ou comorbidades (doença vascular periférica – DVP, diabetes melito, alcoolismo, neoplasias ou tratamento imunossupressor).

Durante o exame clínico, deve-se avaliar se há febre ou outros sinais sistêmicos de toxemia (hipotensão, confusão mental ou oligúria). Deve-se examinar minuciosamente a área acometida, avaliando se há eritema, induração, linfangite, crepitação, calor, edema, isquemia, bolhas e secreção.

A avaliação e a história clínicas possibilitam classificar o quadro clínico de acordo com a sua gravidade, como descrito na Tabela 43.4.

Tabela 43.2 Características clínicas das infecções purulentas.

Tipo de lesão	Características clínicas
Impetigo	Infecção superficial, caracterizada pela formação de vesículas e pústulas na epiderme, que podem se tornar coalescentes e romperem, formando crostas amarelo-acastanhadas. São lesões pruriginosas, e coçá-las pode disseminá-las
	Piodermite que se apresenta como forma mais profunda de impetigo. Geralmente

Ectima	está associada a lesões preexistentes, seja por picadas de insetos, eczema ou escoriações. Inicialmente, há formação de pústula, que se aprofunda, seguida por ulceração recoberta com crosta espessa e bem aderida, localizada principalmente em membros inferiores. Podem ser únicas, mas geralmente são múltiplas. Em virtude da profundidade das lesões, deixam cicatrizes
Abscesso cutâneo	<p>Coleção de pus envolvendo a epiderme e a derme. Podem ocorrer em qualquer região, mas frequentemente acometem a face, o pescoço, as extremidades e a região perineal</p> <p>São nódulos cutâneos flutuantes, dolorosos, eritematosos e quentes. Podem se disseminar para o sangue ou para as estruturas adjacentes, como osso e articulações</p>
Foliculite, furúnculo e carbúnculo	O furúnculo é infecção no folículo piloso, consistindo em abscessos no tecido subcutâneo. Diferencia-se da foliculite, infecção mais superficial. O carbúnculo é infecção de tecido cutâneo e subcutâneo, formado a partir do agrupamento de furúnculos

Tabela 43.3 Características clínicas das infecções não purulentas.

Tipo de lesão	Características clínicas
Erisipela	<p>Acomete a derme, a hipoderme e o sistema linfático. As toxinas estreptocócicas exercem papel importante na patogênese dessa doença, contribuindo para a intensa reação inflamatória local. Tem início abrupto, caracteriza-se por eritema de limites bem definidos. Devido ao intenso processo inflamatório local, a pele se torna edemaciada, quente, dolorosa, brilhante e indurada. Em 5% dos casos, podem surgir vesículas e bolhas com conteúdo seroso. Pode estar associada a manifestações sistêmicas (mal-estar, febre e calafrios). Pode haver linfangite e linfonodomegalia</p> <p>Fatores de risco: quebra de barreira cutânea (p. ex., úlceras de pressão, úlceras nos membros inferiores, feridas e micoses cutâneas), linfedema, edema crônico,</p>

	<p>algumas cirurgias (safenectomia e dissecação de nódulos linfáticos). Obesidade, paraparesia, diabetes melito, síndrome nefrótica e episódios prévios de erisipela</p>
<p>Celulite</p>	<p>Infecção mais profunda que a erisipela, acometendo o subcutâneo, frequentemente associada a manifestações sistêmicas</p> <p>Caracteriza-se por eritema de limites não definidos, edema, calor e dor. Febre, calafrios e mal-estar são comuns na maioria dos casos, assim como a linfangite com linfadenomegalias. Pode ocorrer bacteriemia, assim como a evolução para abscessos locais. O local da quebra da barreira cutânea é a porta de entrada dos microrganismos causadores da celulite, mas, em alguns casos, essa é desconhecida. As manifestações sistêmicas variam consideravelmente, desde a ausência de comprometimento sistêmico até sinais de toxemia grave. Em pacientes imunossuprimidos, devemos sempre considerar causas não bacterianas de celulite, como por <i>Cryptococcus neoformans</i>, micobactérias não tuberculosas, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e fungos filamentosos</p>
<p>Infecções necrosantes de partes moles</p>	<p>Infecções graves com intenso processo inflamatório que leva a destruição tecidual local e necrose e toxemia marcante</p> <p>Podem ser definidas como infecções de qualquer uma das camadas do compartimento de tecidos moles (derme, tecido subcutâneo, fáscia superficial, fáscia profunda e músculo), associadas a alterações necrosantes</p> <p>No início do quadro, essas infecções são indistinguíveis da celulite, levando muitas vezes ao atraso no diagnóstico</p> <p>Os sinais e sintomas que podem sugerir esse tipo de infecção de pele são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor forte e constante, desproporcional ao exame físico • Bolhas, indicando oclusão dos vasos sanguíneos da fáscia e dos compartimentos musculares • Lesões necróticas na pele

- Gás, detectado no exame físico ou no de imagem
- Edema importante, além da região eritematosa
- Anestesia cutânea na região eritematosa, secundária ao processo de infarto de nervos cutâneos da fáscia subcutânea necrótica e partes moles
- Toxicidade acentuada manifestada por febre, leucocitose, taquicardia ou alterações do sensório
- A elevação dos níveis de CPK (creatinofosfoquinase) sugere envolvimento muscular

Tabela 43.4 Classificação das apresentações clínicas das infecções de pele e partes moles.

Classificação	Infecção purulenta	Infecção não purulenta
Leve	Paciente com apresentação típica da infecção, sendo que a incisão e a drenagem são abordagens indicadas e suficientes	Paciente com apresentação típica de erisipela ou celulite, sem focos purulentos ou de necrose
Moderada	Paciente apresenta sinais sistêmicos de infecção	Paciente com apresentação típica de erisipela ou celulite, sem focos purulentos ou de necrose; apresenta sinais sistêmicos de infecção
	<p>Paciente não apresentou melhora com a incisão e a drenagem, associadas ao tratamento antimicrobiano via oral</p> <p>Paciente com sinais sistêmicos de infecção, como temperatura ></p>	<p>Paciente não apresentou melhora com o tratamento antimicrobiano por via oral</p> <p>Paciente com sinais sistêmicos de infecção, como temperatura > 38°C, taquicardia (frequência cardíaca > 90 bpm), taquipneia (frequência respiratória > 24 incursões/min) ou contagem anormal de leucócitos (> 12.000 ou < 400 células/</p>

Grave	38°C, taquicardia (frequência cardíaca > 90 bpm), taquipneia (frequência respiratória > 24 incursões/minuto) ou contagem anormal de leucócitos (> 12.000 ou < 400 células/μℓ)	μℓ)
	ou Paciente imunocomprometido	ou Paciente imunocomprometido ou Paciente com sinais clínicos de infecção profunda, como bolhas, descamação da pele, hipotensão ou evidências de disfunção de órgãos

■ Diagnóstico

Na maioria das infecções de pele e partes moles, principalmente nas infecções purulentas, o diagnóstico e a instituição do tratamento empírico se baseiam nos achados clínicos, não sendo necessários exames subsidiários.

Clinicamente, há manifestações cardinais do processo inflamatório (eritema, edema, dor e calor) que podem estar associadas a sinais sistêmicos de infecção (febre ou hipotermia, taquicardia, hipotensão ou alterações do sensorio).

O exame físico minucioso (avaliando se ocorre eritema, induração, linfangite, crepitação, calor, edema, isquemia, bolhas ou secreções) e a compreensão da relação anatômica entre a pele e as partes moles são essenciais para o diagnóstico correto.

Quando o exame físico revela sinais sistêmicos de infecção ou não há melhora clínica, a despeito do tratamento antimicrobiano ou da drenagem da lesão, exames laboratoriais e de imagem podem ser úteis para avaliar a gravidade do quadro, identificar o agente etiológico e definir o tratamento adequado (Tabela 43.5).

■ Tratamento

As Figuras 43.1 e 43.2 apresentam resumidamente o manejo das infecções de pele e partes moles.

O impetigo pode ser solucionado sem tratamento específico, mas o tratamento antimicrobiano é indicado para resolução mais rápida das lesões, impedimento da disseminação e da formação de novas lesões, e prevenção tanto da celulite, como possivelmente da glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Como os estreptococos do grupo A são os principais agentes etiológicos dessa doença, o fármaco de escolha para o tratamento é a penicilina benzatina (adultos = 1.200.000 U; crianças = 300.000 a 600.000 U; dose única intramuscular – IM) ou a amoxicilina. Em pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina é alternativa. Outras opções terapêuticas são as cefalosporinas de primeira geração, a clindamicina e a mupirocina tópica.

A maioria dos casos de abscessos cutâneos requer abordagem cirúrgica. É essencial o envio do material coletado na drenagem para cultura, a fim de estabelecer o agente etiológico e guiar o tratamento antimicrobiano. A drenagem efetiva dispensa o uso de antimicrobiano, mas há situações nas quais são necessários antibióticos (pacientes imunodeprimidos e casos em que ocorreu disseminação hematogênica ou para estruturas adjacentes).

Tabela 43.5 Avaliação das infecções de pele e partes moles por meio dos exames laboratoriais e de imagem.

Exames laboratoriais ou de imagem	Possíveis achados
Hemograma completo	Contagem anormal de leucócitos (> 12.000 ou < 400 células/ μl) pode indicar maior gravidade
	Reação leucemoide (> 50.000) e hemoconcentração (> 60) sugerem infecção por <i>Clostridium sordellii</i>
	Baixo hematócrito, com aumento de DHL e hemólise intravascular sugere infecção por <i>Clostridium perfringens</i>
Dosagem de creatinina sérica	Elevação de creatinina pode estar associada a infecção por estreptococos do grupo A, mionecrose por <i>Clostridium</i> ou síndrome do choque tóxico

Dosagem de CPK	Elevação sugere rabdomiólise, mionecrose por estreptococos ou <i>Clostridium spp.</i> , fasciite necrosante
Radiografia do local acometido	Deteção de gás, fratura, osteomielite ou corpo estranho
Tomografia computadorizada ou ressonância magnética	Usada para localizar o sítio da infecção, a extensão da mesma e diagnosticar precocemente infecções necrosantes
Hemoculturas	Devem sempre ser coletadas nos quadros associados a toxemia e manifestações sistêmicas mais graves. Pode fornecer o possível agente etiológico em poucas horas
Cultura de secreções, coleções aspiradas da lesão ou obtidas durante a drenagem cirúrgica	Auxilia na identificação do agente etiológico da infecção

CPK: creatinofosfoquinase; DHL: lactato desidrogenase.

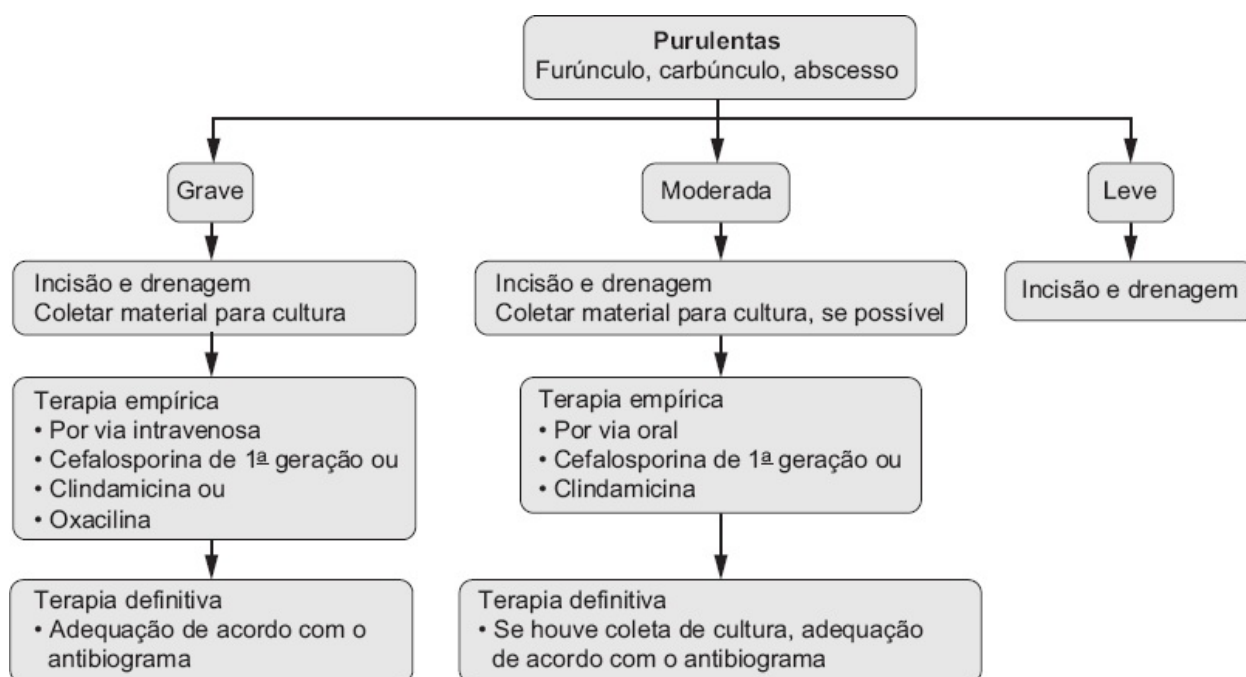


Figura 43.1 Manejo das infecções de pele e partes moles purulentas. Adaptada de Stevens, 2014.

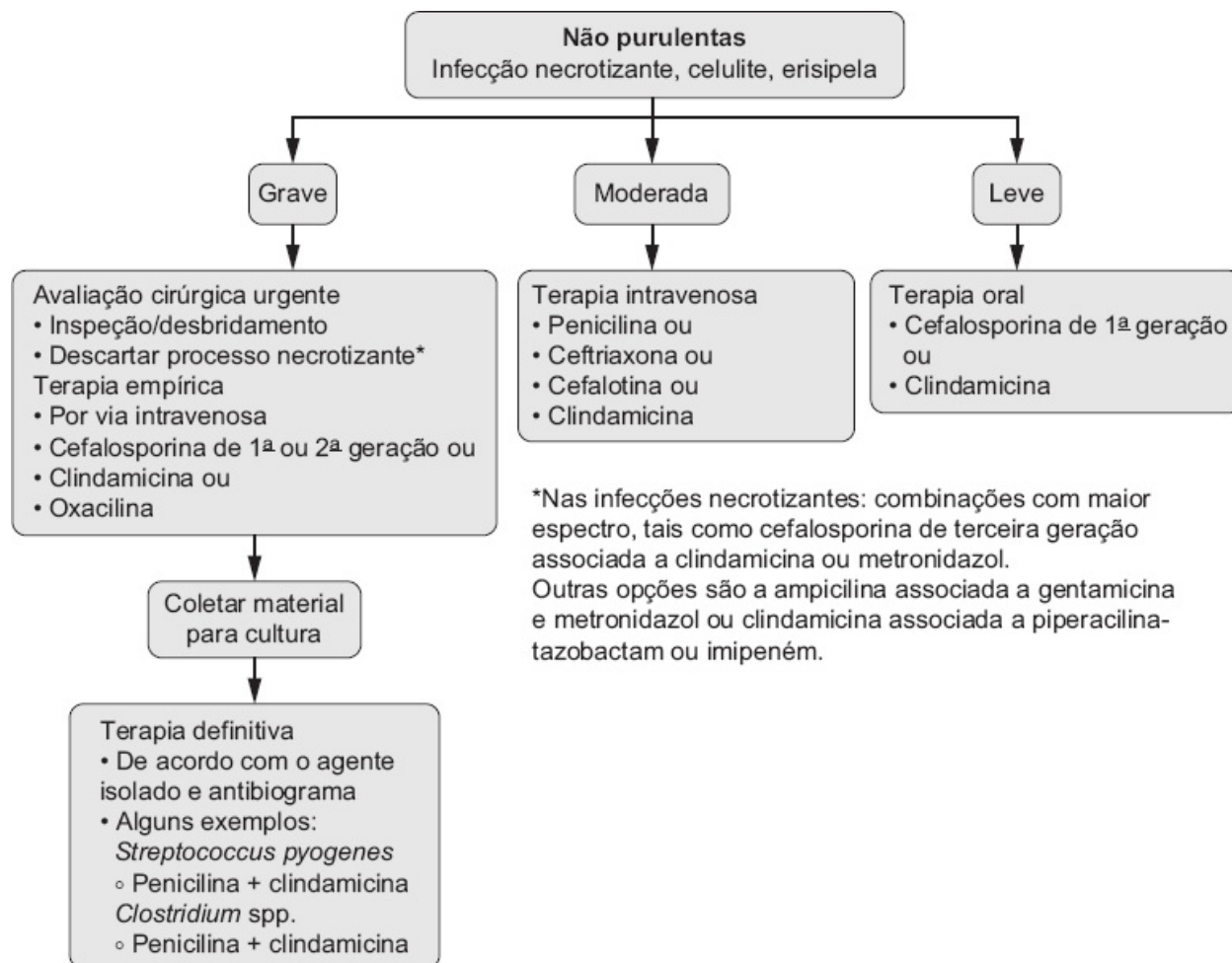


Figura 43.2 Manejo das infecções de pele e partes moles não purulentas. Adaptada de Stevens *et al.*, 2014.

As infecções de pele e partes moles causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA) eram adquiridas apenas em ambientes de assistência à saúde (hospitais, clínicas de quimioterapia ou diálise); nos últimos anos, porém, em vários países essas infecções têm acometido pacientes que não foram expostos a esse tipo de ambiente. Nos EUA, cepas de MRSA adquiridas na comunidade têm sido o principal agente de infecções de pele e partes moles. Essa mudança na suscetibilidade à meticilina (oxacilina) dos *S. aureus* na comunidade também foi observada em outros países, em muitos deles associada a surtos. A endemicidade do MRSA adquirido na comunidade em vários estados norte-americanos ocasionou mudanças no tratamento empírico empregado nas infecções de partes moles. Essas recomendações não incluem

betalactâmicos ou clindamicina, em virtude da elevada incidência de resistência a esses antimicrobianos em *S. aureus* encontrados na comunidade. Porém, essa não é a situação epidemiológica do Brasil e de muitos países na América Latina, sendo necessário adaptar essas recomendações.

■ Infecções do pé diabético

As infecções no pé são frequentes e problema potencialmente grave em pacientes diabéticos. A infecção do pé diabético (IPD) têm início a partir de uma ferida, mais frequentemente uma ulceração neuropática.

A avaliação do paciente com IPD deve incluir três etapas: (a) avaliação global do paciente por meio de história clínica detalhada; (b) exame clínico abrangendo avaliação minuciosa do membro afetado; (c) avaliação da ferida. Essa avaliação sistematizada objetiva caracterizar a extensão da infecção (se localizada ou sistêmica), a patogênese da lesão e evidenciar algum fator colaborador para o desenvolvimento da ferida (alteração biomecânica, vascular ou neurológica).

As IPD podem evoluir rapidamente para deterioração clínica. Por isso, o médico que admite esse paciente no serviço de saúde deve avaliá-lo repetidamente.

Deve-se ter em mente que todas as feridas ou lesões nessa região são colonizadas por microrganismos, e para se definir se há ou não infecção é necessário evidenciar se há inflamação ou purulência. São necessárias duas ou mais evidências de inflamação (vermelhidão, calor local, edema, induração ou dor) ou a ocorrência de pus. Alguns pacientes podem não apresentar esses sinais e sintomas, principalmente aqueles com neuropatia periférica (que pode ocasionar ausência de dor) ou isquemia do membro (que acarreta redução do eritema, calor e induração). Nessa situação, pode-se considerar alguns sinais adicionais, como secreções não purulentas, tecido de granulação friável ou descolorido, descolamento das bordas da lesão e odor fétido.

O médico deve avaliar a ocorrência de alguns fatores que elevam o risco de desenvolvimento de IPD: ferida com teste positivo de sondagem do osso (*probe-*

to-bone test); ulceração com mais de 30 dias; história de úlceras recorrentes no pé; ferida traumática no pé; doença vascular periférica (DVP) no membro afetado; perda sensorial de proteção; insuficiência renal; história de andar descalço.

Há várias classificações de IPD. A Tabela 43.6 descreve classificação com base em três níveis de gravidade.

Essa classificação, associada à avaliação vascular, auxilia na indicação de internação ou não dos pacientes e quais necessitam de exames de imagem especiais ou intervenção cirúrgica.

A maioria dessas infecções é polimicrobiana, sendo os cocos Gram-positivos os mais frequentemente envolvidos, incluindo os estreptococos, seguidos dos estafilococos e dos peptoestreptococos (cocos Gram-positivos aneróbios). Os bacilos Gram-negativos aeróbios surgem mais frequentemente como agentes etiológicos associados aos Gram-positivos em infecções crônicas ou anteriormente tratadas com antimicrobianos. Os anaeróbios são encontrados nas feridas isquêmicas ou necróticas.

Lesões sem evidência de infecção na pele, partes moles ou osso não requerem tratamento com antibióticos. Antes do início do antimicrobiano deve ser feito o diagnóstico etiológico. Para as lesões infectadas, é muito importante a coleta de espécimes para cultura após ou durante o desbridamento, preferencialmente amostras de tecidos. A coleta de material para cultura é melhor detalhada na Tabela 43.7.

Exames laboratoriais podem sugerir se a infecção é sistêmica, quando acusarem leucocitose no hemograma, formas imaturas, desvio à esquerda e elevação de marcadores inflamatórios (aumento da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa). Marcadores da resposta inflamatória podem ser úteis também no acompanhamento evolutivo desses pacientes.

Exames de imagem auxiliam na maioria das IPD. Todos os pacientes com nova IPD devem realizar radiografias do pé afetado, para investigar anormalidades ósseas (deformidades, destruição), de gás e corpos estranhos radiopacos.

A radiografia simples do pé pode ser suficiente, embora a ressonância magnética (RM) seja exame mais específico e sensível. A RM pode ser o exame de escolha para pacientes que necessitem de exames adicionais, quando houver suspeita de abscesso de partes moles ou de osteomielite (não evidenciada na radiografia). Quando contraindicada, a combinação de cintilografia com radioisótopos e leucócitos marcados ou a tomografia por emissão de pósitrons podem ser alternativas para o diagnóstico.

Osteomielite ocorre em muitos pacientes diabéticos com feridas no pé e pode ser de difícil diagnóstico e tratamento. O ideal é que o diagnóstico seja confirmado pela cultura ou pelo exame histológico do osso. Em geral, o tratamento requer alguma intervenção cirúrgica, desde o desbridamento até a ressecção ou amputação da região acometida, porém algumas situações podem ser abordadas de maneira mais conservadora, como descrito na Tabela 43.8.

Tabela 43.6 Definições importantes e classificação da gravidade das infecções do pé diabético.

Definições e classificação de gravidade	Manifestações clínicas
Sem infecção	Sem sinais ou sintomas de infecção
Infecção do pé diabético	<p>Ocorrem pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema local ou induração • Eritema • Dor ou aumento da sensibilidade no local • Calor local <p>Secreção purulenta (fluida, opaca, branca ou sanguinolenta)</p>
	Infecção local, como descrito acima, com envolvimento da pele e tecido celular subcutâneo

Leve	<p>Sem o comprometimento de tecidos mais profundos e sem sinais sistêmicos de infecção</p> <p>Se houver eritema, este deve ser $> 0,5$ cm e ≤ 2 cm</p> <p>Exclusão de outras causas de resposta inflamatória da pele, como, trauma, Charcot agudo, neuro-osteopatia, fratura, trombose, estase venosa</p>
Moderada	<p>Infecção local, como descrito acima, com eritema > 2 cm ou envolvimento de estruturas mais profundas que a pele e o tecido celular subcutâneo (p. ex., abscessos, osteomielite, artrite séptica, fasciite)</p> <p>Sem sinais sistêmicos de infecção</p>
Grave	<p>Infecção local, como descrito acima, acompanhada de sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com duas ou mais das manifestações abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frequência cardíaca > 90 bpm • Frequência respiratória > 20 incursões/min ou $\text{Pa}_{\text{CO}_2} < 32$ mmHg • Número de leucócitos > 12.000 ou < 4.000, ou $\leq 10\%$ de formas imaturas

O tratamento empírico inicial na IPD deve ser dirigido exclusivamente para os cocos Gram-positivos na maioria dos pacientes com infecções agudas. O tratamento empírico inicial de pacientes com risco de infecções por microrganismos resistentes (previamente submetidos a tratamento antimicrobiano, com infecções crônicas ou graves) deve ter espectro mais amplo.

Tabela 43.7 Recomendações sobre a coleta de material para cultura nas infecções do pé diabético.

Quando	<p>Não realizar culturas de úlceras não infectadas</p> <p>A cultura de feridas infectadas é imprescindível para direcionar a escolha do antimicrobiano, mas pode ser desnecessária nas infecções agudas e leves no paciente sem tratamento antimicrobiano prévio</p> <p>Hemoculturas devem ser coletadas em pacientes com infecção grave, principalmente com toxemia</p>
Como	<p>Limpar e desbridar a lesão antes de obter o material a ser enviado para cultura</p> <p>Nos casos em que há ferida aberta, se possível, obter material do tecido proveniente da base da lesão após o desbridamento, por meio de curetagem (obter fragmento com cureta estéril ou com lâmina de bisturi) ou biópsia</p> <p>Evite realizar <i>swab</i> de lesões não desbridadas ou de secreções provenientes da úlcera</p> <p>A aspiração por agulha pode ser útil para obter material contido em coleções</p> <p>A identificação adequada do material (tipo de espécime e local anatômico do qual foi obtido) é fundamental para o laboratório, assim como o transporte adequado</p>

Tabela 43.8 Abordagem de tratamento do paciente com IPD e osteomielite.

<p>Quando indicar apenas o tratamento clínico</p>
<p>Sem persistência ou progressão da sepse após 48 a 72 h do início do tratamento</p>
<p>O paciente pode receber e tolera o tratamento antimicrobiano adequado</p>
<p>A extensão da destruição óssea não compromete irreversivelmente a mecânica do pé (tendo em mente o potencial para reconstituição óssea)</p>
<p>O paciente recusa a cirurgia</p>
<p>Alto risco cirúrgico, em virtude das comorbidades do paciente</p>

Não há contraindicações para o tratamento antimicrobiano prolongado (p. ex., alto risco para diarreia por *Clostridium difficile*)

A infecção adjacente de partes moles ou a necrose não requer cirurgia

Quando indicar a ressecção cirúrgica

Persistência ou progressão da sepse, sem outra causa

Impossibilidade de fornecer o tratamento antimicrobiano adequado ou de o paciente tolerá-lo

Deterioração do tecido ósseo, a despeito do tratamento antimicrobiano adequado

A extensão da destruição óssea compromete irreversivelmente a mecânica do pé

O paciente prefere acelerar a resolução do quadro ou não aceita o uso prolongado de antibióticos

Tem pele e tecido celular subcutâneo suficientes para o manejo da ferida ou para conseguir fechá-la de maneira primária

O tratamento antimicrobiano prolongado é contraindicado ou pode não ser efetivo

Adaptada de Lipsky *et al.*, 2012.

Não há evidências na literatura que justifiquem o tratamento com antimicrobianos de úlceras sem sinais de infecção.

Quando há ressecção radical que alcança a remoção do foco infeccioso, a duração do tratamento antimicrobiano após o procedimento pode ser mais curta, entre 2 e 5 dias. Nos casos em que, após a ressecção, permanece tecido ósseo necrótico ou infectado, a duração do tratamento antimicrobiano deve se estender por 4 semanas ou mais.

A duração do tratamento mais adequada para cada tipo de IPD não é bem estabelecida na literatura, mas, para estabelecê-la, é importante considerar a existência e a quantidade residual de tecido desvitalizado ou infecção no osso

(Tabela 43.9).

O guia da IDSA, publicado em 2012, com base nas evidências publicadas sobre o tratamento das IPD, não recomenda terapias adjuvantes (como o uso de câmara hiperbárica de oxigênio), fatores de crescimento (incluindo fatores de estimulação de crescimento de granulócitos), larvas ou tratamento por pressão negativa (p. ex., coberturas com vácuo para feridas).

Outro aspecto importante no tratamento das IPD é a avaliação cirúrgica para pacientes classificados com IPD moderadas e graves. A intervenção cirúrgica imediata é recomendada para a maioria das IPD associadas à ocorrência de gás nos tecidos mais profundos, abscesso, fasciite necrosante e que representem ameaça iminente à viabilidade do membro acometido (Tabela 43.10). Pode ser programada (não urgente) nas feridas com muito tecido desvitalizado, comprometimento ósseo extenso ou da articulação.

A seleção do antibiótico deve se pautar na gravidade da infecção e nos possíveis agentes etiológicos envolvidos (Tabela 43.11).

Os objetivos do tratamento das infecções do pé diabético são a erradicação da infecção, evitar a perda de tecidos e a amputação. Em geral, há boa resposta clínica em 80 a 90% dos casos de infecção de leve a moderada, e em 60 a 80% das infecções graves ou osteomielites.

O pior prognóstico está associado a sinais sistêmicos de infecção, perfusão inadequada do membro, osteomielite, necrose ou gangrena e infecção em localização mais proximal no membro. Ocorrem recidivas em 20 a 30% dos pacientes, principalmente naqueles portadores de osteomielite.

Tabela 43.9 Sugestões de via de administração da terapia antimicrobiana nas diferentes apresentações clínicas das IPD.

Extensão da infecção e gravidade	Via de administração	Hospitalização?	Duração do tratamento
Apenas pele e partes moles			
			1 a 2 semanas; pode se

Leve	Oral	Não	estender se a evolução for mais lenta
Moderada	Oral (ou intravenosa inicialmente)	Não, mas pode ser hospitalizado se o início do tratamento for intravenoso	1 a 3 semanas
Grave	Intravenosa (trocar para oral quando possível)	Sim	
Osso ou articulação			
Sem infecção no tecido residual (p. ex., após amputação)	Intravenosa ou oral	Sim, inicialmente, depois ambulatorial	2 a 5 dias
Infecção no tecido residual, mas não no osso, após intervenção cirúrgica	Intravenosa ou oral	Sim, inicialmente, depois ambulatorial	1 a 3 semanas
Infecção residual no osso (tecido viável)	Intravenosa; considerar troca para oral, se possível	Sim, inicialmente, depois ambulatorial, se possível	4 a 6 semanas
Sem cirurgia ou com tecido ósseo residual não viável após a cirurgia	Intravenosa; considerar troca para oral, se possível	Sim, inicialmente, depois ambulatorial	≥ 3 meses

Adaptada de Lipsky *et al.*, 2012.

Tabela 43.10 Sinais de infecção que podem ameaçar imediatamente a viabilidade do membro.

Evidência de resposta inflamatória sistêmica
Progressão rápida da infecção
Necrose ou gangrena extensa
Crepitação ao exame clínico ou evidência de gás em exames de imagem
Equimoses ou petéquias
Bolhas, principalmente hemorrágicas
Anestesia da ferida (não havia anteriormente)
Dor desproporcional aos achados clínicos
Perda recente de função neurológica
Isquemia crítica do membro
Perda extensa de pele e partes moles
Destruição óssea extensa do retropé e do mediopé
Ausência de resposta da infecção ao tratamento antimicrobiano adequado

Adaptada de Lipsky *et al.*, 2012.

Tabela 43.11 Opções para tratamento empírico das IPD de acordo com a gravidade.

Gravidade	Possíveis agentes etiológicos	Opções terapêuticas
Leve		Cefalexina
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Clindamicina
	<i>Streptococcus</i> spp.	Amoxicilina/clavulanato

		Levofloxacino Sulfametoxazol/trimetroprima
Moderada	<p><i>Staphylococcus aureus</i> (principalmente MRSA; eventualmente MRSA)</p> <p><i>Streptococcus</i> spp.</p> <p>Enterobactérias (p. ex., <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter</i> spp.)</p> <p>Anaeróbios</p>	<p>Levofloxacino</p> <p>Ceftriaxona</p> <p>Ampicilina/sulbactam</p> <p>Moxifloxacino</p> <p>Ertapeném</p> <p>Tigeciclina</p> <p>Piperacilina/tazobactam</p> <p>Levofloxacino ou ciprofloxacino associado a clindamicina</p> <p>Linezolida</p> <p>Daptomicina</p> <p>Vancomicina</p> <p>Imipeném</p>
Grave	<p><i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)</p> <p>Enterobactérias</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Anaeróbios</p>	<p>Vancomicina associada a um dos seguintes antibióticos: ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam ou carbapenêmico</p>

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (oxacilina).

Para a prevenção, é fundamental a educação do paciente em relação à importância do controle dos níveis glicêmicos, do uso de sapatos apropriados, de se evitarem traumas, de examinar diariamente os pés e consultar o médico ao observar alterações. Como essas observações levam apenas alguns minutos durante a consulta, é importante que o médico reforce esses cuidados junto ao paciente e examine regularmente os pés e dedos, em busca de lesões.

■ Bibliografia

- Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB et al. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1436-51.
- Barie PS, Wilson SE. Impact of evolving epidemiology on treatments for complicated skin and skin structure infections: the surgical perspective. *J Am Coll Surg.* 2015;220(1):105-15.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1516-8.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):132-73.
- Pasternak MS, Swartz MN. Cellulites, necrotizing fasciitis, and subcutaneous tissue infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ed.). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8. Ed. Elsevier Saunders, 2015; 1(95):1195-216.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
- Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med.* 2004;350(9):904-12.
- Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:501-13.



SEÇÃO **3.5**
Sistema Urinário

44

Infecções do Sistema Urinário

Fernando Gatti de Menezes ■ Luci Corrêa ■ Sergio Barsanti Wey

■ Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) corresponde a um processo infeccioso de etiologia bacteriana, viral ou fúngica que acomete o trato geniturinário. Didaticamente é classificada em complicada e não complicada. A infecção do trato urinário complicada inclui os casos nos quais há alterações anatômicas e/ou funcionais do trato urinário associadas, como, por exemplo, refluxo vesicoureteral, bexiga neurogênica, obstruções, litíase renal, hiperplasia prostática benigna, tumores ou quando esta infecção ocorre em pacientes diabéticos, em uso de cateteres vesicais, imunossuprimidos ou gestantes. Pode ser também classificada de acordo com a sua localização. Considera-se infecção do trato urinário baixo quando há acometimento de uretra, próstata, testículo e bexiga e infecção do trato urinário alto, quando o parênquima renal, cálices ou ureteres são acometidos pelo processo infeccioso.

A classificação mais comumente utilizada considera as manifestações clínicas e laboratoriais, incluindo bacteriúria assintomática, infecção do trato urinário baixo (uretrite, cistite, orquiepididimite, prostatite) e infecção do trato urinário alto (pielonefrite).

As uretrites não serão abordadas neste capítulo, pois são incluídas nas doenças sexualmente transmissíveis.

■ Epidemiologia

A infecção do trato urinário corresponde à infecção bacteriana que mais comumente acomete a espécie humana. Estima-se que aproximadamente 40% das mulheres e 12% dos homens no mundo apresentarão um episódio desta infecção durante sua vida. Vinte e cinco por cento das mulheres afetadas sofrerão uma recorrência em 6 a 12 meses após o primeiro evento. Até os 24 anos de idade, uma entre cada três mulheres necessitará de terapia antimicrobiana para o tratamento de infecção do trato urinário.

De acordo com dados norte-americanos de 2006, a infecção do trato urinário causou mais de 11 milhões de visitas médicas, 1,7 milhão de visitas em serviços de emergência e 500.000 hospitalizações, com custo estimado em 3,5 bilhões de dólares. Em relação à morbidade de cistites não complicadas, estima-se média de 6,1 dias de sintomas, 2,4 dias de restrição das atividades laborais e 0,4 dia de permanência no leito.

Em relação às infecções do trato urinário relacionadas à assistência à saúde, estima-se que 1 milhão de casos ocorram anualmente nos EUA, dos quais 80% são atribuídos ao cateter vesical. Trata-se da principal infecção relacionada à assistência à saúde, responsável por 40% de todos os casos e, em unidades de terapia intensiva, pode chegar a 23% do total de infecções. O custo adicional de um episódio de infecção urinária relacionada à assistência à saúde nos EUA, em 2000, foi em média de 676 dólares (equivalente a 842 dólares em 2010, corrigidos com a inflação), necessitando de um dia extra de hospitalização ou, em uma visão geral do problema, cerca de 1 milhão de dias extras no hospital por ano. O custo pode ainda aumentar se considerarmos que a infecção da corrente sanguínea secundária à infecção urinária em paciente com cateter vesical acomete 1% dos casos, com um custo de 2.832 dólares por episódio em 2000 (corrigido com a inflação para 2010 em 3.530 dólares).

■ Patogênese

Os microrganismos chegam ao trato urinário por duas vias: ascendente ou hematogênica. A via hematogênica relaciona-se com a infecção da corrente sanguínea: o microrganismo alcança os rins no momento da filtração do sangue, causando mais comumente a pielonefrite.

A via ascendente é a mais comum, sendo que os microrganismos existentes no trato gastrointestinal ou genital chegam à uretra e, por meio de fatores de virulência, migram até a bexiga. A Tabela 44.1 enumera os principais fatores de virulência envolvidos na patogênese da infecção do trato urinário.

Tabela 44.1 Fatores de virulência associados à patogênese da infecção do trato urinário.

Fatores de virulência	Ação
Adesinas	Ligação com glicoproteínas e glicolípídios da superfície das células uroepiteliais para adesão antes da invasão
Fímbrias (sete tipos distintos só na <i>Escherichia coli</i> uropatogênica: 1, P, F1C, Dr, Auf, S e M)	Adesão e invasão do uroepitélio. A ocorrência de fímbria P está associada a quadros graves de pielonefrites agudas
Flagelos	Responsáveis pela locomoção na via urinária
Hemolisinas	Contribuem para inflamação, lesão tissular, quimiotaxia e fagocitose
Sideróforos	Aerobactina e enterochelina: responsáveis pela extração de ferro do hospedeiro
Fatores necrosantes citotóxicos 1 e 2	Apoptose
Toxina citoletal	Dano em material genético do hospedeiro
Antígeno-K	Polissacarídeo capsular: proteção contra a fagocitose

Lipopolissacarídeos (LPS)	Ativação da via alternativa do complemento e processo inflamatório
Proteases/elastase/fosfolipase	SPATE (do inglês, <i>serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae</i>): promoção de vacuolização citoplasmática na célula

Em contrapartida, há alguns mecanismos de defesa contra os fatores de virulência:

- Osmolaridade e pH da urina
- Fluxo urinário
- Resposta imunológica (neutrófilos, macrófagos e linfócitos)
- Inibidores de adesão: proteínas Tamm-Horsfall e mucopolissacarídeos secretados pelo uroepitélio.

É mais fácil compreender a via ascendente, utilizando como exemplo a aquisição da infecção do trato urinário em usuários de cateteres vesicais. A ascensão intraluminal de patógenos é mais rápida (32 a 48 h) que a rota extraluminal (72 a 168 h). Associado a este fato, há a formação do biofilme, que corresponde a uma camada de compostos orgânicos extracelulares, como proteínas, açúcares (conhecidos como glicocálice) e há microrganismos aderidos ao cateter vesical. Os microrganismos existentes no biofilme são protegidos da ação mecânica do fluxo urinário, da ação dos antimicrobianos e de fagocitose. O biofilme também está associado à etiologia polimicrobiana em até 15% dos casos de ITU relacionados ao cateter vesical.

Os fatores de risco para desenvolvimento da infecção do trato urinário incluem sexo feminino, anormalidades congênitas, obstrução urinária, história prévia de infecção, diabetes melito, incontinência urinária, intercuro sexual, uso de diafragma, cateter tipo *condom* ou espermicida, cirurgia urogenital, cateteres vesicais ou ureterais, uso prévio de antimicrobianos, deficiências de estrógeno.

A *Escherichia coli* uropatogênica permanece como o principal agente bacteriano em 70 a 95% dos episódios de infecção do trato urinário não complicados e 50% dos episódios de infecção do trato urinário relacionados ao uso de cateter vesical. Outros bacilos Gram-negativos, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* e cocos Gram-positivos (*Staphylococcus saprophyticus* em até 10% dos casos e *Enterococcus* spp.) podem estar envolvidos. No caso das infecções do trato urinário relacionadas ao cateter vesical, o uso prolongado deste dispositivo (superior a 30 dias) promove episódios polimicrobianos entre 77 e 95% dos casos, além da ocorrência de leveduras, especialmente do gênero *Candida*. As espécies de *Candida* são responsáveis por 10 a 15% dos casos, prevalecendo a *Candida albicans*, em 51% destes casos.

De acordo com o Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY do ano de 2003, com dados microbiológicos da América Latina, *Escherichia coli* correspondeu a 66% dos isolados do trato urinário, seguida por *Klebsiella* spp. (7%), *Proteus mirabilis* (6,4%), *Enterococcus* spp. (5,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,6%), *Streptococcus* do grupo B (2,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (1,3%), *Klebsiella oxytoca* (1,1%), *Enterobacter cloacae* (1%) e *Serratia marcescens* (0,8%). Entre as cepas de *Escherichia coli* nesse estudo de vigilância, houve valores preocupantes de resistência aos antimicrobianos: 53,8% para ampicilina, 40,4% para sulfametoxazol-trimetoprima e 22,6% para ciprofloxacino.

■ Quadro clínico e diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico das infecções do trato urinário é realizado com a somatória dos sinais e sintomas urinários ou sistêmicos (disúria, polaciúria, urgência miccional, incontinência urinária de início recente, hematúria, piúria, dor em hipogastro, lombalgia, febre, alteração do nível de consciência), a análise do sedimento urinário (urina 1) demonstrando processo inflamatório (piúria: > 10 leucócitos por campo), além de existência ou não de nitrito e esterase leucocitária e, finalizando, a urocultura. Além disso, destaca-se a importância de

exames radiológicos para a localização do sítio de infecção (alta ou baixa), como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), assim como para visualização de complicações, tais como obstruções e abscessos.

Bacteriúria assintomática

A definição de bacteriúria assintomática para homens sem uso de cateter vesical corresponde ao isolamento bacteriano quantitativo de uma única amostra de urina, colhida de maneira adequada, com valores $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônias (UFC)/mℓ, em um indivíduo assintomático. No caso de uso de cateter vesical, o isolamento de uma única amostra com valores $\geq 10^2$ UFC/mℓ define bacteriúria assintomática. Para mulheres, são necessárias duas amostras de urina com isolamento bacteriano $\geq 10^5$ UFC/mℓ.

A prevalência de bacteriúria assintomática em mulheres é estimada entre 20 e 25% e, entre homens, cerca de 10%. Entretanto, esta infecção aumenta para percentuais acima de 50% para mulheres e acima de 35% para homens na faixa etária acima de 80 anos. Na Tabela 44.2, demonstramos um resumo sobre a prevalência em diferentes populações.

Infecção do trato urinário

Queixas urinárias, tais como disúria, polaciúria, urgência miccional, incontinência urinária de início recente, dor ou desconforto na região hipogástrica ou lombar sem trauma prévio constituem o conjunto de sintomas para suspeita de ITU. No idoso, acrescenta-se a síndrome de *delirium* como provável manifestação de ITU. A febre é encontrada em menos de 5% da população com manifestação de cistite aguda não complicada (esta corresponde a 95% de todas as formas de infecção urinária), sendo encontrada mais frequentemente nas pielonefrites (50%).

Tabela 44.2 Prevalência de bacteriúria assintomática em populações selecionadas.

População	Prevalência (%)
-----------	-----------------

Mulheres pré-menopausadas	1,0 a 5,0
Gestantes	1,9 a 9,5
Mulheres pós-menopausadas (50 a 70 anos)	2,8 a 8,6
Diabéticos (sexo masculino)	0,7 a 11
Diabéticos (sexo feminino)	9,0 a 27
Idosos na comunidade (sexo masculino)	3,6 a 19
Idosos na comunidade (sexo feminino)	10,8 a 16
Idosos institucionalizados (sexo masculino)	15 a 40
Idosos institucionalizados (sexo feminino)	25 a 50
Pacientes com lesão na medula espinal (uso de cateter vesical intermitente)	23 a 89
Pacientes com lesão em medula espinal (uso de cateter tipo <i>condom</i> – Uripem®)	57
Pacientes em programa de hemodiálise	28
Pacientes com uso de cateter vesical de curta duração	9 a 23
Pacientes com uso de cateter vesical de longa duração	100

Além do quadro febril na pielonefrite aguda, encontram-se alterações laboratoriais que demonstram prejuízo na função renal secundário ao quadro infeccioso, por meio de elevações nas dosagens de ureia e creatinina séricas. Frequentemente há alterações no hemograma compatíveis com quadros graves e sistêmicos, leucocitose com desvio à esquerda e provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) elevadas.

De modo geral, recomenda-se sempre a coleta de cultura de urina com teste de sensibilidade associada à análise do sedimento urinário (urina tipo 1). Estes exames são fundamentais para a decisão da terapia adequada, após o início da antibioticoterapia empírica, principalmente nas situações de suspeita de resistência bacteriana e gravidade clínica.

Situações nas quais sempre deve ser coletada a urocultura:

- Suspeita de infecções urinárias de etiologia hospitalar
- Infecções urinárias relacionadas ao uso de cateteres vesicais
- Infecções do trato urinário de repetição
- Uso prévio de antibióticos
- Pielonefrites agudas
- Pré-operatório de cirurgias urológicas
- Prostatites agudas e crônicas.

Diferente do conceito de bacteriúria assintomática, qualquer contagem de colônias para bactérias deve ser valorizada no paciente sintomático.

Prostatites agudas e crônicas

Dados epidemiológicos norte-americanos demonstram que 9 a 16% dos homens apresentam diagnóstico prévio ou atual compatível com prostatite. Corresponde a cerca de 8% das visitas em consultórios de urologia, sendo dividida em formas agudas e crônicas. A forma aguda é a mais comum e difere da crônica pelo tempo de perpetuação dos sintomas definido como três meses. Cerca de apenas 5 a 10% das prostatites crônicas são causados por agentes infecciosos bacterianos.

Aproximadamente, 60 a 80% dos agentes etiológicos das prostatites agudas ou crônicas são representados por *E. coli* e outras enterobactérias (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. etc.).

O diagnóstico é clínico, radiológico e laboratorial. O quadro clínico com sintomas de prostatismo, associado a alterações no exame ultrassonográfico da próstata (aumento de tamanho da glândula, aspecto heterogêneo com ou sem

abscesso) e elevação do nível sérico de antígeno prostático específico (PSA, do inglês *prostate-specific antigen*) sugerem o diagnóstico de prostatite. A coleta da urocultura após massagem prostática pelo toque retal facilita a identificação do agente etiológico.

Epididimite e orquite

A epididimite ocorre concomitantemente à orquite em 58% dos casos e acomete todo o testículo. A orquite isolada ocorre nos casos de etiologia viral, secundária à caxumba (entre 4 e 7 dias após a parotidite). Divide-se em formas aguda e crônica, quando a duração dos sintomas é superior a três meses. Em relação à população acometida, esta infecção ocorre com distribuição bimodal, em que os picos de manifestação estão entre 16 e 30 anos e 51 e 70 anos. Dentre os agentes etiológicos, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* são os principais na faixa etária entre 14 e 35 anos, sendo que no restante dos casos, *Escherichia coli* e demais enterobactérias são os responsáveis por este tipo de infecção. Em pacientes imunossuprimidos, também se encontram outros agentes etiológicos, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovírus e fungos.

O quadro clínico é gradual, com edema e dor em testículo, geralmente unilateral, irradiando para o baixo ventre, associado a outros sinais (febre e hematúria) e sintomas (disúria, urgência miccional, náuseas e vômitos). O diagnóstico diferencial mais importante é a torção testicular, que pode ser avaliada por meio do estudo Doppler colorido pelo ultrassom de testículos.

■ Tratamento

De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), o tratamento de bacteriúria assintomática deve ser guiado pelo teste de sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma) e realizado nas seguintes situações:

- Na ressecção transuretral de próstata, o tratamento deve ser iniciado antes do procedimento, guiado por antibiograma, com duração a depender do uso

ou não de cateter vesical no local

- Qualquer procedimento urológico que envolva risco de sangramento de mucosa urogenital
- Bacteriúria em mulheres adquirida por uso de cateter vesical que persiste após 48 h da remoção do dispositivo
- Gestantes (duração de 3 a 7 dias). Cerca de 20% das gestantes com bacteriúria não tratada desenvolvem pielonefrite aguda, em comparação com 1 a 2% daquelas que recebem terapia adequada.

Não se recomenda o tratamento de bacteriúria assintomática nas situações a seguir, pois não se demonstrou redução do número de episódios sintomáticos, hospitalizações ou número de recidivas da bacteriúria:

- Não gestantes e pré-menopausadas
- Mulheres com diabetes melito
- População geriátrica na comunidade ou institucionalizada
- Pessoas com patologias em medula espinal
- Pacientes com cateter vesical que permanecem com o dispositivo *in situ*
- Pacientes submetidos a transplante de órgão sólido.

Nas infecções do trato urinário complicadas, além do uso de terapia antimicrobiana, deve ser priorizada a correção da alteração estrutural ou funcional, com o intuito de se evitar a perpetuação do processo infeccioso. Por exemplo, no caso de litíase renal, a literatura nos mostra que existe infecção concomitante em cerca de 15% destes casos e se torna de fundamental importância a retirada dos cálculos para impedir recorrência ou persistência do evento infeccioso.

Nas cistites agudas não complicadas, em populações em que a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima é menor que 20%, recomenda-se como terapia empírica o uso deste fármaco por no máximo três dias. Entretanto, como já descrito anteriormente no estudo de vigilância SENTRY, a realidade da América Latina não pertence a esta recomendação, sendo necessário o uso de outra classe

de antibióticos, tais como quinolonas de segunda ou terceira geração: ofloxacino, norfloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, por exemplo, durante três dias. Uma opção secundária ao esquema empírico seria o uso de nitrofurantoína durante sete dias.

Nas pielonefrites agudas, consideradas de maior gravidade em relação às cistites, recomenda-se como terapia empírica o uso de quinolonas durante 10 a 14 dias. Se o paciente apresentar sinais de gravidade (febre alta, leucocitose elevada, vômitos, desidratação ou sinais de sepse grave) ou ocorrer falha na terapia administrada por via oral, recomenda-se hospitalização com administração de terapia intravenosa e correção dos déficits hidreletrolíticos. As opções da terapia intravenosa podem ser compostas por quinolona de segunda ou terceira geração, aminoglicosídeo associado com ou sem ampicilina, cefalosporina de amplo espectro (terceira ou quarta geração) com ou sem aminoglicosídeo. Se o agente etiológico for uma bactéria do tipo coco Gram-positivo, opta-se pela associação ampicilina/sulbactam com ou sem aminoglicosídeo. Após 48 a 72 h, reavaliar a mudança para terapia por via oral, de acordo com o antibiograma.

Para a eficácia terapêutica nas prostatites agudas ou crônicas, a concentração do fármaco no tecido é de extrema importância para o sucesso. As quinolonas são substâncias químicas anfóteras e, desse modo, sua difusão para o tecido prostático é bastante eficaz em comparação com sulfametoxazol-trimetoprima. Dentre as quinolonas, o *ranking* da menor para a maior concentração em líquido prostático é: norfloxacino < ciprofloxacino < ofloxacino < gatifloxacino. Em relação ao líquido seminal, o *ranking* da menor para a maior concentração é o seguinte: gatifloxacino < ofloxacino < ciprofloxacino.

O regime terapêutico obedece à classificação de dois institutos norte-americanos: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) e National Institutes of Health (NIH). De acordo com esses institutos, não se recomenda o uso de terapia antibiótica nos casos de prostatite crônica assintomática (NIH categoria IV) e na síndrome da dor pélvica crônica não inflamatória (NIH categoria IIIB). Além disso, se houver abscessos, recomenda-

se drenagem cirúrgica. A terapia empírica da prostatite aguda envolve o uso de antibióticos betalactâmicos ou quinolonas de segunda ou terceira geração, durante 4 a 6 semanas, enquanto nas formas crônicas, prioriza-se o uso durante 4 a 8 semanas, sendo de extrema importância o antibiograma para a seleção de adequado esquema antibiótico.

O tratamento recomendado para epididimite e/ou orquite aguda dura cerca de 10 dias, com o uso de ceftriaxona 250 mg dose única IM e seguimento com doxiciclina 100 mg, 2 vezes/dia na suspeita de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. A doxiciclina pode ser substituída por azitromicina 1 g/dia. Além do tratamento antimicrobiano, analgesia e elevação do escroto com suspensório e repouso são fundamentais para o tratamento.

■ Bibliografia

- Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari ACC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(7): 741-8.
- Bukhary ZA. Candiduria: a review of clinical significance and management. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008;19(3): 350-60.
- Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2011;25(1): 103-15.
- Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003; 349(3): 259-66.
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010; 7(12): 653-60.
- Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. Altern Med Rev. 2008;13(3): 227-44.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(5): 625-63.
- Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Richards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract. 2010;

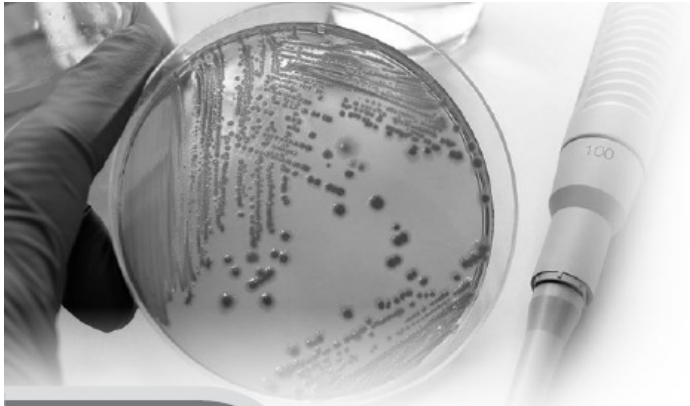
116(3): c159-71.

- Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician*. 2005; 72(3): 451-6.
- Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J Infect Public Health*. 2009;2(3):101-11.
- Moura A, Nicolau A, Hooton T, Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J Appl Microbiol*. 2009;106(6):1779-91.
- Naber KG, Sörgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia*. 2003; 35(5): 331-5.
- Nickel JC, Teichman JMH, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: The Canadian Pie Study. *Urology*. 2005; 66(5): 935-40.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28 Suppl 1: S42-8.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(5): 643-54.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(8): 430-41.
- Piccoli GB, Consiglio V, Colla L, Mesiano P, Magnano A, Burdese M et al. Antibiotic treatment for acute “uncomplicated” or “primary” pyelonephritis: a systematic, “semantic revision”. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 Suppl 1:S49-63.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38 Suppl 2:50-7.
- Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. *Intern J Antimicrob Agents*. 2004; 24S: S44-8.
- Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;79(7): 583-7.
- Wagenlehner FME, Naber KG. Current challenges in the treatment of

complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(supl.3): 67-80.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer SA, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4): 745-58.

Yamamoto S, Higuchi Y, Nojima M. Current therapy of acute uncomplicated cystitis. *Int J Urol* 2010;17(5): 450-6.



Endocardite Infecciosa

Luis Fernando Aranha Camargo ■ Claudio Cirenza

■ Introdução

O termo endocardite infecciosa refere-se à infecção na superfície endocárdica no coração. Considera-se também, dentro das endocardites infecciosas, as infecções de *shunts* arteriovenosos, arterioarteriais, coarctação da aorta, infecções de cabos de marca-passos e de valvas prostéticas. A apresentação clínica varia de acordo com o agente causal, que está relacionado a fatores epidemiológicos específicos. Dados americanos e ingleses estimam sua ocorrência em torno de 1,7 caso/100.000 indivíduos por ano. É menos frequente na população pediátrica, na qual tende a predominar em situações específicas (cardiopatias congênitas, em próteses após cirurgia cardíaca). Mais de 50% dos casos ocorrem em pessoas com mais de 50 anos.

■ Etiologia

► **Estreptococos.** É o gênero mais frequentemente encontrado. A maioria é causada pelo grupo *viridans* (*S. mitis*, *S. salivarius*, *S. bovis*, *S. mutans*) e a minoria por *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*. Têm evolução subaguda, acometendo

geralmente uma valva com lesão preexistente. Nas endocardites por *S. bovis*, há associação com patologias diversas de cólon, sendo recomendada avaliação colonoscópica como parte da rotina diagnóstica.

► **Enterococos.** *E. faecalis* e *E. faecium* apresentam evolução subaguda e têm maior dificuldade de erradicação em relação aos estreptococos, pela necessidade de associação de mais de um antibiótico. Embora menos frequente em relação às endocardites por *S. bovis*, há correlação com doença gastrointestinal.

► **Estafilococos.** São os agentes que causam a maioria dos casos de endocardite em usuários de drogas ilícitas intravenosas (*S. aureus*) e em próteses valvares (*S. epidermidis* e outros estafilococos coagulase-negativos). Têm evolução aguda, com fenômenos embólicos frequentes e maior grau de lesão valvar, muitas vezes requerendo tratamento cirúrgico.

► **Bactérias Gram-negativas.** Com exceção de endocardites causadas por *Salmonella*, que ocorrem geralmente em pacientes com lesão valvar preexistente, e *Neisseria gonorrhoeae*, a maioria das infecções por bactérias Gram-negativas são endocardites hospitalares, comuns em valvas prostéticas. O prognóstico nessas endocardites é ruim e a necessidade de tratamento cirúrgico é a regra.

► **Outros agentes.** Fungos (principalmente do gênero *Candida*) ocorrem em usuários de drogas ilícitas intravenosas e em populações de pacientes internados com fatores de risco definidos. Em geral, são endocardites com vegetações de grande diâmetro e carregam um prognóstico ruim. Agentes do grupo HACEK (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus* sp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* sp. e *Kingella* sp.) são Gram-negativos que crescem em meios de cultura seletivos e de maneira fastidiosa, sendo responsáveis por menos de 5% das endocardites. *Corynebacterium* não *diphtheriae* predominam em usuários de drogas ilícitas e em próteses valvares (Tabela 45.1).

■ Frequência do acometimento das válvulas

Na maioria das situações, há uma lesão prévia nas valvas predispondo à colonização por microrganismos. A faixa etária, cardiopatias congênitas, lesões

degenerativas (calcificações), prolapso de valva mitral, próteses e lesões provocadas por doença reumática devem ser incluídas como causas dessas lesões. A proporção de acometimento das válvulas é:

- Válvula mitral: 28 a 45% dos casos
- Válvula aórtica: é acometida isoladamente em 5 a 36%
- Válvula aórtica e mitral concomitantes: 0 a 35%
- Valvas tricúspide e pulmonar: são acometidas em menos de 1% das vezes, embora em casuísticas de endocardite hospitalar relacionada à existência de cateter central o acometimento seja mais frequente.

Tabela 45.1 Agentes de endocardites.

Agentes	Espécies	Característica clínica	Situações e hospedeiros especiais
Estreptococos	<i>S. viridans</i> (<i>S. mitis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. mutans</i>), <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> (raros)	Evolução subaguda	<i>S. viridans</i> : manipulação dentária <i>S. bovis</i> : doença intestinal
Enterococos	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	Evolução subaguda	Doença intestinal (menos frequente)
Estafilococos	<i>S. aureus</i> , estafilococos coagulase-negativos (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hemolyticus</i> , <i>S. warneri</i>)	Evolução aguda com fenômenos tromboembólicos e destruição valvar	Próteses valvares (< 1 ano) Usuários de drogas ilícitas Uso de cateteres vasculares
Gram-negativos	<i>Salmonella</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Evolução variável	Enterobacteriaceae e <i>Pseudomonas</i> : endocardite hospitalar (uso de cateter e próteses)

Fungos	<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus</i>	Evolução aguda, vegetação gigante, destruição valvar	Imunodeprimidos, endocardite hospitalar (uso de cateter e próteses)
HACEK	<i>Haemophilus sp.</i> , <i>Actinobacillus sp.</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella sp.</i> e <i>Kingella sp.</i>	Evolução variável	–
Outros	<i>Corynebacterium não diphtheriae</i>	Evolução aguda	Imunodeprimidos, endocardite hospitalar (uso de cateter e próteses)

■ Fisiopatologia

A alteração anatômica do endocárdio ou uma superfície naturalmente irregular, como próteses ou alterações anatômicas congênitas, são fatores determinantes iniciais da endocardite infecciosa. Quando o tecido conjuntivo subendotelial contendo fibras colágenas é denudado do endotélio, ocorre agregação plaquetária levando à formação de trombos microscópicos. Na maioria das vezes, ocorre lise espontânea desses trombos; no entanto, em algumas circunstâncias, eles se estabilizam pela deposição de fibrina e crescem, formando uma vegetação nodular estéril denominada endocardite trombótica não infecciosa. A ocorrência de bacteriemia por foco infeccioso a distância ou bacteriemias transitórias, que ocorrem após manipulações cirúrgicas e mesmo processos mais simples, como manipulação dentária, associada à capacidade intrínseca de alguns agentes, como estafilococos, enterococos e estreptococos, de aderir à lesão trombótica instalada, levam à colonização do trombo previamente estéril. Essas bactérias são um estímulo poderoso para a trombose localizada, acarretando aumento da massa vegetante pela agregação adicional de plaqueta e fibrina. A própria estrutura anatômica da vegetação protege as bactérias da fagocitose, tornando a vegetação um santuário onde mesmo bactérias pouco virulentas podem florescer.

Normalmente a endocardite se desenvolve em regiões de grande turbilhamento de sangue e superfícies pequenas. É mais comum o acometimento da superfície atrial da valva mitral e da superfície ventricular da valva aórtica.

■ Quadro clínico

O intervalo de tempo entre uma bacteriemia e o início das manifestações clínicas pode ser curto (15 dias), embora o tempo para o diagnóstico seja maior (cinco semanas).

De forma geral, as manifestações clínicas são tanto mais proeminentes e evidentes quanto maior for o tempo de evolução da doença.

Existem quatro fatores principais aos quais pode-se atribuir e dividir o espectro de manifestações clínicas da endocardite:

- Acometimento valvar: “sopros” cardíacos que não existiam antes ocorrendo em 85% dos pacientes (nas endocardites de valvas pulmonar e tricúspide, os sopros podem estar ausentes). Insuficiência cardíaca aguda em consequência de disfunção valvar é uma das principais indicações de tratamento cirúrgico, sendo mais comum quando há acometimento de valva aórtica (raro)
- Fenômenos embólicos: ocorrem em até um terço dos casos. No sistema nervoso central há sinais localizatórios. Nas artérias coronárias podem levar ao infarto agudo do miocárdio. No baço causam dor abdominal aguda. Nos rins justificam ocorrência de hematúria (nefrite embólica de Loehlein). Nos pulmões podem causar dor do tipo pleurítico e, às vezes, insuficiência respiratória aguda, sendo mais comum em pacientes usuários de drogas ilícitas intravenosas. De modo geral, as infecções estafilocócicas são as que mais frequentemente levam a fenômenos embólicos
- Bacteriemia intermitente: febre, frequentemente associada a episódios de calafrios e tremores. Ocorrem em até 95% dos casos, não sendo comuns níveis elevados de temperatura axilar. Perda de peso, anorexia e sudorese

noturna ocorrem principalmente nas endocardites de evolução subaguda

- Imunocomplexos circulantes e outros fenômenos imunológicos: manifestações cutâneas, como a lesão de Janeway em regiões palmar e plantar, nódulos de Osler em dedos das mãos e pés, petéquias em pele e conjuntiva ocular ocorrem principalmente em endocardites de evolução subaguda. Manchas de Roth podem ser visualizadas na retina ao exame de fundo de olho. Esplenomegalia ocorre em casos de evolução subaguda, sendo o abrupto aparecimento de esplenomegalia dolorosa sugestivo de embolização séptica. Insuficiência renal aguda, na maioria das vezes, é resultado de uma glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos. Como muitas das manifestações clínicas mencionadas são comuns a outras patologias, o diagnóstico diferencial é amplo e um dos motivos para o retardo no diagnóstico.

■ Diagnóstico

Deve-se utilizar os critérios de Duke, que combinam os chamados critérios maiores (hemocultura positiva e evidência de envolvimento miocárdico) com os critérios menores para o diagnóstico definitivo ou provável de endocardite infecciosa (Tabelas 45.2 e 45.3).

Exames complementares

Hemograma

Na maioria das vezes está alterado, com anemia proporcional ao tempo de evolução da doença. Plaquetopenia e leucocitose podem também ser encontrados. Níveis elevados de proteína C reativa, mucoproteínas e aumento na velocidade de hemossedimentação são frequentemente observados, sendo os dois primeiros úteis como parâmetros para avaliação da evolução da doença.

Sedimento urinário

Está frequentemente alterado, sendo mais comum o achado de proteinúria e

hematúria, decorrendo muitas vezes do depósito de imunocomplexos. Não é infrequente esses pacientes serem diagnosticados erroneamente como tendo infecção do trato urinário.

Tabela 45.2 Critérios de Duke para diagnóstico de endocardite infecciosa.

Endocardite infecciosa definitiva
Critérios patológicos:
<ul style="list-style-type: none">• Microrganismos identificados por cultura ou histologia em vegetação (em valva ou embolizada) ou em abscesso intracardíaco• Evidência de endocardite ativa por exame histopatológico de vegetação ou abscesso intracardíaco
Critério clínico:
<ul style="list-style-type: none">• Dois critérios maiores ou um critério maior + três menores ou cinco critérios menores
Endocardite provável
<ul style="list-style-type: none">• Sinais sugestivos de endocardite, mas que não preenchem todos os critérios de endocardite definitiva e que não podem ser classificados como endocardite excluída
Endocardite excluída (rejeitada)
<ul style="list-style-type: none">• Outra causa confirmada para explicar a síndrome relacionada a endocardite• Resolução da síndrome clínica com antibióticos com quatro dias ou menos• Ausência de critérios patológicos (por cirurgia ou necropsia) com menos de quatro dias de antibióticos

Tabela 45.3 Critérios maiores e menores de Duke para diagnóstico de endocardite infecciosa.

Critérios maiores
Hemocultura positiva:

- Agentes típicos de endocardite em duas amostras diferentes de hemocultura (*S. viridans*, *S. bovis*, HACEK ou *S. aureus* comunitário ou enterococos na ausência de um foco infeccioso a distância ou
- Hemoculturas persistentemente positivas para qualquer agente (amostras colhidas com mais de 12 h de diferença) ou
- Três hemoculturas ou a maioria de quatro hemoculturas positivas para qualquer agente, sendo que a primeira e a última amostra tenham sido colhidas com intervalo mínimo de 1 h

Evidência de envolvimento miocárdico:

- Achados ecocardiográficos positivos
- Massa intracardiaca móvel em valva ou estrutura de suporte, ou no trajeto de jatos regurgitantes ou em dispositivos iatrogênicos, na ausência de uma explicação alternativa ou abscesso ou nova deiscência de valva protética
- Nova regurgitação valvar (alteração de murmúrio ou sopro não é considerada suficiente)

Critérios menores

- Doença cardíaca predisponente ou uso de droga ilícita intravenosa
- Febre > 38°C
- Fenômenos vasculares: embolização arterial, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, lesões de Janeway
- Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
- Ecocardiograma consistente com endocardite, mas não sendo compatível com os achados maiores acima
- Hemocultura positiva, mas não preenchendo os critérios maiores acima ou evidência sorológica de infecção ativa por agente causador de endocardite bacteriana

Hemocultura

Normalmente é positiva em 70 a 75% dos casos. Os casos de cultura negativa ocorrem em situações de endocardite por agentes de difícil crescimento em cultura, como *Brucella* e membros do grupo HACEK. Entretanto, a maioria dos casos de endocardite com hemoculturas negativas decorre do uso de antibióticos nas duas semanas que antecedem a coleta de exames. Na ausência de uso de antibióticos, no caso das endocardites bacterianas pelos agentes mais comuns (estreptococos, enterococos e estafilococos), a taxa de positividade chega a 95%. Quando as hemoculturas são positivas, 80 a 100% o são nas duas primeiras amostras coletadas, não sendo necessário um número maior de coletas. O uso prévio de antibióticos pode levar à positividade tardia. Dessa maneira, recomenda-se apenas a coleta de mais de três pares de hemoculturas para pacientes que tenham usado antibióticos nas duas semanas que precederam a coleta de exames.

Ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico é capaz de evidenciar vegetações com mais de 2 mm de diâmetro e, de maneira geral, é positivo em 60 a 70% das endocardites. Resultados falso-positivos são extremamente raros, mas resultados negativos não devem excluir o diagnóstico. O ecocardiograma deve sempre ser solicitado quando se suspeita de endocardite, uma vez que é o meio mais adequado para detecção de complicações locais relacionadas à endocardite.

Ecocardiograma transesofágico

Aumentou em muito a sensibilidade do método para detecção de vegetações, principalmente por excluir a interferência dos pulmões e outras estruturas mediastinais. A taxa de positividade geral com o ecocardiograma transesofágico (ETE) aumentou para 90%. Apesar de ser um procedimento de baixo risco, deve ser reservado para situações em que o exame transtorácico seja negativo ou duvidoso. A melhor indicação para o exame transesofágico é quando há suspeita de endocardite de próteses valvares, podendo inclusive ser considerado como

método de escolha.

■ Tratamento

Endocardites estreptocócicas

A penicilina cristalina (18 a 24 milhões de unidade/dia) ou secundariamente a ampicilina (200 mg/kg/dia) são os fármacos de escolha. A associação com um aminoglicosídeo pode reduzir o tempo total de tratamento para duas semanas, sendo equivalente a quatro semanas com o uso isolado de penicilina. Para cepas com suscetibilidade reduzida à penicilina, o uso de altas doses desta substância em associação a um aminoglicosídeo muitas vezes é curativo, mas, em algumas situações, há a necessidade de utilização de vancomicina ou cefalosporina de terceira geração.

Estafilococos

A substância de escolha é a oxacilina, associada a um período de tempo curto de uso de aminoglicosídeo (7 a 14 dias). A vancomicina deve ser reservada para aquelas cepas resistentes à oxacilina, o que é regra em endocardites de próteses, em que esta deve ser o fármaco inicial. Outras opções são cefalosporinas de primeira geração e quinolonas. Clindamicina tem taxa elevada de recidiva e não deve ser utilizada rotineiramente. O uso da rifampicina em associação com uma substância antiestafilocócica de primeira linha é controverso, no entanto há evidências de melhora do prognóstico em infecções de valvas prostéticas. Os tratamentos de endocardites estafilocócicas devem ser prolongados (não menos que três semanas no caso de endocardites por *S. aureus*) pelo risco de recidiva.

Enterococos

Combinação de um aminoglicosídeo e um betalactâmico (penicilina ou ampicilina, sendo este último composto mais ativo) por tempo não inferior a três semanas. Quando existe resistência a aminoglicosídeos e a penicilinas, o fármaco de escolha é a vancomicina, embora as taxas de erradicação sejam

menores. Quando os enterococos são resistentes à vancomicina, o tratamento depende do antibiograma. Algumas cepas retêm sensibilidade à ampicilina. No caso de resistência, algumas novas substâncias antienterococos podem ser utilizadas (linezolida ou quinupristina/dalfopristina, esta última no caso de endocardite por *E. faecium*), assim como altas doses de vancomicina/teicoplanina ou ainda mais raramente imipeném.

Bactérias Gram-negativas

Deve-se utilizar o perfil de resistência de cada instituição.

Endocardites fúngicas

A anfotericina B é o fármaco de escolha e não se sabe ainda se há vantagem na utilização de preparados lipossomais.

■ Tratamento cirúrgico

É a regra em pacientes com endocardite de valva protética.

Em outras situações, não obedecem a critérios rígidos e devem ser discutidas caso a caso. Fatores que devem ser considerados como opção para uma abordagem cirúrgica são:

- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal aguda
- Agentes resistentes aos antibióticos disponíveis (p. ex., enterococos resistentes a aminoglicosídeos, penicilina e vancomicina)
- Embolização séptica
- Agentes específicos, como *S. aureus*, fungos e Gram-negativos
- Complicações intracardíacas (abscessos)
- Choque séptico.

A escolha do antimicrobiano e o tempo de terapêutica dependem do agente

etiológico (Tabela 45.4). Dados clínicos, como ocorrência de embolização e prótese valvar, auxiliam na escolha do tratamento antimicrobiano e indicação de intervenção cirúrgica (Tabela 45.5).

■ Profilaxia

Não é uma recomendação universal para qualquer tipo de afecção valvar ou para qualquer tipo de procedimento invasivo.

Em 1997, a American Heart Association definiu guias práticos de profilaxia, selecionando pacientes e procedimentos de maior risco, bem como os esquemas antimicrobianos mais adequados (Tabelas 45.6 a 45.9).

Tabela 45.4 Tratamento de endocardites de acordo com o agente infeccioso.

Agente	Tratamento de escolha	Duração mínima do tratamento (em semanas)	Tratamento alternativo
<i>Streptococcus</i> do grupo <i>viridans</i>	Penicilina 18.000.000 a 24.000.000 UI/dia	4	Ampicilina 200 mg/kg/dia
	Penicilina + aminoglicosídeo (estreptomina, gentamicina, amicacina)	2	Ampicilina + aminoglicosídeo
<i>Enterococcus</i> sp.	Penicilina 24.000.000 UI/dia + aminoglicosídeo	3	Ampicilina + aminoglicosídeo
<i>Enterococcus</i> sp. com alto grau de resistência à penicilina	Vancomicina 2 g/dia + aminoglicosídeo	3	Teicoplanina + aminoglicosídeo
<i>Enterococcus</i> sp. com alto			

grau de resistência a aminoglicosídeos	Penicilina, ampicilina ou vancomicina	4 a 8	—
Enterococcus resistente à vancomicina	De acordo com antibiograma	4 a 6	—
<i>Staphylococcus</i> spp. sensível à oxacilina	Oxacilina 200 mg/kg/dia + 7 dias de aminoglicosídeo (opcional)	4 a 8	Cefalosporinas de primeira geração, quinolonas (ciprofloxacino)
<i>Staphylococcus</i> spp. resistente à oxacilina	Vancomicina + aminoglicosídeo por 7 dias (opcional)	4 a 8	Teicoplanina + aminoglicosídeo
Fungos	Anfotericina B + 5-fluoritosina (5-FC) (opcional)	4 a 8	Anfotericina lipossomal
Gram-negativos	De acordo com antibiograma	4 a 8	—

Tabela 45.5 Tratamento da endocardite bacteriana de acordo com a situação clínica.

Situação clínica	Tratamento preferencial inicial	Tratamento cirúrgico
Endocardite de evolução subaguda	Penicilina + aminoglicosídeo	Somente se complicações clínicas importantes
Endocardite de evolução subaguda com embolização séptica	Penicilina + aminoglicosídeo + oxacilina	Considerar tratamento cirúrgico

Endocardite em usuário de droga ilícita intravenosa	Oxacilina + aminoglicosídeo	Dependendo das complicações clínicas
Endocardite em prótese valvar	Vancomicina + aminoglicosídeo	Tratamento cirúrgico é a regra

Tabela 45.6 Grupos de risco para os quais a profilaxia é recomendada segundo a American Heart Association.

Alto risco para endocardite
Próteses valvares
Endocardite bacteriana prévia
Cardiopatias congênitas cianóticas complexas (ventrículo único, transposição de grandes artérias, tetralogia de Fallot)
<i>Shunts</i> sistêmico-pulmonares construídos cirurgicamente
Risco moderado para endocardite
Maioria das outras cardiopatias congênitas
Doença valvar adquirida (p. ex., valvopatia reumática)
Cardiomiopatia hipertrófica
Prolapso mitral com regurgitação e/ou folhetos espessados

Tabela 45.7 Procedimentos de risco considerados para profilaxia de endocardite bacteriana segundo a American Heart Association.

Procedimentos dentários	Extração dentária
	Implante dentário
	Manipulação endodôntica

	<p>Limpeza de dentes ou implantes com sangramento provável</p> <p>Manipulação subgengival</p>
<p>Procedimentos relacionados ao sistema respiratório</p>	<p>Tonsilectomia ou adenoidectomia</p> <p>Operações que envolvam a mucosa respiratória</p> <p>Broncoscopia com broncoscópio rígido</p>
<p>Procedimentos relacionados ao trato gastrointestinal</p>	<p>Escleroterapia de varizes de esôfago</p> <p>Dilatação esofágica</p> <p>Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica</p> <p>Cirurgia do trato biliar</p> <p>Operações que envolvam a mucosa intestinal</p>
<p>Procedimentos relacionados ao trato geniturinário</p>	<p>Operação prostática</p> <p>Cistoscopia</p> <p>Dilatação uretral</p> <p>Parto vaginal ou cesárea</p>

Tabela 45.8 Esquema profilático recomendado para manipulações dentárias, orais, do trato respiratório ou procedimentos esofágicos.

Situação	Antimicrobiano	Dosagem
Profilaxia em geral	Amoxicilina	Adultos: 2 g; crianças: 50 mg/kg, 1 h antes do procedimento
Via parenteral (impossibilidade)	Ampicilina	Adultos: 2 g; 50 mg/kg IM ou IV, 30 min antes do

de administrar por via oral)		procedimento
Alergia à penicilina	Clindamicina	Adultos: 600 mg; crianças: 20 mg/kg VO, 1 h antes do procedimento
	Cefalexina	Adultos: 2 g; crianças: 50 mg/kg VO, 1 h antes do procedimento
	Azitromicina	Adultos: 500 mg; crianças: 15 mg/kg VO, 1 h antes do procedimento
Alergia à penicilina e impossibilidade de medicação por via oral	Clindamicina	Adultos: 600 mg; crianças: 20 mg/kg IV, 30 min antes do procedimento
	Cefazolina	Adultos: 1 g; crianças: 25 mg/kg IM ou IV, 30 min antes do procedimento

VO: via oral; IV: intravenoso; IM: intramuscular.

Tabela 45.9 Esquema profilático recomendado para manipulações dos tratos gastrintestinal e geniturinário.

Situação	Antimicrobiano	Dosagem
Pacientes de alto risco	Ampicilina + gentamicina	Adultos: ampicilina 2 g IM ou IV + gentamicina 1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento. Após o procedimento, ampicilina 2 g IM ou IV ou amoxicilina 2 g
		Crianças: ampicilina 50 mg/kg IM ou IV + gentamicina 1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento. Após 6 h, ampicilina 25 mg/kg IM/IV ou amoxicilina 25 mg/kg VO
		Adultos: vancomicina 1 g IV + gentamicina 1,5 mg/kg

Pacientes de alto risco, alérgicos a ampicilina/amoxicilina	Vancomicina + gentamicina	IV ou IM, 30 min antes do procedimento Crianças: vancomicina 20 mg/kg IV + gentamicina 1,5 mg/kg IV, 30 min antes do procedimento
Pacientes com risco moderado	Amoxicilina ou ampicilina	Adultos: ampicilina 2 g IM ou IV ou amoxicilina 2 g, 1 h antes do procedimento Crianças: ampicilina 50 mg/kg IM ou IV ou amoxicilina 50 mg/kg, 1 h antes do procedimento
Pacientes com risco moderado e alérgicos a ampicilina/amoxicilina	Vancomicina	Adultos: vancomicina 1 g IV, 30 min antes do procedimento Crianças: vancomicina 20 mg/kg IV, 30 min antes do procedimento

VO: via oral; IV: intravenoso; IM: intramuscular.

■ Bibliografia

Dajanani AS, Taubert KA, Wilson W et al. American heart association recommendations for bacterial endocarditis prevention. JAMA 1997 Jun 11;277(22):1794-801.

Erbel R, Rohman S, Drexler M et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: a prospective study. Eur Heart J. 1998 Jan;9(1):43-53.

Mouldsdale MT, Eykyn SJ, Philips I. Infective endocarditis, 1970-1979. A study of culture positive cases in St. Thomas Hospital. QJ Med. 1980;49(195):315-28.

Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. Arch Int Med. 1982 Feb; 142(2):263-8.

Rick A, Nishimura MD, Catherine M, Otto MD et al. 2014 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536

Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The incubation period of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med.* 1977 Jan-Feb;50(1):49-58.

PARTE

4

Síndromes Clínicas



Vírus e Mecanismos da Doença

Ricardo Sobhie Diaz

■ Fisiopatologia

Desde os primórdios da descrição da AIDS, era observada a sua consequência catastrófica decorrente de uma profunda diminuição da imunidade celular. Inicialmente, observava-se que as pessoas infectadas evoluíam a óbito pelas assim chamadas infecções oportunistas e por neoplasias raras que foram denominadas subsequentemente de neoplasias oportunistas. No momento do diagnóstico destas “doenças oportunistas”, sistematicamente se detectava a diminuição da imunidade celular. Em um segundo momento, quando o diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV foi possibilitado pelo desenvolvimento de testes sorológicos, percebeu-se que a perda da imunidade celular, que era determinada pelas quantidades de linfócitos T CD4+, ocorria de maneira paulatina e progressiva. Era, portanto, um processo crônico, quase sempre lento e inexorável, que minava a imunidade celular, culminando com a morte. Entretanto, percebeu-se desde o início que a regra tinha exceções. Algumas pessoas infectadas pelo HIV tinham a progressão do déficit de imunidade de modo muito lento, enquanto isto acontecia de maneira muito acelerada em outras.

Na busca do entendimento sobre o que ditaria o ritmo de progressão da doença, ou seja, o ritmo de decaimento dos linfócitos T CD4+, ficou determinado que o fator que mais se correlacionava com a queda desses

linfócitos eram os níveis de replicação do HIV, ou seja, a carga viral. A equação parecia finalizada: o vírus leva à progressão da doença de maneira direta devido ao seu papel citopático e, quanto mais intensa a replicação viral, mais rapidamente este processo ocorreria. As condutas para intervenção em momentos de risco, como instituição de profilaxias primárias para infecções oportunistas ou início de tratamento com antirretrovirais, eram ditadas exclusivamente pelos níveis de linfócitos T CD4+ na periferia da corrente sanguínea.

Modelo animal | Não é só o vírus que leva à progressão da doença

A infecção pelo HIV é considerada uma zoonose, ou seja, uma infecção originária de animais que se transmite ao ser humano em condições naturais. O hospedeiro natural do HIV é o macaco. De fato, o HIV evoluiu a partir de retrovírus similares que causam AIDS em macacos, os vírus da imunodeficiência símia ou SIV. O SIV está em macacos há muito mais tempo e uma das evidências disto é este vírus estar mais adaptado aos símios do que o HIV aos seres humanos. Em outras palavras, o SIV não mata o macaco, seu hospedeiro natural. Um achado interessante consistiu na observação de que o SIV_{SM}, que é o vírus originário do macaco conhecido como mangabeu fuligento (*sooty mangabey*), infecta incidentalmente outros símios em laboratório, como por exemplo, o macaco *rhesus*, sendo que este último, que não é o hospedeiro natural do SIV_{SM}, evolui rapidamente para óbito. Como visto na Figura 46.1, a única diferença entre os dois no que se refere aos marcadores virológicos e imunológicos da doença foram os níveis de ativação celular (ativação dos linfócitos T CD4+ e CD8+). O hospedeiro incidental e menos adaptado ao vírus apresenta uma dificuldade grande de repor os linfócitos T CD4+ destruídos. Define-se, então, que não é somente o vírus que se correlaciona com a progressão à AIDS.

Ativação celular e progressão da doença

Não tardou para que se definisse também que a ativação dos linfócitos T CD4+ e

CD8⁺ estava elevada também na infecção pelo HIV em seres humanos. A ativação celular denota indiretamente um processo inflamatório que, entre outros fatores, correlaciona-se com a morte celular, especialmente a morte celular programada ou apoptose. A ativação celular não só está aumentada nas pessoas infectadas pelo HIV em comparação às não infectadas, como também é proporcional aos níveis de carga viral na ausência de tratamento antirretroviral. Em outras palavras, como visto na Figura 46.2, quanto maior a carga viral, maiores os níveis de ativação celular.

Sooty mangabey



Hospedeiro natural do SIV
SIV infecta e destrói linfócito T CD4+ em altos níveis
Altos níveis de viremia
Sem aumento de ativação celular
Perda de CD4 mínima

Macaco rhesus



Não é o hospedeiro natural do SIV
SIV infecta e destrói linfócito T CD4+ em altos níveis
Altos níveis de viremia
Grande aumento na ativação dos linfócitos T
Enorme perda de CD4

Figura 46.1 Marcadores imunológicos e virológicos na interação vírus-hospedeiro, determinando a evolução da doença. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

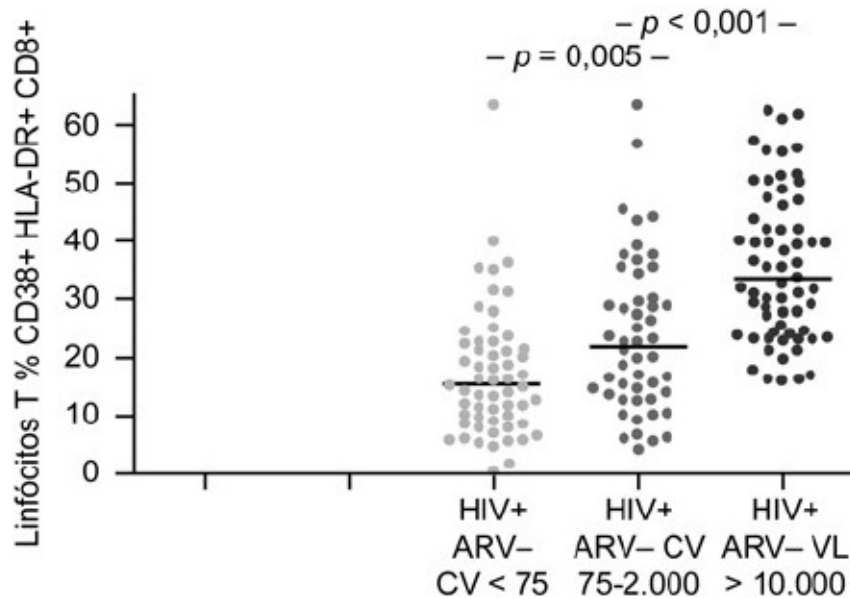


Figura 46.2 Ativação celular e viremia entre pacientes não tratados. CV: carga viral.

Os mecanismos relacionados ao desenvolvimento deste processo inflamatório deletério que é a ativação celular relacionam-se intrinsecamente com a depleção de linfócitos T CD4+ existentes no trato gastrintestinal. Após a exposição ao HIV, o vírus será captado por uma célula dendrítica, que sem se infectar por ele, leva o HIV aderido a ela ou mesmo protegido por endocitose ao linfonodo regional para que seja montada a chamada resposta imune adaptativa. Isto ocorre a despeito da via de exposição ao HIV e, neste caso, a célula dendrítica funciona como um “cavalo de Troia”, levando o vírus para o quartel general do exército protetor de nosso organismo. Este tráfego demora entre 4 e 14 dias e a infecção dos linfócitos ocorrerá então neste linfonodo regional e uma quantidade enorme de vírus será lançada na circulação sanguínea. Estes vírus livres no plasma vão se replicar em órgãos linfoides e se concentrar especialmente no trato gastrintestinal, o maior órgão linfoide do corpo humano, que alberga mais de 50% dos linfócitos de nosso organismo. Este contingente de linfócitos encontra-se mais concentrado em jejuno, com a função de proteção do

corpo humano contra os patógenos veiculados à alimentação e às bactérias no trato gastrointestinal.

Nestes primeiros momentos da infecção, a depleção linfocitária no organismo é intensa, sendo que realmente não se consegue idealizar a magnitude da perda de linfócitos T pela observação dos níveis de CD4+ na periferia sanguínea. Somente cerca de 3% dos linfócitos T CD4+ encontram-se na periferia e na determinação dos níveis de CD4+ não é possível observar uma variação que reflita a perda do contingente destes linfócitos, que está ocorrendo especialmente no trato gastrointestinal. A repercussão mais imediata desta depleção linfocitária em trato gastrointestinal é a ruptura da barreira mucosa associada à ocorrência de translocação bacteriana, ou seja, invasão de bactérias nos espaços que deveriam conter os tecidos linfoides. Esta translocação bacteriana possibilita a transferência de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) à corrente sanguínea, o que leva a um processo inflamatório generalizado e, especificamente, ao aumento da ativação celular. De fato, existe uma correlação direta entre os níveis plasmáticos de LPS com o grau de ativação celular, sendo que, quanto maiores os níveis de LPS, maiores os níveis de ativação celular.

De modo geral, os níveis mais elevados de ativação celular são detectados entre os indivíduos sem tratamento com vírus sensíveis aos medicamentos. Os controladores de elite, que são pessoas que apresentam naturalmente carga viral indetectável e estabilidade do CD4+, apresentam menores índices de ativação celular do que os indivíduos com viremia, porém os níveis de ativação celular entre os indivíduos tratados e com carga viral indetectável é inferior ao dos controladores de elite. De qualquer maneira, mesmo o tratamento antirretroviral com supressão da viremia a níveis indetectáveis não reduz a ativação celular no nível das pessoas não infectadas pelo HIV. Em resumo, a ativação celular é maior entre os HIV-positivos sem tratamento com vírus sensíveis, seguidos dos indivíduos com viremia em tratamento antirretroviral, seguidos dos controladores de elite, seguidos dos HIV-positivos com antirretrovirais e carga viral indetectável, seguidos dos HIV-negativos.

Consequências da inflamação provocada pelo HIV em humanos

A inflamação crônica proporcionada pelo HIV leva, de maneira geral, à deterioração de diversos órgãos e tecidos do organismo. Esta deterioração ocorre de modo acelerado no sistema nervoso central, levando à atrofia encefálica com aparecimento de alterações cognitivas e depressão. Leva também à degeneração do sistema cardiovascular com fenômenos ateroscleróticos, insuficiência coronariana e disfunção ventricular esquerda. Leva também à osteopenia com fraturas patológicas, à deterioração da função hepática e renal, bem como à insuficiência endócrina múltipla. Infelizmente, o tratamento antirretroviral mitiga, mas não elimina os riscos destas ocorrências. Mesmo com níveis mantidos de carga viral indetectáveis, os fenômenos acima ocorrem com maior frequência entre as pessoas infectadas pelo HIV em comparação à população soronegativa.

Corroborando a associação da inflamação e infecção pelo HIV, marcadores inespecíficos como a reação em cadeia da polimerase (PCR) ultrasensível, dosagem de interleucina (IL)-6 e dímero D estão elevados entre as pessoas infectadas pelo HIV e correlacionam-se diretamente com gravidade de doença quando desfechos como mortalidade são usados em análises de estudos. Evidências científicas demonstram também que o tratamento levando a supressão viral a níveis indetectáveis reduz os marcadores inflamatórios inespecíficos, como PCR ultrasensível, IL-6, dímero D e cistatina C, porém os níveis destes marcadores continuam elevados quando comparados aos dos indivíduos não infectados pelo HIV.

De modo mais específico, quanto maior a ativação celular entre pessoas em tratamento com carga viral indetectável, maior a dificuldade na recuperação dos níveis de CD4+ (Figura 46.3).

Especula-se, portanto, que a ativação celular elevada dificulte uma recuperação imunológica plena em alguns pacientes.

A própria viremia proporcionada pelo HIV tem um potencial inflamatório. Pequenas proteínas, como TAT, NEF e VPU, podem propiciar esta inflamação. Percebe-se, assim, que, entre pessoas infectadas pelo HIV e sem tratamento

antirretroviral, as pessoas com alta carga viral apresentam mais ativação celular do que as pessoas com viremia baixa que, por sua vez, apresentariam mais ativação celular do que os controladores de elite (Figura 46.4).

Inflamação e ritmo de progressão da doença

Existe um grande interesse da comunidade científica em entender os correlatos da progressão da doença na infecção pelo HIV. Na maior parte das vezes não se identifica o porquê do ritmo de progressão mais lenta. Fatores genéticos do hospedeiro têm sido estudados e entre os protetores estariam os perfis de HLA-B*5701 ou B*27, o polimorfismo do gene que codifica a interleucina SDF1 conhecido como SDF-1 3'A/3'A, o polimorfismo dos genes que codificam os receptores CCR5 e o polimorfismo do gene que codifica o correceptor CCR2 (CCR2 64I).

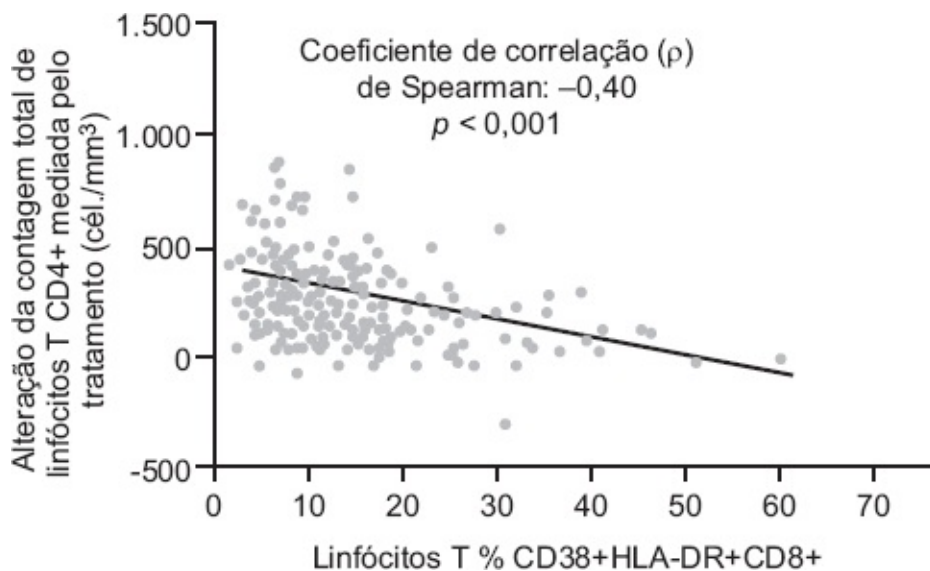


Figura 46.3 Ativação celular e incremento de CD4+ durante tratamento antirretroviral.

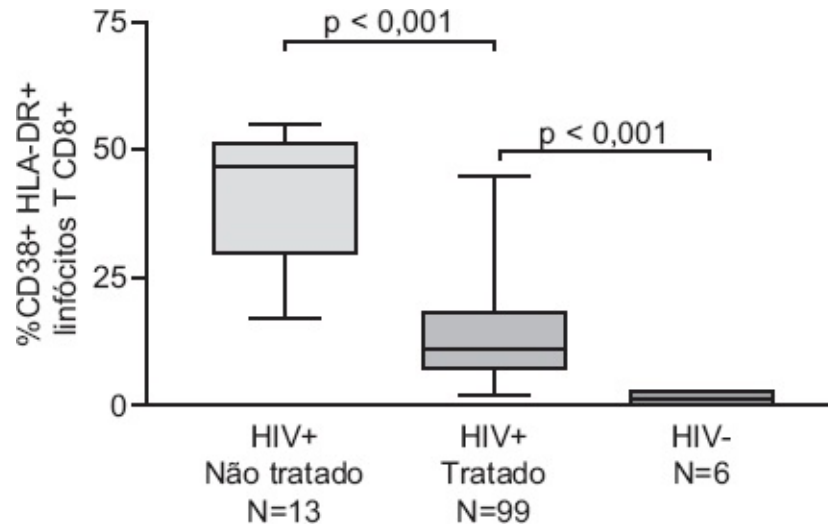


Figura 46.4 Ativação imune e infecção pelo HIV.

É especialmente interessante a relação do polimorfismo do alelo (gene) que codifica o CCR5 e a progressão da doença/inflamação. É sabido que uma pequena parcela da população de pessoas brancas apresenta um alelo com a deleção de 32 nucleotídeos, sendo conhecido como CCR5_delta32. A homozigose para o CCR5_delta32 que ocorre em cerca de 1% das pessoas está associada à resistência da infecção pelo HIV pela ausência da expressão do receptor CCR5 na superfície da célula, receptor este fundamental para a entrada do vírus. Aproximadamente 15% das pessoas podem apresentar heterozigose, com um alelo normal e um CCR5_delta32. Estas pessoas não estão completamente protegidas da infecção pelo HIV, mas notoriamente apresentam um ritmo de progressão da doença mais lento comparadas com as que apresentam os dois alelos normais, como visto na Figura 46.5. Para entendermos o mecanismo diferenciado de progressão da doença entre os indivíduos heterozigotos para o alelo CCR5_delta32, precisamos entender a função do CCR5 e a repercussão da ausência ou diminuição da expressão destes receptores na superfície das células.

O CCR5 é um receptor de quimiocinas e incidentalmente fundamental para a entrada do HIV na célula. Algumas atividades pró-inflamatórias do organismo são inteiramente dependentes do receptor CCR5. Percebe-se, por exemplo, que a gravidade da infecção pelo vírus do Nilo ocidental é substancialmente mais alta

entre os portadores do CCR5_delta32. Sabe-se que o CCR5 é um determinante fundamental para o tráfego de leucócitos para o sistema nervoso central e o *knockout* do CCR5 em camundongos leva a uma diminuição na quantidade de leucócitos, células *natural killer* (NK) e linfócitos T no cérebro.

O potencial anti-inflamatório da ausência ou diminuição da expressão de CCR5 é notório. Percebeu-se inicialmente que a inibição do CCR5 em camundongos preveniu o aparecimento de artrite reumatoide grave nestes animais. De modo geral, o alelo CCR5_delta32 em humanos associa-se à proteção do desenvolvimento de artrite reumatoide, bem como de uma paucidade de sintomas desta doença quando ela se manifesta. Outras evidências do benefício relacionado à redução do dano mediado pelo sistema imune nos portadores do alelo CCR5_delta32 são redução dos índices de rejeição de transplantes renais, desenvolvimento mais tardio de esclerose múltipla, redução da incidência de linfoma relacionado a AIDS e redução da inflamação e dano hepático proporcionado pelo vírus da hepatite C.

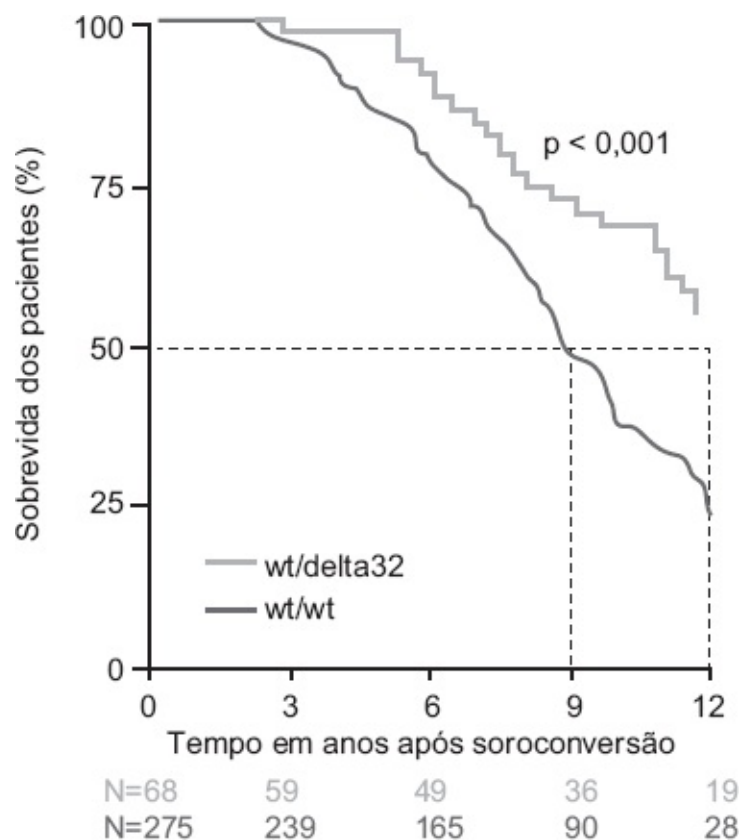


Figura 46.5 Progressão da doença e polimorfismo do CCR5. Wt: CCR5. Adaptada de de Roda Husman, 1997.

Em resumo, a diminuição de receptores CCR5 causados pelo alelo truncado CCR5_delta32 leva a uma diminuição da capacidade inflamatória em seus portadores. É sabido também que estas pessoas, quando infectadas pelo HIV, progredem mais lentamente em suas doenças por apresentarem ritmo de decaimento de CD4+ mais lento. É, portanto, concebível que a diminuição da capacidade inflamatória nas pessoas com menor quantidade de receptores CCR5 nas suas células seja o determinante fundamental na preservação dos linfócitos T CD4+ nas pessoas infetadas pelo HIV. A existência dos receptores CCR5 na superfície das células *vis-à-vis* o perfil genético do polimorfismo do CCR5 pode ser visto na Figura 46.6.

Outro fator relacionado à progressão mais lenta da infecção pelo HIV está na coinfeção com o vírus denominado GBV-C. Trata-se de um vírus hepatotrópico que não causa doença ao hospedeiro. Descobriu-se, entretanto, que a coinfeção HIV/GBV-C leva a menor ritmo de progressão da doença. Curiosamente, estar infectado pelo GBV-C seria bom no contexto do HIV, mas o mecanismo envolvido nesse benefício não havia sido elucidado. Recentemente foi determinado que o GBV-C causa uma regulação negativa na expressão dos receptores CCR5, diminuindo o número destes receptores na superfície celular. Deste modo, estas pessoas se comportariam (artificialmente) como se apresentassem o alelo CCR5_delta32.

Efeito do tratamento antirretroviral na inflamação

Como mencionado anteriormente, a redução na viremia proporcionada pelo tratamento antirretroviral diminui a ativação celular. O mecanismo aqui envolvido é o da diminuição da translocação bacteriana com consequente diminuição nos níveis de LPS plasmáticos e possivelmente uma diminuição no efeito antigênico da viremia *per se*. Sabe-se que proteínas virais como TAT ou VPR podem causar intenso processo inflamatório em tecidos humanos. Levando-se em conta que a estabilidade da mucosa seja fundamental para o

controle do processo inflamatório exagerado, um estudo recrutou 340 pessoas infectadas pelo HIV com contagem dos níveis de linfócitos T CD4+ elevada, sem programação de início de tratamento com antirretrovirais. Estes pacientes foram alocados em dois grupos em que um dos grupos recebeu uma barra de cereal para uso diário contendo uma suplementação alimentar com uma formulação de oligossacarídeos pré-bióticos, N-acetil cisteína, colostro bovino, ômega 3 e ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) de cadeia longa e micronutrientes, como vitaminas, sais minerais e carotenoides. O resultado, após 52 semanas de acompanhamento, mostrou que a queda dos linfócitos T CD4+ foi superior no grupo que recebeu placebo (-68 células/ mm^3) do que no grupo que recebeu o suplemento (-28 células/ mm^3), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,03$). Além disso, em uma subpopulação deste estudo em que a ativação celular foi avaliada, demonstrou-se que a ativação celular foi inferior no grupo usando a suplementação alimentar ($p < 0,05$), em uma demonstração clara de que intervenções nutricionais podem, de maneira inequívoca, contribuir para a diminuição do processo de microinflamação proporcionada pelo HIV e diminuir o ritmo de progressão da doença.

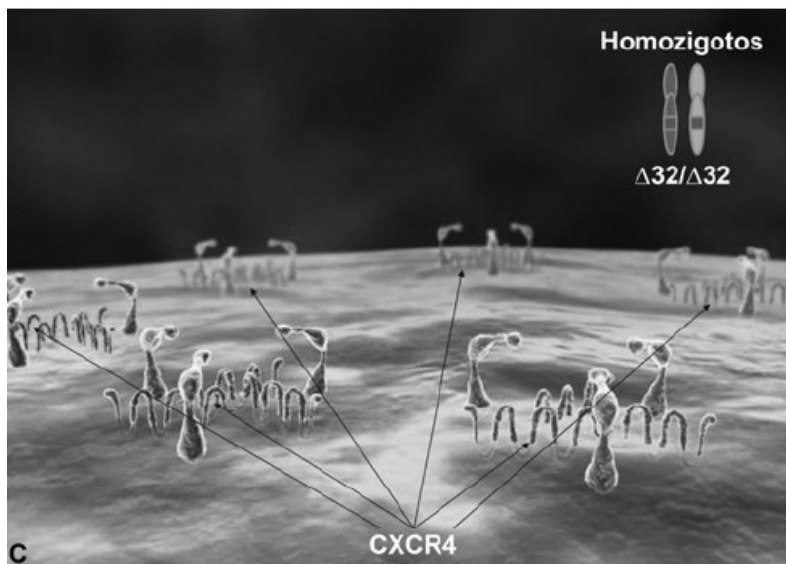
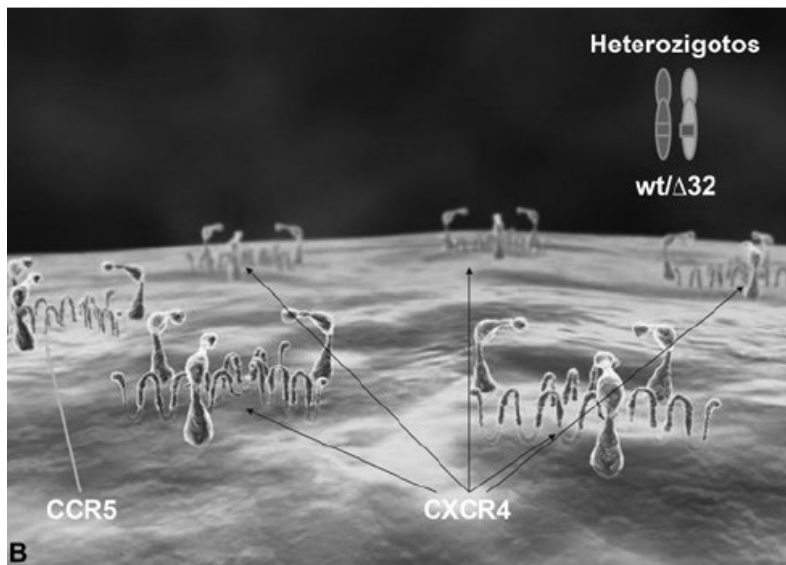
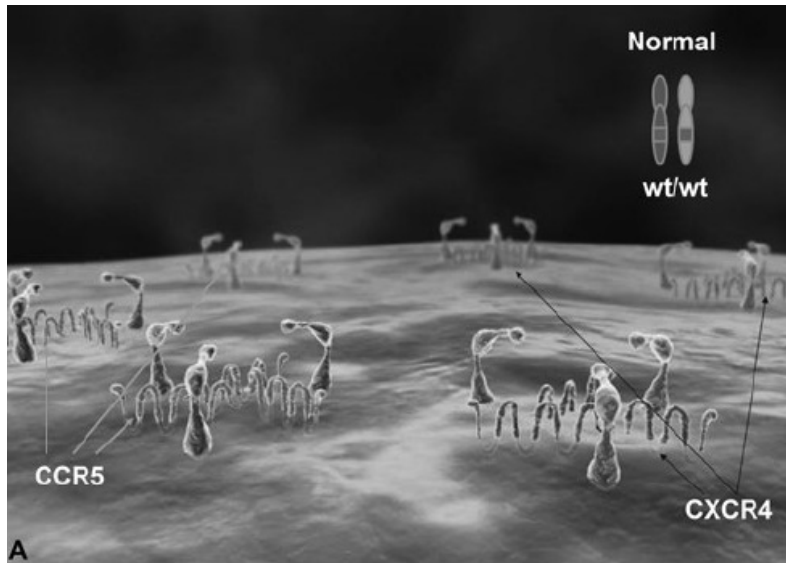


Figura 46.6 Desenho esquemático da proporção de receptores CCR5 e CXCR4 na superfície celular (linfócitos T CD4+) de acordo com o polimorfismo do alelo que codifica o CCR5. **A.** Presença dos dois alelos normais (wt) que codificam o CCR5. **B.** Um alelo normal e um alelo delta 32 ($\Delta 32$). **C.** Dois alelos delta 32 ($\Delta 32$). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

No entanto, torna-se interessante os dados emergentes demonstrando que a inibição do CCR5 de modo artificial promove um valor aditivo na resposta imunológica proporcionada pelo tratamento.

Cabe aqui ressaltar que o incremento de CD4+ em pessoas com heterozigose para CCR5_delta32 é superior ao das pessoas que apresentam os dois alelos normais (Accetturi *et al.*, 2000). Do mesmo modo, a resposta ao tratamento antirretroviral propiciou maior incremento de CD4+ entre pessoas coinfectadas pelo GBV-C, sendo que antagonistas de CCR5 também não foram utilizados aqui. Além disto, as pessoas coinfectadas com HIV e GBV-C apresentam menor ativação celular que as pessoas com monoinfecção pelo HIV.

É possível que a situação das pessoas com falha imunológica tenha uma saída. Avanços científicos recentes demonstraram ser possível promover o *knockout* permanente do CCR5 em células hematopoéticas. Por meio da manipulação genética usando uma enzima conhecida como *zinc finger nucleases*, é possível a eliminação de fragmentos do gene que codifica o CCR5 causando a ruptura do receptor em animais de laboratório. Em um estudo piloto em humanos, foram incluídos seis voluntários do gênero masculino infectados há mais de 20 anos. Estes indivíduos apresentavam níveis de CD4+ entre 200 e 500 células e carga viral indetectável sob tratamento antirretroviral, os quais foram submetidos à citofereze, em que as células sanguíneas destas pessoas foram retiradas e modificadas. A modificação consistiu também na quebra da estrutura do receptor CCR5 por ação enzimática *in vitro* com uso das *zinc finger nucleases*. Foram subtraídos quatro nucleotídeos do alelo (gene) que codifica o receptor CCR5 e a repercussão foi a não expressão do CCR5 nas superfícies destas células, à semelhança do que naturalmente ocorre entre indivíduos homozigotos para o alelo delta 32. A nova linhagem celular foi chamada de SB-

728 e cada paciente teve as suas próprias células modificadas e reinjetadas na circulação sanguínea. Cinco dos seis indivíduos apresentaram substancial e persistente aumento de CD4+, em média de 200 células, 1 ano após a infusão. Esses contundentes resultados confirmam, de maneira indireta, o papel da redução da inflamação no benefício imunológico dos pacientes infectados pelo HIV.

Tratamento Antirretroviral

Simone Tenore ■ Ricardo Sobhie Diaz

■ Classificação dos antirretrovirais

Nesta seção, iremos rever os medicamentos disponíveis para o tratamento antirretroviral, que, em sua maioria, atuam em diferentes fases do ciclo celular da replicação viral (Figura 46.7). É importante salientar que, apesar de descritos separadamente, são sempre utilizados em associações que buscam aumentar a ação antirretroviral (ARV) de cada medicamento isoladamente, e evitar a resistência viral, atuando em diferentes etapas do ciclo replicativo.

Medicamentos antirretrovirais disponíveis

Os medicamentos antirretrovirais atuam em diferentes etapas do ciclo replicativo do HIV. Desta maneira, separamos as diferentes substâncias em classes (Tabela 46.1), discutidas a seguir.

Inibidores de entrada

Enfuvirtida | Inibidor de fusão

O medicamento capaz de interferir na fusão do vírus à célula hospedeira é a enfuvirtida. São moléculas complexas e de difícil produção em larga escala.

Trata-se de um peptídeo de 36 aminoácidos que atua ligando-se à região HR1 da gp41 do HIV-1, comprometendo os passos subsequentes de fusão da

membrana viral com a membrana plasmática.

Vários estudos já foram apresentados demonstrando sua ação antirretroviral em combinação com outros ARV. Apresenta a desvantagem do uso subcutâneo (SC) 2 vezes/dia. Os efeitos colaterais mais comuns são os relacionados à injeção. Em geral bem tolerada, enfuvirtida foi associada a cefaleia, neuropatia periférica, tonturas, insônia, depressão, diminuição do apetite, astenia, mialgia, constipação intestinal e pancreatite, embora fossem de leve ou moderada intensidade na maioria dos pacientes. A dose preconizada são 90 mg (1 ml) SC a cada 12 h. Apresenta barreira genética baixa, com resistência emergindo após 3 semanas de falha virológica.

Maraviroque | Antagonista de correceptor CCR5

Maraviroque (MVC) é um inibidor do correceptor celular CCR5. Para que seu uso seja efetivo é necessária a prévia realização de teste de tropismo para a caracterização do HIV como cepa com tropismo para receptor CCR5 (cepa R5) ou receptor CXCR4 (cepa X4). Maraviroque somente é ativo para cepas com tropismo exclusivo R5. É apresentado em comprimidos de 150 mg e 300 mg. A posologia é de 300 mg VO, de 12 em 12 h, com ou sem alimentos. Dependendo das medicações coadministradas, recomenda-se o ajuste de doses (Tabela 46.2).

Em combinação, a dosagem sempre varia de acordo com o inibidor da protease (IP); quando ambos, um inibidor e um indutor da metabolização hepática são utilizados, o inibidor será dominante.

Em relação aos efeitos adversos, é medicação bem tolerada, com raras cefaleias, fadiga, tontura e náuseas. Em altas doses, pode ocorrer hipotensão ortostática. Há relatos ocasionais de elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e miosite. A administração concomitante de maraviroque e rifampicina não é recomendada. Isoniazida deve ser evitada pelo risco de hepatotoxicidade. A erva-de-são-joão pode reduzir o nível sérico de maraviroque e também deve ser evitado o seu uso.

Inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos

A formação do DNA viral ocorre dentro da célula infectada pelo HIV, graças à ação da enzima transcriptase reversa. Esta enzima recruta os nucleotídeos naturais da célula, a adenosina, a guanosina (compostas por bases purínicas, com um anel na estrutura espacial), a timidina e a citosina (compostas por bases pirimidínicas, com dois anéis na estrutura espacial). Antes de serem fosforilados, os nucleotídeos são denominados nucleosídeos. Os inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos funcionam inibindo a síntese de DNA porque apresentam uma estrutura espacial que simula a estrutura dos nucleosídeos naturais. Como os compostos naturais, os análogos aos nucleosídeos são fosforilados pela célula, havendo incapacidade da transcriptase reversa em distinguir qual é o nucleosídeo natural do artificial. Uma vez incorporado, o falso nucleosídeo impede a continuidade da formação da cadeia de DNA, bloqueando a replicação viral (Figura 46.7). A seguir, serão discutidas as substâncias disponíveis nesta classe de antirretrovirais.

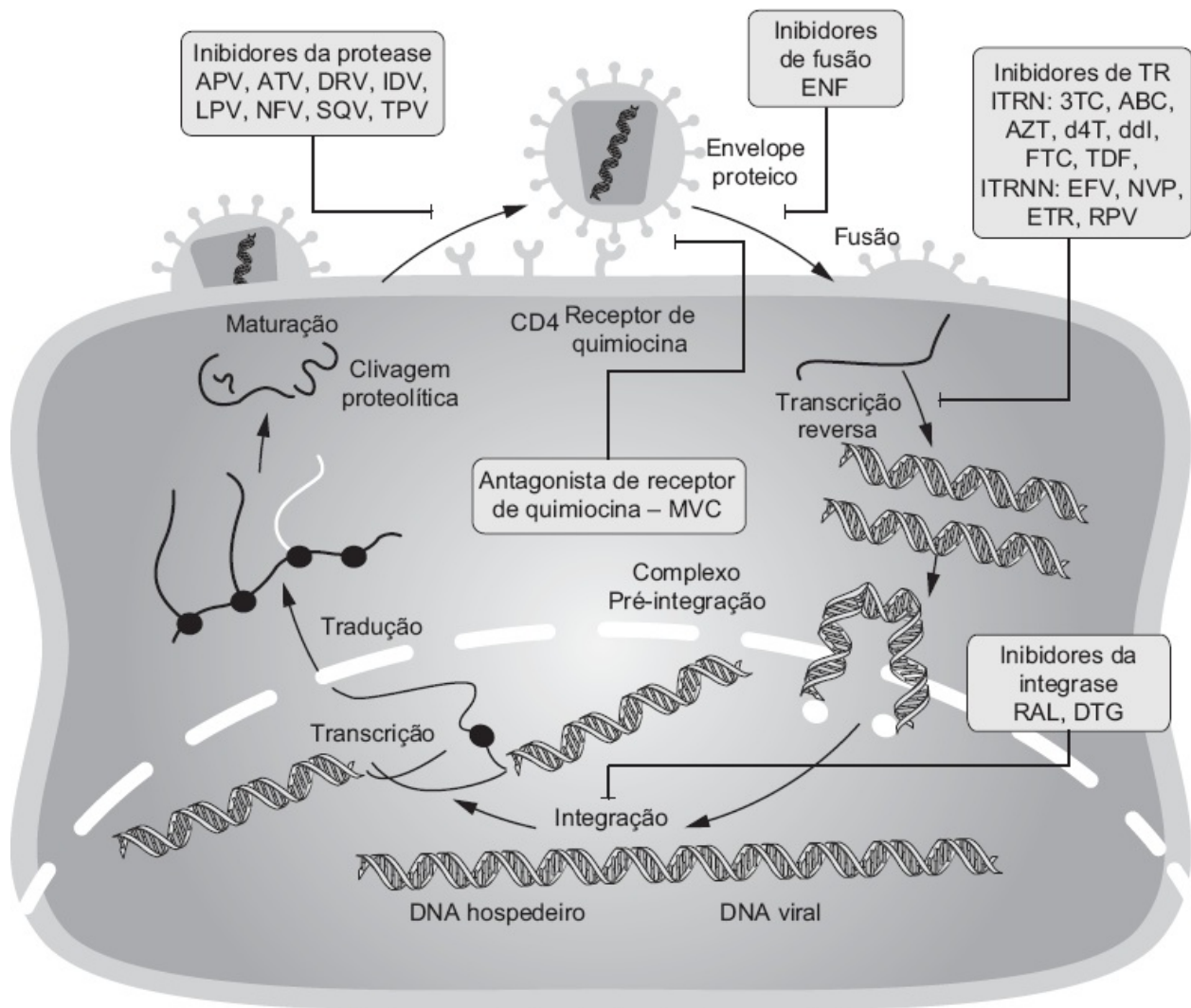


Figura 46.7 Ciclo replicativo do HIV e locais de ação dos antirretrovirais disponíveis. RPV: rilpivirina. As siglas dos demais medicamentos estão identificadas no texto.

Tabela 46.1 Classes e medicamentos antirretrovirais atualmente disponíveis.

Inibidores de entrada	Inibidores da transcriptase reversa			Inibidores de integrase	Inibidores da protease
	Análogos aos nucleosídeos	Análogos aos nucleotídeos	Não análogos aos nucleosídeos		
Enfuvirtida	Zidovudina ¹				Lopinavir ² Atazanavir

(inibidor de fusão)	Didanosina ⁴		Nevirapina		Darunavir
Maraviroque (antagonista de correceptor CCR5)	Lamivudina ¹	Tenofovir	Efavirenz	Raltegravir	Tipranavir
	Abacavir		Etravirina	Elvitegravir ³	Ritonavir
	Estavudina ⁴		Rilpivirina ³	Dolutegravir	Fosamprenavir ⁴
	Entricitabina ³				Saquinavir ⁴
					Indinavir ⁴

¹Também disponíveis em comprimidos associados, com zidovudina e lamivudina. ²Formulado em combinação com ritonavir. ³Não disponíveis no Brasil. ⁴ Medicamentos descontinuados para uso clínico no Brasil.

Tabela 46.2 Ajuste de doses de maraviroque.

Medicamento em combinação	Ajuste de dose
Nevirapina, tenofovir e outros ITRN	Nenhum
Efavirenz sem IP ou outros inibidores CYP3A4 potentes	600 mg, 12/12 h
IP/r (exceto tipranavir/r e fosamprenavir/r em doses padrão)	150 mg 12/12 h
Efavirenz + IP (exceto fosamprenavir/r)	150 mg 12/12 h
Rifabutina + administração concomitante de IP (exceto tipranavir/r ou fosamprenavir/r em doses padrão)	150 mg 12/12 h
Itraconazol, cetoconazol, claritromicina, telitromicina	150 mg 12/12 h

ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos; IP: inibidores da protease.

Zidovudina

A zidovudina (1,3'-azido 2,3'-dideoximidina ou AZT) após metabolização,

torna-se um análogo do nucleotídeo natural timidina. É inativa em sua forma natural, necessitando ser triplamente fosforilada utilizando enzimas dentro da célula. Assim, transforma-se no derivado trifosfato, detentor de ação antirretroviral. Uma vez fosforilado, este composto compete com o nucleosídeo natural timidina, ocupando seu lugar na formação de novas cadeias de ácido nucleico induzido pela transcriptase reversa. A zidovudina é absorvida no intestino após administração oral, alcançando biodisponibilidade de 60%. Cerca de 35% da substância ligam-se à proteína plasmática, proporcionando curta meia-vida, em torno de 1,1 h. Todavia, apresenta longa meia-vida intracelular, de aproximadamente 3 h. Apresenta boa difusão pela barreira hematencefálica, característica que a coloca como um dos antirretrovirais mais populares na escolha de esquema de tratamento para a doença neurológica causada pelo HIV. Também consegue atravessar de modo bastante adequado a placenta, vindo daí seu emprego na prevenção da transmissão vertical. É metabolizada no fígado e eliminada principalmente pelos rins. As doses inicialmente recomendadas, de 1.000 a 1.200 mg/dia, eram mal toleradas e bastante tóxicas. Com a comprovação de eficácia semelhante com doses menores, é empregada na dose de 600 mg/dia, o que diminuiu significativamente a ocorrência de efeitos colaterais. Entretanto, ainda são comuns queixas nas primeiras 2 semanas de seu uso de náuseas e cefaleia, que costumam desaparecer após. Podem ainda surgir vômitos, febre, exantema, parestesias e mialgias. A toxicidade medular, exteriorizada por anemia e neutropenia, ocorre principalmente em pacientes com formas avançadas da doença. Um efeito colateral raro, mas que pode apresentar significativa gravidade, é a acidose láctica. Hepatotoxicidade, hepatomegalia e esteatose hepática também ocorrem com baixa frequência. Suas apresentações comerciais são em comprimidos de 100 mg, 300 mg associados a 150 mg de lamivudina, xarope para uso pediátrico e frascos com 10 mg/ml para uso intravenoso no periparto. O esquema posológico para adultos prevê a administração oral de 300 mg duas vezes.

Didanosina

A didanosina (2,3'-dideoxi-inosina ou ddI) em sua forma original não apresenta

atividade antirretroviral. Após sofrer complexo processo de transformação química intracelular, assume a forma de 2,3'-dideoxiadenosina (ddA), análogo ao nucleotídeo natural adenosina. Portanto, como a zidovudina, inibe a ação da transcriptase reversa competindo com o trifosfato de adenosina na formação da cadeia de ácido nucleico. Sua biodisponibilidade é de 25 a 40%, alcançando pico sérico cerca de 30 min após ingestão. Sua meia-vida sérica é de 60 a 90 min, mas sua meia-vida intracelular é muito mais longa, entre 8 e 24 h, permitindo a administração em intervalos de até 24 h. Atravessa a barreira hematencefálica, com níveis no líquido cefalorraquidiano de 19 a 21% dos observados no plasma em adultos, e mais elevados em crianças. Atravessa a barreira placentária e é removida por hemodiálise. Sua eliminação ocorre principalmente pela urina, merecendo ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. As doses recomendadas são de 400 mg (1 comp.), 1 vez/dia em indivíduos com peso acima de 60 kg e 250 mg para aqueles com menos que 60 kg. Os efeitos colaterais mais indesejáveis são pancreatite e neuropatia periférica. O primeiro, apesar de bastante incomum, pode levar a quadros muito graves e morte, obrigando constante monitoramento de níveis séricos de amilase, e o segundo pode levar a sequelas que podem ser irreversíveis, o que obriga a suspensão precoce do medicamento nos primeiros sintomas da neuropatia periférica. Pode ainda ocorrer diarreia com relativa frequência, mas sua causa está, em geral, associada à presença dos antiácidos na formulação dos comprimidos. Outros efeitos menos comuns são náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia e insônia. Cardiomiopatias e hepatite são alterações raras e alterações hematológicas são excepcionais. É encontrado em formulações de comprimidos de liberação entérica, contendo 400 mg e 250 mg, ou ainda em pó para suspensão oral. Essa formulação difere da anterior em comprimidos por ser composta de grânulos revestidos que resistem à degradação ácida no estômago, resultando em maior absorção pela região proximal do intestino delgado. A ausência de antiácido em sua formulação diminui os efeitos adversos gastrintestinais e as interações devidas à sua presença. A administração é em dose única diária de uma cápsula de 400 mg, preferencialmente com estômago vazio. A absorção da didanosina EC é mais lenta e a $C_{m\acute{a}x}$ é 40% mais baixa, porém com equivalência da área

sob a curva (AUC) em relação aos comprimidos.

Lamivudina

A lamivudina [(-)-β-enantiômero ou 2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina ou 3TC] é um nucleosídeo sintético que, após fosforilação, torna-se um análogo a nucleotídeos naturais, inibindo a ação da transcriptase reversa e interrompendo a cadeia de formação de ácidos nucleicos. É bem absorvida após ingestão oral, com biodisponibilidade de 80 a 86%. Sua meia-vida sérica é de 3 a 6 h, ao passo que a intracelular é de 12 h. Alcança concentração baixa no líquido cefalorraquidiano, cerca de 10% da concentração no soro. Sua eliminação é por via renal, havendo um pequeno grau de metabolismo hepático. A absorção não sofre interferência da ingestão simultânea de alimentos. Trata-se de um medicamento bem tolerado. Efeitos colaterais como neuropatia periférica, pancreatite, cefaleia, tonturas e insônia são raros. Praticamente não apresenta toxicidade hematológica, com raros relatos de anemia ou neutropenia seguramente relacionados ao seu uso. A dose habitualmente indicada para adultos é de 150 mg a cada 12 h, ou 300 mg 1 vez/dia, que requer ajuste em pacientes com insuficiência renal. É encontrada na formulação de comprimidos contendo 150 mg de lamivudina isolada ou associada a 300 mg de zidovudina.

Abacavir

A abacavir (2'-deoxiguanosina – ABC) após metabolização, torna-se um análogo do nucleotídeo guanosina, inibindo competitivamente a ação da transcriptase reversa. Como os demais inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos, recomenda-se usar o abacavir em combinação com outros agentes da mesma classe. É bem absorvido quando administrado por via oral, independente do estado de alimentação, proporcionando biodisponibilidade de 80 a 95%. Sua meia-vida sérica é de cerca de 0,9 a 1,7 h e sua ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 50%. Tem boa penetração no líquido cefalorraquidiano, similar à da zidovudina. É metabolizado no fígado e sua excreção é basicamente realizada pelos rins. Contudo, não é necessária a redução da dose em pacientes com insuficiência renal. É bem tolerado, podendo causar

queixas gastrintestinais, fadiga, insônia e cefaleia, em geral de baixa intensidade. Raramente pode causar leucopenia ou alterações das enzimas hepáticas. Entretanto, a principal preocupação ao usar o abacavir é o aparecimento em aproximadamente 5% dos pacientes de quadro de potencial gravidade caracterizado por reação de hipersensibilidade. Em geral, surge precocemente, em média 11 dias após o início do uso, caracterizando-se por febre alta, náuseas, vômitos, exantema, linfadenopatia e comprometimento significativo do estado geral. Ocorre remissão dos sintomas com a suspensão permanente do uso do abacavir. No entanto, o prolongamento do uso ou o reinício da medicação após interrupção temporária podem levar a quadro ainda mais grave, com choque e morte. Por isso, é vital explicar estes sintomas a todos os pacientes em uso de abacavir e está contraindicada a reintrodução da substância após suspeita de quadro de hipersensibilidade anterior. A dose empregada em adultos é de 300 mg por via oral (VO) a cada 12 h, ou 600 mg (2 comprimidos) em dose única diária.

Estavudina

A estavudina (2',3'-dide-hidro-2',3'-dideoximidina ou d4T), após fosforilação intracelular, assume a forma de trifosfato de estavudina, competindo com o nucleotídeo natural timidina na formação de ácido nucleico, resultando na interrupção da formação da cadeia. É rapidamente absorvida após a administração por via oral, com biodisponibilidade de cerca de 86%. Sua vida média sérica é de somente uma hora, mas a intracelular é mais prolongada, em torno de 3,5 h. Alcança concentrações no líquido cefalorraquidiano de cerca de 30 a 40% equivalentes à concentração sérica. É eliminada principalmente por via renal. Seus efeitos colaterais mais importantes são neuropatia periférica e hepatite. Esta última é frequentemente oligossintomática ou assintomática, detectada por aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas, principalmente após o uso prolongado. Já a neuropatia é observada em cerca de 20% dos pacientes. Na maioria das vezes, a suspensão do uso leva à regressão da hepatite ou da neuropatia periférica, se realizada precocemente. Outros efeitos colaterais, como pancreatite, cefaleia, anemia, cansaço e febre, são de aparecimento bem menos frequente. Tais efeitos têm reduzido substancialmente seu emprego na

prática clínica. Atravessa a barreira placentária e não há necessidade de jejum para sua administração. As doses recomendadas para adultos são de 30 mg em intervalos de 12 h. Atualmente, este medicamento está em desuso, devido à alta incidência de eventos adversos.

Inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleotídeos

Tenofovir

O tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato – TDF) é o primeiro representante dessa nova classe de antirretrovirais, diferindo dos análogos de nucleosídeos por ser previamente fosforilado, competindo com o nucleotídeo natural de adenina. Administrado VO, apresenta biodisponibilidade de 25% e é mais bem absorvido quando ingerido junto com alimentos. Sua longa meia-vida plasmática permite que seja utilizado em dose única diária de 300 mg. Não é substrato para o complexo enzimático citocromo P-450, sendo predominantemente eliminado pelo rim, por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa. O uso do tenofovir eleva a concentração sérica de didanosina, o que pode potencializar o aparecimento dos efeitos colaterais dessa última, motivo para desencorajar tal associação. Em geral, é uma substância bem tolerada. Uma pequena proporção dos pacientes pode se queixar de sintomas gastrintestinais, como náuseas, vômitos e flatulência. É encontrado na forma de comprimidos contendo 300 mg.

Inibidores da transcriptase reversa, não análogos aos nucleosídeos

Trata-se de outra classe de agentes que também inibe a ação da transcriptase reversa. Porém, ao contrário de agir como um falso nucleosídeo ou nucleotídeo, estas substâncias ligam-se diretamente à transcriptase reversa, fora do sítio ativo, conseguindo impedir sua ação na formação do DNA viral (Figura 46.7). Em geral, a resistência viral a estes compostos ocorre rapidamente, se utilizados como monoterapia antirretroviral.

Nevirapina

Liga-se diretamente à transcriptase reversa, bloqueando a atividade de polimerase da enzima por incapacitar seu sítio catalítico. Bem absorvida VO, não sofre interferência pela ingestão de alimentos ou antiácidos. Apresenta meia-vida plasmática superior a 24 h, o que permite seu uso em dose única diária, embora a recomendação seja de administração 2 vezes/dia. Com ótima penetração no sistema nervoso central, é uma das melhores opções para tratamento da infecção pelo HIV em pacientes com diagnóstico de complexo demencial da AIDS. A substância é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático citocromo P-450. Curiosamente, a nevirapina (NVP) induz seu próprio metabolismo, interferindo nas concentrações plasmáticas nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento. Esse efeito, associado à alta frequência de exantema cutâneo no início do seu uso, levou à recomendação do uso de 200 mg/dia nas primeiras 2 semanas, seguido pelo aumento da dose para 200 mg, 2 vezes/dia, a partir da terceira semana de tratamento. Tem boa ação antirretroviral, mas exige utilização em esquemas combinados para evitar o aparecimento de resistência e prolongar ao máximo o efeito antiviral. A reação adversa mais comum é o já referido exantema cutâneo, que aparece geralmente nas primeiras 8 semanas de tratamento. Ocorre em cerca de 22% dos pacientes, com aspecto maculopapular eritematoso, poupando plantas e solas. Apesar de habitualmente leve, pode assumir formas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson. Nesses casos, o medicamento deve ser interrompido e seu uso futuro evitado. Aumento das transaminases hepáticas também é frequente, recomendando cautela no uso em pacientes que também são cronicamente infectados pelos vírus das hepatites B e C. Está disponível em comprimidos de 200 mg.

Efavirenz

É bem absorvido VO, sem sofrer interferência significativa dos alimentos. Sua longa meia-vida plasmática (> 24 h) permite seu uso uma vez/dia. Tem boa penetração em sistema nervoso central. Metabolizado pelo sistema enzimático citocromo P-450, sofre e exerce interferência no nível sérico de vários outros medicamentos, incluindo ritonavir, indinavir, saquinavir, claritromicina, cisaprida. Recomenda-se a verificação da possibilidade de interação significativa

sempre que for utilizado medicamento que interage com o mesmo sistema enzimático hepático no seu metabolismo. Apresenta boa ação antirretroviral, sendo um dos medicamentos mais utilizados no tratamento inicial de pacientes infectados pelo HIV-1. A reação adversa mais comum envolve neurotoxicidade, exteriorizada por queixas de sonolência (mais raramente insônia), tonturas, dificuldade de concentração, cefaleia e alteração dos sonhos. Esta última e curiosa queixa consiste em vivacidade incomum dos sonhos e frequente lembrança após o despertar. É importante alertar os pacientes sobre tais efeitos antes do início do uso do efavirenz e recomendar a ingestão imediatamente antes de dormir, o que ameniza o desconforto durante o dia. Esses sintomas tendem a regredir após as primeiras 3 semanas de uso. Podem também ocorrer exantema e sintomas gastrintestinais leves. Neurotoxicidade crônica leve, como depressão, alteração de sono e irritabilidade podem também ocorrer. Encontra-se na apresentação de comprimidos com 600 mg utilizados em dose única diária.

Etravirina

Etravirina (ETR) é um inibidor da transcriptase reversa não análogo aos nucleosídeos (ITRNN) de segunda geração, recomendado no Brasil para esquemas antirretrovirais de resgate. Apresenta atividade contra cepas portadoras da mutação K103N. Sua barreira genética é mais elevada que a dos ITRNN de primeira geração, mas sua atividade se reduz à medida que ocorre o acúmulo de mutações de resistência para esta classe. É apresentada em comprimidos de 100 mg, sendo a dose diária de 200 mg, de 12 em 12 h VO, após as refeições. Os comprimidos podem ser dissolvidos em água.

Dentre os eventos adversos, o exantema cutâneo discreto é frequente e náuseas ocorrem raramente. Se ocorrer exantema discreto, o qual aparece em geral na segunda semana, o tratamento, na maioria das vezes, pode ser mantido. Se a farmacodermia for mais grave, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Raramente pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson e, recentemente, foram descritos casos de necrólise epidérmica tóxica.

A etravirina é um substrato do citocromo P-450, assim como indutora do CYP3A4 e inibidora do CYP2C9. Consequentemente, várias interações podem

ser previstas. A etravirina reduz as concentrações séricas de atazanavir, maraviroque e raltegravir e aumenta os níveis de fosamprenavir. Por outro lado, os níveis de etravirina são consideravelmente reduzidos pelo tipranavir, efavirenz, nevirapina e moderadamente por darunavir, saquinavir e tenofovir. Lopinavir aumenta os níveis de etravirina. Logo, etravirina não deve ser associada com atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, IP sem reforço de ritonavir, efavirenz e nevirapina. Evitar rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e erva-de-são-joão.

Inibidores da integrase

Os inibidores da integrase do HIV ligam-se ao sítio ativo da integrase e bloqueiam a etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os dois fármacos dessa classe disponíveis no Brasil são raltegravir e dolutegravir.

Raltegravir

Raltegravir (RAL) é o primeiro inibidor da integrase do HIV liberado para uso clínico em pacientes que ainda não foram tratados ou previamente expostos. Este fármaco é apresentado em comprimidos de 400 mg e deve ser tomado na dose de 400 mg VO, de 12 em 12 h, com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada, não há necessidade de ajuste de doses.

Os efeitos adversos observados são pouco frequentes (1 a 10%), como tontura, epigastralgia, flatulência, obstipação, hiperidrose, artralgia, cansaço, fraqueza. Em função da tontura a capacidade de dirigir pode estar reduzida, raramente. Pode ocorrer exantema discreto, que raramente requer descontinuação.

O fármaco é eliminado em sua maior parte via glicuronidação mediada pela UGT1A1, logo, interação com os outros antirretrovirais não deve ser esperada. Indutores potentes da UGT1A1, como a rifampicina, reduzem os níveis

plasmáticos de raltegravir. Se uma combinação for inevitável, a dose de raltegravir deve ser dobrada. Omeprazol ou outros antiácidos podem aumentar os níveis séricos de raltegravir.

Dolutegravir

Dolutegravir (DTG) é um inibidor da integrase de segunda geração por apresentar uma barreira genética ao desenvolvimento de resistência superior à do raltegravir. Aprovado para uso clínico em pacientes não previamente tratados e naqueles que já fizeram uso de antirretrovirais e apresentaram falha virológica. Apresenta-se na forma de comprimidos de 50 mg; sua posologia é de 50 mg 1 vez/dia para pacientes sem resistência na integrase e 50 mg 2 vezes/dia se houver suspeita ou documentação de resistência.

Em pacientes com insuficiência hepática ou renal não há necessidade de ajuste de dose. Em estudos clínicos com dolutegravir, observou-se pequena diminuição do *clearance* de creatinina (ClCr) na primeira semana de tratamento, compatível com o observado em estudos clínicos. Ambas dosagens de dolutegravir não tiveram efeito relevante sobre a taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo. Esses dados respaldam estudos *in vitro* sugestivos de que os pequenos aumentos da creatinina observados em estudos clínicos são causados por inibição não patológica do transportador de cátions orgânicos tipo 2 (OCT2) nos túbulos renais proximais, que medeia a secreção tubular de creatinina.

Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia, náusea e diarreia, mas foram pouco frequentes. Estudos mais recentes têm demonstrado maior frequência de insônia e transtornos do sono (6%) e sintomas neuropsiquiátricos (4%) (ansiedade, depressão e psicose) do que estudos clínicos iniciais. Em quase todos os casos, esses efeitos colaterais foram resolvidos após a interrupção da terapêutica com o esquema contendo dolutegravir.

O fármaco é eliminado em sua maior parte via glicuronidação mediada pela UGT1A1 sem interação com os outros antirretrovirais. Ainda não há dados sobre o uso seguro em gestante e estão em andamento estudos clínicos que avaliam a associação com rifampicina.

Inibidores da protease

Após ocorrer a produção do RNA mensageiro codificado pelo genoma viral integrado na célula infectada, uma poliproteína é produzida no citoplasma celular. Esta poliproteína necessita sofrer ação de enzimas de clivagem para os componentes virais montarem outra partícula viral. Uma dessas enzimas é uma aspartil-protease, responsável por clivar as porções *gag* e *pol* e *nef* da poliproteína viral. Foi desenvolvida uma série de compostos capazes de inibir a ação dessa protease, chamados, portanto, de inibidores da protease (IP). Apresentam boa ação antirretroviral e revolucionaram os conceitos do tratamento de pacientes infectados pelo HIV a partir da segunda metade da década de 1990.

Uma das características comuns à classe de medicamentos é sua intensa interação com o complexo enzimático citocromo P-450, especificamente a enzima 3A4. É fundamental avaliar potenciais interações com outros medicamentos que interfiram ou sejam metabolizados por essa enzima, por meio de literatura especializada ou consulta a um especialista. Por exemplo, o uso concomitante de inibidores da protease com alguns anti-histamínicos pode levar ao aumento significativo desses últimos, causando o aparecimento de arritmias cardíacas graves.

Apesar de boa ação antirretroviral, o uso dos inibidores da protease está associado a vários efeitos colaterais, tanto a curto, quanto a médio e longo prazos.

Lopinavir

O lopinavir (LPV) é coformulado com ritonavir (RTV), fazendo com que consiga chegar a níveis plasmáticos mais prolongados e duráveis pela inibição da isoenzima 3A4 do sistema enzimático citocromo P-450. Sua biodisponibilidade absoluta após ingestão oral em seres humanos ainda não foi estabelecida. Sua concentração plasmática máxima após ingestão de 400 mg de lopinavir e 100 mg de ritonavir é elevada, alcançada entre 2,1 e 8,1 h. Sua

absorção aumenta quando é ingerido com alimentos gordurosos. Sem a associação com o ritonavir, o lopinavir é rapidamente metabolizado. Já com o ritonavir, ocorre grande elevação dos níveis plasmáticos, dezenas de vezes superior à concentração necessária para inibir o vírus do tipo selvagem (vírus selvagem = vírus que não apresenta mutações genéticas que conferem resistência). Sua meia-vida plasmática é de 5 a 6 h, sendo eliminado pela urina e fezes. Ainda não estão disponíveis recomendações para o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Os efeitos colaterais gastrointestinais são os mais comuns, com náuseas, vômitos, flatulência e fezes amolecidas. São também relativamente comuns alterações no metabolismo dos lipídios, com aumento de colesterol e triglicerídeos, e da glicose, com intolerância à glicose ou, mais raramente, até mesmo desenvolvimento de diabetes. Cada comprimido é formulado com 200 mg de lopinavir e 50 mg de ritonavir. A dose recomendada para adultos é de 400 mg de lopinavir, associados a 100 mg de ritonavir a cada 12 h. Dose única de 4 comprimidos ao dia apresenta eficácia semelhante no tratamento de vírus sem mutações na protease, porém com incidência maior de efeitos adversos. O uso concomitante de efavirenz ou nevirapina requer a elevação da dose para três comprimidos a cada 12 h, devido ao aumento na velocidade de metabolização do lopinavir pelo fígado. Também disponível em forma de suspensão para uso em crianças ou mesmo adultos.

Atazanavir

Está indicado para o tratamento de adultos infectados pelo HIV como parte de uma combinação de antirretrovirais. Desde 2008, tem sido usado tanto em pacientes tratados pela primeira vez como nos previamente tratados, e foi o primeiro IP descrito para dose única diária. Esta medicação é apresentada em cápsulas de 300 mg e 200 mg. A posologia indicada é 300 mg, ao dia VO, em combinação com ritonavir 100 mg. Se não houver tolerância ao ritonavir, atazanavir (ATV) pode ser administrado na dose de 400 mg, ao dia, porém esta última situação deve ser sempre evitada. Se a associação de antirretrovirais incluir tenofovir (TDF), esta última forma de administração deve ser evitada. As

cápsulas devem ser deglutidas e não mastigadas e devem ser ingeridas após a refeição. A mutação primária de resistência é a I50L, que, geralmente, não afeta a sensibilidade dos outros IP.

Frequentemente, observa-se a ocorrência de hiperbilirrubinemia indireta (até 50% dos casos), algumas vezes com icterícia (10% dos casos) e, raramente, com transaminases elevadas. Esta situação é geneticamente mediada e simula a síndrome de Gilbert. Diarreia, náuseas, vômitos, cefaleia, insônia e dores abdominais também são relativamente raros. Em contraste aos outros inibidores da protease, há menos dislipidemia. O efeito na lipodistrofia ainda está sob estudo. Raramente ocorre nefrolitíase. Este fármaco não deve ser combinado com indinavir, efavirenz e ddI. Deve haver cuidado em pacientes com disfunção hepática, sendo contraindicado em Child-Pugh B e C.

Antiácidos, especialmente os inibidores de bomba de prótons, podem reduzir a biodisponibilidade do atazanavir. A combinação com algumas medicações deve ser contraindicada, como cisaprida, midazolam, triazolam, sinvastatina, lovastatina, ergotaminas, antagonistas do cálcio. Interações medicamentosas que podem gerar risco à vida incluem amiodarona, lidocaína (uso sistêmico), antidepressivos tricíclicos e quinidina (aconselha-se a dosagem do nível sérico). Não associar atazanavir com claritromicina. Também não deve ser utilizada com rifampicina, a qual reduz os níveis séricos do atazanavir em 90%. Dose reduzida de rifabutina (75%) deve ser utilizada (300 mg em dias alternados ou 150 mg/dia).

Darunavir

Darunavir (DRV) é um inibidor da protease do HIV não peptídico que pode ser indicado tanto para pacientes tratados pela primeira vez, como para pacientes com tratamentos prévios. A diretriz brasileira preconiza o seu uso apenas para pacientes com falha virológica prévia a múltiplos esquemas antirretrovirais e com mutações de resistência na protease. A apresentação é de comprimidos com 600 mg e a dose recomendada para pacientes previamente experimentados é de 600 mg + 100 mg de ritonavir de 12 em 12 h. Deve ser tomado durante ou logo após as refeições.

Os efeitos adversos usuais são queixas gastrintestinais moderadas e dislipidemia. A dislipidemia pode não ser tão pronunciada como a que ocorre com outros IP, assim como a elevação de enzimas hepáticas. Ainda não existem dados a respeito de lipodistrofia. Pode ocorrer exantema cutâneo em 7% dos casos, até a segunda semana de tratamento. Deve haver cautela nos pacientes que têm alergia às sulfonamidas.

Dado que o darunavir é metabolizado pelo citocromo P-450, algumas interações têm que ser levadas em consideração. Lopinavir e saquinavir reduzem os níveis plasmáticos de darunavir e esta combinação deve ser evitada. Também não deve ser combinado com erva-de-são-joão, astemizol, terfenadina, pimozídeo, midazolam, triazolam, derivados da ergotamina, cisaprida, rifampicina, fenobarbital, fenitina e carbamazepina. O uso de atorvastatina deve ser feito com baixas doses (10 mg). O ajuste de dose é necessário com efavirenz (redução dos níveis séricos do darunavir e aumento dos de efavirenz), rifabutina (cuja dose deve ser reduzida para 150 mg a cada 2 dias), antagonistas do cálcio (níveis elevados), metadona (níveis reduzidos). Há ainda interações com contraceptivos. As doses máximas, quando em combinação com os inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE5) são: 10 mg de tadalafila a cada 72 h; 2,5 mg de vardenafila a cada 72 h; 25 mg de sildenafil a cada 48 h. Para maiores informações das interações com azólicos, ciclosporina, inibidores da recaptação da serotonina, entre outros, ver bula do produto.

Tipranavir

Este fármaco é o primeiro inibidor da protease não peptídico do HIV, com indicação em pacientes que falharam a múltiplos esquemas antirretrovirais, particularmente, com múltipla resistência aos inibidores da protease. É apresentado em cápsulas de 250 mg e deve ser tomado na dose de 500 mg + 200 mg de ritonavir, de 12 em 12 h, com as refeições.

Os efeitos adversos mais frequentes são gastrintestinais, diarreia e náuseas. Elevação de transaminases tem sido observada em pelo menos 6% dos pacientes, com hepatite clínica e falência hepática em raros casos. Dislipidemia foi observada com maior frequência, quando comparado com os outros IP (20%).

Raramente apresenta exantema maculopapular ou urticariforme. Houve relatos ocasionais de sangramentos intracranianos de causa não esclarecida. Tipranavir (TPV) é um substrato ativador e inibidor do citocromo CYP3A e inibidor da glicoproteína P. Em consequência, várias interações devem ser levadas em consideração. Este IP reduz os níveis séricos de outros IP, logo, não pode ser utilizado em regimes com duplo IP. Fluconazol e claritromicina elevam os níveis séricos de tipranavir. Antiácidos reduzem os níveis em 30% e devem ser administrados separadamente. Fármacos contraindicados para uso concomitante com tipranavir: amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina, astemizol, terfenadina, di-hidroergotamina, metilergonovina, cisabrida, pimizida, midazolam, triazolam e etravirina. Rifampicina reduz os níveis séricos em 80% e deve ser evitada. Tipranavir aumenta os níveis séricos de atorvastatina em 8 a 10 vezes e deve ser dada a preferência para o uso de pravastatina e fluvastatina. A rifabutina deve ter sua dose reduzida em 75% (150 mg em dias alternados). Este IP também reduz os níveis de abacavir e AZT em 35 a 40%, mas o significado clínico deste achado é incerto. A dDI deve ser tomada com duas horas de diferença. Não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh B e C) e com cautela na coinfeção VHB e VHC. Aconselha-se o monitoramento mensal, nos primeiros 6 meses, de transaminases, colesterol, triglicerídeos. Mulheres em uso de estrógenos parecem ter maior incidência de exantema.

Ritonavir

É bem absorvido VO, apresenta meia-vida plasmática de 3,2 h. É um potente inibidor e é metabolizado pela enzima 3A4 do complexo enzimático citocromo P-450. Isso faz com que seu uso resulte em alteração significativa dos níveis séricos de vários outros medicamentos metabolizados por essa enzima. Essa característica é de extrema importância quando são consideradas associações de outros medicamentos, tanto beneficiando-se dessa propriedade do ritonavir (RTV), como para evitar efeitos colaterais. Mais da metade dos pacientes apresentam efeitos colaterais gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, quando o ritonavir é usado em sua dose plena, de 600 mg a cada 12 h. Devido a

esta alta incidência de eventos adversos, que impossibilitavam o uso regular do ritonavir, a recomendação restringe-se à sua ação como adjuvante a outros antirretrovirais, atuando na manutenção das concentrações plasmáticas do inibidor da protease associado com o prolongamento da meia-vida desses. As vantagens da combinação de IP com ritonavir como adjuvante farmacológico estão em proporcionar níveis séricos elevados mais duradouros e estáveis do inibidor da protease associado, mitigando o risco de seleção de mutações que confirmam resistência aos IP. Por outro lado, é mais frequente a ocorrência de eventos gastrintestinais (diarreia) e dislipidemias em esquemas com IP/r, quando comparados a associações que envolvem ITRNN, particularmente o efavirenz. Na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa do que os esquemas com ITRNN, corroborando a hipótese da maior proteção contra resistência à dupla de ITRN conferida pelo IP/r. Disponível em comprimidos de 100 mg.

Fosamprenavir

Aprovado para uso em 2003, é um profármaco do amprenavir (APV), produzido pelo mesmo fabricante, e foi, progressivamente, substituindo seu uso. Pode ser administrado na dose de 1.400 mg 2 vezes/dia ou em associação com ritonavir, nas doses de 700 mg e 100 mg 2 vezes/dia, 1.400 mg e 200 mg 1 vez/dia ou ainda 1.400 mg e 100 mg 1 vez/dia, para fosamprenavir (FPV) e ritonavir, respectivamente. Amprenavir, o componente ativo do fosamprenavir, é metabolizado pela enzima CYP3A4, do sistema citocromo P-450. Os principais efeitos colaterais são gastrintestinais, caracterizados por diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal e exantema. O exantema, que ocorre em cerca de 19% dos pacientes, é geralmente maculopapular de intensidade leve ou moderada, que pode ser associado a prurido. Habitualmente inicia-se por volta do 11º dia de uso e dura, em média, 13 dias. Como a maioria dos demais inibidores da protease, pode causar aumento de colesterol e, principalmente, triglicerídeos. Disponível em comprimidos de 700 mg.

Saquinavir

Foi o primeiro inibidor da protease disponibilizado para uso. Em sua formulação inicial foi produzido em cápsulas rígidas, com baixa absorção e biodisponibilidade de somente 4%. Recentemente, outra formulação, em cápsulas gelatinosas, melhorou significativamente esse problema. É mais bem absorvido quando ingerido com alimentos, especialmente os ricos em gordura. Apresenta interação com vários medicamentos, incluindo outros antirretrovirais e outros medicamentos também metabolizados preferencialmente pelo complexo enzimático citocromo P-450. As reações adversas incluem diarreia, náuseas, dor abdominal e epigástrica, que se acentuam com o uso da formulação em cápsulas gelatinosas, provavelmente refletindo a maior absorção. Como o ritonavir, também pode produzir elevação de triglicérides, enzimas hepáticas e creatinofosfoquinase. Quando utilizado como único inibidor da protease é empregado na dose de 1.200 mg a cada 8 h, uso este atualmente não mais indicado, devido ao alto risco de desenvolvimento de resistência. Deverá ser administrado em associação com ritonavir, na dose de 1.000 mg de saquinavir (SQV) com 100 mg de ritonavir, também a cada 12 h. Disponível em comprimidos de 200 mg.

Indinavir

Também metabolizado pelo complexo enzimático citocromo P-450, apresenta interações com diversos medicamentos. O principal deles é com o ritonavir. A dose preconizada é de 800 mg associado a 100 mg ou 200 mg de ritonavir a cada 12 h. Outras interações incluem nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), delavirdina (DLV), rifampicina, fluconazol, toconazol, claritomicina, alguns anti-histamínicos, ergotaminas, cisaprida e vários benzodiazepínicos. Apresenta antagonismo antiviral com o saquinavir, o que contraindica essa associação. Depois de metabolizado pelo fígado, é eliminado pelo rim, podendo precipitar-se em cristais. Esses cristais podem levar ao desenvolvimento de litíase renal, minimizada pela ingestão de mais de um litro e meio de líquidos todos os dias. A frequência de litíase renal aumenta quando o indinavir (IDV) é utilizado em associação com o ritonavir, especialmente na combinação 800 mg/200 mg. Pode ainda causar sintomas gastrintestinais, como náuseas, vômitos, dor epigástrica,

além de insônia, xerostomia e xerodermia. Até 10% dos pacientes podem apresentar elevação de bilirrubina indireta, não associada à alteração da função hepática, que reverte com a suspensão da substância. O indinavir também pode causar alterações semelhantes às observadas na terapia com ácido retinoico, incluindo paroníquia, que ocorrem em 4 a 5% dos casos, além de xerodermia e queilite. Tais manifestações também são reversíveis com a suspensão do medicamento. Disponível em comprimidos de 400 mg. Atualmente em desuso pela alta incidência de eventos adversos e disponibilidade de outros IP com melhor perfil de segurança e toxicidade.

■ Indicações de tratamento

Quando iniciar

O objetivo do tratamento antirretroviral (TARV) é a redução da morbidade e mortalidade, e a melhora na qualidade e expectativa de vida.

Desde o surgimento dos primeiros esquemas antirretrovirais, vários critérios já foram utilizados, baseando-se em sintomas, níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática. Atualmente já existem evidências de que, além de diminuir o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas e evolução para o óbito, o tratamento atua diminuindo a ativação imune, ao reduzir a replicação viral (Figura 46.4). Mesmo em pacientes com níveis elevados de linfócitos T CD4+, replicação viral e ativação imune estão associadas ao desenvolvimento de eventos não relacionados à AIDS, como as doenças cardiovasculares.

A recuperação do CD4+ também tem relação com o nadir CD4+, ou seja, o mais baixo apresentado pelo paciente. Quanto mais baixos os níveis de linfócitos T CD4+ ao início do tratamento, mais difícil a recuperação imunológica, conforme demonstrado na Figura 46.8.

Além da favorável repercussão clínica, o início mais precoce vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV. Contudo, deve-se considerar sempre a importância da adesão e desenvolvimento de efeitos colaterais a longo prazo.

A recomendação de início de TARV, de acordo com as diretrizes brasileiras,

estão divididas em três grandes grupos: indivíduos sintomáticos, indivíduos assintomáticos com linfócitos T CD4+ inferiores a 500 células/mm³ e assintomáticos com linfócitos T CD4+ superiores a 500 células/mm³, conforme Tabela 46.3.

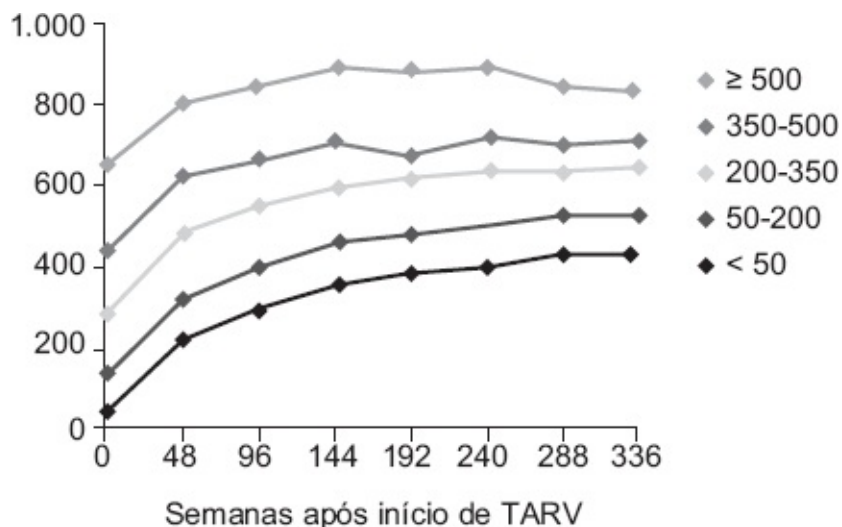


Figura 46.8 Probabilidade de obtenção de níveis normais de CD4+ dependendo dos níveis de CD4+ no início do tratamento. Resultados do ATHENA National Cohort. Adaptada de Gras *et al.*, 2007.

Entende-se por sintomáticos os pacientes com imunodeficiência moderada e avançada, e as condições clínicas descritas a seguir:

- Nefropatia associada ao HIV (NAHIV): é uma forma clássica de acometimento glomerular que pode ocorrer com qualquer nível de linfócitos T CD4+. Manifesta-se por proteinúria intensa e hipoalbuminemia, habitualmente sem sinais clínicos de hipertensão arterial ou edema
- Alterações neurológicas atribuídas ao HIV, incluindo alterações neurocognitivas, como perda da memória, alentecimento psicomotor e déficit de atenção. Em uma fase inicial da demência associada ao HIV, esses sintomas costumam ser leves, evoluindo para déficits mais graves, tais como distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina
- Cardiomiopatia associada ao HIV.

Verifique na Tabela 46.4 as manifestações de imunodeficiência avançada (doença definidora de AIDS) e moderada.

Tabela 46.3 Recomendações para o início de TARV.

Status clínico e imunológico	Recomendação
Todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), independente dos níveis de linfócitos T CD4+	Estimular início imediato de TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV
Sintomáticos (inclui HIV-TB)	
Independente dos níveis de linfócitos T CD4+	Iniciar TARV
Assintomáticos	
Linfócitos T CD4+ \leq 500 células/mm ³	Iniciar TARV
Linfócitos T CD4+ \leq 500 células/mm ³	<p>Iniciar TARV na coinfeção HIV-VHB com indicação de tratamento da hepatite B</p> <p>Considerar início de TARV nas seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia não definidoras de AIDS com indicação de quimioterapia e radioterapia • Doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular acima de 20% pelo escore de Framingham • Coinfeção HIV-VHC • Carga viral acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de linfócitos T CD4+	

disponível	Iniciar TARV
Gestantes (independente do linfócito T CD4+)	Iniciar TARV

Adaptada de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – MS/Brasil.

Tabela 46.4 Manifestações de imunodeficiência avançada (doença definidora de AIDS) e moderada.

Manifestações de imunodeficiência avançada¹ (doenças definidoras de AIDS)
• Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada a diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração \geq 1 mês) ou fadiga crônica e febre \geq 1 mês
• Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
• Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em 1 ano)
• Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização
• Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões
• Tuberculose extrapulmonar
• Sarcoma de Kaposi
• Doença por citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)
• Neurotoxoplasmose
• Encefalopatia pelo HIV
• Criptococose extrapulmonar

- Infecção disseminada por micobactérias não *M. tuberculosis*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)
- Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês)
- Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose)
- Septicemia recorrente por *Salmonella* não *thyphi*
- Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
- Carcinoma cervical invasivo
- Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)

Leishmaniose atípica disseminada

Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV

Manifestações de imunodeficiência moderada²

Perda de peso inexplicada (> 10% do peso)

Diarreia crônica por mais de 1 mês

Febre persistente inexplicada por mais de 1 mês (> 37,6°C, intermitente ou constante)

Candidíase oral persistente

Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva à terapia

Leucoplasia pilosa oral

Tuberculose pulmonar
Infecções bacterianas graves (p. ex., pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções osteoarticulares, bacteriemia, doença inflamatória pélvica grave)
Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante
Anemia inexplicada (< 8 g/dℓ), neutropenia (< 500 células/μℓ) e/ou trombocitopenia crônica (< 50.000 células/μℓ)
Angiomatose bacilar
Displasia cervical (moderada ou grave)/carcinoma cervical <i>in situ</i>
Herpes-zóster (≥ 2 episódios ou ≥ 2 dermatomas)
Listeriose
Neuropatia periférica
Púrpura trombocitopênica idiopática

¹Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 4 pela OMS e as definidoras de AIDS pelos CDC. Adaptada de WHO, 2007; CDC, 1999.

²Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 3 pela OMS e sintomas atribuídos ao HIV ou indicativos de imunodeficiência celular, mas não definidores de AIDS. Adaptada de WHO, 2006; CDC, 1993; Brasil, 2004.

Recomenda-se iniciar TARV para todas as PVHA com TB ativa, independente da forma clínica e contagem de linfócitos T CD4+. Seu início deve ser precoce, entre a 2^a e a 8^a semana após o início do tratamento da tuberculose.

Como iniciar

Primeira linha de tratamento

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNT associados a um inibidor da integrase (dolutegravir).

Como regra, o esquema de primeira linha deve ser:

lamivudina + tenofovir + dolutegravir

Esta combinação apresenta um perfil de toxicidade favorável, comodidade posológica, e promove supressão da replicação viral a longo prazo.

As alternativas ao uso de tenofovir (TDF), em geral por contraindicações por doenças renais ou ósseas, são zidovunina (AZT) e abacavir (ABC). AZT/3TC encontra-se disponível em coformulação, tem eficácia e segurança semelhantes a outras combinações e é habitualmente bem tolerado. Toxicidade hematológica é um dos principais eventos adversos do AZT, e deve ser evitado em pacientes com hemoglobina < 10 mg/dl e/ou neutrófilos inferiores a 1.000 células/mm³.

ABC + lamivudina é uma alternativa para pacientes com intolerância ou contraindicação ao tenofovir e AZT. Alguns estudos clínicos demonstraram maior risco de falha virológica em pacientes com carga viral elevada (> 100.000 cópias/ml), devido à baixa barreira genética.

Na impossibilidade de iniciar o tratamento com lamivudina + tenofovir + dolutegravir por intolerância ao dolutegravir, substituir o terceiro medicamento por efavirenz. Para gestantes ou pacientes com coinfeção (p. ex., tuberculose), o esquema antirretroviral preferencial é lamivudina + tenofovir + efavirenz. Como alternativa à intolerância ou resistência ao efavirenz, sugere-se raltegravir.

Esquemas contendo inibidores da protease

O tratamento antirretroviral após a primeira falha com o esquema ARV inicial deve ser composto por inibidores da protease. O IP preferencial, segundo recomendações brasileiras, é o atazanavir associado a ritonavir devido a comodidade posológica (1 vez/dia), experiência de uso, potência e durabilidade. O darunavir pode ser utilizado no caso de intolerância ou contraindicação ao uso do ATV/r. Nas raras situações em que o atazanavir/ritonavir e darunavir/ritonavir não puderem ser utilizados o lopinavir/ritonavir poderá ser considerado como

alternativa.

Atazanavir/r está associado a menor desenvolvimento de dislipidemia quando comparado ao LPV/r, porém ATV/r determina hiperbilirrubinemia indireta e icterícia em 4% dos casos. O uso do ATV/r deve ser evitado em indivíduos que necessitem de inibidores de bomba de prótons (p. ex., omeprazol), por redução do nível sérico deste ARV.

A opção de ATV sem ritonavir como adjuvante farmacológico deve ser utilizada exclusivamente para os raros casos de intolerância a doses baixas de ritonavir. Nessa situação, o TDF não deve compor o esquema terapêutico, pois ele pode reduzir a meia-vida do ATV. Quando não potencializado com ritonavir, a dose do ATV deverá ser de 400 mg/dia.

Existem algumas situações clínicas nas quais a terapia inicial deve ser particularizada, conforme descrito na Tabela 46.5.

Tabela 46.5 Escolha de TARV em situações especiais.

Condição clínica	Recomendação	Comentários
Hepatite B	A dupla de ITRN/ITRNt preferencial é TDF + 3TC	Esta dupla tem ação contra o VHB
Nefropatia	A dupla de ITRN preferencial é AZT + 3TC	Evitar o uso de TDF devido à nefrotoxicidade
Tuberculose	EFV deve preferencialmente compor o esquema	Evitar IP/r (interação com rifampicina) Iniciar TARV entre a 2ª e a 8ª semana após início do tratamento da tuberculose
Gestação	Esquema preferencial deve ser AZT/3TC+LPV/r	EFV é contraindicado, especialmente no primeiro trimestre

ITRNt: inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleotídeos. Adaptada de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – MS/Brasil.

Em resumo, existe a crescente tendência mundial em iniciar-se o tratamento mais precocemente em relação ao que se fazia antigamente. Entende-se que a replicação viral leva a uma síndrome inflamatória, com efeitos deletérios para órgãos-alvo, como fígado, rins, coração e sistema nervoso central.

Alguns fatores devem ser levados em consideração e a individualização caso a caso também é benéfica e facilita a adesão. Pode-se, por exemplo, optar por retardar o início de tratamento quando se suspeita que o paciente está relutante em se tratar, em casos em que a contagem de linfócitos T CD4+ é muito elevada e a carga viral baixa, ou naqueles indivíduos em que se evidencia uma queda lenta de CD4+ ao longo do tempo. Por outro lado, alguns fatores estariam associados a maior urgência para o início de tratamento. Seriam os casos nos quais o linfócito T CD4+ está baixo, casos em que a carga viral é muito elevada e naqueles em que se evidencia queda rápida dos níveis de CD4+. Outros fatores poderiam incluir gravidez, portadores de doença renal relacionada ao HIV, coinfeções com VHB ou VHC, casais sorodiscordantes e indivíduos engajados em atividade de alto risco. A Tabela 46.6 traz um resumo de como iniciar a TARV.

Tabela 46.6 Resumo de como iniciar TARV.

Preferencial	
TDF/3TC/DTG	Esquema para início de tratamento a partir de 2017
TDF/3TC/EFZ	Esquema para início de tratamento nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • Coinfecção TB-HIV • Gestantes
Alternativo	
TDF/3TC/EFV	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTG

TDF/3TC/RAL	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ao EFZ, nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none">• Coinfecção TB-HIV• Gestantes Concluída a situação (tratamento completo de TB ou parto), poderá ser feita mudança para TDF/3TC/DTG
ABC/3TC/DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B*5701 ²

¹O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF. ²A ampliação do uso do teste de HLA-B*5701 para avaliação de hipersensibilidade ao ABC encontra-se em análise pela Conitec.

Resistência aos Antirretrovirais

Ricardo Sobhie Diaz ■ Simone Tenore

■ Introdução

Como parte da evolução do tratamento antirretroviral inicial atual, temos a possibilidade de usar esquemas mais potentes com medicamentos mais toleráveis e menor possibilidade de emergência de variantes resistentes do HIV. Para quem inicia o tratamento hoje, a resistência não deverá ser um problema sério. O que se espera em termos virológicos do tratamento antirretroviral iniciado hoje é que ele seja eficaz para sempre. Normalmente a escolha recai na associação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN) e um inibidor da transcriptase reversa não análogo aos nucleosídeos (ITRNN). Eventualmente e principalmente com relação à interrupção mais prolongada dos esquemas contendo dois ITRN e um ITRNN, pode ocorrer a resistência. Nestes casos a resistência ocorrerá ao

ITRNN e, eventualmente (cerca de metade dos casos com resistência aos ITRNN), resistência a lamivudina (3TC) ou entricitabina (FTC) pela emergência da mutação M184V. Neste caso, o próximo passo será o resgate, cujo esquema deve conter inibidores da protease incrementados pelo ritonavir (IP/r). Aqui, como explorado a seguir, espera-se que mesmo na falha virológica, a classe dos IP esteja preservada. Estes benefícios levaram à diminuição dramática no número de pacientes necessitando de um terceiro resgate ao longo do tempo na América do Norte. Entretanto, não devemos negligenciar a existência de um grande número de pacientes que foram submetidos à terapia sequencial e desenvolveram resistência aos antirretrovirais, por vezes resistência muito extensa. Este fato *per se* obriga o médico infectologista atual que trata da infecção pelo HIV a entender bem sobre a resistência aos antirretrovirais e saber como manuseá-la. Esta revisão tem a intenção de esclarecer detalhes sobre os desfechos da seleção da resistência aos antirretrovirais e orientar no raciocínio para a construção da terapia de resgate.

■ Impacto dos testes de resistência no resgate

É inegável o benefício dos testes de resistência no desempenho virológico do resgate ou mesmo em relação à sobrevida das pessoas. Alguns estudos apontam que a diferença no desempenho da resposta virológica entre o resgate empírico e o resgate direcionado por genotipagem é maior quanto mais precoce for o resgate. Ou seja, apesar do resgate de uma primeira falha ser mais efetivo quando feito empiricamente do que um resgate de uma segunda falha e assim sucessivamente, a diferença no desempenho entre o uso de testes de genotipagem e o resgate empírico é maior na primeira falha quando comparada à segunda falha ou da segunda quando comparada a três ou mais falhas (Tabelas 46.7 e 46.8). Estes dados sugerem, portanto, que um resgate mais precoce possa prescindir de um teste de resistência, mas seria exatamente este o momento em que o teste nos ofereceria mais auxílio. Existe, entretanto uma observação que se deve fazer com relação a este conceito. Na época em que esses estudos foram conduzidos, a prática do uso de inibidores da protease incrementados com

pequenas doses de ritonavir não era tão comum. Levando-se em consideração que atualmente o tratamento inicial preferencial tem sido feito com inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos (ITRNN), o resgate na falha destes indivíduos deverá, na maioria dos casos, conter um inibidor da protease com ritonavir (IP/r). Percebe-se que pacientes nunca expostos a inibidores da protease apresentam um efeito máximo da inibição da protease quando tratados com IP/r. Uma evidência disto consiste no fato de que, na falha de esquemas contendo IP/r entre indivíduos não expostos previamente a IP, não existe resistência na protease ou esta resistência é extremamente rara. Isto ocorre mesmo entre indivíduos tratados com IP/r em monoterapia. A chance de supressão viral para níveis indetectáveis utilizando-se IP/r em monoterapia varia entre 85 e 95%. Deste modo, considera-se que a chance de supressão viral no primeiro resgate entre indivíduos que ainda não foram tratados com IP seja bastante elevada, considerando-se a ação exclusiva do IP/r. É concebível, portanto, que atualmente a diferença entre a chance de sucesso no primeiro resgate entre indivíduos abordados com e sem testes de resistência possa ser semelhante. Independentemente do que foi dito anteriormente, os testes de resistência são fundamentais tanto no momento da falha aos antirretrovirais quanto no tratamento inicial em locais de alta prevalência de resistência transmitida aos antirretrovirais. Os testes de resistência atualmente fornecem mais segurança a médicos e pacientes no momento em que o tratamento é iniciado ou substituído. De fato, testes de resistência como genotipagem e fenotipagem virtual têm um grande impacto na conduta médica. Em estudo desenhado para avaliar a influência de testes de resistência aos antirretrovirais na conduta do infectologista, foi demonstrado que em resgate avançado, 79% dos esquemas propostos empiricamente por médicos experientes na área seriam modificados por estes mesmos médicos por ocasião da análise de um teste de genotipagem. Ao avaliar uma fenotipagem virtual, 75% dos esquemas propostos por estes médicos com base em genotipagens comuns seriam também alterados pelos mesmos médicos. Importante também, o número de medicamentos ativos propostos no resgate aumenta de 1,8 para 2,2 quando se compara o resgate empírico com o resgate fundamentado em genotipagem para estes mesmos

pacientes ($p = 0,0004$) e de 2,2 para 2,8 quando se compara o resgate utilizando genotipagem comum e fenotipagem virtual ($p = 0,0001$). Aparentemente, a existência de parâmetros como *fold change* e *cut-off* biológicos presentes na fenotipagem virtual forneceriam maior segurança ao médico e hipoteticamente maior eficácia no resgate de acordo com o maior número de medicamentos ativos, a serem utilizados. Esse mesmo estudo demonstrou que em 51% e 145 dos casos os médicos consideram a genotipagem muito útil e extremamente útil, respectivamente, enquanto em 25 e 34% dos casos os médicos consideram a fenotipagem virtual muito útil e extremamente útil, respectivamente.

Tabela 46.7 Tratamento antirretroviral após a primeira falha ao esquema inicial.

Preferencial	
TDF ¹ /3TC/ATV/r	Caso haja intolerância ou contraindicação ao TDF, o ABC pode substituí-lo, desde que a carga viral seja inferior a 100.000 cópias/mL
Alternativo	
TDF ¹ /3TC/DRV/r	Caso haja intolerância ou contraindicação ao TDF, o ABC pode substituí-lo, independentemente do valor da carga viral
TDF ¹ /3TC/LPV/r	Nas raras situações em que o ATV e o DRV não possam ser utilizados, o LPV/r pode ser considerado uma alternativa. Entretanto, o LPV/está mais associado a intolerância, toxicidade e má adesão. Em combinação com o LPV/r, o ABC pode ser usado independentemente do valor da carga viral
ABC ² /3TC/LPV/r	

¹O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF. Os esquemas após falha ao tratamento inicial devem ser obrigatoriamente guiados por exame de genotipagem. ²A ampliação do uso do teste de HLA-B*5701 para avaliação de hipersensibilidade ao ABC encontra-se em análise pela Conitec.

Tabela 46.8 Tratamento antirretroviral após a segunda falha.

Os esquemas após falha ao tratamento inicial devem ser obrigatoriamente guiados por exame de genotipagem e estruturados de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, disponível em

As PVHA em uso de esquemas de segunda falha com raltegravir (RAL) deverão substituí-lo por dolutegravir (DTG) a partir de janeiro de 2017

DRV/r, TPV/r, DTG, ETR, MVQ, T20

PVHA: pessoas que vivem com HIV/AIDS.

■ Resistência transmitida aos antirretrovirais

A Organização Mundial da Saúde define como baixa a prevalência de resistência transmitida quando esta é inferior a 5%, intermediária quando está entre 5 e 15% e elevada quando é superior a 15%. Em um estudo brasileiro, foram realizadas análises genóticas de todas as 2001 amostras obtidas originadas de indivíduos com teste positivo para o HIV em 13 Centros de Testagem e Aconselhamento distribuídos no Brasil. Foi detectada, inicialmente, em casuística de 535 amostras de plasma a prevalência global no Brasil de 6,5% de resistência transmitida, curiosamente com o predomínio de resistência aos análogos aos nucleosídeos e sem prevalência de resistência a múltiplas classes de antirretrovirais. Uma análise subsequente utilizando a mesma estratégia em amostras coletadas em 2007/2008 mostrou que a incidência global de resistência transmitida no Brasil aumentou para 8,1%, sendo que desta vez, ao modelo que se observa entre países desenvolvidos, a prevalência de resistência foi superior aos ITRNN. De fato, a prevalência de resistência transmitida tem sido considerada como intermediária no Brasil, mas com variações regionalizadas. Prevalência muito elevada de resistência transmitida entre pessoas com infecção recente foi detectada na cidade de Santos, São Paulo (36%), sendo também considerada alta na cidade de Salvador, Bahia (18,9%).

Existe um debate a respeito do real impacto da resistência transmitida com relação ao tratamento antirretroviral. Alguns estudos demonstram que o impacto pode não ser tão relevante, levando somente a um retardamento no tempo decorrido entre o início de tratamento e a indetecção da carga viral. Para

contribuirmos com o entendimento desta questão, desenhamos um estudo de caso-controle entre pacientes recebendo o seu primeiro tratamento antirretroviral na cidade de Santos, em São Paulo, que, como mencionado anteriormente, apresenta altíssima prevalência de resistência transmitida. Neste estudo, foram analisados dois grupos de pacientes que apresentavam sucesso ou falha virológica após 1 ano do primeiro tratamento antirretroviral e a amostra pré-tratamento foi avaliada de maneira retrospectiva. A única variável dentre todas as demográficas e virológicas/imunológicas que se associou a falha virológica foram mutações de resistência transmitida. Adicionalmente, o estudo demonstrou que as mutações de resistência são detectadas nestes pacientes que necessitaram de tratamento e, portanto, em um momento temporalmente distante da infecção primária, posto que de acordo com as diretrizes nacionais, pacientes se intituam ao tratamento quando a doença progride e o CD4+ está reduzido. Estudos explorando a persistência das mutações de resistência transmitida ao longo do tempo têm sido realizados em coorte de pacientes portadores de infecção recente pelo HIV, portadores de vírus com resistência transmitida. Confirmou-se que, em contraste com o que ocorre na resistência secundária à pressão seletiva dos antirretrovirais, as mutações de resistência transmitida tendem a persistir ao longo do tempo. De forma diferencial, a mutação do códon 184 da transcriptase reversa tende a voltar ao perfil selvagem. Um estudo para detecção de resistência transmitida entre pacientes cujo tratamento antirretroviral é indicado foi recentemente conduzido no Brasil em cidades representativas das quatro macrorregiões brasileiras: Manaus, Brasília, Salvador, Rio de Janeiro, Santos, Porto Alegre, Itajaí. Foram analisadas 251 amostras nos pacientes imediatamente antes do início de tratamento antirretroviral. A média de CD4+ foi de 206,6 células/mm³, e a média de carga viral foi de 5,1 log₁₀. Prevalência geral de resistência transmitida foi de 12,3%, 7,6% aos ITRN, 4,4% aos ITRNN e 4% aos IP. Deve se ressaltar que 3,6% das pessoas apresentavam vírus com resistência a duas classes de antirretrovirais. As prevalências de resistência transmitida encontrada neste estudo foram de 8,5% na região Norte, 10,6% na região Centro-Oeste, 19,1% na região Nordeste, 12,8% na região Sudeste e 9% na região Sul. Pode-se concluir deste estudo que a resistência transmitida aos

antirretrovirais varia entre as regiões em níveis intermediários a elevados.

A partir dos resultados expostos, pode-se considerar que a realização de testes de resistência antes do início do tratamento antirretroviral tem papel fundamental. Levando-se em consideração a maior fragilidade em termos de desenvolvimento de resistência do tratamento inicial composto de dois inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN) e um ITRNN, a resistência a qualquer um destes medicamentos, que ocorreria em média em 12,3% dos casos, refletiria potencial dano a uma parcela considerável da população iniciando o tratamento. Na impossibilidade da realização de testes de resistência antes do tratamento antirretroviral, deveria se considerar possibilidade do início de tratamento com esquemas iniciais contendo IP/r, posto que (a) a resistência transmitida mais frequente tem sido a resistência aos ITRNN e (b) pela eficácia dos IP/r mesmo na ausência de atividade completa dos ITRN, como discutido anteriormente.

■ Resistência aos antirretrovirais e ajuste de tratamento

Viremia confirmada deve motivar o ajuste do tratamento. Nesses casos, um resgate imediato pode limitar o acúmulo de mutações de resistência e permitir um resgate mais eficaz. Além disto, sabe-se atualmente que a ativação celular proporcionada pelo HIV e que leva a deterioração de tecidos e órgãos e envelhecimento prematuro aumenta na viremia detectável e é proporcional aos níveis de replicação viral.

Com relação à replicação viral e à seleção de novas mutações de resistência, deve-se ter em mente que o risco do aparecimento de novas mutações de resistência é quantificável, sendo de 1,6 mutação nova ao ano. Além disso, o número de mutações selecionadas durante a viremia é proporcional não só ao tempo de falha, mas ao nível desta viremia. Ou seja, quanto menor a viremia, menor a possibilidade de seleção de novas mutações de resistência. De qualquer modo, tem sido relatado que, mesmo nos casos em que a viremia é baixa, pode existir uma considerável emergência de vírus com mutações de resistência, sendo extremamente recomendável que se ajuste prontamente o tratamento

antirretroviral assim que possível, especialmente se a viremia for elevada.

■ Perfil de resistência esperado na primeira falha aos ITRN

O tratamento inicial com ITRN tende a ser substituído por tratamentos iniciais contendo dois medicamentos, eventualmente medicamentos de classes novas, sem a presença de ITRN. Isto em decorrência da toxicidade de médio e longo prazos característica dessa classe de medicamentos. Entretanto, tem sido também demonstrado que o uso de ITRN no resgate é fundamental na resposta ao tratamento, mesmo quando tem atividade bastante reduzida.

A definição dos próximos análogos após a falha inicial faz parte da decisão mais difícil a ser tomada. O resgate empírico nestes casos deverá se basear no perfil provável de mutações selecionadas pela combinação de ITRN, na duração da falha e no mecanismo de resistência específico para os antirretrovirais em questão. A barreira genética das associações também será considerada nas discussões. De modo geral, a barreira genética refere-se à facilidade ou à rapidez com que a resistência emerge.

Os ITRN são falsos nucleotídeos. Os nucleotídeos são a matéria-prima do ácido nucleico e a enzima transcriptase reversa faz a polimerização do genoma do HIV incorporando os nucleotídeos adenosina, guanosina, citosina e timidina de acordo com o molde da fita de ácido nucleico complementar do vírus. Os ITRN não têm a hidroxila no carbono onde se ligaria o próximo nucleotídeo e, com a sua incorporação, a polimerização do ácido nucleico do vírus é interrompida. AZT e d4T são análogos à timidina, ddI e tenofovir à adenosina, 3TC e FTC à citosina e abacavir à guanosina. Com relação à resistência aos ITRN, observa-se que existem dois mecanismos. Um deles é o da diminuição da incorporação dos ITRN. Neste mecanismo, as mutações de resistência fazem com que a transcriptase reversa discrimine entre os análogos aos nucleosídeos e os nucleotídeos verdadeiros a favor dos nucleotídeos verdadeiros em detrimento dos ITRN. O outro mecanismo é o da excisão. Neste caso, as mutações de resistência não diminuem a incorporação dos ITRN em vez dos nucleotídeos verdadeiros, mas entra em atividade uma fosfodiesterase que subtrai o último

fósforo do análogo incorporado e, assim, o medicamento sai da cadeia dando lugar para a ligação do nucleotídeo verdadeiro permitindo a continuação da polimerização mediada pela transcriptase reversa. As mutações dos análogos nucleotídeos (TAM) são responsáveis pela resistência relacionada à excisão enquanto as outras mutações dos análogos nucleosídeos (NAM) têm como mecanismo de resistência a diminuição da incorporação. Ocorre um fato interessante aqui, pois algumas mutações cuja resistência relaciona-se à diminuição da incorporação podem reverter a resistência provocada pelas mutações que aumentam a excisão da substância. É o caso das mutações M184V ou L74V. Em tempo, com relação às TAM, existem duas vias mutacionais descritas: a via TAM1, que inclui as mutações nos códons 41, 210 e 215, e a via TAM2, que conta com as mutações nos códons 67, 70 e 219. Aparentemente, a possibilidade de seleção das vias TAM1 ou TAM2 é a mesma, sendo que as mutações nos códons 41 e 210 da via TAM1 levam à resistência cruzada ao tenofovir. Sabe-se também que pacientes em falha aos análogos da timidina por período muito prolongado podem ter até seis TAM, em que obviamente as duas vias TAM1 e TAM2 estarão envolvidas.

Com relação à resistência aos ITRN, deve-se levar também em consideração que alguns perfis mutacionais levam à resistência cruzada ampla, culminando no que chamamos de resistência a múltiplas substâncias ou MDR. Gostaríamos de chamar a atenção aqui para a MDR proporcionada pelo acúmulo de TAM levando ao comprometimento de todos os ITRN, e da mutação K65R levando também a MDR, mas poupando a zidovudina (AZT). Outra característica que deve ser levada em consideração relaciona-se à atividade residual dos ITRN. Em outras palavras, mesmo quando há mutações de resistência a um determinado ITRN, a perda de atividade não seria total, sendo possível sempre algum grau de inibição proporcionado pelo medicamento em questão. A lista dos ITRN e as mutações que causam resistência a estes medicamentos estão na Tabela 46.9. Deve-se chamar a atenção para o fato de que as mutações que levam a MDR para os ITRN de maneira mais intensa são a inserção no códon 69 ou o complexo Q151M. Embora raras, a resistência proporcionada por estas mutações é muito elevada e, justamente por serem raras, é difícil de prever quando elas

podem emergir em um paciente em falha. Para estas mutações especificamente, os testes de resistência são fundamentais. Um resumo das principais mutações selecionadas pelas duplas de ITRN mais comuns pode ser visualizado na Tabela 46.10.

Tabela 46.9 Localização dos códons principais e acessórios na transcriptase reversa relacionados à resistência aos ITRN e nucleotídeo.

Medicamento	Códons principais	Códons acessórios
3TC	M184V/I, P157S	E44A/D, V118I
d4T	I50T, V75M/S/A/T	M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, M184V/I, L210W, K219Q/E/N/R
ddl	K65R, T69A/D/S/N/G, L74V/I	M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, M184V/I, L210W, K219Q/E/N/R
ddC	K65R, T69A/D/S/N/G, L74V/I, M184V/I	M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, L210W, K219Q/E/N/R
ABC	Y115F	K65R, L74I/V, M184I/V, T215F/Y
TDF	K65R	M41L, D67N/E/G, K70R/G/E/N, L210W, K219Q/E/N/R
MDR	Ins 69, Q151L/M, ¹ del 67	¹ A62V, 75M/S/A/T, F77L, F116Y
Nevirapina	A98G, L100I, K101E/P, K103N/A/S/T/Q, V106A/M, V108I, V179D/E, Y181C/I/V, Y188L/H/C, G190A/E/Q, F227L/C, M230L	
Delavirdina	L100I, K101E/P, K103N/A/S/T/Q, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188L/H/C, M230L, P236L	
Efavirenz	L100I, K101E/P, K103N/A/S/T/Q, V106A/M, Y181C/I/V, Y188L/H/C, G190A/E/Q, P225H, M230L	

Etravirina	A98G K101P/E/H E138A V179D/T/F Y181C G190A/S M230L
------------	---

¹Códons acessórios relacionados ao códon Q151L/M. Ins: inserção; del: deleção. Em negrito, a posição na qual ocorrem as mutações.

Tabela 46.10 Perfil mutacional provável após a primeira falha com duplas diferentes de ITRN.

Dupla de ITRN	AZT/3TC	ABC/3TC	TDF/3TC	ddl/3TC
Mutações prováveis	M184V TAM (?)	M184V	M184V K65R (?)	M184V + K65R, ou L74V/I, ou T69A/D/N
Resgate possível	TDF/3TC	AZT (d4T)/3TC ou TDF/3TC	AZT/3TCT	AZT (d4T)/3TC
Medicamentos que não devem ser usados	ddl, ABC	ddl	ddl, ABC, d4T	ddl, ABC

■ Falha de esquemas iniciais contendo inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos

Como mencionado anteriormente, os esquemas contendo dois ITRN e dois ITRNN são bastante utilizados atualmente como tratamento inicial. Sabe-se que as mutações aos ITRNN emergem rapidamente na falha virológica por se tratar de uma classe com medicamentos de baixa barreira genética, como pode ser visto na Tabela 46.11. Vale a pena notar que, quando ocorre a interrupção dos antirretrovirais contendo ITRNN de maneira não programada em pacientes com carga viral indetectável, existe uma chance próxima a 40% de seleção de mutações de resistência aos ITRNN. Quando metodologias para detecção de mutações de resistência mais modernas são utilizadas, como o sequenciamento paralelo maciço (*ultra deep sequencing*), percebe-se que praticamente todos os pacientes em que houve a interrupção de esquemas contendo ITRNN vão apresentar vírus com mutações de resistência mesmo que seja em populações

virais minoritárias. De fato, o sequenciamento paralelo maciço é metodologia cuja vocação é detectar populações minoritárias, sendo que, enquanto uma genotipagem normal detecta populações virais que estejam presentes em proporções superiores a 25 ou 30%, o sequenciamento paralelo maciço detecta populações virais em proporções de até 1%.

Nos casos de interrupção de tratamento contendo os ITRNN de primeira geração (nevirapina e efavirenz), na maioria das vezes vai haver resistência somente aos ITRNN e não aos outros antirretrovirais que compunham o esquema que foi interrompido. Assim, é prudente que se considere a possibilidade de resistência aos ITRNN quando ocorrer qualquer tipo de interrupção prolongada e abrupta dos antirretrovirais. É especialmente interessante a observação de que a falha ao efavirenz leva à resistência primariamente associada à mutação K103N, que normalmente é acompanhada das mutações L100I e P225H, enquanto a resistência relacionada à nevirapina vem normalmente associada à mutação Y181C que estará acompanhada das mutações K101E e G190A. Interessante notar que as mutações que estão descritas anteriormente como relacionadas à nevirapina levariam a maior possibilidade de resistência cruzada ao ITRNN de segunda geração, a etravirina (ETR). A etravirina é um novo ITRNN que quebra vários paradigmas construídos com base nos ITRNN de primeira geração, pois apresenta barreira genética maior, atividade residual e menor resistência cruzada dentro da classe. De fato, a etravirina foi concebida com a vocação principal de resgate a falha com resistência dos ITRNN de primeira geração. A hipotética resistência cruzada a etravirina, portanto, ocorreria com menor frequência quando a substância usada fosse o efavirenz.

Por se tratar de molécula mais flexível, a etravirina pode ligar-se em posições distintas próximas do sítio ativo da transcriptase reversa. Desta forma, este medicamento quebra o paradigma próprio da classe dos ITRNN que é a ausência de atividade residual e resistência cruzada ampla. Emergência de novas mutações de resistência ocorrerá em aproximadamente a metade dos pacientes com falha de esquemas contendo este medicamento no resgate, sendo que as mutações mais frequentemente selecionadas com repercussão fenotípica serão as

V179F, V179I, e Y181C, embora as mutações nos códons K101 e E138 também apareçam com uma certa frequência. A falha dos esquemas iniciais (primeiro esquema antirretroviral) contendo ITRNN deveria então conter um IP com o incremento do ritonavir. Em pacientes nunca tratados com inibidores da protease ou que nunca tenham falhado ao inibidor da protease *sem* ritonavir, a chance de que se obtenha uma ótima eficácia com esquema contendo IP com o incremento do ritonavir é muito grande. O que corrobora isto é o fato de que (a) pacientes que falham a IP com ritonavir (IP/r) como seu primeiro IP não desenvolvem resistência na protease, sendo que isto já foi comprovado na falha ao lopinavir/r, atazanavir/r, fosamprenavir/r e saquinavir/r, mesmo nos casos em que a monoterapia com IP-r foi utilizada, como visto em estudos de monoterapia com lopinavir/r e atazanavir/r. Outro fator corroborador é o fato de que (b) estudos de monoterapia com IP/r mostram que aproximadamente 90% ou mais dos pacientes mantêm a carga viral indetectável por períodos de 48 semanas.

Tabela 46.11 Barreira genética individual dos ITRN e ITRNN.

Baixa	Média	Alta
Lamivudina (3TC)	Zidovudina (ZDV ou AZT)	Didanosina (ddl)
Entricitabina (FTC), não disponível no Brasil	Abacavir	Estavudina (d4T)
Nevirapina (NVP)	–	Tenofovir (TDF)
Efavirenz (EFV)	–	–

■ Falha de esquemas iniciais contendo inibidores da protease

Como discutido anteriormente, se a escolha para tratamento inicial for esquema contendo inibidores da protease com o incremento do ritonavir, na falha não são esperadas mutações de resistência na protease. Normalmente a falha desses esquemas está associada à má adesão ao tratamento e existe uma boa chance de que se consiga a supressão viral com a melhora da adesão. Deste modo, não

haveria a necessidade de substituição do inibidor da protease, ou este poderia ser substituído com segurança por outro IP/r. No entanto, na falha de esquemas iniciais contendo IP sem ritonavir, existe uma clara chance de progressão genética na protease e acúmulo de mutações de resistência. Nestes casos, discutiremos a falha dos IP sem ritonavir no contexto das mutações mais frequentes, que podem ser vistas na Tabela 46.12. Portanto, todas as considerações a seguir estão relacionadas à falha virológica dos pacientes que por algum motivo foram tratados com IP *sem* o ritonavir. Nota-se que a falha será com a seleção de uma mutação principal e várias mutações acessórias, mas neste caso sempre devemos discutir a repercussão da mutação principal. Nota-se que, na perspectiva do uso do darunavir/r em um futuro resgate, de modo geral, deveremos considerar que se evite o uso de amprenavir ou fosamprenavir sem o uso do ritonavir, visto que as mutações selecionadas por esta substância têm perfil semelhante às mutações do darunavir com potencial risco de resistência cruzada. A mesma cautela valeria entre pacientes que apresentassem vírus com mutações na protease, em que o fosamprenavir poderia acrescentar novas mutações com potencial resistência cruzada ao darunavir. Claro que esta cautela não faria sentido nos casos de tratamento com fosamprenavir/r quando não houver resistência na protease, o que ocorreria entre os pacientes nunca tratados com IP ou naqueles nunca expostos a ele sem ritonavir. Apesar disto, pode se notar que a resistência cruzada para o darunavir entre os pacientes que apresentam vírus com mutações aos IP é muito baixa, sendo que somente 2,1% dos pacientes apresentam mais de três mutações específicas a este medicamento. O texto a seguir refere-se aos perfis de resistência aos IP mais utilizados atualmente.

Falha de esquemas contendo atazanavir

Nesta situação, a resistência ocorre exclusivamente no contexto da mutação I50L praticamente em todos os casos. É muito interessante notar que esta mutação leva a hipersensibilidade a todos os outros IP. Não se sabe na verdade qual é a repercussão desta hipersensibilidade na prática clínica, mas pelo menos existe a

indicação de que o resgate com um IP/r não será dificultado nesta situação.

Tabela 46.12 Localização dos códons principais e acessórios na protease relacionados à resistência aos inibidores da protease.

Medicamento	Códons principais	Códons acessórios
Indinavir	M46I/L, V82A/F/I/S/T, I84V/A/C	L10I/R/F/V, K20M/R/T/I, L24I, V32I, E35D, M36I/L/V, G48V, I54L/T/V, Q58E, L63A/I/P/Q/V/Y/T, A71T/V, G73S/T/C/A, V77I, L89M/V, L90M, I93L
Ritonavir	V82A/F/I/S/T, I84V/A/C	L10I/R/F/V, G16E, K20M/R/T/I, L24I, V32I, L33I/F/V, E34K, M36I/L/V, G48V, F53L, I54L/T/V, Q58E, D60N, I62V, L63A/I/P/Q/V/Y/T, A71T/V, L90M
Saquinavir	G48V, L90M	L10I/R/F/V, T12I, K20M/R/T/I, D30N, V32I, M36I/L/V, M46I/L, I54L/T/V, R57K, Q58E, D60N, I62V, L63A/I/P/Q/V/Y/T, A71T/V, G73S/T/C/A, T74S, L76M, V82A/F/I/S/T, I84V/A/C, N88D/S
Nelfinavir	D30N, L90M	L10I/R/F/V, I13V, K20M/R/T/I, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/T/V, Q58E, D60N, I62V, L63A/I/P/Q/V/Y/T, V77I, V82A/F/I/S/T, I84V/A/C, N88D/S, I93L
(Fos)amprenavir	I50V, I84V/A/C	L10I/R/F/V, V32I, L33I/F/V, R41K, M46I/L, I47A/V, I54L/T/V, G73S/T/C/A, V82A/F/I/S/T, L90M
Lopinavir	L10I/R/F/V, G16E, K20M/R/T/I, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, I47A/V, I50V, F53L, I54L/T/V, Q58E, L63A/I/P/Q/V/Y/T, A71T/V, G73S/T/C/A, T74S, V82A/F/I/S/T,	—

	I84V/A/C, L89M/V, L90M, T91S	
Atazanavir	I50L, N88S, I84V/A/C	L10I/R/F/V, K20M/R/T/I, L24I, V32I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/T/V, L63A/I/P/Q/V/Y/T, A71T/V, G73S/T/C/A, V82A/F/I/S/T, L89M/V, L90M
Tipranavir	L33I/F/V, V82T, I84V/A/C, L90M	L10I/R/F/V, I15V, K20M/R/T/I, E35D, M36I/L/V, N37D, R41K, I47A/V, I54L/T/V, D60N, A71T/V, T91S
Darunavir	L33F, I47F I54L/M, L89V	L11L, I15V, V32I, I50V, G73S, L76V, I84V

A numeração em negrito representa as mutações primárias.

Falha de esquemas contendo amprenavir ou fosamprenavir

Nesta situação, a mutação principal é a I50V, que é uma mutação na mesma posição na protease que a mutação selecionada pelo atazanavir, entretanto, com a emergência de um aminoácido diferente. Esta mutação leva a uma hipersensibilidade ao atazanavir, e é peculiar o fato de que a mutação I50L do atazanavir leve a hipersensibilidade ao amprenavir enquanto a I50V do amprenavir leva a hipersensibilidade ao atazanavir. Novamente, não se sabe ao certo a repercussão clínica da hipersensibilidade na protease.

Falha de esquemas contendo tipranavir

O tipranavir foi o primeiro inibidor da protease não peptídico desenvolvido, tendo sido usado de forma mais extensa há alguns anos na Europa Ocidental e América do Norte e não tendo sido incluído nas diretrizes nacionais para uso em adultos. Deste modo, espera-se que a quantidade de pacientes falhando a este antirretroviral seja mínima no Brasil. Uma análise baseada em resultados de dados de fenopatigem (Monogram) demonstrou que, de 935 isolados revelando perda de suscetibilidade ao tipranavir, 658 (70%) ainda manteriam sensibilidade

ao darunavir, sendo este o resgate mais óbvio para esta situação. Em uma análise brasileira de 2.474 pacientes falhando aos antirretrovirais, 54% dos mesmos apresentavam mutações principais na protease. Destes, 19,3% apresentavam resistência genotípica ao tipranavir, sendo que, dentre os últimos, 90% apresentavam sensibilidade ao darunavir. Da mesma maneira, analisamos 266 fenotipagens virtuais de pacientes brasileiros altamente experimentados e com algum nível de resistência na protease e constatamos que 61% apresentavam resistência ao tipranavir, sendo que 55,7% destes ainda apresentavam suscetibilidade plena ao darunavir (dados não publicados).

Falha de esquemas contendo darunavir

As mutações que mais frequentemente emergem por ocasião da falha virológica ao darunavir são V32I, L33F, I47V, I54L e L89V. Como o tipranavir, é concebível que o inibidor da protease com sensibilidade aos pacientes com resistência ao darunavir após falha deste medicamento seja o tipranavir. Foi demonstrado que as mutações novas mais frequentes após a falha com esquemas contendo darunavir entre 25 pacientes muito experimentados foram L89I/M/V (32%), V32I (28%), V11I (20%), I47V/A (20%), I54L/M (20%), L33F/I (16%) e I50V (16%), sendo que, após a falha, prevalência de sensibilidade ao tipranavir caiu da análise pré-tratamento de 76% para 60%, sugerindo que mesmo após a falha ao darunavir, o resgate com tipranavir seria possível. A exemplo do que foi citado anteriormente, de 586 isolados com diminuição de suscetibilidade fenotípica ao darunavir, 53% continuavam sensíveis ao tipranavir. Dentre 1.336 pacientes brasileiros falhando aos antirretrovirais e com resistência na protease, 2,2% somente apresentavam resistência genotípica ao darunavir, sendo que 82,8% destes pacientes com resistência ao darunavir ainda apresentavam suscetibilidade ao tipranavir. Dentre 266 fenotipagens virtuais de pacientes brasileiros com resistência na protease, 32% apresentavam resistência ao darunavir, sendo que 15,6% destes ainda apresentavam suscetibilidade plena ao tipranavir (dados não publicados).

Falha de esquemas contendo raltegravir

O raltegravir é o primeiro representante da classe dos inibidores da integrase. Trata-se de medicamento bastante potente e com diminuição bastante rápida da viremia. A barreira genética não é muito alta comparada à dos IP/r, como demonstrado pelos estudos de *switch*. Tem importância fundamental no tratamento de resgate por se tratar de medicamento de nova classe em que a transmissão de vírus resistentes ainda é muito rara. Em diretrizes e consensos norte-americanos e europeus, este medicamento encontra-se também apontado como opção para tratamento inicial. A falha virológica nem sempre está acompanhada de resistência, que ocorre em cerca de 50% dos casos, o que indica que os testes de resistência sejam fundamentais nestes casos. Apresenta notoriamente três vias mutacionais para seleção de variantes do HIV com resistência, as vias envolvendo o códon 155 da integrase, 143 e 148. Durante a falha precoce, a maioria dos pacientes com vírus resistentes irão apresentar vírus com mutações no códon 155 (45%) enquanto a prevalência de mutações nos códons 143 e 148 é semelhante, sendo de aproximadamente 25% cada. A resistência cruzada ao novo inibidor da integrase que está mais próximo do registro, o elvitegravir, é grande, posto que qualquer uma destas três vias mutacionais podem ter impacto no medicamento. Já o dolutegravir, também inibidor da integrase, apresenta potencial para resgatar a falha ao raltegravir quando as vias mutacionais relacionam-se aos códons 155 e 143 (Tabela 46.13). Importante salientar que os vírus com a mutação no códon 155 podem evoluir para vírus com a mutação no códon 148 se a pressão seletiva do raltegravir for mantida por períodos estendidos de tempo, o que potencialmente dificultaria o futuro resgate com o dolutegravir. Deste modo, é interessante recomendar que a resistência ao raltegravir seja detectada rapidamente e, na medida do possível, o tratamento com raltegravir seja substituído no intuito de se preservarem futuras opções terapêuticas.

Falha de esquemas contendo maraviroque

Os antagonistas de CCR5 necessitam de um teste de suscetibilidade antes de

serem utilizados, ensaios estes conhecidos como testes para determinação do tropismo do HIV ou simplesmente testes de tropismo. Estes testes visam determinar que a maioria das variantes virais na população de vírus infectando um determinado hospedeiro são variantes que utilizam o receptor a ser antagonizado: o CCR5. Sabe-se que, alternativamente, o HIV pode passar a utilizar o receptor CXCR4 por ocasião do fenômeno conhecido como mudança de tropismo. Deste modo, novo teste de tropismo deve ser realizado no momento da falha virológica em esquemas contendo maraviroque. O maraviroque tem sido mais extensivamente usado em resgate precoce em países desenvolvidos e, na diretriz norte-americana conhecida como IAS-EUA, está também recomendado como opção para tratamento inicial. Especula-se que o maraviroque tenha uma barreira genética elevada posto que somente a minoria, cerca de 1/3 dos pacientes em falha virológica, apresenta vírus com a mudança do tropismo para o uso do receptor CXCR4. Nestes casos, especula-se que o medicamento ainda tenha atividade e que o maraviroque não seja o responsável pela falha virológica em questão. Em alguns casos mais raros, um vírus com uma pequena diminuição de suscetibilidade ao maraviroque pode emergir sem a respectiva mudança de tropismo. Estas variantes virais podem apresentar mutações na alça V3 da GP120, como A316T ou I323V. Um teste de genotropismo pode também identificar estes casos em que houve a perda de ação deste medicamento.

Falha de esquemas contendo enfuvirtida

A enfuvirtida é um medicamento que inibe a fusão da membrana celular com o envoltório viral pela ligação com a região HR1 da gp41 do HIV. A barreira genética para desenvolvimento de resistência a este medicamento é extremamente baixa, sendo que 2 semanas de viremia são suficientes para proporcionar resistência a este medicamento em praticamente todos os casos. Assim, os tratamentos contendo enfuvirtida não devem perdoar a replicação viral, sendo a indetectabilidade da carga viral condição fundamental. As mutações de resistência aparecem justamente na região HR1 da gp41, sendo

frequentemente acompanhadas de mutações na região HR2 que se contrapõe à região HR1. Entende-se que as mutações da região HR2 sejam selecionadas para recuperar a *performance* perdida pelas mutações selecionadas na região HR1.

Tabela 46.13 Inibidores da integrase.

Medicamento	Códons principais	Códons acessórios
Raltegravir	N155H/S, Q148H/K/R Y143R/H/C	N17S, H51Y, V54I, T66ALK, L74M, E82Q, E92Q, Q95K, T97A, H114Y, F121Y, T124A, T125K, A128T, G136R, E138A/K, G140ASC, P145S, Q146P S147G, V151I, S153AY, E157Q G163K/R, I203M, I204T, D232N, R263K
Elvitegravir	E92Q, Q148KHR, N155H	T66IAK, L68IV, V72A, E92VQ, F121Y, T124A, A128T, E138AK, G140AS, P145S, Q146L, S147GG, S153Y, R263K
Dolutegravir	G118R, T124A, Q148HKR S153YLF	–

A importância dos testes de resistência para pacientes usando a enfuvirtida relaciona-se a dois fatores fundamentais: (a) tratamentos revelando mutações de resistência a enfuvirtida deveriam normalmente ser interrompidos, posto que não existe atividade residual deste medicamento. A não detecção de mutações de resistência durante falha virológica significa má adesão ao medicamento; (b) a mutação V38A no HR1 acompanhada de N140T ou T18A pode estar associada a benefício imunológico a despeito da falha virológica. Neste contexto, a discussão sobre a manutenção da enfuvirtida mesmo na falha ao tratamento poderia ser reaberta para aqueles pacientes sem outras opções terapêuticas disponíveis.

Interessante notar que alguns pacientes não tratados podem apresentar as mutações da região HR2. Isto poderia ser considerado um polimorfismo natural,

posto que é mais frequente em variantes não b ou B de regiões fora do hemisfério norte. Estas mutações da região HR2 não repercutem na suscetibilidade natural à enfuvirtida, mas pode-se especular que, nestes casos, a barreira genética para resistência esteja diminuída.

■ Conclusão

Fica relativamente claro atualmente que a resistência aos antirretrovirais continua sendo um problema e a escolha dos melhores medicamentos é uma arte que exige experiência e conhecimento. Como desafio, temos não só a falha virológica, mas a própria resistência transmitida que pode ser uma causa não anunciada de falha. O desenvolvimento contínuo de novos medicamentos com melhor perfil para o resgate é bastante promissor. No entanto, em alguns casos, a resistência cruzada pode ser um obstáculo a ser detectado e vencido.

Imunizações em Pacientes Portadores do HIV ou com AIDS

Rosana Richtmann

■ Introdução

Com o aumento da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes portadores do HIV ou com AIDS, a proteção individual por meio da imunização apresenta-se como mais uma importante ferramenta de prevenção nesta população, por vezes mais vulnerável à aquisição de microrganismos imunopreviníveis. Como sabemos, o uso de vacinas como forma de prevenção de doenças infecciosas é considerado uma das mais importantes ações de saúde pública, depois do advento da água potável.

Neste capítulo, abordaremos aspectos relevantes sobre as vacinas indicadas e sua eficácia nos pacientes HIV/AIDS, as contraindicações e precauções com as vacinas nesta população, a possibilidade de aplicações concomitantes de vacinas, a importância da vacinação nas pessoas que convivem com os pacientes

HIV/AIDS (contactantes), e o calendário de imunização recomendado pelas entidades nacionais e internacionais, para este grupo, incluindo crianças expostas ao HIV e adultos com HIV/AIDS.

Se por um lado, as pessoas infectadas pelo HIV precisam ter proteção especial contra doenças evitáveis por vacinas, por outro lado as dúvidas sobre eficácia e segurança das vacinações nestes pacientes são muitas. Sabemos também que, diante da infecção pelo HIV, existe uma larga heterogeneidade de pacientes e situações, desde pacientes imunocompetentes assintomáticos, até pacientes gravemente debilitados, com doença em progressão. Assim, independentemente da idade, no paciente com infecção inicial, quanto mais precoce for a imunização dos pacientes infectados pelo HIV, melhores serão, em teoria, a resposta imune e a eficácia da vacinação.

Existem recomendações clássicas gerais para a imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados (p. ex., vacina tríplice viral – sarampo/rubéola/caxumba, varicela, zóster, febre amarela, rotavírus, dengue):

- Evitar o uso de vacinas com agentes vivos ou atenuados, particularmente em pacientes com imunodeficiência clínica e/ou laboratorial grave. Sempre avaliar o uso de vacinas inativadas, imunizações passivas/ou outras medidas profiláticas
- Se houver forte indicação para imunização (p. ex., elevado risco de contágio, viagem para área de risco), deve-se postergar, sempre que possível, a administração da vacina em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (baixas contagens de linfócitos T CD4+), até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, com objetivo de melhorar a resposta imune e reduzir o risco de complicações pós-vacinação.

■ Recomendações

Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos Centros de Referência de Imunobiológicos

Especiais (CRIE), conforme indicação, e nas clínicas privadas especializadas em imunização. Vale ressaltar que a situação clínica imunológica de cada paciente deve ser levada em consideração ao ser indicada a vacinação (Tabela 46.14). Contraindica-se, por exemplo, a vacinação de crianças infectadas pelo HIV em campanhas por causa do risco de administração de vacinas não indicadas.

Segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) de 2016 e o Guia da Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde, em conjunto com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), as principais vacinas recomendadas são:

Tabela 46.14 Parâmetros imunológicos para vacinação com imunógenos vivos ou atenuados para pacientes adultos HIV-positivos.

Linfócitos T CD4+	Recomendação
$\geq 350/\text{mm}^3$ (20%)	Indicar uso
Entre 200 e 349/ mm^3 (entre 15% e 19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico
$< 200/\text{mm}^3$ (< 15%)	Não vacinar

Para pacientes adultos sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (contagem de linfócitos T CD4+ $< 200/\text{mm}^3$ ou $< 15\%$), sendo factível, deve-se postergar a administração da vacina até que grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, no intuito de melhorar a resposta imune e reduzir riscos de complicações.

- BCG: vacina com bactéria viva atenuada (*Mycobacterium bovis*). Indicada ao nascimento, o mais precocemente possível. Criança que chega ao serviço ainda não vacinada poderá receber a BCG, se assintomática e sem sinais de imunodepressão. Não se indica a revacinação. Crianças sintomáticas ou assintomáticas com contagem de linfócitos $< 15\%$ não devem ser vacinadas. Pacientes adultos sintomáticos ou assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/ $\mu\ell$ não devem ser vacinados. A recomendação mais recente do manual do CRIE contraindica a BCG para todas as crianças a partir dos 5 anos portadoras do HIV, mesmo que

assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência

- Rotavírus: vacina com vírus vivo atenuado, indicada a partir de 2 meses de idade VO, em duas ou três doses, conforme a recomendação do fabricante. Por tratar-se de vacina de vírus vivo atenuado, não deve ser aplicada no ambiente hospitalar
- Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa): vacina contra a difteria, tétano e *pertussis* (coqueluche) estão licenciadas no nosso país tanto a vacina de células inteiras (w) quanto a vacina acelular (a). Ambas estão recomendadas para as crianças expostas ao HIV a partir dos 2 meses de idade, sendo três doses no primeiro ano de vida (2, 4, 6 meses), 1º reforço aos 15 meses de idade e 2º reforço aos 5 anos de idade. A vacina DTPw está disponível na rede pública e tem a desvantagem de ser mais reatogênica que a vacina DTPa, que só está disponível nas clínicas privadas especializadas
- *Haemophilus influenzae* B: vacina com o polissacarídeo da bactéria conjugado com proteína, indicada a partir dos 2 meses de idade, juntamente com a tríplice bacteriana e hepatite B (vacina penta brasileira) na rede pública e penta ou hexa na rede privada, combinada com DTPa/hepB/pólio inativada. Esta vacina está indicada aos 2, 4 e 6 meses de idade, com um reforço aos 15 meses. Nas crianças HIV-positivas, maiores de 1 ano e que nunca receberam a vacina contra HiB, deverão receber duas doses desta vacina com intervalo de 2 meses entre elas. A vacina está indicada e disponível nos CRIE para os menores de 19 anos e não vacinados
- Poliomielite 1, 2 e 3 inativada (IPV ou VIP): vacina injetável, vírus inativado, com esquema clássico de 2, 4 e 6 meses de idade, 1º reforço aos 15 meses e 2º reforço entre 4 e 6 anos de idade. Filhos de mãe HIV-positiva antes da definição diagnóstica e crianças com HIV/AIDS devem receber a VIP e, quando não disponível esta vacina, deve-se utilizar a VOP
- Hepatite A: vacina com vírus inativado, indicada em duas doses por via intramuscular (IM), a partir de 1 ano de idade, em duas doses (0 e 6 a 12 meses de intervalo). A soroconversão e os títulos de anticorpos são mais baixos em pacientes HIV-positivos, assim como em hepatopatas. A vacina

contra hepatite A está especialmente indicada para os pacientes HIV-positivos e que sejam portadores crônicos do vírus da hepatite B ou hepatite C, além dos homens que fazem sexo com homens. Pacientes que necessitam imunizar-se contra a hepatite A e hepatite B podem receber a vacina combinada, em três doses (0, 1 e 6 meses). A vacina está disponível nos CRIE para adultos com HIV/AIDS que sejam portadores do vírus da hepatite B ou vírus da hepatite C, e para as crianças < 13 anos com HIV/AIDS

- Hepatite B: vacina recombinante, com material genético do vírus, produzida por engenharia genética, indicada a partir do nascimento (preferencialmente nas primeiras 12 h de vida), em quatro doses (0, 1, 2 e 6 meses), aplicação intramuscular, deltoide, com dose dobrada (40 µg/dose). Existe a necessidade de fazer sorologia após 1 a 2 meses da última dose recebida, sendo que títulos anti-Hbs ≥ 10 UI/ml são considerados como imunes e se < 10 UI/ml, deverá ser repetido esquema com mais quatro doses, usando dose dobrada (0, 1, 2 e 6 meses), sendo esta a última tentativa. Recomenda-se dosagem anual do anti-HBs, sendo que se o título for < 10 UI/ml, fazer dose de reforço. Se mãe HBsAg positiva, aplicar simultaneamente com a vacina, em local diferente, a imunoglobulina humana hiperimune contra hepatite B, o mais precocemente possível, máximo até 7^o dia de vida
- Pneumocócica conjugada (VPC10-valente ou VPC13-valente): vacina com polissacarídeo da bactéria conjugada a proteína, indicada a partir de 2 meses de idade (2, 4 e 6 meses de idade), com um reforço aos 15 meses de idade. Crianças entre 24 e 59 meses de idade, não vacinadas anteriormente: duas doses com intervalo de 2 meses entre elas. Crianças de 59 a 71 meses, não vacinadas anteriormente: duas doses de VPC13 com intervalo de 2 meses entre as doses. Para maiores de 71 meses (> 6 anos): dose única de VPC13. Sempre preferir VPC13 em qualquer idade acima de 6 anos. Para indivíduos que já receberam a VPP23, não vacinados com a VPC13, recomenda-se intervalo de 6 meses a 1 ano para a aplicação da VPC13, e de 5 anos para a aplicação da 2^a dose da VPP23, com intervalo mínimo de 2

meses entre a VPC13 e a VPP23

- Pneumocócica polissacarídea 23V (VPP23-valente): vacina polissacarídea, indicada a partir de 2 anos de idade, preferencialmente complementar à vacina conjugada. Recomenda-se sua aplicação a partir de 2 meses após completar o esquema com a vacina pneumocócica conjugada, desde que maior de 2 anos de idade, com duas doses com intervalo de 5 anos entre as doses da vacina polissacarídea. Não se deve aplicar mais de duas doses da VPP23
- Meningocócica conjugada (MenC ou MenA,C,W,Y): vacina com polissacarídeo da bactéria conjugada a proteína, indicada a partir de três meses de idade, sendo que para menores de 1 ano somente a MenC, em duas doses (3 e 5 meses de idade e um reforço a partir dos 12 meses de idade com a MenC ou preferencialmente MenA,C,W,Y). Para maiores de 1 ano: MenC ou MenA,C,W,Y com reforço 5 anos após a última dose
- Febre amarela (FA): vacina de vírus vivo atenuado, indicada para crianças que vivem ou se deslocam para área de risco de FA, a partir dos 9 meses de idade, com restrições. A eficácia e a segurança da vacina contra a FA para pacientes portadores do HIV não estão estabelecidas. Portanto, para ser recomendada é necessário levar em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local. Crianças sintomáticas ou com imunodepressão (categoria clínica/imunológica 3) não deverão receber a vacina contra FA. Não recomendada na gestação
- Tríplice viral (sarampo/rubéola/caxumba): vacina com vírus vivo atenuado indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo mínimo de 3 meses entre as doses. Na rede pública, esta vacina está combinada com a vacina da varicela (tetra viral), como 2ª dose da tríplice e primeira da varicela, aos 15 meses de idade. Em crianças expostas ao HIV ou infectadas assintomáticas, a vacina deverá ser aplicada aos 12 meses de idade, indicando-se dose adicional aos 15 meses, respeitando-se o intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses. Vacina indicada para crianças HIV com $CD4+ \geq 15\%$, não sendo indicada para crianças com imunodepressão

grave (linfócitos T CD4+ < 15% em ≤ 5 anos e nos > 5 anos com linfócitos T CD4+ < 200 células/μℓ, por pelo menos 6 meses) ou sintomatologia grave (categoria C). Durante surtos e epidemias, a vacina pode ser aplicada a partir dos 6 meses de idade. Nestes casos, serão necessárias duas doses da vacina, após 1 ano de idade. Não recomendada na gestação

- Varicela: vacina com vírus vivo atenuado, indicada a partir de 12 meses de idade (pode ser aplicada a partir de 9 meses de idade em situações especiais), sendo indicada para as crianças e adolescentes suscetíveis ou infectados pelo HIV nas categorias clínicas N, A e B com linfócitos T CD4+ ≥ 15%. Recomenda-se uma segunda dose com intervalo de 3 meses. Independente da classificação clínica e imunológica, deve-se considerar a vacinação em casos em que a criança esteja com ausência de imunodepressão grave, ou seja, com linfócitos T CD4+ < 15% em ≤ 5 anos e nos > 5 anos com linfócitos T CD4+ < 200 células/μℓ, por pelo menos 6 meses. A vacina está disponível nos CRIE para pacientes adultos suscetíveis a varicela e assintomáticos ou oligossintomáticos (categorias A1 e N1). Não recomendada na gestação
- HPV: vacina indicada a partir dos 9 anos de idade, em três doses (0, 2 e 6 meses), para ambos sexos, sendo extremamente segura e imunogênica para esta população. O objetivo da vacinação contra o HPV é a prevenção de verruga genital e câncer, tanto na mulher (colo do útero, anal etc.) quanto no homem (câncer anal, cabeça e pescoço e pênis). Crianças/adolescentes com HIV/AIDS deverão sempre receber esquema com três doses. Não recomendada na gestação
- Tríplice bacteriana tipo adulto (dTpa): vacina contra tétano, difteria e *pertussis* (coqueluche), indicada a partir dos 4 anos de idade, e reforço a cada 10 anos. Fortemente recomendada na gestação, a partir de 27 semanas de idade gestacional
- Dupla bacteriana tipo adulto (dT): vacina com toxoide tetânico e diftérico purificado, indicada para crianças acima de 7 anos de idade, vacinadas previamente com DTP ou esquema incompleto. Doses de reforço a cada 10

- anos. Sempre que possível, preferir o uso de vacina tríplice bacteriana tipo adulto, para garantir a proteção contra a coqueluche
- Influenza: vacina fragmentada com vírus inativado, indicada a partir dos 6 meses de idade, anualmente devido a mudanças das características dos vírus influenza decorrentes da diversidade antigênica e genômica a cada ano. Crianças < 9 anos, na primovacinação, devem receber duas doses com intervalo de 4 a 6 semanas entre elas. Utilização de 0,25 ml até 35 meses de idade e 0,5 ml após esta idade. Baixos níveis de CD4+ correlacionam-se com baixos níveis de resposta à vacina inativada contra influenza. Fortemente recomendada na gestação
 - Zóster: vacina de vírus vivo atenuado, dose única, com grande quantidade de antígeno da cepa OKA, tendo 14 vezes mais antígenos que a vacina contra a varicela. Assim, de modo geral, esta vacina é contraindicada nos pacientes infectados pelo HIV e pacientes com AIDS.

Crianças expostas e pacientes infectadas pelo HIV

Filhos de mulheres HIV-positivas, menores de 18 anos de idade, mas que não apresentam alterações imunológicas e não registram sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência, podem receber todas as vacinas dos calendários de vacinação e as disponíveis no CRIE o mais precocemente possível.

Pessoas que convivem com pacientes HIV/AIDS

Uma das abordagens para melhorar a qualidade de vidas destas pessoas é vaciná-las com imunobiológicos das mais variadas naturezas. Entretanto, muitas vezes estas pessoas não podem receber determinadas vacinas ou respondem de maneira insatisfatória ao estímulo vacinal. O indivíduo que convive com essas pessoas, familiar ou profissional da saúde, é fonte involuntária de patógenos, por vezes imunopreveníveis. Assim, devemos vacinar de maneira conveniente para minimizar riscos. Todas as vacinas indicadas nos calendários vacinais de rotina deverão ser feitas, essencialmente as seguintes:

- Influenza
- Varicela
- Sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral)
- Coqueluche (tríplice bacteriana).

■ Duração da resposta imune após a vacinação nos pacientes HIV-positivos

O nível de anticorpos produzidos pelas vacinas pode cair mais precocemente nos pacientes vivendo com o HIV que nos pacientes saudáveis. Segundo uma metanálise publicada sobre este tema, realmente há uma queda expressiva do título de anticorpos nos pacientes HIV-positivos, o que leva a pensar sobre a necessidade de doses de reforço antecipadas. Se pegarmos o exemplo da vacina contra a hepatite B, mesmo com três doses de 40 µg, 71% dos pacientes que receberam a vacina apresentavam nível protetor de anticorpos séricos após 1 ano da vacinação, 33 a 61% após 2 anos e 40% no 5º ano após a aplicação.

Sabemos que a duração da soroproteção, estimada pela quantidade de anticorpos em resposta à vacina, é menor nos pacientes infectados pelo HIV que em outras pessoas saudáveis para a maioria das vacinas. Como uma comparação, 65 a 95% das crianças saudáveis e 80% dos adultos mantêm concentração de anticorpos protetores contra a hepatite B por 10 anos após a vacinação. Com o vírus inativado da hepatite A, modelos matemáticos estimam níveis protetores por mais de 25 anos nos adultos e 14 a 20 anos nas crianças. Em relação ao tétano temos soroproteção até 10 anos após a vacina nas crianças em 93 a 100%, e de 95 a 100% após a vacina contra o sarampo. Nos pacientes infectados pelo HIV, observou-se rápida queda da soroproteção após a imunização, o que leva a algumas implicações:

- Dosagem anual de anticorpos (anti-HBs) contra hepatite B nos adultos e a cada 2 a 5 anos nas crianças sob risco (aquelas com contato íntimo com pessoas HBsAg positivas ou que vivem em áreas endêmicas). Este monitoramento deverá ser ainda mais de perto nos pacientes que

apresentam títulos de anti-HBs entre 10 e 100 UI logo após o término da imunização

- Monitoramento dos pacientes de elevado risco para hepatite A após 5 anos da vacinação, visto que 20% deles perdem a resposta protetora após esse período
- Contraindicação de vacina contra dengue, licenciada no país no esquema de 3 doses com intervalo de 6 meses entre cada uma delas, por ser tratar de vírus atenuado
- No caso do sarampo, a vacinação inicial deverá incluir duas doses, idealmente administradas após o início do tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART), nas crianças com carga viral indetectável. Nas crianças que foram imunizadas antes do tratamento HAART e/ou com carga viral do HIV detectável, uma 3ª dose poderá ser proposta 2 a 5 anos após a imunização primária, quando o CD4+ for > 200 ou $> 15\%/\mu\ell$.

Temos que levar em conta ainda que a resposta de anticorpos é somente um dos componentes da resposta imune às vacinas. Para alguns antígenos (p. ex., sarampo, varicela e febre amarela), a imunidade mediada por células é crítica na determinação da proteção, e se considerarmos somente a quantidade de anticorpos, podemos estar cometendo um erro em relação à necessidade de doses *booster*, de reforço. Na realidade, a perda de anticorpos não quer dizer necessariamente perda de proteção, sendo que a memória imunológica pode persistir mesmo em indivíduos com baixo nível de anticorpo.

Em um futuro próximo, para novas vacinas teremos que considerar a resposta humoral e celular, confrontando com a efetividade clínica e daí estabelecer um correlato de proteção para as populações vacinadas, especialmente para a população imunodeficiente, neste caso, portadoras do HIV.

Infecções Oportunistas em Pacientes Infectados pelo HIV

Gisele Cristina Gosuen ■ David Salomão Lewi ■ Gilberto Turcato

■ Introdução

Numerosos estudos têm documentado significativo declínio na ocorrência de infecções oportunistas (IO) em pacientes vivendo com HIV ou com AIDS que têm acesso regular ao tratamento antirretroviral.

Há uma relação direta entre o nível da imunossupressão e a ocorrência de IO. Nas infecções pelo HIV não tratadas, há um contínuo declínio na contagem de linfócitos T CD4⁺; contagens abaixo de 200 células/mm³ representam risco elevado de IO.

Entretanto, mesmo após a ampla disponibilidade dos tratamentos antirretrovirais efetivos (TARV ou HAART), as IO continuam a figurar como importante causa de morbidade e mortalidade. Ocorrem em indivíduos que desconhecem sua condição de infecção pelo HIV, mas também naqueles que abandonam ou são pouco aderentes ao tratamento antirretroviral.

Alguns pacientes que iniciam tratamento antirretroviral com contagem de linfócitos T CD4⁺ reduzida e sem IO clinicamente aparentes podem manifestar sinais e sintomas associados a estas infecções, após melhora da resposta imunológica decorrente do sucesso do tratamento antirretroviral. Tal condição, conhecida como síndrome da reconstituição imunológica (SRI) ou síndrome inflamatória da reconstituição imunológica, é consequência da reação contra agentes infecciosos, ou contra alguns antígenos, resultando em reação inflamatória no tecido acometido e acarretando controvérsias na condução do tratamento, que eleva a morbidade e a mortalidade associada. Nem sempre o agente que desencadeou a resposta inflamatória está ativo ou viável.

Para algumas infecções consideradas oportunistas, tais como tuberculose, herpes-zoster, sarcoma de Kaposi e infecções invasivas por pneumococos, a melhora da imunidade reduz, mas não elimina o risco de ocorrência, mesmo que a contagem de linfócitos T CD4⁺ se eleve a mais de 200 células/mm³.

Decorrente do aumento da expectativa de vida dos indivíduos infectados pelo

HIV, algumas complicações, antes inexistentes, emergiram nesta população, tais como: carcinomas cervical, anal ou oral decorrentes da infecção pelo HPV ou doença hepática crônica e hepatocarcinoma em indivíduos coinfectados por VHB e VHC, somando-se aos problemas decorrentes de doenças metabólicas, coronarianas e vasculares, já há algum tempo enfrentados. Por outro lado, algumas IO têm sido evitadas ou tiveram sua ocorrência reduzida com o uso de vacinas em alguns subgrupos de pacientes vivendo com HIV ou com AIDS, tal como se observa em relação às vacinas contra pneumococos, contra HPV e contra herpes-zóster. Tal atitude preventiva se soma ao uso de medicamentos profiláticos com o objetivo de reduzir o risco de algumas IO mais frequentes.

■ Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

Pneumocystis jirovecii (até recentemente conhecido como *P. carinii*) é a principal causa de infecção pulmonar e de insuficiência respiratória aguda no paciente com AIDS. O acrônimo PCP – derivado de “pneumonia por *P. carinii*”, em inglês – ainda é largamente aceito e bastante utilizado, apesar da alteração da nomenclatura.

Pneumocystis era considerado protozoário; atualmente, com base na sequência de genes e do RNA ribossômico, é considerado fungo. Atípico, já que não cresce em meios de culturas para fungos, responde a algumas substâncias antiparasitárias e apresenta preponderantemente colesterol em vez de ergosterol como constituinte da parede celular.

A transmissão se faz por via respiratória, de pessoa para pessoa ou a partir de reservatórios do meio ambiente.

O principal fator de risco é a imunossupressão. A suspeita clínica de PCP no indivíduo infectado pelo HIV com manifestação pulmonar torna-se mais consistente quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200 células/mm³. A ausência da profilaxia recomendada também aumenta o risco de ocorrência da infecção.

Comparando-se a incidência de PCP em indivíduos com AIDS em dois períodos distintos nos EUA, pré e pós-utilização de TARV, é possível observar

uma redução de 29,9 para 3,9 casos por 1.000 pessoas-ano entre o período de 1994-1997 comparado com 2003-2007, respectivamente.

Quadro clínico

Embora possa estar em outros órgãos, o *P. jirovecii* causa doença quase que exclusivamente nos pulmões.

No início do quadro, a queixa pode ser apenas de uma limitação para executar maiores esforços e o exame radiológico simples do tórax normalmente não identifica alterações. Caso não seja identificada e tratada, a infecção pode levar à insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica e mortalidade próxima de 60%. As manifestações clínicas iniciais mais específicas, geralmente insidiosas, são caracterizadas por taquidispneia com evolução lenta e gradual e tosse seca, acompanhadas ou não de febre. Estes sintomas podem perdurar por semanas. A hipocapnia decorrente da taquipneia é a alteração laboratorial inicialmente presente.

Com o progredir da infecção, as alterações radiológicas tornam-se mais evidentes, comumente na forma de comprometimento intersticial, geralmente simétrico e disseminado. Apresentações radiológicas menos prováveis são: derrame pleural, cavitação pulmonar ou infiltrados localizados; a existência destas alterações sugere a concomitância com outras infecções. A tomografia computadorizada de alta resolução tem elevada sensibilidade e permite a visualização do comprometimento pulmonar em fase muito mais precoce que o exame radiológico simples. O exame tomográfico é importante nos casos de dúvida com outras possíveis causas de infecção pulmonar e tem valor preditivo negativo muito elevado para o diagnóstico, sendo muito improvável o diagnóstico de PCP clinicamente manifesto com o exame tomográfico sem alterações.

Com a evolução da infecção, aparecem imagens características de preenchimento alveolar. O esforço ventilatório torna-se evidente, ocorrendo redução da saturação arterial de oxigênio, e progressão para insuficiência respiratória. Comumente, é observada elevação sérica da desidrogenase láctica,

denotando o comprometimento inflamatório do interstício pulmonar. Tal alteração não deve ser interpretada como específica da PCP.

Outro exame laboratorial que contribui para o diagnóstico presuntivo da PCP é o achado de níveis plasmáticos elevados de 1,3-beta-d-glucano, componente da parede celular do *P. jirovecii* e de outros fungos.

Diagnóstico

Desde as manifestações iniciais da doença, o diagnóstico definitivo da PCP é feito por meio do achado do *P. jirovecii* no escarro, no lavado bronquioloalveolar ou no tecido obtido através de biopsia. Para visualização do *Pneumocystis* pode ser utilizada coloração inespecífica (Giemsa ou coloração baseada na prata) ou específica por imunofluorescência no escarro, no lavado brônquico ou em tecidos. O escarro induzido através de inalação de solução salina hipertônica aumenta a sensibilidade da pesquisa; por outro lado, a tosse induzida tem o potencial de aumentar o risco de transmissão do *Pneumocystis* ou de outros agentes causadores de infecções, tais como micobactérias ou vírus a outros indivíduos que compartilham do mesmo ambiente hospitalar. A sensibilidade destes métodos de pesquisa depende da significância ou qualidade da amostra obtida (garantindo a origem a partir das vias respiratórias baixas), do método de coloração utilizado (se específico ou não), do tratamento pregresso e da experiência técnica do laboratório no diagnóstico.

A opção pela utilização do lavado bronquioloalveolar é vantajosa quando a lesão pulmonar tem distribuição focal ou quando o paciente não colabora (ou não tem condições de colaborar) com a coleta da amostra de escarro. A biopsia pulmonar, obtida tanto por broncoscopia, quanto por videotoracosopia ou toracotomia, pode ser utilizada quando os métodos de obtenção da amostra anteriormente discutidos falharam em definir o diagnóstico. Nestes pacientes, deve ser considerado o elevado risco de pneumotórax decorrente da biopsia obtida por broncoscopia (biopsia transbrônquica), especialmente na vigência de ventilação mecânica por pressão positiva.

Tratamento

O medicamento de escolha para o tratamento da PCP é a associação de sulfametoxazol e trimetoprima (SMX-TMP) VO ou IV. Nos casos mais graves, a via intravenosa é a preferencial, e deve ser mantida até a estabilização do quadro respiratório. A dose preconizada é de 20 mg/kg/dia do componente TMP, dividida em 4 vezes/dia, que deve ser mantida por cerca de 3 semanas, seguida pelo tratamento de manutenção com dose reduzida.

A hipersensibilidade ao SMX-TMP que normalmente se inicia entre a primeira e a segunda semana do início do medicamento, caracteriza-se por manifestações cutaneomucosas, variando desde um exantema pruriginoso até o eritema polimorfo com grave repercussão clínica, e constitui uma das maiores dificuldades para o uso deste tratamento. O uso de anti-histamínicos na tentativa de manter o tratamento com o SMX-TMP naqueles casos de hipersensibilidade menos expressiva é válido, já que aquela é a opção terapêutica mais potente e com a maior experiência clínica acumulada. Outros efeitos adversos importantes do SMX-TMP são: granulocitopenia por mielotoxicidade, elevação de transaminases e tubulopatia renal associada à hiperpotassemia.

Naqueles pacientes com desconforto ventilatório ou com oximetria de pulso reduzida em ar ambiente é importante coletar uma gasometria arterial para determinar a necessidade de suporte ventilatório. Os achados de pressão parcial de oxigênio abaixo de 70 mmHg em ar ambiente; ou diferença de oxigênio alvéolo-arterial superior a 35 mmHg indicam utilização concomitante de corticosteroide. A utilização de corticosteroides, simultaneamente ao tratamento específico, desacelera a progressão da insuficiência respiratória reduzindo a mortalidade associada. Atua reduzindo o componente inflamatório causado pelo grande número de *Pneumocystis* mortos que se acumulam no espaço alveolar.

A dose preconizada é de 40 mg de prednisona-equivalente 2 vezes/dia nos primeiros 5 dias, com redução programada para 40 mg de prednisona-equivalente ao dia nos 5 dias seguintes, e redução gradativa após este período.

Para aqueles pacientes que não toleram o SMX-TMP, pode-se lançar mão de outros esquemas de tratamento, cada um deles com alguma limitação dadas as

suas próprias características ou efeitos adversos potenciais, principalmente nos casos mais graves.

A associação de trimetoprima a outras sulfas, como a dapsona, provou ser ativa no tratamento, mas há o risco de hipersensibilidade cruzada entre os derivados de sulfa, um dos principais motivos para a substituição do SMX-TMP. A dapsona, como substância única, não tem ação terapêutica satisfatória e o trimetoprima, como fármaco isolado, não está disponível para prescrição no nosso meio.

Para quadros de pouca gravidade, a associação de clindamicina e primaquina é uma das opções possíveis. A clindamicina VO ou IV, na dose de 600 mg, 3 a 4 vezes/dia; associada à primaquina, obrigatoriamente VO, na dose de 30 mg/dia.

A pentamidina, cada vez menos utilizada em decorrência da gravidade e frequência de efeitos adversos, pode encontrar indicação como uma opção para casos graves de PCP. Há alguns anos, deixou de ser disponível para utilização no Brasil. Deve ser administrada por via intravenosa, na dose de 4 mg/kg/dia e os potenciais efeitos colaterais são numerosos e nem sempre reversíveis com a interrupção do medicamento: alterações da homeostase da glicose com oscilações de hipo ou hiperglicemia difíceis de serem corrigidas, pancreatite, hipotensão, alterações eletrolíticas e insuficiência renal.

Outra substância que não está disponível para utilização no nosso meio e que é considerada menos potente que o SMX-TMP é a atovaquona utilizada na dose de 750 mg, 2 vezes/dia VO.

As dificuldades enfrentadas nos tratamentos alternativos ao SMX-TMP fazem alguns autores recomendarem a técnica de dessensibilização para pacientes com história de alergia à sulfa, quando caracterizada por quadros cutâneos isolados, sem sinais indicativos de anafilaxia ou comprometimento sistêmico.

Há propostas de protocolos de dessensibilização, geralmente utilizando doses iniciais pequenas de soluções orais de SMX-TMP para uso infantil e aumentando-as progressivamente até a dose terapêutica recomendada.

Profilaxia

Completadas as três primeiras semanas de tratamento e controle clínico da infecção é iniciada a profilaxia secundária com o objetivo de prevenir a recorrência da PCP. A profilaxia secundária se faz com a mesma substância utilizada na fase de ataque do tratamento em dose reduzida, até que haja recuperação da contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm³. Utiliza-se a VO com dose SMX-TMP de 800 mg/160 mg, 3 vezes/semana ou em dias alternados.

Como alternativas, podem ser utilizadas dapsona VO ou pentamidina por via inalatória. A dapsona VO na dose de 100 mg/dia é efetiva. E a pentamidina por via inalatória, especificamente com o inalador Respigard II[®], capaz de gerar partículas menores da substância inalada com o objetivo de alcançar os alvéolos. Ressalta-se que nem a pentamidina tampouco o inalador Repigard II[®] (imprescindível) estão disponíveis no Brasil.

A maneira mais efetiva de prevenir a ocorrência da PCP é impedir que a imunossupressão se instale, por meio da utilização adequada do tratamento antirretroviral. Além disso, nos pacientes sem tratamento antirretroviral, ou naqueles que já iniciaram o TARV e que aguardam a recuperação imunológica, deve-se utilizar a profilaxia primária, ou seja, a prevenção da PCP com os mesmos fármacos e condições já citadas para a profilaxia secundária. A profilaxia primária deve ser sempre iniciada nos pacientes com contagem inferior a 200 linfócitos T CD4+ por mm³; e somente deve ser interrompida 3 meses após a contagem de linfócitos T CD4+ exceder a mesma contagem de maneira estável.

■ Criptococose

A via respiratória representa a porta de entrada para *Cryptococcus neoformans*, e a meningoencefalite é a manifestação clínica de maior gravidade. É interessante ressaltar que, embora o diagnóstico se baseie no achado do fungo no líquido cefalorraquidiano (LCR), o quadro clínico não é exclusivamente de meningite, mas de meningoencefalite, já que as estruturas fúngicas também são encontradas

em grande número no tecido encefálico. Portanto, além de cefaleia, febre, sinais de irritação meníngea e diplopia, coexistem manifestações, como: sonolência, confusão mental, letargia e alterações de comportamento.

A meningoencefalite é a principal manifestação clínica da infecção por *Cryptococcus neoformans* nos indivíduos com AIDS e imunidade baixa. A partir da entrada de *C. neoformans* pela via respiratória, o fungo pode estabelecer doença pulmonar ou pleural, e até mesmo cutânea, associadas ou não ao quadro neurológico. O risco da meningoencefalite é diretamente proporcional ao grau de imunodepressão do indivíduo, sendo mais frequente em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células por mm³.

Como na maioria das infecções de caráter oportunista, o sucesso do tratamento é proporcional à precocidade do diagnóstico e do início do tratamento. No caso da neurocriptococose, esta assertiva se mostra ainda mais importante.

Quadro clínico

As manifestações clínicas iniciais, nos primeiros dias a semanas, podem ser discretas e inespecíficas, tais como: febre, mal-estar e cefaleia. Sinais francos de envolvimento do sistema nervoso central podem aparecer posteriormente, às vezes de maneira isolada: cefaleia mais intensa, vômito, fotofobia ou outras alterações visuais ou auditivas e rigidez de nuca. No início do quadro, o comprometimento encefálico é geralmente difuso; portanto, não predominam sinais localizatórios característicos de lesões focais ao exame neurológico. Quando há envolvimento pulmonar, podem ser notados tosse, dor torácica ou dispneia. As lesões cutâneas, quando presentes, podem ter aspecto de vesículas umbilicadas, que se assemelham às do molusco contagioso.

A progressão da infecção, em indivíduos não tratados, resulta em hipertensão intracraniana, letargia, alterações de comportamento, confusão mental até o coma, associados a elevada letalidade.

O exame tomográfico do encéfalo pode mostrar hidrocefalia e outros sinais característicos de hipertensão intracraniana e é imprescindível naqueles

pacientes com rebaixamento do estado de consciência para que se possa proceder à coleta do LCR, que define o diagnóstico.

As alterações liquóricas podem ser pouco relevantes, principalmente no início do quadro, com discreta elevação da celularidade predominando linfócitos e monócitos, e proteinorraquia pouco elevada. Tais alterações refletem a relativa baixa capacidade de *C. neoformans* causar inflamação local, motivada pelo espesso envoltório polissacarídico que caracteriza este fungo. A glicorraquia tende a estar baixa. A elevação da pressão intracraniana ocorre em 75% dos pacientes e está diretamente associada ao pior prognóstico. Outros fatores que indicam mau prognóstico são a existência de alteração do estado de consciência, título de antígeno de criptococo maior que 1:32 e contagem inferior a 20 células/mm³, ambos no LCR; além da concomitância de hiponatremia.

Diagnóstico

O diagnóstico é definido com o encontro do criptococo no exame direto do LCR através da tinta da China, identificado de maneira característica como uma forma arredondada em imagem negativa em meio ao contraste (tinta), cuja sensibilidade está ao redor de 60%. Em outras palavras, o resultado negativo do teste direto através da tinta da China não exclui o diagnóstico, que deve ser complementado pela cultura para fungos e pela pesquisa do antígeno do criptococo (por meio da aglutinação ao látex ou por técnica imunoenzimática – ELISA). Estas técnicas têm sensibilidade superior a 95%. O resultado da pesquisa de antígeno tem a vantagem de oferecer diagnóstico quase imediato, enquanto a cultura necessita de alguns dias para a definição diagnóstica.

No momento do diagnóstico, alguns fatores indicativos de pior prognóstico devem ser identificados: rebaixamento do estado de consciência, presença de hipertensão intracraniana e características liquóricas, como contagem inferior a 20 leucócitos/mm³ e titulação do antígeno do criptococo superior a 1:1.024.

A pesquisa do antígeno no soro é útil para contribuir para o diagnóstico da criptococose e possibilita a identificação precoce da doença em pacientes sob maior risco. Na dependência da prevalência local da doença e dos recursos

diagnósticos disponíveis pode ser utilizada como exame de triagem, selecionando pacientes que necessitam de avaliação mais específica ou invasiva. A opção pela realização da pesquisa de antígeno sérico não deve atrasar a coleta do LCR, quando este exame estiver indicado.

Tratamento

A estratégia de tratamento da meningoencefalite criptocócica compreende uma fase inicial de ataque (ou de indução) com duração mínima de 2 semanas, seguida de fase de consolidação completando pelo menos 10 semanas de tratamento. Após estas duas fases, há o período de tratamento de manutenção que deve ser mantido até que o paciente esteja totalmente assintomático e com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm³ por pelo menos 6 meses.

Na fase de ataque são utilizadas substâncias potentes com efeito fungicida, com o objetivo de alcançar o mais rápido possível a esterilização no LCR, com o objetivo de reduzir a mortalidade da doença e diminuir o risco de recorrência. A anfotericina B, tanto na forma de deoxicolato como na formulação lipídica, é o principal fármaco da fase de ataque. Da associação de flucitosina e anfotericina B resultam redução mais rápida no número de elementos fúngicos e menor taxa de mortalidade ao final das dez semanas de tratamento, quando comparada à utilização isolada da anfotericina B na mesma dosagem. Alguns autores relataram redução na mortalidade, embora não significativa, com a associação de anfotericina B e fluconazol, comparada à monoterapia. A flucitosina não está disponível para uso no Brasil, razão pela qual é frequente observar a utilização da associação anfotericina B e fluconazol no nosso meio.

As doses recomendadas são:

- Anfotericina B deoxicolato: 0,7 a 1,0 mg/kg/dia IV, 1 vez/dia
- Anfotericina B lipossomal: 3 a 4 mg/kg/dia IV, 1 vez/dia
- Flucitosina: 100 mg/kg, dividido em 4 vezes/dia VO
- Fluconazol: 800 mg, dividido em 2 vezes/dia IV ou VO.

A anfotericina B lipossomal está associada a menor agressão renal, quando comparada à suspensão de anfotericina B deoxicolato. As doses de flucitosina e fluconazol devem ser corrigidas com a função renal.

Ao final de 2 semanas de tratamento, uma nova cultura do LCR deve ser coletada. Se houver a persistência de fungos viáveis (cultura positiva), o tratamento de ataque deverá ser estendido. A mesma conduta é válida para casos que tenham má evolução clínica, apesar da possível esterilização do LCR.

Ao término do período de tratamento de ataque, a anfotericina B associada à flucitosina ou ao fluconazol são suspensos e inicia-se a fase de consolidação, com a utilização de fluconazol na dose de 800 mg/dia, com administração dividida em duas vezes por via oral, por cerca de 8 semanas.

Seguindo-se às duas fases de tratamento (de ataque e de consolidação), a manutenção do fluconazol em dose mais baixa deve ser utilizada para evitar recorrências. Este tratamento supressivo deve ser mantido por tempo prolongado, ou seja, por pelo menos 1 ano; ou até que a contagem de linfócitos T CD4+ supere 100 células/mm³.

Profilaxia

Considerando as características das substâncias envolvidas, a profilaxia primária para a criptococose não é recomendada. Pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ reduzida devem ser orientados para evitar situações de risco, como exposição a fezes de pássaros, principalmente aquelas já ressecadas e sob suspensão aérea (tais como ocorre em limpeza de ambientes com essa característica, pouco frequentados por seres humanos).

Devido às complicações decorrentes principalmente do agravamento da hipertensão intracraniana, é importante considerar postergar o início do tratamento antirretroviral (TARV) por 4 a 5 semanas após o início do tratamento antifúngico. Este efeito se deve à chamada síndrome inflamatória da reconstituição imune induzida pelo TARV. O benefício deste atraso no início do TARV é mais evidente naqueles pacientes que apresentam caracteristicamente maior morbidade ou mortalidade associada à neurocriptococose, isto é, naqueles

mais graves. Neste caso, a prioridade deve ser inteiramente do tratamento da criptococose. Mesmo assim, punções lombares regulares podem ser necessárias para controle da hipertensão intracraniana.

■ Histoplasmose

Causada pelo *Histoplasma capsulatum*, fungo presente no solo e especialmente em ambientes fechados que contenham fezes de pássaros e morcegos.

Quadro clínico

A infecção ocorre através da inalação de esporos em suspensão e pode gerar quadro pulmonar localizado ou disseminado caracterizado por infiltrado intersticial difuso ou reticulonodular, semelhante à tuberculose disseminada. No indivíduo imunodeprimido pode ocorrer a infecção primária ou a reativação endógena de infecção pregressa.

Pode não haver alteração radiológica pulmonar na fase inicial; ou até mesmo comprometimento pulmonar, que está presente em pouco mais de 50% dos casos.

Nos indivíduos mais imunodeprimidos existe a tendência de disseminação com comprometimento de vários órgãos e tecidos predominando o quadro consumptivo associado a febre, quando há linfadenomegalia e aumento volumétrico do fígado e baço. O comprometimento da medula óssea é frequente, manifestado por pancitopenia. No nosso meio, o comprometimento cutaneomucoso é bastante frequente, e é frequentemente utilizado na abordagem diagnóstica por meio de exame anatomopatológico. Pápulas são as lesões cutâneas iniciais, que podem passar a ser nodulares. Com o progredir da infecção, as lesões cutâneas podem ulcerar e apresentar aspecto crostoso. Outros órgãos frequentemente acometidos são o sistema nervoso central e o aparelho osteoarticular. A doença disseminada com ou sem comprometimento neurológico tem alta mortalidade, superior a 50%, apesar do tratamento adequado.

Diagnóstico

O diagnóstico se baseia em culturas e exames anatomopatológicos dos tecidos acometidos.

Tratamento

O tratamento é realizado destacando-se três fases: (a) tratamento inicial ou de ataque, que visa ao controle da infecção; (b) tratamento de consolidação, que deve ser prolongado por pelo menos 12 meses; e (c) tratamento de manutenção, com a função de evitar recidivas (profilaxia secundária).

De acordo com a gravidade do caso, pode-se prever duas formas de tratamento. O itraconazol deve ser utilizado para os casos de infecção não disseminada, sem envolvimento do SNC e na ausência de pancitopenia. A dose inicial do itraconazol é de 200 mg, 3 vezes/dia VO; na fase de consolidação a dose é de 200 mg, 2 vezes/dia VO por pelo menos 12 meses, reduzindo após para 200 mg/dia durante pelo menos 1 ano e se a contagem de linfócitos T CD4+ for superior a 150 células/mm³.

A anfotericina B, deoxicolato ou formulação lipídica, é a indicada para os casos mais graves, com envolvimento sistêmico ou do SNC, seguida do itraconazol na fase de consolidação e de manutenção. A dose de anfotericina B recomendada é de 0,7 mg/kg/dia (ou de 3,0 mg/kg/dia da lipossomal) por pelo menos 2 semanas (pelo menos 6 semanas se houver envolvimento do SNC). Segue-se a fase de consolidação com itraconazol, por pelo menos doze meses, na dose de 200 mg, 2 vezes/dia; seguida da manutenção de pelo menos outros 12 meses, desde que a contagem de linfócitos T CD4+ permaneça superior a 150 células/mm³.

Profilaxia

Pacientes imunodeprimidos devem ser orientados para não se expor a situações de risco de aquisição da infecção. Por exemplo, frequência a cavernas ou a ambientes fechados contaminados por fezes de morcegos e pássaros. Não há recomendação para profilaxia primária.

■ Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é doença desmielinizante no encéfalo causada pela reativação do poliomavírus JC (JCV). A infecção pelo JCV ocorre nos primeiros anos de vida e anticorpos específicos são encontrados em mais de 85% dos adultos.

A LEMP manifesta-se quase exclusivamente em pacientes com imunossupressão avançada. Na era do tratamento antirretroviral efetivo, a ocorrência de LEMP tem diminuído significativamente.

Quadro clínico

Manifesta-se como alteração do estado de consciência, déficit motor, ataxia, alterações visuais e convulsões. Os exames de imagem mostram áreas de desmielinização de substância branca sem efeito de massa ou lesões expansivas, com apresentação focal (multifocal).

Diagnóstico

A suspeita do diagnóstico ocorre a partir do quadro clínico e dos exames de imagem do encéfalo. O DNA do JCV pode ser identificado através de PCR no liquor. A biopsia cerebral identifica áreas de desmielinização e oligodendrócitos infectados pelo JCV com efeito citopático e gliose.

Tratamento e profilaxia

Não há tratamento específico para o JCV. A principal ação de controle sobre a LEMP é a melhora da imunossupressão por tempo prolongado com o uso efetivo do TARV.

■ Toxoplasmose cerebral

A encefalite por *Toxoplasma* é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. A doença parece ocorrer quase exclusivamente por causa da reativação de cistos

latentes. A infecção primária está associada com a doença cerebral ou disseminada aguda.

A soroprevalência varia entre os diferentes locais geográficos, com uma prevalência de cerca de 11% nos EUA e 50 a 80% em alguns países da Europa e América Latina. Na era pré-HAART, a incidência era de, aproximadamente, 33% em 1 ano naqueles pacientes com imunossupressão avançada, sorologia positiva para *T. gondii* e que não recebessem profilaxia contra a doença. A incidência de toxoplasmose cerebral tem diminuído para menos de 25% do que era encontrado no início da epidemia de AIDS. Ainda assim, permanece como a mais importante infecção neurológica oportunística em portadores de HIV.

Patogênese

A toxoplasmose cerebral quase sempre resulta em reativação de infecção latente, sendo que manifestações extracerebrais são raras.

A doença clínica é rara entre os pacientes com contagens de linfócitos T CD4⁺ maior que 200 células/mL. Os pacientes com contagens de CD4⁺ inferior a 50 células/mL têm maior risco. A infecção primária pode ocorrer após ingestão de carne malcozida contendo cistos ou oocistos que foram eliminados nas fezes de gato e esporulados no ambiente, processo que demora, aproximadamente, 24 h. Até 50% dos indivíduos com infecção primária documentada não têm um fator de risco identificável. Não há transmissão de pessoa a pessoa.

Quadro clínico

Em PVHA, a apresentação clínica mais comum da infecção é encefalite focal, resultando em hemiparesias além de cefaleia, confusão, fraqueza, febre, convulsões e coma. Já retinocoroidite, pneumonia e comprometimento multifocal são mais raros, assim como alterações psiquiátricas.

Diagnóstico

Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética cerebral

geralmente mostram lesões multifocais no córtex e gânglios da base, frequentemente associadas a edema, mas também podem demonstrar lesão única ou encefalite difusa, sem déficit focal. Esta apresentação tardia tende a ser rapidamente progressiva e fatal.

Geralmente, os pacientes têm sorologia positiva para *Toxoplasma gondii*, mas o fato de serem negativos não torna a infecção impossível. O diagnóstico de certeza associa a sintomatologia clínica com métodos de imagem.

Tratamento

A terapia padrão é a combinação de sulfadiazina e pirimetamina, sendo efetiva em 75 a 89% dos casos. Tratamento alternativo pode ser feito com a utilização de clindamicina e pirimetamina. A utilização de sulfametoxazol e trimetoprima (SMX-TMP) para tratamento também é possível, nas mesmas doses utilizadas para pneumocistose, e provou ser tão efetiva quanto sulfadiazina e pirimetamina em casos de toxoplasmose ocular e cerebral. Devido à mielotoxicidade da pirimetamina é importante adicionar o ácido folínico ao esquema de tratamento. Outras alternativas são atovaquona/pirimetamina ou azitromicina/pirimetamina. Entretanto, dados com essas medicações são limitados.

O tratamento da infecção aguda deve ser feito por pelo menos 4 a 6 semanas, ou por período mais longo se utilizada terapia alternativa. Em muitos casos o tratamento empírico é iniciado, mas em caso de não haver melhora, o paciente deve ser reavaliado por testes de imagem, após 14 dias do início do tratamento. Como diagnósticos diferenciais temos linfoma e tuberculose, sendo que diante dessas suspeitas, a biopsia cerebral deve ser considerada.

A terapia de manutenção é feita com redução da dose das medicações, diante da melhora clínica e radiológica, o tratamento antirretroviral (TARV) deverá ser iniciado assim que possível.

Nos casos em que haja aumento da pressão intracraniana ou edema difuso, corticosteroides podem ser coadministrados, apesar de poderem mascarar outros diagnósticos. Antiepilépticos também estão indicados, se ocorrerem convulsões.

Profilaxia

A profilaxia para toxoplasmose cerebral pode ser feita nas seguintes situações:

- Profilaxia à exposição: pacientes sem contato prévio com *Toxoplasma gondii*, ou seja, sem anticorpos detectados (imunoglobulinas G e M negativas) devem ser aconselhados a não comer carne malcozida ou crua, evitar contato com gatos e manter hábitos de higiene adequados
- Profilaxia primária: deve ser prescrita a pacientes com imunoglobulina G (IgG) positiva e linfócitos T CD4+ menores que 100 células/ μl . A medicação de escolha é o SMX-TMP. E para os que são alérgicos é recomendada dessensibilização. Esta profilaxia pode ser descontinuada se a contagem de linfócitos T CD4+ for maior que 200 células/ μl , por pelo menos, 3 meses, após início de TARV
- Profilaxia secundária: consiste na metade da dose utilizada na fase aguda da infecção. A clindamicina é considerada menos adequada para profilaxia secundária por não atravessar a barreira hematencefálica. SMX-TMP também pode ser indicado e a profilaxia pode ser suspensa se houver resolução radiológica e se a contagem de linfócitos T CD4+ for maior que 200 células/ mm^3 , por pelo menos 3 a 6 meses.

■ Citomegalovirose

Doença disseminada ou localizada em pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão avançada, com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 50 células/ mm^3 , ou que não estejam recebendo ou não tenham conseguido responder ao TARV. Outros fatores de risco incluem infecções oportunistas anteriores, elevada viremia por citomegalovírus (CMV) e HIV (carga viral maior que 100.000 cópias/ $\text{m}\ell$).

Acomete mais comumente indivíduos previamente infectados e, portanto, representa reativação de uma infecção latente ou reinfeção.

Antes da HAART, cerca de 30% dos pacientes com AIDS apresentavam retinite por CMV em algum momento entre o diagnóstico de AIDS e o óbito. A

incidência de novos casos da doença diminuiu em mais de 95%, com o advento de TARV.

Para aqueles com estabelecida retinite por CMV, a recorrência de lesões ativas acontece de maneira substancialmente menor do que a observada na era pré-HAART. No entanto, mesmo para aqueles com recuperação imunológica suficiente, recidiva da retinite ocorre a uma taxa de 0,03/pessoa-ano. Daí a importância de consultas regulares com oftalmologista.

Quadro clínico

Retinite é a manifestação clínica mais comum da doença em PVHA, sendo unilateral em 2/3 dos pacientes. Pode apresentar-se como retinite periférica assintomática ou com queixa de escotomas e alteração no campo visual periférico. Lesão ou lesões centrais da retina que incidem sobre a mácula ou nervo óptico estão associadas com diminuição da acuidade visual ou defeitos do campo central, podendo levar a amaurose.

A retinite por CMV é uma retinite necrosante e, à fundoscopia, observam-se lesões da retina amarelo-esbranquiçadas, com ou sem hemorragia intravítreo e pouca inflamação. Ocasionalmente, retinite por CMV pode ter uma aparência mais granular.

Na ausência de TARV ou terapia anti-CMV específica, a doença é rapidamente progressiva, podendo resultar em sequelas graves em menos de 3 semanas.

Colite ocorre em 5 a 10% dos pacientes e cursa com perda de peso, anorexia, dor abdominal, diarreia debilitante, muitas vezes com enterorragia e mal-estar. No cólon, e especialmente no ceco, CMV pode produzir perfuração com abdome agudo e a tomografia computadorizada pode mostrar espessamento do cólon.

Esofagite ocorre em poucos casos, cursando com odinofagia, náuseas e desconforto retroesternal.

Pneumonite é ainda mais rara, podendo levar a insuficiência respiratória e isolamento do CMV no lavado broncoalveolar.

Doença neurológica inclui demência, ventriculoencefalite e

polirradiculomielopatia. A encefalite geralmente promove letargia, confusão, febre e demência. Os pacientes com ventriculoencefalite apresentam um quadro mais agudo, com sinais neurológicos focais, incluindo muitas vezes paralisia de nervo craniano ou nistagmo, com rápida progressão para a morte.

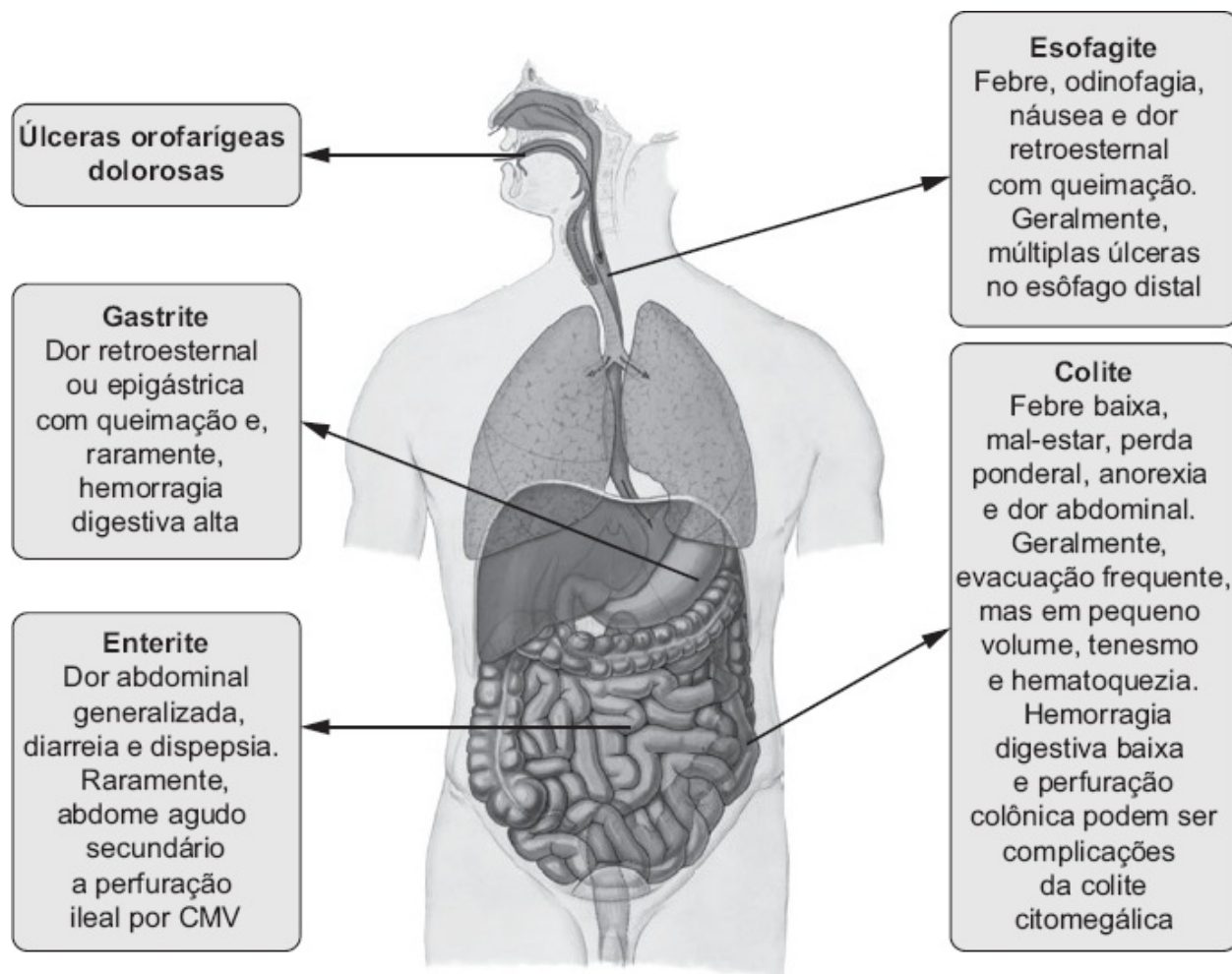


Figura 46.9 O diagnóstico é sugerido pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa mediante biópsia identificando células com inclusão intranuclear (“olhos de coruja”), bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia) não são bons preditores de doença ativa ou recorrência em PVHA. Não se recomenda tratar viremia na ausência de evidência de lesão orgânica.

A infecção por CMV é uma das causas da síndrome de *Guillain-Barré* ou polirradiculoneurite, que se caracteriza por retenção urinária e paralisia progressiva ascendente, podendo evoluir para insuficiência respiratória, por

paralisia do sistema muscular.

Diagnóstico

O diagnóstico de retinite é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas. Pacientes com retinite por CMV têm DNA detectado no vítreo em cerca de 80% dos casos.

A esofagite por CMV é sugerida pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa e biopsia com identificação de células com inclusão intranuclear (“olhos de coruja”) bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada (Figura 46.9).

Testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia) não são bons preditores de doença ativa ou recorrência em PVHA. Não se recomenda tratar viremia na ausência de evidência de lesão orgânica. Em apenas 70% dos casos, o DNA é detectado no sangue, com os demais casos diagnosticados por critérios clínicos e resposta à prova terapêutica. A existência de anticorpos séricos para o CMV não é útil para o diagnóstico.

O LCR tipicamente demonstra pleiocitose linfocítica (apesar da mistura de neutrófilos e linfócitos), níveis de glicose baixos ou mesmo normais e níveis elevados ou até normais de proteína.

Na tomografia computadorizada ou em imagens de ressonância nuclear magnética pode ser encontrado realce periventricular.

Tratamento

Todos os pacientes com manifestação de infecção por CMV deveriam iniciar TARV imediatamente. A resposta imune específica ao CMV é restaurada, levando à redução da viremia e retardando a progressão de uma retinite já existente ou sua recorrência. Em associação, terapia específica deveria ser iniciada no momento do diagnóstico, seja localizada ou sistêmica. A terapia localizada não previne disseminação, mas deve ser levada em consideração

quando diante de toxicidade medicamentosa. Para terapia sistêmica, podemos utilizar ganciclovir, foscarnet e valganciclovir, tendo atenção aos respectivos efeitos colaterais.

O valganciclovir só tem apresentação oral e é completamente hidrolisado em ganciclovir, após reabsorção gastrintestinal. Ganciclovir e foscarnet são as substâncias de primeira escolha para tratamento de retinite por CMV. Os efeitos colaterais são diferentes, apesar da equivalência em termos de taxa de resposta.

O foscarnet deve ser administrado por cateter venoso central. Tanto o tratamento com foscarnet quanto com ganciclovir deve ser iniciado com dose de ataque, por 2 a 3 semanas, até resolução das lesões, seguido por terapia de manutenção.

Recorrência ou progressão da doença durante o tratamento com ganciclovir deve ter a terapia trocada para foscarnet ou mesmo utilizá-los em combinação. Boa resposta é obtida em muitos casos, assim como o uso de ganciclovir intraocular.

Manifestações extraoculares

As manifestações extraoculares podem ser tratadas da mesma maneira, apesar de poucos estudos suportarem essa prática.

Diante de encefalite ou ventriculite por CMV, talvez o ideal fosse a combinação de ganciclovir e foscarnet, mas somente nos casos com diagnóstico confirmado, diante da toxicidade promovida por essa associação.

Profilaxia

A profilaxia para citomegalovirose pode ser feita da seguinte maneira:

- Profilaxia primária: ganciclovir é efetivo para pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ < 50 células/mL, apesar da toxicidade. Fundoscopia é recomendada a cada 3 meses, mas não é consenso entre especialistas, principalmente se CD4+ > 100 células/ μ l
- Profilaxia secundária: deveria ser iniciada com valganciclovir oral, após 3

semanas de tratamento da fase aguda e lesões sem atividade e deveria ser mantida por pelo menos 6 meses com reconstituição imune ($CD4^+ > 100$ a 150 células/ $\mu\ell$).

■ Candidíase

Das cerca de 200 espécies de *Candida*, apenas cerca de 15 espécies diferentes são encontradas na prática clínica diária. A mais frequente é a *Candida albicans* e seu tratamento, assim como o da *Candida parapsilosis*, responde bem ao fluconazol, diferentemente do que acontece com *C. glabrata* ou *C. krusei*.

Tratamento

Para o tratamento da candidíase esofágica não é necessária realização de endoscopia digestiva alta diante de lesões orais sugestivas e sintomatologia típica.

O tratamento pode ser feito com medicações tópicas, apesar de menos eficazes se lesões em grande extensão.

Terapia oral com derivados azólicos sistêmicos (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) mostra resposta mais rápida, confere maior proteção contra recorrências e é melhor tolerada.

Fluconazol pode ser considerado o melhor fármaco para tratamento de candidíase oral e esofágica, na dose de 100 mg/dia/5 a 14 dias e 200 a 400 mg/dia/10 a 14 dias, respectivamente. Pacientes com grave disfagia devem receber terapia intravenosa, que deverá ser trocada para VO, assim que os sintomas melhorarem. Itraconazol, voriconazol e posaconazol têm se mostrado clinicamente eficazes nos casos com tratamento refratário, mas caso seja detectada resistência ao fluconazol, o tratamento deve ser trocado para uma equinocandina (caspofungina, micafungina ou anidulafungina), que se mostra tão efetiva e bem tolerada quanto o fluconazol.

Todos os azólicos necessitam de dose dobrada no primeiro dia de tratamento. Recorrências são frequentes nos pacientes com imunossupressão grave ($CD4^+ < 100$ células/ $\mu\ell$).

TARV deve ser iniciado assim que possível e evitará recorrência se a reconstituição imune for suficiente.

Profilaxia

Troca regular da escova de dentes e limpeza completa de próteses são medidas profiláticas básicas para candidíase oral. Bochechos com clorexidina 0,12% 2 vezes/dia/90 dias podem prevenir recorrências.

Não é recomendada profilaxia primária e profilaxia secundária deve ser avaliada caso a caso.

■ Tuberculose

A infecção ocorre após a inalação do *Mycobacterium tuberculosis* por pessoa suscetível. A resposta imune, geralmente, limita a multiplicação do bacilo entre duas e doze semanas da infecção. Entretanto, bacilos viáveis podem persistir por anos, o que chamamos tuberculose latente, quando o paciente não tem sintoma.

A doença ativa, frequentemente, com cultura positiva, pode se apresentar logo após a exposição (doença primária) ou ser reativação da infecção latente, que tem risco aumentado (3 a 16%/ano) em indivíduos com diagnóstico recente de HIV, com imunodeficiência grave e sem TARV, mas pode se manifestar com qualquer valor de CD4+. O risco anual estimado de tuberculose ativa em pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) é de 3 a 12 vezes maior que o da população em geral. Sua ocorrência também pode promover aumento da carga viral e, conseqüentemente, progressão da doença e óbito.

O tratamento da tuberculose latente em PVHA diminui o risco de desenvolver doença em 62% e de óbito em 26%. Portanto, a prevenção da doença deve ser pautada na investigação adequada e no tratamento da tuberculose latente.

Quadro clínico

Os sintomas clínicos clássicos incluem tosse produtiva, febre, sudorese, perda de

peso e fadiga, apesar de poder cursar de maneira subclínica ou oligossintomática, com cultura positiva. Com o início de TARV, a reconstituição imunológica pode desmascarar a tuberculose ativa, resultando em reações inflamatórias pronunciadas. Como já dito anteriormente, em PVHA a apresentação da tuberculose ativa é influenciada pelo grau de imunodeficiência. Em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ > 350 células/mm³, a apresentação clínica é semelhante à observada em pacientes não infectados pelo HIV. A maioria dos pacientes tem doença limitada aos pulmões e é comum achado radiológico compatível com infiltrado fibronodular no lobo superior com ou sem cavitação. Em pacientes com AIDS avançada, os achados radiológicos podem ser diferentes, com acometimento do lobo inferior, lobo médio, com infiltrado intersticial ou miliar, sendo a cavitação menos comum. Linfadenopatia intratorácica é comum, com envolvimento mediastinal visto mais frequentemente do que adenopatia hilar. Mesmo com radiografias de tórax normais, os pacientes coinfectados (HIV/TB) podem ter bacilo álcool-acidorresistente (BAAR) positivo no escarro e cultura também positiva, especialmente se com envolvimento de gânglios cervicais.

As manifestações extrapulmonares são mais comuns em portadores de HIV e devem ser investigadas em qualquer sítio, especialmente no SNC, onde o tratamento precoce é essencial para melhorar a evolução.

Quanto maior for o grau de imunodeficiência, maior a probabilidade de tuberculose extrapulmonar, tal como: linfadenite, pleurite, pericardite e meningite, com ou sem comprometimento pulmonar. Nesses indivíduos, a tuberculose pode ser uma doença sistêmica grave, com febre alta, rápida progressão e sepse.

Pacientes com imunidade preservada apresentam, histologicamente, inflamação granulomatosa típica.

Diagnóstico

Testes para tuberculose latente no momento do diagnóstico do HIV devem fazer parte da rotina, independentemente do risco epidemiológico de exposição à

tuberculose. Indivíduos com testes negativos com infecção pelo HIV avançada (contagem de CD4+ < 200 células/mm³) devem ser retestados quando do início de TARV e ao atingirem contagem de CD4+ ≥ 200 células/mm³.

Teste anual é recomendado apenas para os pacientes infectados pelo HIV que estejam em alto risco de exposição repetida ou contínua a pessoas com tuberculose ativa. O teste tuberculínico é considerado positivo quando apresentar endureção ≥ 5 mm, após 48 a 72 h, em indivíduos sem evidência clínica ou radiológica de tuberculose ativa.

A descoberta das proteínas imunogênicas das micobactérias (ESAT-6, CFP-10 e TB 7.7), todas expressadas especificamente por cepas patogênicas do complexo *M. tuberculosis*, abriu caminho para o desenvolvimento de testes diagnósticos mais específicos para a tuberculose latente. Os testes IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) – ensaios de detecção de IFN-γ em amostras de sangue – foram desenvolvidos e têm demonstrado ser excelentes ferramentas para o diagnóstico. O princípio do teste é a medida dos níveis *in vitro* de IFN-γ produzida por linfócitos T que tenham sido estimulados por antígenos de tuberculose purificados ou sintetizados. Evidências atuais sugerem que o IGRA tem maior especificidade (92 a 97%) do que o teste tuberculínico (56 a 95%).

Outros testes diagnósticos serão feitos a depender do sítio acometido (pulmão, linfonodos, liquor).

Tratamento

O tratamento da tuberculose latente deve ser iniciado, assim que descartada doença ativa, assim como para contatos de tuberculose ativa ou que tenham imagem radiológica sugestiva da doença, sem tratamento prévio. A medicação de escolha é a isoniazida, que deve ser administrada por 6 a 9 meses, de acordo com a tolerabilidade e a predisposição do paciente. A isoniazida pode potencializar o risco de neuropatia periférica quando utilizada com alguns antirretrovirais. Os pacientes que recebem tratamento devem ser vistos pelo médico mensalmente para que sejam avaliadas a adesão e a possível toxicidade.

Os pacientes devem ser lembrados a cada visita sobre os eventos adversos

potenciais (anorexia inexplicável, náuseas, vômitos, urina escura, icterícia, prurido, parestesias persistentes das mãos e dos pés, fadiga persistente, fraqueza ou febre com duração de 3 dias ou mais, sensibilidade abdominal, contusões fáceis ou sangramento e artralgia) e orientados a suspender a medicação até o retorno caso apareçam tais sinais e/ou sintomas.

O tratamento da tuberculose ativa requer planejamento adequado na escolha das medicações, que deve levar em conta se o paciente já faz uso ou não de terapia antirretroviral, nível de linfócitos T CD4+ e disfunções orgânicas induzidas pela doença ou toxicidade às medicações.

A Tabela 46.15 mostra quando iniciar TARV em pacientes em tratamento para tuberculose. A rifampicina é inserida no esquema terapêutico quando o paciente ainda não iniciou o tratamento para HIV (Tabela 46.16). Nos casos em que a rifampicina não puder ser utilizada (p. ex., uso concomitante de inibidores da protease), ela deve ser substituída pela rifabutina, conforme apresentado na Tabela 46.17. Como pode-se observar, as recomendações do tratamento da tuberculose e da terapia antirretroviral dependem da apresentação clínica e do histórico terapêutico dos pacientes (Tabela 46.18).

Tabela 46.15 Recomendações para o início de TARV após o diagnóstico de TB.

Condição clínica e/ou laboratorial	Recomendações
Sinais de imunodeficiência avançada ¹ ou linfócitos T CD4+ < 200	Iniciar TARV na 2ª semana após o início do tratamento de TB
Ausência de sinais de imunodeficiência ou linfócitos T CD4+ > 200	Iniciar TARV ao final da fase intensiva (8ª semana) do início do tratamento de TB

¹Perda ponderal > 10% do peso habitual, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 ao hemograma.

Tabela 46.16 Esquema básico com rifampicina para tratamento de adultos e adolescentes (> 10 anos de idade).

		Faixa de		

Regime	Fármaco	peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimidos em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH 150/75 comprimidos em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	4
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Tabela 46.17 Esquema com rifabutina para tratamento de adultos e adolescentes (> 10 anos de idade), quando em uso de TARV que não seja com ITRNN.

Meses	Fármaco	Doses por faixa de peso		
		20 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50 kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg ¹	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida 500 mg ¹	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Etambutol 400 mg ¹	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg ¹	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

¹Isoniazida: 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida: 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia.

Tabela 46.18 Recomendações terapêuticas para PVHA com tuberculose ativa.

Situação	Recomendação
PVHA nunca submetidas ao tratamento para tuberculose e para HIV	<p>Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar TARV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ (preferencial) • 2 ITRN + nevirapina • 3 ITRN (alternativo)
Paciente experimentado em terapia antirretroviral, nunca submetido ao tratamento para tuberculose	<p>Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar TARV, individualizando a avaliação.</p> <p>Resistência, intolerância ou contraindicação a ITRNN: avaliar/manter IP/r na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina com dose ajustada, já que alguns inibidores da protease (IP) podem alterar a farmacocinética da rifabutina, aumentando seus níveis plasmáticos. Desse modo, a dose de rifabutina deve ser ajustada durante todo o tratamento. Ver Tabela 46.17. Considerar as seguintes opções de IP/r:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/ritonavir • Fosamprenavir/ritonavir • Lopinavir/ritonavir • Darunavir/ritonavir

Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por 9 meses com RHZE + corticoterapia. Iniciar ou substituir TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ou rifabutina
Retratamento para tuberculose	Tratar TB por 6 meses, com esquema básico. Iniciar ou substituir TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ou rifabutina
Falha ao tratamento para tuberculose ou tuberculose multidrogarresistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais

Comorbidades Relacionadas à Infecção pelo HIV

Erika Ferrari Rafael da Silva ■ Gisele Cristina Gosuen

■ Introdução

Após a introdução de TARV altamente potente em 1996, a mortalidade devido à AIDS diminuiu substancialmente como resultado de uma terapia efetiva em promover a supressão viral e a preservação do sistema imunológico. Apesar do avanço no manejo da infecção pelo HIV, as pessoas infectadas ainda têm maior morbimortalidade comparada à população em geral. Eventos adversos não relacionados à AIDS, incluindo lipodistrofia, eventos cardiovasculares, renais, ósseos e neurocognitivos são frequentes na era pós-TARV. Neste capítulo abordaremos algumas destas comorbidades relacionadas à infecção pelo HIV.

Lipodistrofia

A lipodistrofia ou lipoatrofia relacionada ao HIV foi reconhecida após a introdução de TARV, e descrita inicialmente em 1998 por Carr *et al.* Esta síndrome é caracterizada pelo acúmulo de gordura na região dorsocervical

(também conhecido como “giba”), aumento da circunferência abdominal e do tamanho da mama, lipoatrofia da gordura do tecido subcutâneo da face, glúteos e membros, levando à proeminência das veias dos braços e pernas nos pacientes que fazem uso de TARV. A lipodistrofia pode se manifestar das seguintes maneiras:

- Lipoatrofia: redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas, podendo apresentar proeminência muscular e venosa relativa
- Lipo-hipertrofia: acúmulo de gordura na região abdominal, existência de gibosidade dorsal, ginecomastia nos homens e aumento de mamas em mulheres e acúmulo de gordura em diversos locais do corpo, como região submentoniana, região pubiana, entre outras
- Forma mista: associação de lipoatrofia e lipo-hipertrofia.

O padrão destes desarranjos metabólicos relacionados aos pacientes que estão recebendo TARV assemelha-se ao observado na síndrome metabólica, o qual pode levar a um aumento do risco de doença cardiovascular (DCV).

Resistência à insulina e diabetes melito

Após a introdução dos IP, é crescente o número de indivíduos infectados pelo HIV diagnosticados com diabetes melito (DM) e resistência à insulina (RI). Alterações no metabolismo da glicose foram relatadas em aproximadamente 23% dos pacientes apenas 2 anos após o início do uso dos IP. Estudos mostram um aumento de quatro vezes na prevalência de DM tipo 2 nos pacientes infectados pelo HIV que recebem TARV. A prevalência de RI entre os pacientes infectados pelo HIV foi observada em níveis de até 47%, comparado com uma incidência em torno de 5% na população em geral. As alterações do metabolismo da glicose são muitas vezes acompanhadas das alterações lipídicas.

Pacientes infectados pelo HIV que nunca passaram por tratamento já apresentam alterações no metabolismo da glicose, e isto pode ser atribuído em

parte aos efeitos pró-inflamatórios deste vírus, mas os mecanismos exatos desta fisiopatologia ainda precisam ser elucidados. Adiponectina e ácidos graxos livres também têm sido associados com a RI na infecção pelo HIV. O aumento da disponibilidade dos ácidos graxos é observado nos pacientes com redistribuição de gordura e também correlacionado com a RI. Em relação aos IP as alterações no metabolismo da glicose se devem a redução no acúmulo de lipídios e aumento da apoptose nos adipócitos, levando a uma diminuição no número de células; indução da RI por inibição da captação de glicose estimulada pela insulina via inibição do transportador de glicose GLUT-4; indução da IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); redução na expressão do gene e secreção de adiponectina e aumento da lipólise.

Entre os fatores de risco para DM nos pacientes infectados pelo HIV destacam-se: índice de massa corpórea elevado (obesidade), idade avançada, sedentarismo, acúmulo de lipídios hepáticos (esteatose hepática), genética, sexo feminino, história familiar, coinfeção HIV-VHC (vírus da hepatite C), mediadores inflamatórios locais e sistêmicos relacionados com a ocorrência do HIV, lipoatrofia (aumento da relação cintura/quadril (RC/Q); uso de IP (ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir), uso de análogos nucleotídeos (estavudina, uso esse atualmente restrito) síndrome metabólica; altos níveis de proteína C reativa, TNF- α e IL-6; linfócitos T CD4+ iniciais baixos, disfunção mitocondrial e maior concentração de ácidos graxos livres.

Dislipidemia

Em relação ao perfil lipídico, mesmo antes da exposição ao TARV, já era observado aumento nos níveis de triglicerídeos (TG) e diminuição do colesterol total (CT), na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e na lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Uma característica importante nesta situação é a composição das lipoproteínas, que tende a ser mais aterogênica, com altas proporções de partículas de LDL-C pequenas e densas, que alcançam mais facilmente a parede do vaso. Os níveis de HDL-C são aproximadamente 21 a 26% mais baixos quando comparados a controles não infectados pelo HIV. O

tratamento efetivo da infecção pelo HIV geralmente resulta em alguma melhora nos níveis de HDL-C independentemente de qual regime ou medicamento utilizado, entretanto os níveis de HDL-C permanecem abaixo daqueles recomendados.

O início de TARV também pode estar associado com mudanças nas concentrações de lipídios, principalmente dos TG, e em menor extensão nos níveis de HDL-C e LDL-C. Evidências recentes sugerem que o aumento da gordura visceral e a redução da massa magra (lipodistrofia) estão independentemente associados com a dislipidemia nos indivíduos infectados pelo HIV. Nos pacientes que estão recebendo um regime com IP, a prevalência de hiperlipidemia varia de 28 a 80%, e inclui hipertrigliceridemia na maioria dos casos (40 a 80%), seguida por hipercolesterolemia (10 a 50%). Verifique na Tabela 46.19 o impacto nos lipídios das diferentes classes de antirretrovirais.

Tabela 46.19 Impacto dos diferentes antirretrovirais nos lipídios.

Antirretrovirais		Efeitos nos lipídios
IP	Atazanavir	Nenhum
	Atazanavir/ritonavir	↑ TG
	Amprenavir e fosamprenavir	↑ CT e TG
	Darunavir/ritonavir	↑ CT e TG
	Indinavir	↑ CT e TG
	Lopinavir/ritonavir	↑ CT e TG
	Nelfinavir	↑ CT e TG e ↓ HDL
	Ritonavir	↑ CT e TG
	Saquinavir	Nenhum

	Tipranavir	↑ CT e TG
ITRN	Didanosina	Desconhecido, provavelmente lipoatrofia quando administrado com estavudina
	Estavudina	↑ CT e TG, principalmente quando associado à lipoatrofia
	Zidovudina	Desconhecido, provavelmente lipoatrofia
ITRNN	Efavirenz	↑ CT, HDL-C e TG
	Nevirapina	↑ HDL, sem alteração nos TG
Inibidores de fusão	Enfuvirtida	Nenhuma alteração
Inibidores da integrase	Raltegravir	Nenhuma alteração
Maraviroque	–	Nenhuma alteração

IP: inibidores da protease; ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos.

Alterações ósseas

O HIV, a resposta imune e o TARV podem ser diretamente tóxicos para os ossos, articulações e músculos. Após a introdução do TARV têm ocorrido diminuição das infecções oportunistas ósseas e aumento na incidência de osteopenia e osteonecrose. O osso normal sofre um constante processo de remodelação, que alterna reabsorção com nova formação óssea. A literatura tem mostrado que pacientes infectados pelo HIV, quando comparados a controles pareados por sexo e idade, apresentam menor densidade mineral óssea (DMO). Existem várias causas para justificar estes achados que incluem o próprio vírus, bem como o TARV. Entre os principais fatores de risco para a diminuição da DMO temos: exposição aos IP, estavudina, tenofovir, esteroides, baixo peso/índice de massa

corpórea, duração da infecção pelo HIV, idade avançada, tabagismo, sexo feminino, nível da carga viral do HIV, ativação persistente de citocinas pró-inflamatórias – principalmente TNF- α e interleucina-1, alterações no metabolismo da vitamina D (deficiência da 1,25-di-hidrovitamina D), toxicidade mitocondrial, imobilização na pós-menopausa e transtornos endócrinos como hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e hipogonadismo.

Alterações renais

A infecção pelo HIV está associada a três formas de acometimento renal: (a) nefropatia do HIV (e demais glomerulopatias associadas); (b) nefrotoxicidade por medicamentos e procedimentos e (c) doença renal crônica (DRC) ocasionada ou agravada por comorbidades. Alguns antirretrovirais podem causar alterações agudas ou crônicas da função renal. Em adição a nefrotoxicidade direta causada pelo TARV, as alterações metabólicas relacionadas ao TARV também podem apresentar impacto potencial sobre a função renal.

A nefropatia associada ao HIV (NAHIV) é a forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV, ocorrendo frequentemente em pacientes negros. Ocorre comumente em fases avançadas da infecção, manifestando-se com proteinúria nefrótica e perda de função renal. Esta nefropatia, no entanto, também pode ser parte da manifestação inicial da doença, sendo descrita inclusive durante a infecção primária pelo HIV, e raramente ocorre em pacientes com viremia controlada.

Várias outras glomerulopatias podem ocorrer em pacientes infectados pelo HIV, tais como a doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV, nefropatia por IgA, glomerulonefrite similar ao lúpus, glomerulonefrite pós-infecciosa e glomerulonefrite membranoproliferativa associada ao VHC. Além disso, também podem ocorrer microangiopatia trombótica e formas tradicionais de acometimento glomerular, como as relacionadas ao DM e à hipertensão arterial.

Na infecção pelo HIV, o risco de desenvolvimento DRC aumenta proporcionalmente a gravidade dos episódios de insuficiência renal aguda (IRA)

ocorridos previamente. As causas mais frequentes de IRA são toxicidade por substâncias e estados de desidratação, que cursam com IRA pré-renal e necrose tubular aguda. O papel do TARV no desenvolvimento da DRC é pouco claro. Um aumento da incidência de DRC foi observado em associação ao aumento da exposição cumulativa a tenofovir, indinavir, atazanavir e lopinavir/ritonavir, fato que é menos evidente para a exposição a efavirenz, abacavir, zidovudina ou estavudina. É importante lembrar que pacientes infectados pelo HIV estão frequentemente expostos a outros medicamentos nefrotóxicos, como antimicrobianos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroides, drogas ilícitas e contraste iodado intravenoso.

A prevalência de DRC varia de 7,2 a 32,6% nos pacientes infectados pelo HIV. Os fatores de risco para o desenvolvimento de DRC nesta população são: raça negra, proteinúria, história familiar de nefropatia, alta carga viral, baixa contagem de linfócitos T CD4+, DM e hipertensão arterial. A disfunção renal é reconhecida como fator que piora o prognóstico da infecção pelo HIV.

Alterações neurológicas

A introdução do TARV diminuiu a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, as alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorders*) atualmente são as mais prevalentes. A classificação das HAND depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária (Tabela 46.20).

O perfil das manifestações neurocognitivas mudou drasticamente, caracterizando-se por uma incidência reduzida de HAD e aumento de MND e ANI. Atualmente, estimam-se prevalências de 15 a 30% para ANI, 20 a 50% para MND e 2 a 8% para HAD. O cenário imunológico também se tornou mais complexo, já que todas as categorias da HAND podem ser observadas com níveis moderados ou inclusive mais discretos de imunodepressão. Os principais fatores de risco associados às HAND são:

- Nadir de linfócitos T CD4+ < 350 células/mm³ ou linfócitos T CD4+ atuais < 350 células/mm³
- Idade > 50 anos
- Coinfecção pelo vírus da hepatite C
- Diabetes melito ou resistência à insulina
- Doença cardiovascular
- Baixo nível de escolaridade.

As manifestações são caracterizadas por uma evolução progressiva de alterações cognitivas, comportamentais e motoras, características das demências subcorticais. Nas fases iniciais, os sintomas são leves, incluindo déficit de memória, lentidão no processamento mental, perda da capacidade de concentração, apatia e perda de interesse no trabalho e nas atividades de lazer. Nos quadros leves e moderados, os sintomas são mais discretos, e podem permanecer estáveis ou lentamente progressivos durante anos. Com a evolução da doença, os déficits tornam-se mais graves e existe maior comprometimento da realização das tarefas da vida diária. Distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina são comuns, geralmente acompanhando os sintomas psiquiátricos. Em estágio avançado da doença, o paciente é incapaz de realizar atividades simples de maneira independente e apresenta intensa dificuldade motora, frequentemente acompanhada de mielopatia e neuropatia periférica.

Tabela 46.20 Classificação das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND).

Avaliação neuropsicológica	Avaliação do impacto nas atividades diárias
Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i>)	Alteração ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem comprometimento funcional nas atividades de vida diária
Distúrbio neurocognitivo leve/moderado (MND, <i>mild neurocognitive disorder</i>)	Alteração ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, com comprometimento funcional leve a moderado nas atividades da vida diária

Demência associada ao HIV (HAD, *HIV-associated dementia*)

Alterações graves ≥ 2 domínios cognitivos, com comprometimento grave das atividades da vida diária

■ Diagnóstico

Alterações metabólicas

A dislipidemia, RI e a obesidade visceral compõem a síndrome metabólica (SM), que identifica pacientes sob risco aumentado de DCV. A medida da circunferência abdominal permite identificar portadores de obesidade androgênica ou visceral e representa um marcador de risco para alterações metabólicas, independente do IMC. Esta síndrome também é um fator de risco para o desenvolvimento do DM tipo 2 e seus portadores apresentam risco relativo de aterosclerose de duas a três vezes o da população normal. O National Cholesterol Education Program (NCEP), por meio das recomendações do III Adult Treatment Panel (ATP III), descreveu uma das definições mais utilizadas para a SM. Este grupo identificou seis componentes da SM relacionados à DCV: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, aumento da pressão arterial, intolerância à glicose, estados pró-inflamatório e pró-trombótico. Os critérios da SM encontram-se na Tabela 46.21. De acordo com este esquema, um indivíduo com três destes seis critérios é portador da SM, importante componente de risco para DCV, como já citado anteriormente.

O diagnóstico da DM não se diferencia da população em geral. Os critérios diagnósticos de DM são: duas glicemias de jejum ≥ 126 mg/dℓ, ou uma glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dℓ, ou glicemia ≥ 200 mg/dℓ em amostra colhida a qualquer hora do dia com sintomas característicos.

Alterações ósseas

O diagnóstico diferencial entre a osteopenia e osteoporose é feito por meio da densitometria óssea. Osteoporose é definida quando a perda óssea é superior a duas vezes o desvio padrão relativo à média da população geral para

determinada faixa etária. É classificada como grave quando, além desse critério, o paciente apresentar fratura patológica. Osteopenia é definida quando a perda óssea está entre uma e duas vezes o desvio padrão relativo à média da população geral para determinada faixa etária. Estas duas alterações predispõem ao aumento do risco de fratura.

Atualmente, como a infecção pelo HIV é considerada fator de risco para distúrbios da mineralização óssea, a investigação dessas alterações é recomendada para todos os pacientes portadores do HIV, independentemente do gênero, com idade igual ou superior a 49 anos. Mulheres pós-menopausa também devem realizar anualmente esse exame, mesmo em idades inferiores. A osteoporose é frequentemente subdiagnosticada em homens e o HIV é um fator de risco importante. A avaliação da saúde óssea deve incluir: hemograma completo (anemia, macrocitose e microcitose); cálcio e fosforo séricos; função renal e hepática; proteína total e frações; colesterol total e frações; fosfatase alcalina; vitamina D sérica (25-hidroxivitamina D); testes adicionais, dependendo do paciente: paratormônio, eletroforese de proteínas, hormônio tireoestimulante (TSH), velocidade de hemossedimentação (VHS), calciúria de 24 h, testosterona e prolactina.

Tabela 46.21 Critérios da síndrome metabólica.

Variável	ATP III
Circunferência abdominal	Homem \geq 102 cm Mulher \geq 88 cm
Triglicerídeos	\geq 150 mg/dℓ
Glicemia	\geq 100 mg/dℓ
HDL	Homem $<$ 40 mg/dℓ Mulher $<$ 50 mg/dℓ

PA

$\geq 130 \times 85$ mmHg

Recentemente, o escore FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) foi validado para utilização no Brasil. Esse escore é utilizado para estimar o risco de fratura em 10 anos, porém ainda não é validado para utilização na população infectada pelo HIV.

Alterações renais

A função renal deve ser avaliada no momento do diagnóstico, antes do início do TARV, e a cada 3 meses no primeiro ano de seguimento, dependendo dos níveis basais do paciente. Nessa avaliação a dosagem de creatinina, a estimativa da taxa de filtração glomerular e o do exame do sedimento urinário são o alerta para possíveis complicações renais. Apesar do achado comum de proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria dos pacientes com NAHIV não apresenta edema significativo ou hipertensão. A ausência de sinais clínicos leva ao diagnóstico tardio desse acometimento. Em geral, o sedimento urinário contém cilindros hialinos, tipicamente sem alterações significativas. A ultrassonografia do aparelho urinário demonstra rins aumentados e hiperecogênicos. O diagnóstico definitivo de NAHIV é feito apenas por meio de biópsia renal, que demonstra a variante colapsante da glomerulosclerose segmentar e focal.

Em virtude do risco elevado de DRC nos pacientes infectados pelo HIV, recomenda-se que todos os indivíduos sejam submetidos à avaliação de função renal mediante a estimativa do *clearance* de creatinina e de exame do sedimento urinário na abordagem inicial da infecção pelo HIV. Pacientes com risco elevado de doença renal proteinúrica devem ser reavaliados pelo menos anualmente. Pacientes em uso de TARV devem ser reavaliados em intervalos menores (3 a 6 meses). Pacientes com proteinúria superior a 1+ na análise do sedimento por fita e/ou redução do *clearance* de creatinina (< 60 ml/min) devem ser avaliados pelo nefrologista para complementação da avaliação com quantificação da proteinúria, ultrassonografia do aparelho urinário e biópsia renal se indicada.

Alterações neurológicas

Déficits neuropsicológicos são diagnosticados por testes padronizados, avaliando vários domínios que incluem habilidade em resolver problemas, função motora, linguagem, agilidade, atenção e memória (Figura 46.10).

A única maneira de confirmar o diagnóstico e classificar as HAND é por meio de uma avaliação neuropsicológica formal, que deve ser realizada por profissionais treinados, e dura aproximadamente 2 h. Entretanto, estudos iniciais sugerem o uso potencial de baterias simplificadas, de cerca de 15 a 20 min, a fim de ampliar o acesso dessa ferramenta na prática clínica diária. Deve-se atentar para a exclusão dos potenciais fatores de confusão. Os pacientes infectados pelo HIV apresentam uma alta prevalência de condições ou comorbidades independentemente associadas às alterações neurocognitivas, as quais podem contribuir ou explicar completamente o déficit cognitivo e confundir o diagnóstico de HAND. É fundamental avaliar a existência de doenças psiquiátricas graves, abuso de medicamentos psicotrópicos e álcool, sequelas de doenças neurológicas oportunistas ou outras doenças neurológicas (p. ex., doença cerebrovascular, traumatismo cranioencefálico), doenças infecciosas oportunistas ou outras doenças neurológicas atuais (p. ex., encefalopatias metabólicas). A avaliação laboratorial de todo paciente com suspeita de HAND deve incluir: dosagem de vitamina B12, ácido fólico, TSH, T4 livre, VDRL, função renal, hepática e glicemia e hemograma, além de exames de imagens e liquor. Nenhum achado radiológico ou líquórico confirma o diagnóstico de HAND. O achado radiológico mais frequente é a redução do volume encefálico cortical e subcortical e/ou hipodensidades na substância branca subcortical e hipodensidades na tomografia computadorizada ou hipsinal em T2 e FLAIR na ressonância magnética. Contudo, as imagens podem ser completamente normais, principalmente nas formas assintomáticas ou leves e moderadas. As imagens e o liquor podem ser úteis para excluir outras doenças neurológicas (p. ex., infecções oportunistas). Adicionalmente, quando indicado e disponível, o liquor permite avaliar marcadores virológicos (p. ex., carga viral do HIV e genotipagem), mais importantes nas decisões terapêuticas do que no diagnóstico das HAND.

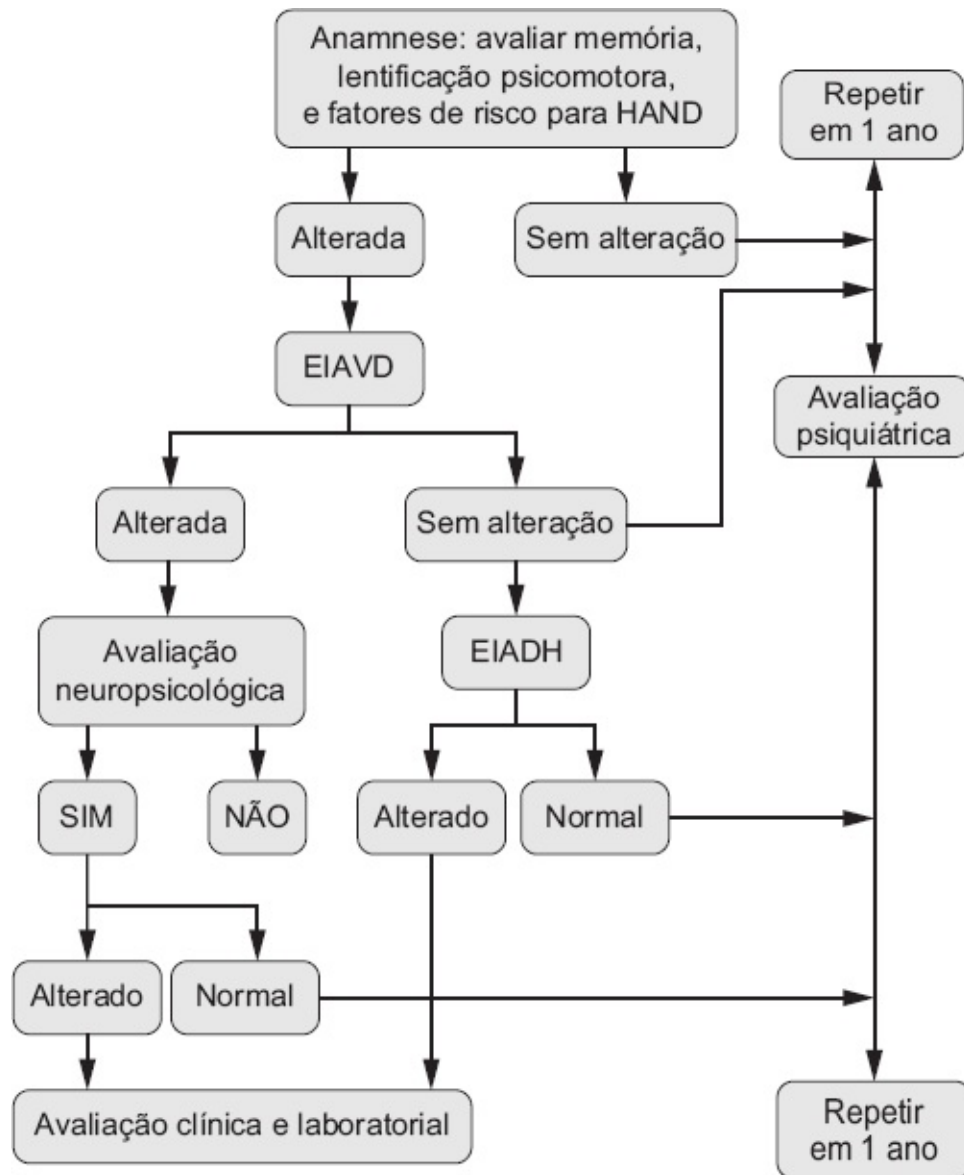


Figura 46.10 Algoritmo para diagnóstico das alterações neurocognitivas. HAND: déficit neurocognitivo associado ao HIV (do inglês, *HIV associated neurocognitive disorders*). EIAVD: escala instrumental para atividades da vida diária. EIADH: escala internacional para avaliação da demência em HIV.

■ Tratamento

Resistência à insulina e diabetes melito

O tratamento é baseado no controle glicêmico, da pressão arterial e do perfil lipídico. Os objetivos são semelhantes aos das pessoas não infectadas pelo HIV. A medida inicial é constituída pela mudança no estilo de vida (MEV) como

perda de peso, prática de atividade física e dieta pobre em açúcares, gordura total, saturada e ácidos graxos trans, com quantidade adequada de fibras. Os medicamentos mais utilizados incluem metformina e tiazolidinedionas.

Metformina melhora a RI pela diminuição da obesidade visceral, circunferência abdominal e perda de peso. Esta perda de peso pode piorar o aspecto de lipoatrofia em algumas áreas, bem como piorar a perda de medidas. Deve ser usada com cautela em pacientes em uso de ITRN pelo potencial de acidose láctica.

Rosiglitazona e pioglitazona aumentam a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose no músculo. A rosiglitazona tem sido associada com melhora da RI, diminuição dos ácidos graxos livres, aumento da gordura subcutânea e diminuição da gordura visceral e hepática em indivíduos infectados pelo HIV e com lipodistrofia ou RI. As tiazolidinedionas (TDZ) podem ser mais apropriadas para o uso em pessoas infectadas pelo HIV com perda de gordura, melhor do que nos indivíduos com sobrepeso ou com obesidade central. Apesar de as TDZ terem o potencial de redistribuição dos depósitos anormais de gordura associados com a lipodistrofia, clinicamente há pouca alteração na morfologia. A rosiglitazona pode aumentar os níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL-C e diminuir o HDL-C em pacientes infectados pelo HIV. O monitoramento da função hepática deve ser realizado a cada 2 meses nos pacientes que estejam recebendo tiazolidinedionas. A rosiglitazona e a pioglitazona não devem ser usadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) > 2,5 vezes o limite superior da normalidade. Estas substâncias foram associadas recentemente com o maior risco de fraturas, o que pode ser exacerbado pelo uso concomitante de TARV. Os eventos adversos cardíacos devem ser considerados em pacientes de alto risco. A pioglitazona está menos associada com eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral e aumento dos níveis de HDL-C.

Dislipidemia

De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da

infecção pelo HIV em adultos, deve ser realizada a dosagem dos lipídios nos primeiros 30 dias do início de TARV e depois a cada 3 a 4 meses a fim de se monitorar a toxicidade relacionada à mesma. Os objetivos do tratamento também são semelhantes aos das pessoas não infectadas pelo HIV. A medida inicial é constituída por mudanças de estilo de vida já descritas anteriormente.

Quando o paciente apresentar pelo menos dois fatores de risco para DCV, pode ser estratificado o risco cardiovascular em 10 anos através da Escala de Risco de Framingham (ERF). Mudanças no estilo de vida, suspensão do tabagismo e etilismo atuam favoravelmente na dislipidemia, mas podem ser insuficientes para corrigir as alterações metabólicas, quando intervenções medicamentosas se tornam necessárias, de acordo com o risco cardiovascular (Tabela 46.22). Para o tratamento da dislipidemia no Brasil são utilizadas as normas das IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Alguns aspectos devem ser considerados quando da utilização da intervenção farmacológica, principalmente em relação às interações medicamentosas e toxicidades. A escolha da substância hipolipemiante deve levar em consideração o potencial de interação medicamentosa com o TARV e o alvo a ser tratado: LDL-C ou triglicerídeos. Os principais medicamentos utilizados para o manejo farmacológico da dislipidemia relacionada à infecção pelo HIV estão descritos nas Tabelas 46.23 e 46.24.

Alterações ósseas

Osteopenia/osteoporose podem ser tratadas, principalmente prevenidas com o estímulo à prática de exercício físico, alimentação balanceada e cessação do tabagismo e etilismo. A suplementação de cálcio e de vitamina D também pode ser utilizada. Reposição de cálcio (1 g/dia) e vitamina D (800 a 2.000 UI/dia) é recomendada para indivíduos com idade superior a 49 anos. Tratamento de hipovitaminose D: reposição com 50.000 U de vitamina D3 oral por semana por 6 a 8 semanas para níveis abaixo de 20 ng/ml e suplementação com 600 a 800 U

de vitamina D3 oral por dia por tempo indeterminado, para níveis iguais ou acima de 20 até 30 ng/mL. Os bifosfonatos são o grupo de fármacos indicado para tratamento da osteoporose. O alendronato de sódio (70 mg/semana) é a escolha inicial para tratamento da osteoporose, visto que estudos mostram efeito benéfico dessa substância, em associação à reposição de cálcio e vitamina D.

Alterações renais

O principal tratamento da NAHIV é o controle da infecção pelo HIV, mediante o uso efetivo de TARV. Os corticoides são considerados terapia de segunda linha, indicados nos pacientes com piora da função renal a despeito do uso de TARV. O ajuste da dose dos ARV deve sempre ser realizado em situações de alteração da função renal com base no cálculo da depuração (*clearance*) de creatinina. A estimativa do *clearance* de creatinina deve ser realizada mediante o cálculo pelas equações de Cockcroft-Gault ou MDRD (no *site* www.mdrd.com).

Alterações neurológicas

O TARV mudou o curso da história natural das HAND, estabilizando ou melhorando a maioria dos casos mais graves. O início do TARV constitui a melhor estratégia preventiva, evitando-se o baixo nadir de linfócitos T CD4+, considerado o principal fator de risco associado às HAND. Na introdução do TARV, deve-se considerar preferencialmente medicamentos com maior penetração no SNC, conforme Tabela 46.25.

Tabela 46.22 Medidas terapêuticas iniciais para o manejo da dislipidemia e período de reavaliação.

Classificação	Meta LDL-C (mg/dl)	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco (< 10%)	< 160	MEV	6 meses
Risco intermediário (10 a 20%)	< 130	MEV	3 meses

Alto risco (> 20%)	< 100 (< 70 – opcional)	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta (> 20%)	< 70	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

MEV: mudança de estilo de vida.

Tabela 46.23 Terapia hipolipemiante para pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV.

Avaliação lipídica	Medicamento	Uso com IP	Uso com ITRN
	Estatinas		
Aumento de LDL-C	Pravastatina: 20 a 80 mg/dia	Iniciar com baixa dose (máx.40 mg)	Considerar alta dose
	Atorvastatina: 10 a 80 mg/dia	Considerar alta dose	Considerar alta dose
	Fluvastatina: 20 a 80 mg/dia	Considerar alta dose	Considerar alta dose
	Rosuvastatina: 5 a 40 mg/dia	Iniciar com baixa dose (máx. 40 mg)	Iniciar com baixa dose
	Lovastatina	Não utilizar com TARV	Não utilizar com TARV
	Sinvastatina: 10 a 40 mg/dia	Não utilizar com IP	Considerar alta dose
	Ezetimiba: 10 mg dia	Pode ser combinada com estatina ou utilizada em monoterapia. Sem	Pode ser combinada com estatina ou utilizada em monoterapia. Sem

		interação medicamentosa	interação medicamentosa
--	--	-------------------------	-------------------------

Tabela 46.24 Tratamento da hipertrigliceridemia relacionada ao TARV.

Alvo	Medicamento	Atenção
Triglicerídeos > 500 mg/dℓ	Fibratos e óleo de peixe	
	Genfibrozila: 900 a 1.200 mg/dia	Cuidado quando utilizado com estatinas na dislipidemia mista
	Fenofibrato: 200 mg dia	Cuidado quando utilizado com estatinas na dislipidemia mista
	Bezafibrato: 400 mg/dia	Tratamento de primeira linha para hipertrigliceridemia
	Ômega-3: 3 a 5 g	Evidências sugerem que o óleo de peixe pode diminuir os triglicerídeos e aumentar os níveis de HDL-C, entretanto, também pode aumentar os níveis de LDL-C

Intervenções não farmacológicas também fazem parte do manejo das alterações neurológicas: manejo das comorbidades associadas (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hepatite C, ansiedade e depressão) e sobre os fatores associados ao estilo de vida (dieta, atividade física, tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas). Essas intervenções também podem minimizar ou evitar a aparição de HAND. Para os casos sintomáticos, se disponível, a reabilitação cognitiva.

■ Conclusão

Alterações metabólicas em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV têm um papel importante na morbimortalidade desta população. Pesquisas ainda são

necessárias para elucidar completamente a fisiopatologia da doença metabólica, com especial atenção ao papel do TARV, da inflamação e da ativação imune.

Pontos importantes no manejo das alterações metabólicas e ósseas são as mudanças no estilo de vida, incluindo dieta, prática de atividade física regular e cessação do tabagismo e etilismo. O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, bem como o início do TARV contribuem para a diminuição das alterações renais e neurológicas.

Tabela 46.25 Escore de penetração dos antirretrovirais no SNC.

Antirretrovirais	Escore 4 (melhor penetração)	Escore 3	Escore 2	Escore 1(pior penetração)
ITRN	Zidovudina	Abacavir	Didanosina Lamivudina	Tenofovir
ITRNN	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	–
Inibidores da protease	–	Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir Indinavir Lopinavir/ritonavir	Atazanavir Atazanavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/ritonavir Tipranavir
Inibidores da integrase	–	Raltegravir	–	
Inibidores de fusão/entrada	–	Maraviroque	–	Enfuvirtida

AIDS e Neoplasias

Lauro F. S. Pinto Neto ■ Maria da Conceição Milanez

■ Introdução

O câncer é a segunda causa global de morte por doenças não comunicáveis, segundo a Organização Mundial da Saúde. Projeções apontam para uma tendência progressiva da doença como causa de óbitos. Este fato se deve, em primeiro lugar, ao aumento da longevidade, que, a par da queda dos mecanismos naturais de defesa contra o crescimento de células malignas, expõe as populações a efeitos prolongados e aditivos de vários agentes carcinogênicos. A introdução de esquemas terapêuticos antirretrovirais de alta potência (HAART) permite agora que pacientes infectados pelo vírus HIV alcancem a longevidade. Por outro lado, a revitalização medicamentosa da vida sexual de idosos aumenta o eventual risco de aquisição da AIDS na maturidade, fase da vida em que também o câncer aumenta de incidência. Várias indagações que se impõem na relação entre a existência do vírus HIV e ocorrência de neoplasias ainda carecem de respostas precisas: haveria incidência de cânceres associados à progressão da idade no paciente com o HIV de maneira semelhante à da população em geral? O tratamento da AIDS teria algum efeito protetor, indutor ou complicador de neoplasias nas populações em uso prolongado do mesmo? Fatores clássicos de risco para câncer, como tabagismo, alcoolismo ou exposição prolongada ao sol, teriam efeitos diferentes em pacientes HIV positivos? A evolução de tipos particulares de câncer e a resposta ao tratamento seguiriam os mesmos aspectos nas populações com ou sem o vírus HIV? A infecção pelo HIV interferiria com a patogênese tumoral ou vice-versa? Quais as interações dos tratamentos simultâneos das duas diferentes doenças?

■ Epidemiologia

A associação entre AIDS e neoplasias foi estabelecida já nos primeiros passos no

conhecimento da nova epidemia. Em 1982, os CDC (Centers of Disease Control and Prevention) expandiram a definição de caso de AIDS para incluir sarcoma de Kaposi (SK) e linfoma primário de sistema nervoso central. Logo depois, câncer cervical, bem como formas de grau intermediário e de alto grau de linfoma não Hodgkin (LNH) foram também incluídos na categoria de neoplasias definidoras de AIDS (NDA), como eventos sentinela característicos da imunossupressão da nova doença que surgia. Levantamento abrangendo o período de 1987 a 1993 mostrou que o sarcoma de Kaposi, raro antes do surgimento do HIV, aumentou 66 vezes nos EUA, passando de 0,5 para 33 pacientes por 100.000 pessoas-ano, em pacientes vivendo com HIV/AIDS. Nesse mesmo período, a incidência de LNH aumentou três vezes nessa população. Os mais comuns LNH definidores de AIDS eram de origem de células B, com apresentação em estágio avançado, e seguindo um curso clínico mais agressivo. Antes da moderna terapia antirretroviral, os mais importantes eram linfoma difuso de grandes células B e linfoma primário de sistema nervoso central.

A evolução histórica da AIDS mostrou não apenas o aumento de longevidade, mas também mudanças no perfil do doente, passando progressivamente a incluir mais mulheres, bem como indivíduos das mais variadas etnias, classes sociais, profissões e hábitos de vida, e isso contribuiu para modificar o perfil do câncer associado à AIDS. A grande mudança nesse cenário, porém, decorreu da descoberta dos inibidores da protease, que propiciaram, enfim, um controle real da replicação viral. O Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), envolvendo apenas homens que fazem sexo com homens (HSH), HIV positivos e negativos, abrangendo as eras pré e pós-HAART, mostrou queda significativa na incidência de SK e de LNH (87 e 77%, respectivamente), após a era HAART, apesar de permanecerem ainda em níveis significativamente elevados em HSH, em comparação com a população em geral. Essa observação sugere que a recuperação, ainda que parcial, da imunidade, na era HAART, reduziu a incidência de tais tumores. A mesma tendência se observa em estudo baseado em registros de diversos estados norte-americanos: comparando-se o período 1991-1995 (pré-HAART) com o período

2001-2005, o número estimado de NDA, no mais recente, caiu, no total, para cerca de 1/3 daquele do período anterior (Tabela 46.26). Metanálise envolvendo 18 estudos, publicada em 2009, mostrou que pessoas infectadas pelo HIV tinham risco duplicado de desenvolver neoplasias não definidoras de AIDS (NNDA) em relação à população em geral, sendo que os cânceres de pulmão, ânus, fígado e linfoma de Hodgkin constituíam cerca de 50% deles. Tais tumores foram posteriormente configurados como fator de risco independente para mortalidade. Esse estudo mostrou que, àquela época, o número de casos de NDA e de NNDA já havia praticamente se igualado na população soropositiva e, à medida que esta população envelhecia, esta última categoria passava a predominar. O câncer anal mostrou o maior incremento de casos de NNDA, aparecendo em valores acima de sete vezes maior no período 2001-2005, em relação ao período 1991-1995, ocorrendo principalmente na população HSH (Tabela 46.26). Foi demonstrado que a incidência do câncer anal é maior nos indivíduos mais expostos a intercurso anal receptivo sem proteção. O olhar atual volta-se, cada vez mais, para a identificação dos fatores associados às NNDA. Maior ocorrência de casos de câncer de próstata e colorretal, típicos tumores de incidência progressiva com o avançar da idade, também foram contabilizados na era pós-HAART, e não parecem associar-se ao vírus HIV, estando, entretanto, ainda 30% e 8%, respectivamente, abaixo da incidência da população em geral, em estudo norte-americano. Há relatos de menor incidência do câncer de próstata em pacientes soropositivos. É possível, porém, que esta diferença ocorra apenas quando se comparam fases precoces da doença, em que o diagnóstico fica muito condicionado ao rastreamento feito pela dosagem do PSA, e esse seria menos realizado entre pacientes com HIV. Aspectos particulares se percebem, também, quanto ao câncer de mama nas mulheres com o vírus HIV. A incidência é mais baixa tanto no Ocidente como na África Subsaariana. Nos EUA, de 1980 a 2002, o risco para câncer de mama era 31% mais baixo em mulheres com AIDS, embora os casos tenham aumentado em valores absolutos com o crescimento da população feminina com o HIV. Foi levantada a possibilidade de que a sinalização via receptores CXCR4, que são detectados em células hiperplásicas e neoplásicas dos ductos mamários, induziria apoptose nestas células, em

pacientes infectadas por vírus HIV com tropismo para esse correceptor, criando-se, assim, um mecanismo protetor. Incidência estimada de câncer de mama igual à de populações soronegativas foi posteriormente demonstrada, o que poderia ser explicado pela progressiva redução da mortalidade por outras causas, como infecções oportunistas. Investigações conduzidas mais recentemente, entretanto, evidenciam que dúvidas permanecem. Um estudo do National Institute of Health (NIH/EUA), publicado em 2015, observou uma redução da incidência de câncer de próstata e mama em pacientes com HIV da ordem de 40%. Os autores também defendem a ideia de que a redução da incidência de câncer de próstata pode traduzir menor rastreamento nesta população, mas entendem que, em relação ao câncer de mama, a explicação é ainda desconhecida.

Tabela 46.26 Número estimado de cânceres em pessoas vivendo com AIDS em 50 estados e distritos nos EUA.

Câncer	1991 a 1995	2001 a 2005
Neoplasias definidoras de AIDS (NDA)		
SK	21.483	3.827
Linfoma não Hodgkin	12.778	5968
Colo uterino	327	530
Total de NDA	34.587	10.325
Neoplasias não definidoras de AIDS (NNDA) mais frequentes		
Pulmão	875	1882
Ânus	206	1.564
Linfoma de Hodgkin	426	897
Próstata	87	759

Cavidade oral e faringe	181	503
Colorretal	108	438
Total de NNDA	3.193	10.059

Adaptada de Shiels, 2011.

Um estudo de coorte francesa (FHDH-ANRS CO4) mostrou que, entre 1997 e 2009, o risco das neoplasias não definidoras de AIDS em pessoas com HIV em relação à população geral foi 79 vezes maior para câncer anal, 26 vezes para linfoma de Hodgkin, 11 para câncer de fígado e três vezes maior para câncer de pulmão.

Em 2010, para uma população estimada de cerca de 900.000 pessoas vivendo com HIV nos EUA, foi calculada a ocorrência de 7.660 neoplasias, 50% a mais que o esperado. Os cânceres mais encontrados em incidência acima do previsto foram o linfoma não Hodgkin e o sarcoma de Kaposi. Assim, metade dos casos de câncer acima do esperado ainda são representados pelas neoplasias definidoras de AIDS, o que mostra o desafio representado por garantir o acesso ao tratamento a todos que o necessitam. A outra metade de casos excedentes de câncer foi representada por NNDA. Se forem considerados os valores absolutos do total de cânceres na população norte-americana com o vírus, e não apenas o quantitativo que excede o previsto, as NNDA surgem em proporção em torno de 2:1 em relação às NDA, já que existe um número previsto maior de câncer com o aumento da expectativa de vida.

Cabe ressaltar que a classificação dicotômica em NDA e NNDA remonta à definição de caso de AIDS feita pelos CDC e continua em uso, embora imperfeita. O câncer anal, por exemplo, não definidor, tem conexões biológicas e epidemiológicas com HIV similares ao câncer cervical de colo de útero, definidor.

Enquanto é claro que o SK surge em idade mais precoce nos pacientes com o HIV, e que a progressão da idade representa um fator de risco para as NNDA, não há, entretanto, consenso quanto à crença em antecipação da média de idade

para todos os tumores que surgem em pacientes portadores do vírus em comparação com a população em geral, dentro da discutida proposta da *síndrome do envelhecimento precoce* do paciente com AIDS. Um estudo de coorte francesa, publicado em 2014, evidencia, após ajustes de idade e sexo, que os pacientes infectados com HIV apresentavam câncer em idade mais jovem que a população em geral, principalmente em relação ao câncer de fígado (10 anos), câncer de pulmão (3 anos) e linfoma de Hodgkin (1 ano). Tal tendência já se percebia em relatos mais antigos, como, por exemplo, encontro de mieloma múltiplo e de adenocarcinoma gástrico em torno dos 29 anos de idade.

O prolongamento da vida do paciente com o vírus HIV parece aumentar a incidência de cânceres mais associados à progressão da idade, como o colorretal, mas o quadro que se delineia é de maior incremento daqueles relacionados a hábitos de vida, como tabagismo ou exposição a risco de coinfeções, fatores que se somam ao comprometimento da imunidade, mesmo que esta se mostre parcialmente recuperada com a terapia atual.

Particularidades em países com baixo índice de desenvolvimento humano e no Brasil

Levantamentos feitos em países da região Subsaariana foram comparados, em uma metanálise, com os de países ocidentais. À parte as dificuldades inerentes às análises unificadas de estudos desenvolvidos com desenhos diversos, os resultados confirmaram a proporção maior, em relação aos países ocidentais, de casos de SK na África, onde esse tumor já apresentava uma forma endêmica, menos agressiva, antes da epidemia de AIDS, e onde a infecção pelo HHV-8 sempre foi mais representativa. Provavelmente também devido à limitação do uso em larga escala de TARV, na África Subsaariana não se verificou a mesma queda do SK percebida em países de elevado nível de tratamento. O câncer de colo uterino, classicamente mais incidente em países de baixa renda, aparece com resultados conflitantes na África Subsaariana, não mostrando aumento de incidência em paralelo com o crescimento da epidemia de AIDS nos registros de tumores em Uganda, Zimbábue e Quênia, talvez devido à maior mortalidade

precoce ligada a outras causas decorrentes de tratamento precário da AIDS. Entretanto, diferentes estudos mostram risco aumentado de desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais, em mulheres da região Subsaariana HIV positivas, e levantamentos conduzidos na África do Sul mostraram maior incidência de carcinoma do colo uterino em mulheres infectadas pelo HIV. A situação geográfica, associada aos hábitos profissionais, também parece influenciar a incidência do carcinoma de células escamosas da conjuntiva, que é associado à exposição à radiação ultravioleta e à infecção pelo HPV. Esse tumor, muito raro em outras circunstâncias, é mais frequente na população HIV positiva, tanto nos EUA quanto na África Subsaariana. O câncer de pele não melanoma também mostra associação maior à infecção pelo HIV, inclusive manifestando-se em localizações não usuais nessa população.

Dados específicos dos tumores mais incidentes na população infectada pelo HIV, no Brasil, ainda são incompletos. Um estudo retrospectivo de 261 necropsias consecutivas, em indivíduos soropositivos, realizadas de 1989 a 2008 na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, identificou tumores (benignos e malignos) em 22,2% dos casos, sendo 8% malignos. Neoplasias responderam por 6,9% das causas de óbito, incluindo cinco pacientes que não chegaram a apresentar sinais de AIDS. Na era pós-HAART, foi encontrado número maior de neoplasias, mas sem diferença significativa em relação ao período pré-HAART. No que diz respeito a pacientes ambulatoriais no Brasil, um estudo de 730 pacientes soropositivos acompanhados entre julho de 2010 e maio de 2011, no Serviço de Referência em AIDS da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo, mostrou registro de 30 casos (4,1%) de neoplasias malignas, identificadas em proporções semelhantes entre definidoras e não definidoras de AIDS. Houve associação direta e significativa com idade acima de 50 anos, tabagismo e risco maior de mortalidade quando no estudo em separado do grupo com NNDA (Tabela 46.27).

Importância da coinfeção viral, imunossupressão e de hábitos de vida

Mais recentemente, as neoplasias associadas à AIDS têm sido classificadas como relacionadas ou não às infecções. O risco substancial de neoplasias de causas infecciosas conhecidas em pacientes com HIV poderia ser explicado pelas altas taxas de coinfeção com outros patógenos virais. Os cânceres de colo uterino, de vulva e anal, bem como de pênis, são cada vez mais vinculados a diferentes genótipos de HPV; o carcinoma hepatocelular, relacionado aos vírus de hepatite B (VHB) e C (VHC), e o linfoma de Hodgkin, com frequência, associado ao vírus de Epstein-Barr (EBV). Todos mostram aumento de incidência na população com AIDS, principalmente nos indivíduos que ultrapassam os 50 anos de idade. É possível supor que o aumento da longevidade e o aparente domínio do paciente sobre a doença, com HAART, aumentem as possibilidades de sexo sem proteção, elevando a incidência de coinfeções. Vale lembrar que os clássicos tumores definidores de AIDS também exibem o papel da coinfeção viral, HHV-8, no SK; EBV, em alguns linfomas não Hodgkin; e HPV, no câncer de colo uterino. Esses vírus podem alterar mecanismos de apoptose, regulação do ciclo celular, ativar oncogenes e inibir genes de supressão tumoral. Também podem, ainda, expressar microRNA, que são pequenos RNA não codificadores, que agem como reguladores negativos da síntese proteica através da ligação covalente com mRNA de fita simples. Ou seja, interferem em diferentes vias de controle numérico de população celular. A relação da coinfeção HIV-HPV é complexa. Embora haja queda progressiva de incidência de carcinoma de colo uterino na população em geral, o número de casos em pacientes com AIDS não mostra declínio. Lesões de colo uterino também mostram diferenças quanto à coinfeção do HPV com o subtipo HIV-1 ou HIV-2, este último menos universal e tradicionalmente mais encontrado na África Ocidental, onde representa menos de 5% do total de infecções pelo HIV. Estudos conduzidos no Senegal e na Costa do Marfim mostraram uma associação mais significativa entre lesões de alto grau do colo uterino e do próprio carcinoma, em mulheres infectadas pelo vírus HIV-2 em comparação com o HIV-1. A coinfeção viral interfere na epidemiologia de certos tumores a ponto de fazê-los parecerem doenças distintas. É o que acontece com o linfoma primário do SNC, um dos linfomas não Hodgkin definidores de AIDS, que,

quando passou a surgir com mais frequência e em indivíduos mais jovens HIV positivos, também passou a mostrar, de maneira quase universal, a existência do vírus de Epstein-Barr. A importância da coinfeção também se vê em investigações que mostram soroprevalência de HHV-8 em 53 e 56,8% de duas populações de ameríndios brasileiros, que não apresentam SK, levantando a possibilidade de que isso seja determinado pela forma de transmissão oral em vez de sexual, e ausência de coinfeção pelo HIV. Também interessante é o que ocorre com o carcinoma hepatocelular, no qual a infecção isoladamente pelo HIV aumenta apenas levemente o risco do tumor, em estudo caso-controle em Uganda. Nos EUA, o carcinoma hepatocelular incide cerca de oito vezes mais na população com AIDS, e dados semelhantes foram identificados pelo Swiss HIV Cohort Study. Nos países ocidentais, essa incidência parece mesmo associada ao maior risco de infecção por VHB e VHC em HIV positivos usuários de drogas injetáveis. O GERMIVIC Joint Study Group Network constatou que o carcinoma hepatocelular, que respondeu por 4,7% das causas de morte entre pacientes com AIDS, em 1995, causou 25% do total de óbitos em HIV positivos, em 2001. Sampaio *et al.* mostraram, no Brasil, dados de coinfeções mais próximos dos de outros países tropicais e em desenvolvimento, como, por exemplo, a elevada identificação do vírus EBV nos linfomas, e a alta prevalência (78%) de genótipos múltiplos de HPV em mulheres infectadas, embora os genótipos e respectivos percentuais sejam diferentes dos encontrados em países africanos.

Outra possibilidade para explicar a elevada incidência de neoplasias ligadas às infecções em HIV/AIDS seria o comprometimento do sistema imune reduzindo sua habilidade de controlar coinfeções, e, assim, suprimir o processo oncogênico viral. Uma comparação entre a incidência de câncer em pessoas com HIV e a incidência em indivíduos receptores de transplante de órgão, em metanálise, apontou que a maioria dos cânceres com frequência elevada em ambas as populações (tão diferentes, exceto pela característica comum de imunossupressão) tinha uma causa infecciosa provável, incluindo as neoplasias definidoras de AIDS e não definidoras de origem infecciosa. Um estudo caso-controle em coorte suíça de pessoas com HIV mostrou que câncer anal, por

exemplo, desenvolve-se após um prolongado período de exposição ao HPV e com a imunossupressão associada ao HIV. A análise de registros de casos de câncer em veteranos nos EUA mostrou que a porcentagem de tempo com carga viral do HIV indetectável associou-se com redução do risco de câncer anal. Também o risco de linfoma de Hodgkin foi significativamente menor em pacientes com carga viral do HIV indetectável em > 80% do tempo, do que naqueles com carga viral do HIV indetectável em < 40% do tempo. Por outro lado, o controle da replicação do HIV não teve impacto no risco de câncer hepatocelular em veteranos com coinfeção HIV-VHC.

Tabela 46.27 Análise multivariada de fatores associados ao câncer em pacientes infectados pelo HIV atendidos em serviço de referência, em Vitória, Espírito Santo.

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de p
Idade (≥ 50 vs. < 50 anos)	1,7	0,76 a 3,83	0,200
Gênero (masc. vs. fem.)	1,3	0,54 a 2,91	0,597
Tabagismo (sim vs. não)	2,2	1,04 a 6,24	0,048
Nadir de CD4+ (≤ 200 vs. > 200)	3,0	1,19 a 7,81	0,021
Letalidade (sim vs. não)	13,3	4,57 a 38,72	0,000

Os pacientes apresentavam NDA e NNDA em proporções semelhantes. Análises adicionais com inclusão somente dos casos de NNDA passam a mostrar a idade como fator de risco significativo. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Imunossupressão | Níveis de CD4+ e carga viral do HIV

Também interessante é avaliar a correlação entre o grau de comprometimento da resposta imune e o surgimento de neoplasias na população infectada pelo HIV. No estudo prospectivo multicêntrico EuroSIDA, a taxa de NNDA foi de 6,4/1.000 pessoas/ano, no grupo com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, em comparação com 3,4/1.000 pessoas/ano entre pacientes com

níveis acima de 500 células/mm³. A associação foi mais expressiva com neoplasias relacionadas a vírus. O câncer anal sobressaiu de incidência entre homossexuais e, após ajustes, mostrou significativa queda de incidência à medida que se elevava a contagem de linfócitos CD4+. O estudo não evidenciou, entretanto, associação dos níveis de linfócitos T CD4+ com as células NNDA, exceto com linfoma de Hodgkin. As associações encontradas foram com a contagem corrente de linfócitos T CD4+, sendo que o nadir de CD4+ não mostrou significância na associação à incidência dos tumores, em qualquer um dos grupos, após ajustes para contagem atual de linfócitos CD4+, fato já anteriormente observado em relação ao carcinoma hepatocelular. Também em estudo conduzido por esse autor, ao analisar a possível correlação entre NNDA e nadir de CD4+, desaparece a correlação que é encontrada, ainda que fraca, quando se somam NDA e NNDA. Nos estudos de coorte CASCADE (Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe) e DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), a mortalidade por NNDA também aumentava com o declínio de linfócitos T CD4+. Considerando-se tumores definidores e não definidores de AIDS, um estudo de coorte prospectivo estabeleceu a contagem de linfócitos T CD4+ como o principal fator de risco preditivo para SK, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, de fígado e de colo uterino. Relação inversa entre número de neoplasias e níveis de linfócitos T CD4+ também foi identificada em estudo prospectivo, no qual o risco para NNDA foi maior em grupo com nadir de CD4+ de 201 a 350 células/mm³ do que no grupo com os valores acima de 350 células/mm³. Entretanto, a relação fica mais forte quando se considera a contagem de linfócitos T CD4+ recente. Diferentes graus de imunossupressão também parecem condicionar qual o subtipo incidente dentre os linfomas não Hodgkin. Ou seja, o linfoma difuso de células B ocorre nos estados mais acentuados de imunossupressão, enquanto o linfoma de Burkitt acompanha estados menos pronunciados de deficiência imunológica. Relação mais complexa com a contagem de T CD4+ mostra o linfoma de Hodgkin, tumor que aumentou significativamente de incidência desde a introdução da HAART, pois é de risco maior nos pacientes moderadamente imunossuprimidos e menor tanto nos que

apresentam contagem normal de linfócitos T CD4+ quanto nos muito imunossuprimidos.

A relação da carga viral com incidência de câncer não é precisa, havendo relatos de não correlação com NNDA, bem como de relação direta com carga viral, mas entre NDA. É interessante, também, a constatação de Shiels *et al.* (2011) de que 29% das NNDA contabilizadas de 2004 a 2007, nos EUA, ocorreram em pacientes que estavam apenas infectados pelo HIV, sendo o câncer de pulmão o de maior incidência. Existe também a outra face da questão, a de que muitos cânceres podem induzir imunossupressão, o que poderia criar, ao menos teoricamente, uma via de mão dupla. Há recomendações recentes de se iniciar a HAART em níveis mais elevados de contagem de linfócitos T CD4+, como estratégia de redução da incidência de câncer, inclusive porque este passa a ocorrer mais com a maior duração da doença em anos.

Em se tratando de carcinogênese, com ou sem coinfeção e/ou imunossupressão, o simples fato da existência de um estado inflamatório persistente já é, por si, fator de risco para promoção e progressão tumoral. Há vários anos, evidências têm sido publicadas nesse sentido. Especificamente com relação a indivíduos portadores do vírus HIV, um grande estudo de coorte prospectivo demonstrou que atividade inflamatória e de coagulação medidas por níveis elevados de interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa (PC-R) e dímero D foram associadas a maior risco de câncer. Esta associação foi mais intensa para IL-6 e significativa para neoplasias relacionadas ou não a infecções, mesmo após ajustes para fatores de risco tradicionais e contagem de linfócitos T CD4+. Há evidências de que a IL-6 influencia, por vias diversas, vários estágios do desenvolvimento do câncer, incluindo iniciação, promoção, progressão e disseminação.

Hábitos de vida | Tabagismo

Os hábitos de vida, aspecto importante em epidemiologia de tumores associados a infecções virais, também interferem na incidência de outras neoplasias. Estudos indicam índice mais elevado de tabagismo entre indivíduos HIV-

positivos. O encontro de maior incidência de câncer de pulmão na população HIV-positiva é de duas a sete vezes maior que na população em geral, em diferentes levantamentos. O risco aumentado para NNDA permaneceu elevado em tabagistas, mesmo quando se excluía os casos de câncer de pulmão das análises. Estudo de coorte de pacientes infectados pelo HIV na Dinamarca em pacientes soropositivos fumantes mostrou que os mesmos perdiam mais anos de vida relacionados ao tabagismo que ao próprio HIV. Por outro lado, um estudo de coorte em usuários de droga injetável em Baltimore estabeleceu o HIV com um fator de risco independente para o câncer de pulmão. Há citações também de maior consumo de álcool na população soropositiva.

Como pode ser claramente percebido, as mais fortes associações atuais entre HIV e câncer partem de observações epidemiológicas. Novos olhares poderão surgir, em futuro talvez breve, a partir de aprofundamento da questão com recursos de biologia molecular. Um elegante estudo publicado em *Science*, por pesquisadores da Universidade de Washington, Seattle, mostrou que o genoma do vírus HIV com frequência se integra em genes celulares associados ao câncer e à regulação negativa do ciclo celular, bem como a genes que comandam mecanismos de sobrevivência, adesão celular e reparo de DNA, de modo que, ao menos teoricamente, poderiam causar alterações que facilitariam um eventual processo de transformação neoplásica. Entretanto, os autores não valorizaram este fato como mecanismo facilitador de transformação maligna de células infectadas, na forma como se descreve em processos de indução tumoral por retrovírus de transformação não aguda. Ressaltam, sim, que este fato confere ao HIV capacidade de persistência durante a terapia supressora, com a proliferação celular servindo de mecanismo importante de permanência do vírus.

■ Tratamento

Muito há a ser investigado sobre interações dos tratamentos simultâneos da AIDS e do câncer. A maior parte dos agentes anti-HIV age sobre enzimas hepáticas que afetam a farmacologia de medicamentos anticâncer. Por exemplo, o ritonavir inibe a enzima hepática CYP3A4, enquanto o efavirenz aumenta a

sua atividade. Como a mesma enzima é responsável por metabolizar o fármaco anticâncer sunitinibe, o uso deste poderia acompanhar-se tanto da potencialização de seus efeitos tóxicos quanto da limitação de sua eficácia, dependendo do regime adotado para o tratamento da AIDS.

Embora um efeito protetor de TARV no risco de NDA tenha sido demonstrado em vários estudos, uma associação do tratamento antirretroviral com NNDA permanece controverso. Recentemente foi publicado um estudo de acompanhamento do DAD (11 coortes na Europa, Austrália e EUA) com seguimento de 241.556 pessoas-ano. Nesta grande coorte, cada ano de exposição ao TARV com inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) foi associado a 2% de redução no risco de câncer, principalmente NDA (SK e LNH). Por outro lado, cada ano de exposição ao TARV com IP foi associado a 2% de aumento no risco de desenvolvimento de câncer (NNDA), principalmente, mas não somente, câncer anal. Esse estudo foi ajustado somente para tabagismo, e coinfeções por VHB e VHC, mas não por HPV. Especula-se se o efeito maior dos IP no sistema enzimático do citocromo P-450 influenciaria o risco para câncer, por interferir na biotransformação de várias substâncias oncogênicas.

Recentemente, pesquisadores da Universidade do Texas publicaram que terapia baseada em inibidores da integrase, seguidos por não nucleosídeos, constituía o tratamento mais bem-tolerado em pacientes HIV com neoplasias hematológicas ou recebendo outras quimioterapias.

Como uma das teorias para explicar o aumento das NNDA em pacientes HIV inclui ativação imune persistente e inflamação crônica, o acompanhamento recente de uma grande coorte italiana investigou o possível papel de estatinas no surgimento de neoplasias e mostrou que o uso dessas substâncias, que também têm ação anti-inflamatória, foi acompanhado de uma significativa redução de incidência de todas as neoplasias, NAD e NNDA. Os autores incluíram pacientes em uso de estatina a partir de apenas 30 dias de uso, de modo que não foi possível estabelecer uma relação dose-efeito, mas outros estudos já publicados tinham associado uso de estatina a menor mortalidade em pacientes com HIV.

A imunossupressão e as interações medicamentosas do tratamento das duas doenças, câncer e AIDS, tornam o desfecho desfavorável. Outro complicador é que ainda há poucos ensaios clínicos de tratamento de câncer que incluam populações que têm o HIV.

■ Prevenção e rastreamento

O envelhecimento da população vivendo com HIV/AIDS torna prioritária a definição de estratégias para prevenção de neoplasias que obviamente tendem a se tornar mais frequentes. O uso rotineiro de radiografias de tórax, com ou sem citologia de escarro, não alterou a mortalidade por câncer de pulmão. Um grande estudo na população não infectada pelo HIV, com idade entre 55 e 75 anos, e pelo menos 30 maços-ano de tabagismo, mostrou redução de 20% de mortalidade por câncer de pulmão com rastreamento anual com tomografia computadorizada de tórax de baixa resolução. O estímulo à interrupção do tabagismo deve ser uma rotina incessante nas consultas médicas e constitui, de longe, a mais importante iniciativa de prevenção de câncer na população infectada pelo HIV, como na população geral. A Associação Americana para estudos de Doença do Fígado (AASLD) recomenda ultrassonografia abdominal a cada 6 meses para pacientes em alto risco para câncer de fígado. Embora a incidência de câncer de mama seja curiosamente um pouco inferior na população infectada pelo HIV, a importância do mesmo nas mulheres mantém a mamografia e a ultrassonografia de mama como os métodos aconselhados de rastreamento. A recomendação de pesquisa de sangue oculto nas fezes e colonoscopia a partir dos 50 anos segue as diretrizes usuais para a população geral. O crescimento explosivo da incidência de câncer anal nas pessoas vivendo com HIV/AIDS, em especial em homens que fazem sexo com homens, tem levado à sugestão de métodos de rastreamento como exame retal digital, anoscopia ou citologia anal. No entanto, não existem, no momento, ensaios clínicos com evidência que suportem o uso de rotina de qualquer desses métodos. Apenas a European AIDS Clinical Society recomenda que homens que fazem sexo com homens devem ser submetidos a um exame retal digital e teste

de citologia com intervalo de 1 a 3 anos. A diretriz do DHHS (EUA) pondera apenas que um exame anal digital pode ser útil. O rastreamento de cânceres de próstata e de colo uterino seguem também as recomendações da população geral.

■ Conclusão

Além das estratégias clássicas de prevenção do câncer, deve-se buscar a identificação ainda mais precoce dos indivíduos soropositivos como meta para diminuir a chance de doença grave e consequente imunossupressão acentuada. O tratamento precoce da infecção pelo HIV hoje adotado, independente da contagem de linfócitos T CD4+, representa importante arma na prevenção de complicações infecciosas e neoplásicas na vida das pessoas infectadas. Atenção especial à imunização para VHB e HPV constitui conduta nem sempre implementada nos serviços de referência. Recentemente o Ministério da Saúde disponibilizou a vacina HPV quadrivalente para meninas soropositivas entre 9 e 26 anos de idade.

O paciente que vive com o vírus HIV é, portanto, paciente de risco importante de desenvolver câncer, por motivos diversos, incluindo o simples aumento da expectativa de vida, situação esta que deverá se acompanhar de maior incidência de neoplasias típicas de longevos. Assim, talvez seja interessante não se perder de vista o outro lado da moeda, ou seja, de que o aumento de incidência de neoplasias na população soropositiva acompanha, também, o triunfo de se ter sobrevivido à AIDS e chegado à velhice.

HIV e Gestaçã

Adauto Castelo Filho ■ Henrique Pott Junior ■ Jorge Figueiredo
Senise

■ Introdução

De acordo com o relatório de 2016 do Programa Conjunto das Nações Unidas

sobre HIV/AIDS (UNAIDS), há no mundo 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV.

As mulheres representam mais da metade (17,8 milhões de mulheres) desse total, que também conta com 1,8 milhão de crianças.

No Brasil, de 1980 a junho de 2016, foram notificados no país 842.710 casos de AIDS. O boletim publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil referente ao período de janeiro a junho de 2016 atualiza os dados nacionais. De 2007 até junho de 2016, foram notificados 136.945 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 71.396 no Sudeste (52,1%), 28.879 no Sul (21,1%), 18.840 no Nordeste (13,8%), 9.152 no Centro Oeste (6,7%) e 6.868 na região Norte (6,3%). Em 2015, foram notificados 32.321 casos de infecção pelo HIV.

Nos últimos 5 anos, o Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 41,1 mil casos de AIDS. A via sexual permanece como principal meio de transmissão para homens e mulheres. Na região Sudeste, predominou a categoria de exposição de homens que fazem sexo com homens, enquanto, nas demais regiões, o predomínio foi heterossexual.

A razão entre homens e mulheres notificados com AIDS, que era de 1,5 em 2006, voltou a aumentar em 2015 para 2,1. A taxa de detecção de AIDS entre mulheres nos últimos 10 anos passou de 15,8 casos/100.000 habitantes, em 2006, para 12,7/100.000 habitantes em 2015, representando uma redução de 19,6%. Entre homens, aumentou de 24,1/100.000 habitantes em 2006 para 27,9 /100.000 habitantes em 2015.

No Brasil, no período de 2000 até junho de 2016, foram notificadas 99.804 gestantes infectadas com HIV. Verificou-se que 39,8% das gestantes residiam na região Sudeste, seguida pelas regiões Sul (30,8%), Nordeste (16,2%), Norte (7,4%) e Centro-Oeste (5,7%). Em 2015, foram identificadas 7.901 gestantes no Brasil, sendo 31,9% na região Sudeste, 29,6% no Sul, 20,9% no Nordeste, 11,8% no Norte e 5,8% no Centro-Oeste. A taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil vem aumentando nos últimos 10 anos; em 2006, a taxa era de 2,1 casos/1.000 nascidos vivos, passando para 2,7/1.000 nascidos vivos em 2015, o que indica um aumento de 28,6%. A tendência de crescimento também é

observada em todas as regiões do Brasil, exceto na região Sudeste, que permaneceu estável, com taxa de 2,2 casos/1.000 nascidos vivos em 2006 e 2,1/1.000 nascidos vivos em 2015. As regiões Norte e Nordeste foram as que apresentaram maiores incrementos na taxa; ambas apresentavam taxa de 1,2 casos/1.000 nascidos vivos em 2006, passando para 2,9 e 2,0 casos/1.000 nascidos vivos em 2015, respectivamente. Em 2015, a região Sul apresentou a maior taxa de detecção (5,9 casos/1.000 nascidos vivos) entre as regiões – aproximadamente 2,2 vezes maior que a taxa do Brasil.

■ Transmissão materno-fetal do HIV

Sem tratamento, as gestantes infectadas pelo HIV transmitirão a infecção para seus filhos em 25 a 50% dos casos. Com relação ao momento da transmissão, 75% ocorrem no período periparto e 25% intraútero. A amamentação aumenta o risco de transmissão em 14 a 29%.

A primeira tentativa de interferir na transmissão materno-fetal do HIV pelo tratamento antirretroviral foi feita pelo Pediatric AIDS Clinical Trial Group, protocolo 076 (PACTG 076). Esse estudo avaliou 363 mulheres grávidas infectadas pelo HIV que entraram no protocolo entre a 14^a e a 34^a semana de gestação. Foi um estudo duplo-cego randomizado que dividiu as gestantes em dois grupos. Um deles usou zidovudina 100 mg por via oral (VO) 5 vezes/dia, a partir da 14^a semana de gestação; no trabalho de parto por via intravenosa (IV) 2 mg/kg na 1^a hora; e 1 mg/kg/h até o clampeamento do cordão umbilical. Para o recém-nascido, zidovudina xarope 2 mg/kg, a cada 6 h, durante 6 semanas. O segundo grupo usou placebo em todas as fases citadas. O resultado foi uma redução de 67,5% no grupo que usou AZT. Desde então, passou-se a recomendar o uso de zidovudina a partir da 14^a semana. Contudo, quando se avalia com detalhes esse estudo, nota-se que metade dos casos em cada grupo iniciou o protocolo antes de 26 semanas de gestação e a outra metade, a partir da 26^a semana, e a mediana do tempo de tratamento com zidovudina monoterapia foi de apenas 11 semanas. Iniciar tratamento com zidovudina antes ou após a 26^a semana não foi fator de risco para transmissão materno-fetal de HIV. Usar ou

não zidovudina durante a gestação foi o único fator de risco significativo.

Estudos realizados posteriormente identificaram fatores de risco para a transmissão vertical do HIV, como parto prolongado, ruptura das membranas amnióticas por mais de 4 horas, carga viral no parto, corioamnionite histológica e prematuridade. Análise multivariada com modelo que incluía esses fatores evidenciou que o mais importante preditor de transmissão vertical é a carga viral no momento do parto. Garcia *et al.*, estudando mulheres grávidas infectadas pelo HIV em uso de zidovudina monoterapia ou sem tratamento antirretroviral, categorizaram as cargas virais no parto e observaram que, abaixo de 1.000 cópias/mL, não havia transmissão. Contudo, após este valor, quanto mais alta a carga viral no momento do parto, maior o risco de transmissão materno-fetal do HIV.

Estudo do grupo Women Infant Transmission Study (WITS) analisando mais de 3.000 pares mãe-filho, demonstrou que a taxa de transmissão era de 20% entre gestantes sem tratamento antirretroviral, 8% naquelas que usaram somente AZT, 3% com uso de esquema duplo e 1,6% com tratamento antirretroviral altamente efetivo (HAART). Isto corrobora que, quanto mais potente o esquema antirretroviral, menor a taxa de transmissão materno-fetal do HIV. No entanto, quando as cargas virais foram estratificadas no parto, mulheres com quantidades semelhantes de HIV transmitiram menos infecção para seus filhos quando usaram HAART em relação àquelas que usaram esquemas menos potentes. Tal resultado sugere que, mesmo quando o esquema antirretroviral falha, o risco de transmissão materno-fetal do HIV é menor com HAART do que com esquema duplo ou monoterapia com zidovudina.

O risco de transmissão está diretamente relacionado com a dimensão da carga viral no periparto. Estudo retrospectivo conduzido na Inglaterra e na Irlanda entre 2000 e 2006 analisou mulheres grávidas e observou taxa de transmissão materno-fetal do HIV de 0,1% entre aquelas com carga viral periparto < 50 cópias/mL e de 1,2% nas mulheres com cargas virais entre 51 e 999 cópias/mL. Na França, 5.271 gestantes infectadas pelo HIV em uso de HAART e que não amamentaram seus filhos apresentaram taxas de transmissão

materno-fetal do HIV de 0,7% quando a carga viral periparto estava entre 401 e 999 cópias/mL, 0,6% com cargas virais menores que 400 cópias/mL e 0,4% com cargas virais abaixo de 50 cópias/mL.

A amamentação aumenta o risco de transmissão materno-fetal do HIV e deve, portanto, ser contraindicada na puérpera infectada. Entretanto, em países muito pobres da África, a mortalidade no primeiro ano de vida é maior em crianças que usaram aleitamento artificial, devido à diarreia ou septicemia, do que nas crianças que foram amamentadas. Esse risco de transmissão pelo aleitamento, porém, é reduzido a aproximadamente 1% quando mãe, recém-nascido ou ambos recebem tratamento antirretroviral. Por esse motivo, as recomendações brasileira, americana, europeia, britânica e francesa contraindicam a amamentação do recém-nascido.

■ Tratamento antirretroviral da gestante infectada pelo HIV

Toda gestante infectada pelo HIV deve receber tratamento antirretroviral independentemente da sua situação imunológica ou virológica.

A recomendação atual orienta iniciar imediatamente o tratamento de todos os pacientes infectados pelo HIV, com qualquer número de linfócitos CD4+. Apesar dessa recomendação se aplicar também às gestantes com diagnóstico de infecção no pré-natal, a decisão de iniciar HAART precocemente também pode ser influenciada por condições gestacionais (náuseas e vômitos), além do número de linfócitos CD4+ e o nível de carga viral de HIV. Os benefícios do início de HAART já no primeiro trimestre devem ser avaliados quanto aos potenciais efeitos da exposição do feto aos fármacos antirretrovirais. Essa decisão deve ser precedida de cuidadosa conversa com a gestante, deixando claro que ainda não são conhecidas as consequências a médio e longo prazos da exposição fetal aos fármacos no primeiro trimestre.

O início do tratamento pode ser postergado para o segundo trimestre de gestação. A concomitância de infecção por sífilis, toxoplasmose aguda, citomegalovirose aguda ou uso de drogas ilícitas aumenta o risco de transmissão intrauterina, que ocorre predominantemente no terceiro trimestre

Esquemas HAART

A melhor opção para tratamento de gestantes infectadas pelo HIV é o uso de HAART.

Monoterapia com zidovudina não é uma opção adequada para prevenção da transmissão materno-fetal do HIV. A associação de estavudina e didanosina deve ser evitada, devido ao risco de acidose láctica.

A dupla de análogos de nucleosídeos recomendada atualmente é tenofovir com lamivudina ou entricitabina. Em caso de toxicidade ou contraindicação ao tenofovir, pode-se utilizar zidovudina ou abacavir de acordo com resultado do HLA B5701.

Tenofovir é classificado como categoria B pela Food and Drug Administration (FDA). No registro norte-americano de uso de antirretrovirais na gestação (Antiretroviral Pregnancy Registry), há número suficiente de exposições ao tenofovir no primeiro trimestre de gestação em humanos para detectar aumento de até 2 vezes no risco global de defeitos congênitos. A prevalência de defeitos congênitos relacionados à exposição ao tenofovir no primeiro trimestre foi de 2,3% (IC 95%: 1,3% a 3,9%) em comparação com 2,7% na população geral norte-americana, de acordo com os CDC. Estudos mostraram passagem placentária do tenofovir, com relação sangue de cordão/sangue materno de 0,60 a 0,99%.

A FDA dos EUA classifica o efavirenz como categoria D, devido à malformação relatada em crianças expostas a essa substância no primeiro trimestre. Knapp *et al.* (2012) avaliando a prevalência de defeitos congênitos relacionados à exposição aos antirretrovirais em 1.112 crianças do Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial Group, protocolo P1025, nascidas entre 2002 e 2007, observaram prevalência de defeitos congênitos em 5,49/100 nascidos vivos, o que é maior que na população geral. Somente exposição ao efavirenz no primeiro trimestre se associou com aumento significativo do risco de anomalias congênitas (OR = 2,84; IC 95%, 1,13 a 7,16). Nenhuma outra associação foi observada com outra substância isolada nem com classe de antirretrovirais. Atualização dessa metanálise até 2011, incluindo 21 estudos envolvendo uso de

efavirenz no primeiro trimestre da gestação, manteve o mesmo resultado. Nessa metanálise, somente um caso de defeito no tubo neural nos recém-nascidos de mães que utilizaram efavirenz na gestação foi relatado, com prevalência de 0,08%, similar à prevalência na população geral de grávidas norte-americanas.

O consenso britânico libera o uso de efavirenz, mesmo no início da gravidez, embasado na revisão de estudos com evidências científicas insuficientes para recomendar a *proibição* desse medicamento durante a gestação. A recomendação norte-americana de 2016 sugere *contraindicar* o efavirenz no início da gestação. Contudo, gestantes que iniciaram o pré-natal com mais de 8 semanas de gestação em uso de efavirenz poderiam ter seu esquema mantido, uma vez que o risco de alteração do fechamento do tubo neural já teria passado.

Embora muitos estudos apontem a falta de evidências fortes para contraindicar o uso do efavirenz no primeiro trimestre da gestação, existem relatos de alteração do fechamento do tubo neural em crianças expostas nesse período gestacional, e a FDA ainda mantém sua classificação como categoria D.

Estudo norte-americano mostra que 19% das pacientes que iniciaram tenofovir + entricitabina + efavirenz precisaram trocar o esquema, devido a alterações do sistema nervoso central (p. ex. vivacidade incomum dos sonhos, alucinações, alteração cognitiva, principalmente, para atenção, depressão e sonolência). Pacientes em uso de efavirenz apresentam mais irritabilidade, depressão e ideação suicida em relação a outros esquemas.

As principais resistências primárias estão relacionadas aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, ou seja, é fundamental realizar genotipagem de HIV em *toda* gestante que for iniciar este esquema para evitar falha terapêutica.

Há evidências que sugerem toxicidade direta do efavirenz e seu metabólito (8-methoxi-efavirenz) em células do SNC. As consequências dessa possível toxicidade não são observadas no nascimento e não há estudos suficientes que descartem o seu risco durante a evolução da criança.

Dessa forma, é controverso indicar esse medicamento no início da gestação, a menos que não haja outra possibilidade terapêutica, quando os riscos e

benefícios devem ser cuidadosamente discutidos com a paciente.

De um modo geral, as recomendações sugerem que, se a mulher descobre a gestação e inicia o pré-natal com mais de seis a oito semanas em uso de efavirenz, este não deve ser trocado.

Inibidores da integrase

Raltegravir

Foi o primeiro inibidor da integrase liberado para uso. No Brasil, foi incorporado para pacientes com resistência a outros antirretrovirais em 2009.

Seu uso em gestantes ocorreu inicialmente em mulheres usando esquemas de resgate que engravidaram ou em gestantes que chegavam no final da gestação com carga viral detectável.

Em uma série de casos de gestantes que usaram raltegravir no final da gestação, devido a sua característica de redução mais rápida da carga viral, não se observou nenhum comprometimento fetal dessas gestantes e seus filhos. Estudo retrospectivo realizado em 101 gestantes de 11 centros americanos comparou o tempo de redução da carga viral em grávidas que iniciaram seguimento com mais de 20 semanas e carga viral maior que 40 cópias/mL. Setenta e cinco por cento não estavam em uso de TARV e 39% iniciaram ou potencializaram seus esquemas com inibidor da integrase. A mediana da redução de 1 log de RNA-HIV entre 90 mulheres analisadas foi de 8 dias para aquelas com esquemas contendo inibidor da integrase e 35 dias para esquemas sem inibidor da integrase. Como carga viral não suprimida é o principal fator de risco da transmissão materno-fetal do HIV, raltegravir se mostrou uma opção terapêutica muito importante para mulheres no final da gestação sem supressão viral, devido à rapidez da queda do RNA-HIV.

O raltegravir passa à placenta de forma eficiente e apresenta *prolongada* eliminação fetal nos primeiros dias de vida, provavelmente devido à baixa atividade enzimática do sistema *uridine diphosphate glucuronosyl transferase* (UGT1A1). Raltegravir e bilirrubina são metabolizados pela enzima UGT1A1 e competem pelo sítio de ligação da albumina. Isto aumenta a possibilidade de

prolongada eliminação em neonatos e, portanto, altas concentrações séricas que poderiam aumentar a concentração de bilirrubina livre não conjugada, com potencial toxicidade.

Estudos em animais não mostraram evidência de teratogenicidade. Em ratos expostos a doses 3 vezes maiores que a dose em humanos, foi observado aumento da incidência de costela supranumerária nos fetos, não ocorrendo em doses menores. Não há estudos controlados em humanos.

O raltegravir é classificado pela FDA como categoria C, ou seja, a segurança em humanos não foi ainda determinada. Deve ser usado somente se os benefícios forem maiores do que os riscos. Em uma série de três mulheres que usaram raltegravir no final da gestação, foram medidas a passagem placentária e a concentração no recém-nascido até 3 horas após o parto. O estudo observou excelente passagem placentária e concentrações 7 a 9,5 vezes maior nos neonatos que nas amostras pareadas das mães. O autor discute a possibilidade de elevadas concentrações nos recém-nascidos estarem relacionadas à imaturidade fetal da via metabólica do raltegravir por meio do sistema enzimático UGT1A1.

Existem relatos de mulheres grávidas infectadas por HIV multirresistentes que utilizaram raltegravir durante a gestação. Em todos os casos, houve excelente passagem placentária e nenhuma alteração no binômio mãe-feto.

Todavia, apesar de não existirem estudos adequados que permitam definir sua segurança na gestação, o raltegravir tem sido sugerido como opção terapêutica em toda gestante que chega ao terceiro trimestre com carga viral detectada.

Dolutegravir

Dolutegravir está licenciado nos EUA para uso em adultos e crianças acima de 12 anos de idade. Estudos em gestantes são limitados a relatos de casos. Não há informação suficiente para indicar o uso do dolutegravir em gestantes, que poderá ser utilizado somente se os benefícios forem maiores que os riscos.

É classificado pela FDA como categoria B em gestantes, isto é, não há teratogenicidade em animais, tampouco estudos controlados em humanos.

Estudos sugerem significativa transferência placentária. Quando for utilizado no final da gestação, a dose deve ser de 50 mg/dia.

Inibidores da protease

Opção importante nos esquemas antirretrovirais em gestantes, esses medicamentos atravessam pouco a barreira placentária e, portanto, são mais seguros para os fetos.

Estão relacionados a algumas complicações, como prematuridade, baixo peso ao nascer, hipertrigliceridemia e resistência insulínica.

Evidências sugerem que o uso de inibidor da protease aumenta o risco de prematuridade. Contudo, isso ocorre principalmente em gestantes que engravidaram em uso desse medicamento ou que iniciaram seu uso precocemente durante a gestação. Estudo realizado no Núcleo de Patologias Infecciosas da Gestação da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), avaliou gestantes expostas ao lopinavir/r e observou que 25% dos recém-nascidos nasceram prematuros, além de 20,3% com baixo peso (< 2.500 g).

Inibidores da protease mais utilizados em gestantes

Lopinavir/r

O lopinavir/r foi o inibidor da protease mais utilizado em gestantes infectadas pelo HIV, sendo considerado seguro, pois não se relacionou até o momento com o aparecimento de malformações congênitas. Estudos mostraram redução significativa em sua concentração sérica nos 2º e 3º trimestres da gestação. Entretanto, não está claro se essa redução é importante o suficiente para pôr em risco a efetividade do tratamento antirretroviral. Estudo apresentado em 2008 sugeriu que o aumento da dose do lopinavir/r talvez seja mais justificado em pacientes com história de falha prévia a algum inibidor da protease, e não de forma generalizada.

Pesquisa realizada em 21 mulheres determinou o nível sérico de lopinavir/r

quando usado: (a) na dose habitual (400/100 mg 2 vezes/dia) no 2º trimestre; (b) em dose aumentada (600 mg/150 mg 2 vezes/dia) no 3º trimestre; e (c) em dose habitual 2 semanas após o parto. Com a dose habitual, a concentração no 2º trimestre estava 50% menor que a obtida no período pós-parto e, mesmo com a dose aumentada no 3º trimestre da gestação, a concentração do lopinavir/r ficou menor que no pós-parto.

Estudo prospectivo randomizado realizado no Núcleo de Patologias Infecciosas da Gestação da Escola Paulista de Medicina (Unifesp) e recentemente publicado comparou gestantes em uso de lopinavir/r com dose habitual e com dose aumentada. Observou-se que as alterações metabólicas foram semelhantes nos dois grupos e que a ocorrência de náuseas foi mais frequente no grupo com dose aumentada. A ocorrência de diarreia, em aproximadamente 30%, foi observada tanto nas gestantes que iniciaram com dose habitual quanto com dose aumentada, assim como em gestantes que já usavam dose habitual e aumentaram para 3 comprimidos de lopinavir/r a cada 12 horas. As gestantes que apresentavam carga viral detectável no início da randomização e tomaram dose aumentada de lopinavir/r apresentaram carga viral indetectável no parto significativamente mais frequente que aquelas tratadas com a dose habitual. Esse estudo estabelece o conceito de que gestantes com carga viral detectável antes do início do tratamento antirretroviral devem receber dose aumentada de lopinavir/r.

Atazanavir/r

É indicado junto com o lopinavir/r como opção preferencial para o tratamento de gestantes infectadas pelo HIV na recomendação de 2016 da Sociedade Europeia de Aids (EACS). Sua passagem placentária é de aproximadamente 10% e seu risco fetal decorre do aumento da bilirrubina indireta causada pela inibição da enzima UGT1A1, que pode acarretar hiperbilirrubinemia no recém-nascido e, conseqüentemente, *kernicterus*. Entretanto, nenhum estudo demonstrou aumento significativo de bilirrubina nos recém-nascidos expostos ao atazanavir/r.

No Brasil, tem sido usado como opção para gestantes intolerantes ao

lopinavir/r.

Darunavir

O darunavir/r é o inibidor da protease sugerido pela versão da recomendação norte-americana de outubro de 2016 e, junto com o atazanavir/r, é o principal inibidor da protease utilizado em gestantes.

O darunavir é classificado como categoria C pela FDA, ou seja, deve ser usado em gestantes se os benefícios forem maiores que os riscos. Não há estudos bem controlados conduzidos em gestantes. Estudos em animais não mostraram embriotoxicidade ou teratogenicidade em camundongos, ratos e coelhos. A concentração sérica de darunavir/r apresenta-se reduzida na gravidez, principalmente nos 2º e 3º trimestres, quando se observa redução de 26% da área sob a curva.

Inibidores de CCR5

Estudo realizado em macacas *rhesus* prenhes que utilizaram dose única dessa medicação antes do parto mostrou reduzida passagem placentária de maraviroque e rápida eliminação do sangue dos recém-nascidos. Essa medicação é classificada pela FDA como categoria B, pois não apresentou alterações fetais em animais.

Não existem estudos em humanos que permitam recomendar seu uso na gestação.

Inibidores de fusão | Enfuvirtida

Enfuvirtida (T20) é classificada pela FDA como categoria B. Não existem evidências de danos fetais nos estudos realizados em animais expostos a doses altas desse medicamento. Relatos de casos de uso de T20 no final da gestação, em mulheres com múltiplas resistências, com a finalidade de reduzir a carga viral de HIV a níveis não detectáveis no parto, não demonstraram alterações no binômio mãe-filho. Alguns estudos sugerem que a enfuvirtida não atravessa a placenta e, provavelmente, apresenta baixa concentração em secreção vaginal, o

que indica a realização de cesariana eletiva, mesmo quando a carga viral sérica é inferior a 50 cópias/mL, a fim de reduzir o risco de transmissão materno-fetal do HIV.

Zidovudina no parto

O uso da zidovudina (AZT) por via intravenosa (IV) por até 4 horas antes do parto tem como finalidade intensificar a profilaxia pré e pós-exposição do feto no período de maior risco de contato do sangue materno com o fetal. Essa conduta foi proposta pelo PACTG 076, publicado em 1994, que usava apenas zidovudina para tratamento das gestantes infectadas pelo HIV. Entretanto, desde 2008, a recomendação britânica e, atualmente, a norte-americana e a brasileira sugerem que as gestantes com HAART e carga viral de HIV abaixo de 50 cópias/mL na 36ª semana de gestação não necessitam de profilaxia periparto com zidovudina. Estudo francês que analisou aproximadamente 12.000 gestantes infectadas pelo HIV que usaram ou não zidovudina IV periparto observou que aquelas que tinham carga viral de HIV acima de 1.000 cópias/mL tiveram redução significativa da transmissão de mãe para filho (TMF) com o uso da zidovudina. Entretanto, em gestantes com carga viral de HIV abaixo de 400 cópias/mL, a zidovudina IV não se associou com redução de TMF.

Embora não existam estudos randomizados prospectivos para referendar essa conduta, o racional é que, com a redução da carga viral de HIV a níveis abaixo de 50 cópias/mL e com o uso de dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos no esquema terapêutico, a profilaxia pré e pós-exposição do feto não necessita de reforço, pois essas medicações apresentam excelente passagem placentária e já exercem tal função.

■ Importância da via de parto

O parto cesáreo foi importante ferramenta na redução da transmissão vertical do HIV. Cesariana eletiva, por si só, reduz a TMF do HIV em 50% e, portanto, é indicada em todas as gestantes que chegam ao período periparto com cargas virais detectáveis. As recomendações brasileira e norte-americana indicam

cesariana eletiva em mulheres com carga viral acima de 1.000 cópias/mL; enquanto a britânica, acima de 400 cópias/mL.

Na era HAART, não existem estudos que mostrem redução do risco de transmissão vertical do HIV entre cesariana eletiva e parto vaginal eutócico em gestantes que chegam ao período periparto com carga viral abaixo de 50 cópias/mL. Portanto, em gestantes com essa carga viral, a via de parto é *conduta obstétrica*. Naquelas com carga viral detectável, sempre que possível, deve-se realizar a *cesariana eletiva*.

AIDS em Crianças e Adolescentes

Daisy Maria Machado ■ Regina Célia de Menezes Succi

■ Introdução

Nas décadas que se seguiram às primeiras descrições da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), presenciamos um progresso sem precedentes no entendimento do seu agente etiológico, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), seus mecanismos patogênicos, métodos diagnósticos, assim como no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais. Tais progressos fizeram com que a AIDS passasse de uma doença grave e invariavelmente fatal para uma infecção crônica e passível de controle.

Da mesma maneira, o sucesso na prevenção da transmissão vertical, principal via de aquisição do HIV em pediatria, proporcionou significativa redução dos casos novos em crianças, especialmente em países desenvolvidos.

A epidemia pediátrica de AIDS está entrando em uma nova fase, com adolescentes infectados por via vertical chegando à idade adulta. Com isso, novos desafios estão surgindo tanto para esses jovens, quanto para a equipe de saúde que os acompanhou desde o nascimento.

■ Epidemiologia

Até junho de 2014 foram notificados 757.042 casos de AIDS no Brasil, em todas as faixas etárias, sendo 15.564 casos em crianças menores de 5 anos e 4.897 entre 5 e 9 anos. Na faixa etária abaixo de 5 anos, considera-se a transmissão vertical responsável por praticamente 100% dos casos de AIDS.

O Programa Nacional, hoje Departamento de DST/AIDS e hepatites virais do Ministério da Saúde, adotou, a partir de outubro de 1996, a indicação da profilaxia da transmissão vertical para gestantes soropositivas e recém-nascidos expostos ao HIV.

Apesar de termos presenciado um decréscimo importante dos casos de AIDS por transmissão vertical desde 2002, nos últimos anos ocorreu uma estabilização em patamares insatisfatórios, em torno de 500 casos novos/ano em menores de 5 anos de idade.

De 1996 a 2008, o número de casos e de óbitos por AIDS teve uma redução de 67 e 65% respectivamente, como resultado de diferentes estratégias para redução da transmissão vertical e acesso universal à terapia antirretroviral.

É evidente a necessidade de se priorizar o atendimento à gestante no Brasil. Sem tratamento, as gestantes infectadas pelo HIV transmitem a infecção para seus filhos em 25 a 30% dos casos.

Transmissão vertical do HIV

A transmissão do HIV na criança ocorre em 75% no período periparto, podendo ocorrer também durante a gestação em 25% (predominantemente no terceiro trimestre) e tem seu risco acrescido de 14 a 29% pela amamentação. Outros tipos menos frequentes de exposição em crianças (contato sexual e exposição a sangue contaminado ou seus derivados) também podem ocorrer. As relações sexuais desprotegidas representam a categoria de transmissão mais frequente entre adolescentes.

Para que a prevenção da transmissão vertical do HIV seja bem-sucedida, são necessárias medidas dirigidas à gestante e ao recém-nascido.

Diagnóstico precoce e tratamento antirretroviral da gestante

Os principais fatores que dificultam a diminuição das taxas nacionais de transmissão vertical do HIV são o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV na gestação e a qualidade da assistência, principalmente nas regiões com menor cobertura de serviços e menor acesso à rede de saúde. Assim, a melhor opção para tratamento profilático de gestantes infectadas pelo HIV é o diagnóstico precoce e o uso combinado de antirretrovirais, visando à redução da carga viral materna do HIV para níveis indetectáveis, em especial no momento do parto. Outras medidas, como o parto cesáreo e a suspensão do aleitamento materno, quando tomadas em conjunto, reduzem as taxas de transmissão vertical a menos de 1%. Importante ressaltar que a realização de parto cesáreo de forma eletiva, em gestantes com mais de 1.000 cópias/mL no momento do parto, reduz de forma significativa o risco de transmissão vertical do HIV, porém com cargas virais menores que 1.000 cópias/mL ou indetectáveis, este benefício não foi demonstrado.

Quimioprofilaxia antirretroviral para o recém-nascido

Recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber profilaxia com zidovudina (AZT), de preferência imediatamente após o nascimento (nas primeiras 4 h de vida). A associação com AZT + nevirapina (NVP), com início nas primeiras 48 h de vida, está indicada conforme as situações de exposição (Tabela 46.28). Após 48 h do nascimento, não há estudos que comprovem benefício do início da quimioprofilaxia, e sua indicação deve ser discutida caso a caso, preferencialmente com o especialista.

Tabela 46.28 Indicações de profilaxia para o recém-nascido de acordo com o uso de tratamento antirretroviral pela mãe e carga viral do HIV.

Situação materna quanto ao uso prévio de tratamento antirretroviral combinado (TARVc) e CV do HIV	ARV indicado ao RN	Posologia	Duração
		4 mg/kg/dose, de 12 em 12 h	

Uso de TARVc no pré-natal e periparto, com carga viral < 1.000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	(neonatos com 35 semanas de gestação ou mais)	4 semanas
Não utilização de TARVc durante a gestação, independente do uso de AZT periparto	AZT (VO)	4 mg/kg/dose, de 12 em 12 h	4 semanas
Uso de TARVc na gestação, mas carga viral desconhecida ou maior ou igual a 1.000 cópias/mL no 3º trimestre	+ NVP (VO)	Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8 mg/dose (0,8 mL) Peso de nascimento > 2 kg: 12 mg/dose (1,2 mL)	1ª dose: primeiras 48 h de vida 2ª dose: 48 h após 1ª dose 3ª dose: 96 h após 2ª dose

Pode ser utilizado o AZT injetável, quando a criança não tiver condições de receber o medicamento VO ou por sonda enteral. Neste caso, não se associa à nevirapina, pois só está disponível em apresentação oral. AZT: zidovudina; CV: carga viral; NVP: nevirapina; RN: recém-nascido; VO: via oral. Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF, 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.

■ Diagnóstico da infecção vertical pelo HIV

A detecção de anticorpos anti-HIV não é suficiente para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses de idade, uma vez que ocorre passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG anti-HIV, principalmente no terceiro trimestre de gestação, os quais podem persistir até esta idade. Assim, para o diagnóstico de crianças menores de 18 meses, se faz necessária a realização de testes virológicos, como a quantificação do RNA viral (carga viral), disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). A carga viral é um teste

quantitativo, permitindo a quantificação de partículas virais dos subtipos do HIV circulantes no país.

Se a carga viral (CV) for detectável nas primeiras 48 h de vida, indica que houve infecção intraútero. A transmissão no momento do parto é caracterizada quando, após um resultado de CV abaixo do limite de detecção na primeira semana de vida, segue-se o encontro do vírus em exame realizado entre 7 e 90 dias de vida, em recém-nascidos não amamentados. No entanto, a recomendação do MS é de que os serviços solicitem a primeira medida da carga viral após 30 dias de vida, assim a distinção entre infecção intraútero e periparto não é feita rotineiramente.

O diagnóstico laboratorial da criança abaixo de 18 meses de vida é feito da seguinte maneira: a primeira carga viral deve ser colhida com 4 semanas ou preferencialmente 6 semanas de vida, quando a criança recebeu profilaxia antirretroviral. Caso a carga viral tenha um resultado detectável, esta deve ser repetida assim que possível. Se a segunda carga viral também for detectável, considera-se a criança como infectada pelo HIV. Caso a primeira carga viral tenha um resultado indetectável, esta deve ser repetida após o 4º mês de vida. Se a segunda carga viral também for indetectável, considera-se a criança provavelmente não infectada. O diagnóstico final de criança não infectada pelo HIV é com uma sorologia para HIV não reagente após 12 meses.

Os resultados são interpretados conforme algoritmo do Ministério da Saúde (Figura 46.11). Em recém-nascidos sintomáticos, a carga viral pode ser colhida a qualquer momento.

A Figura 46.12 sintetiza as etapas do diagnóstico laboratorial para crianças maiores de 18 meses. Serão consideradas “não infectadas” quando houver uma amostra não reagente, ao se utilizar uma das metodologias da Etapa I (triagem), que detecta anticorpos anti-HIV-1, incluindo o tipo O, e anticorpos anti-HIV-2. Persistindo a suspeita de infecção, uma nova amostra deve ser coletada após 30 dias. Pelo fluxograma, a orientação é de que uma “nova amostra” seja coletada após 30 dias, enquanto a chamada “segunda amostra” seja coletada o mais rápido possível.

Em crianças acima de 18 meses de vida o diagnóstico também pode ser realizado utilizando-se o fluxograma para o diagnóstico rápido da infecção pelo HIV (Figura 46.13).

■ Patogênese

Quando, na presença ou ausência das medidas profiláticas, ocorre a infecção da criança, segue-se uma série de eventos caracterizados inicialmente por uma depleção rápida e maciça de linfócitos T CD4⁺ CCR5⁺ no tecido linfoide associado ao intestino (GALT). Com a ruptura física da barreira mucosa, o intestino torna-se permeável, permitindo a passagem de bactérias intestinais e produtos bacterianos para a circulação sistêmica (translocação bacteriana). Estes eventos são acompanhados por um estado de ativação imune generalizado caracterizado por ativação de linfócitos T e B, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas. A diminuição nos linfócitos T CD4⁺ ocorre através do efeito citopático das proteínas virais, do aumento da apoptose das células infectadas e da ação de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos levando à destruição das células infectadas pelo HIV. O reflexo clínico dessas alterações pode ser visto após diferentes períodos de tempo, e com intensidades variadas.

■ Quadro clínico

As formas de apresentação clínica da infecção pelo HIV na criança variam desde as totalmente assintomáticas, até a manifestação completa da síndrome. Devido à relativa imaturidade imunológica da criança, esta apresenta evolução para AIDS frequentemente mais rápida do que o adulto. A infecção é, em geral, assintomática no período neonatal e a história natural da doença segue três padrões distintos de evolução em crianças, descritos antes da disponibilidade do tratamento antirretroviral combinado. O primeiro é denominado *progressão rápida*, ocorre em cerca de 20 a 30% das crianças não tratadas, que evoluem com quadros graves no primeiro ano de vida e podem morrer antes dos 4 anos. No início do quadro, os sinais e sintomas são inespecíficos e incluem, de maneira isolada ou associada, dificuldade em ganhar peso, febre, adenomegalia,

hepatoesplenomegalia, diarreia prolongada, anormalidades neurológicas, anemia, plaquetopenia, candidíase oral de difícil controle e infecções bacterianas de repetição. Entre as crianças com imunodeficiência grave, ocorrem as infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, micobacteriose atípica, candidíase oral ou sistêmica, infecções crônicas ou recorrentes por CMV, *Toxoplasma*, vírus varicela-zóster e herpes simples.

O padrão mais frequente de progressão da AIDS, chamado de *progressão normal*, é mais lento e abrange 70 a 80% dos casos. Nesses pacientes, o desenvolvimento dos sintomas pode iniciar-se na idade escolar, com tempo médio de sobrevivência de 9 a 10 anos, segundo dados prévios à disponibilidade de terapia específica. O terceiro padrão da doença ocorre em uma porcentagem pequena (< 5%) das crianças infectadas no período perinatal e é chamado de “progressão lenta”: são crianças ou adolescentes que apresentam progressão mínima ou nula da doença, com contagem normal de linfócitos T CD4+.

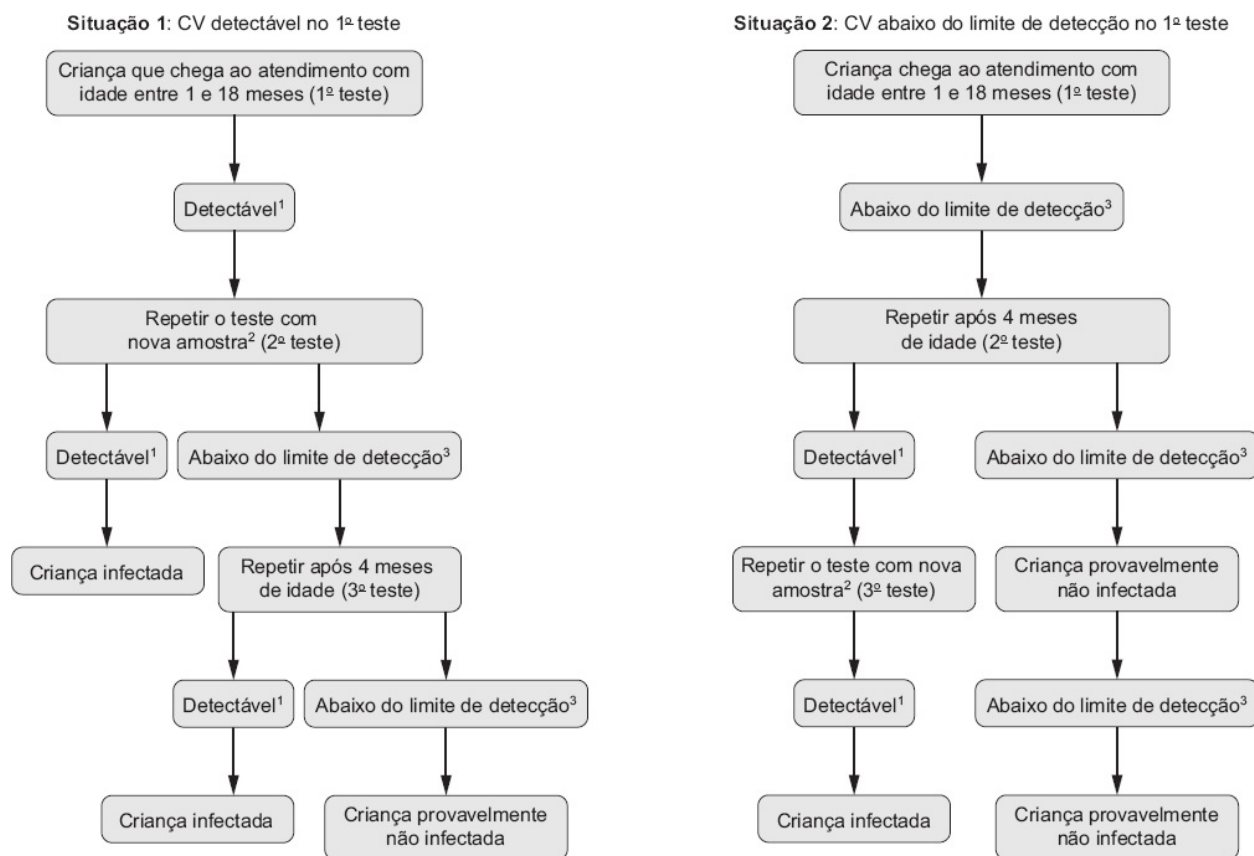


Figura 46.11 Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em

crianças entre 1 e 18 meses. ¹Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático – carga viral. Valores até 5.000 cópias/ml sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação assim que possível. ²Para 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. ³Manter o acompanhamento clínico nas crianças consideradas como provavelmente não infectadas, de acordo com as recomendações estabelecidas, e fazer sorologia anti-HIV naquelas com mais de 12 meses. Adaptada de Brasil, 2014b.

Atualmente, com disponibilidade de tratamento precoce, as apresentações clínicas que seguiam a evolução natural da doença estão sendo substituídas por quadros mais tardios e associados ao uso crônico de TARV ou à presença de inflamação crônica, tais como alterações cardiovasculares, metabólicas, renais e ósseas.

De acordo com a gravidade dos sinais e sintomas clínicos, e do grau de comprometimento imunológico, a infecção pelo HIV em crianças segue uma classificação proposta pelos CDC, em 1994, conforme Tabelas 46.29 e 46.30.

■ Tratamento antirretroviral

O tratamento baseia-se na utilização de combinações de ao menos três substâncias antirretrovirais (ARV), e é conhecido internacionalmente como HAART (*highly active antiretroviral therapy*) ou tratamento antirretroviral combinado (TARVc). Essas combinações, quando tomadas adequadamente, são capazes de controlar a multiplicação do HIV no sangue, assim como em outros compartimentos e fluidos corporais.

O objetivo central do tratamento do HIV é a supressão da multiplicação viral, documentada com a quantificação do RNA viral no sangue, e expressa nos exames de carga viral como abaixo do nível de detecção (indetectável).

A indicação do início de tratamento em crianças sofreu grandes variações com o decorrer da epidemia. Atualmente, diante do elevado risco de progressão rápida para doença e da evidência da eficácia do tratamento precoce para a redução da morbidade, especialmente em menores de 12 meses, recomenda-se

iniciar TARV em todas as crianças diagnosticadas em qualquer faixa etária, independentemente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral.

Atualmente, recomenda-se que, antes do início de TARV em crianças, seja sempre solicitado o teste de genotipagem do HIV, para detecção de resistência transmitida. Isto se dá porque a maioria das crianças com aquisição vertical da infecção pelo HIV tem histórico de exposição aos antirretrovirais na vida intrauterina, perinatal e/ou pós-natal.

Os esquemas preferenciais para o início de TARV são os regimes compostos por dois inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN), associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogo ao nucleosídeo (ITRNN), ou a um inibidor da protease (IP) ou a um inibidor da integrase. Nos esquemas com ITRNN, a maior vantagem é o menor risco de dislipidemia e lipodistrofia, enquanto a de esquemas com IP/r é a maior barreira genética, que implica menor risco de desenvolvimento de resistência. A utilização de inibidores da integrase em crianças tem como base estudos que demonstram superioridade com melhor eficácia, tolerabilidade e interação com outras medicações, além de um número reduzido de estudos com adolescentes.

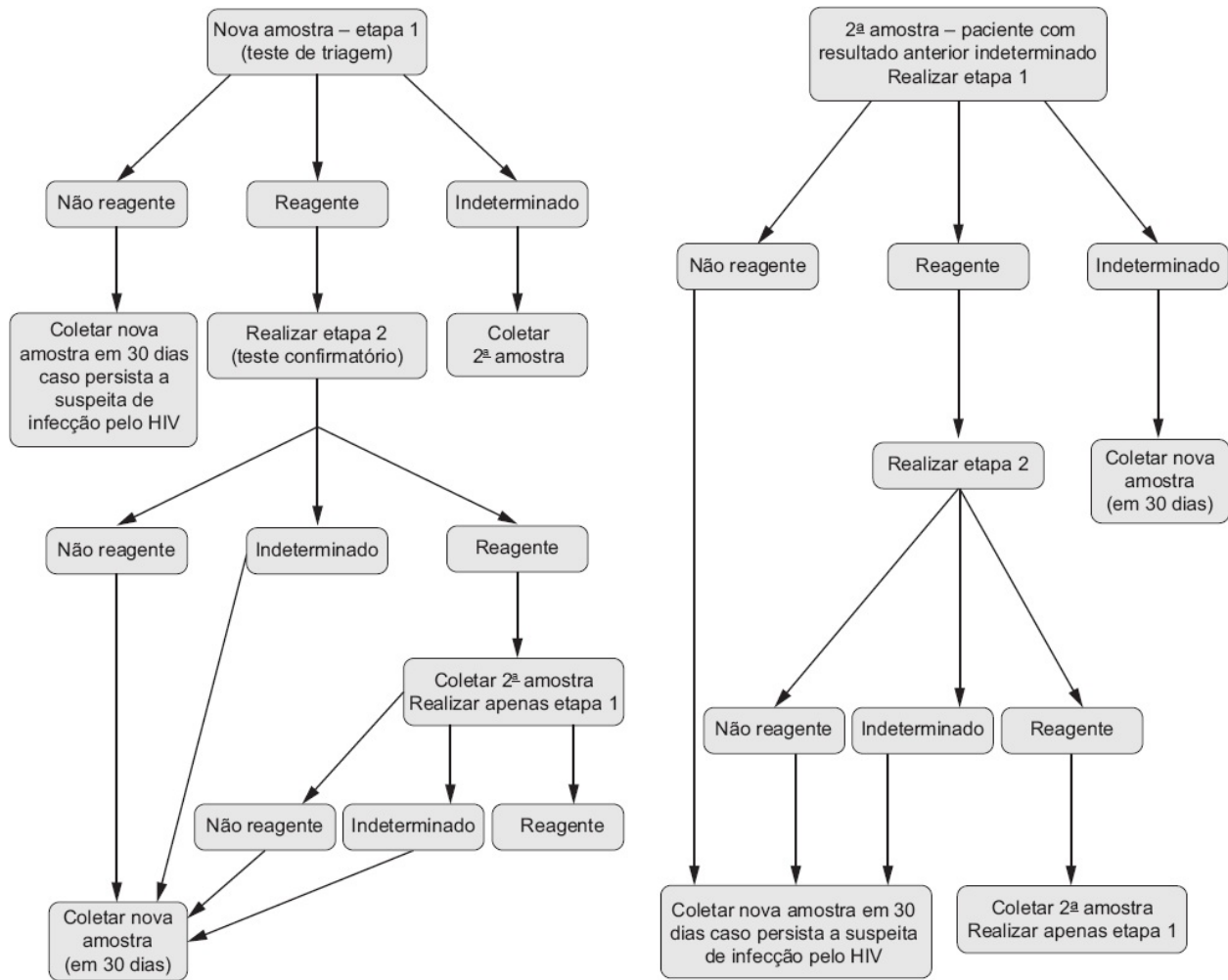


Figura 46.12 Algoritmo para utilização de testes diagnósticos em crianças maiores de 18 meses. Adaptada de Brasil, 2014b.

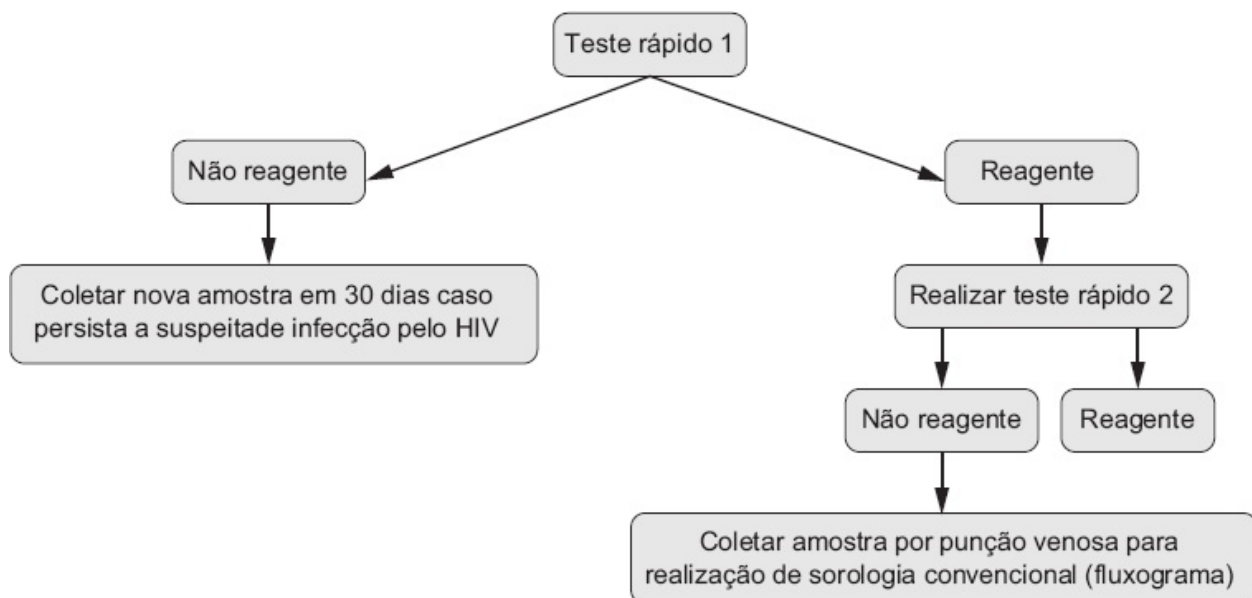


Figura 46.13 Algoritmo para diagnóstico por teste rápido da infecção pelo HIV em maiores de 18 meses de idade. Informações mais detalhadas podem ser obtidas em consulta ao texto integral da Portaria SVS/MS nº 151, disponível em www.AIDS.gov.br.

Tabela 46.29 Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração imunológica	N	A	B	C
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

A: sinais e/ou sintomas clínicos leves; B: sinais e/ou sintomas clínicos moderados; C: sinais e/ou sintomas clínicos graves; N: ausência de sinais e/ou sintomas clínicos. As manifestações clínicas podem ser acompanhadas de diferentes graus de alterações imunológicas (1, 2 e 3). Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF, 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.

Tabela 46.30 Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Contagem de linfócitos T CD4+

Categoria imunológica	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1.500 (> 25%)	> 1.000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
Moderada (2)	750 a 1.499 (15 a 24%)	500 a 999 (15 a 24%)	200 a 499 (15 a 24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

As manifestações clínicas podem ser acompanhadas de diferentes graus de alterações imunológicas (1, 2 e 3). Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF, 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.

Acompanhamento da resposta terapêutica

É de extrema importância o monitoramento constante da resposta terapêutica aos antirretrovirais, com atenção especial à adesão ao tratamento e à identificação de potenciais problemas antes do início do tratamento antirretroviral.

O sucesso terapêutico caracteriza-se por máxima supressão viral sustentada, isto é, carga viral indetectável mantida ao longo do tempo, associada a restauração e preservação da função imunológica e ausência ou resolução de sinais ou sintomas relacionados à infecção pelo HIV.

Após o início de TARV e da supressão máxima da replicação viral, a recuperação imune ocorre geralmente de maneira rápida e a maioria das crianças experimenta uma excelente resposta terapêutica com ganho de peso e recuperação do crescimento e desenvolvimento.

Considera-se falha terapêutica quando ocorre uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à terapia antirretroviral de acordo com critérios virológicos, imunológicos e/ou clínicos. A falha virológica é a não obtenção da supressão viral (CV > limite mínimo de detecção), podendo ocorrer como resposta virológica incompleta ou como rebote virológico:

- Resposta virológica incompleta: quando há diminuição $< 1 \log_{10}$ do número de cópias/mL de RNA do HIV após 8 a 12 semanas de tratamento antirretroviral; ou carga viral > 200 cópias/mL de RNA do HIV após 6 meses de tratamento
- Rebote virológico: quando, após a resposta ao tratamento com carga viral indetectável, ocorre detecção repetida de RNA do HIV no plasma. Não se deve confundir rebote virológico com os chamados “blips”, ou seja, episódios isolados de detecção de cargas virais baixas (< 1.000 cópias/mL), seguidos de indetectção. Estes são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica.

A falha imunológica pode ocorrer como uma resposta imunológica incompleta à terapia antirretroviral ou uma deterioração imunológica durante a terapia:

- Resposta imunológica incompleta: quando não se consegue um aumento $\geq 5\%$ do percentual de linfócitos T CD4+ basal em pacientes menores de 5 anos de idade com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ $< 15\%$) após 12 meses de tratamento ou um aumento de 50 células/mm³ em maiores de 5 anos com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³)
- Deterioração imune: definida como a queda de cinco pontos percentuais nos valores de CD4+ em qualquer idade ou queda de valor absoluto abaixo dos níveis basais em maiores de 5 anos de idade.

A falha clínica é definida como deterioração neurológica progressiva, falha no crescimento e ocorrência de infecções graves ou recorrentes ou doenças associadas à AIDS após pelo menos 6 meses de terapia antirretroviral. É importante estar atento para a ocorrência da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR), que surge em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram TARV. Esta resulta do processo de recuperação da imunidade tanto para agentes infecciosos específicos, como para antígenos não infecciosos, mas sua etiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida. Esse quadro não deve ser

considerado falha terapêutica clínica, uma vez que faz parte do processo de reconstituição imunológica imediata, com duração média de 4 a 12 semanas.

A não adesão ao tratamento é a principal causa de falha terapêutica, o que pode resultar na seleção de variantes virais resistentes aos antirretrovirais, reduzindo as opções terapêuticas.

Alguns fatores são comumente associados à adesão insuficiente entre crianças e adolescentes: os efeitos adversos dos medicamentos, a não compreensão da necessidade do tratamento, receio de sofrer preconceito na escola ou por amigos, atitudes de oposição e revolta, inclusive por não aceitar o fato de ser portador de HIV, ou mesmo por uma revelação de diagnóstico feita de forma inadequada. Baixa frequência à escola, mudança de residência, ter perdido pai ou mãe e longa duração do tratamento são outros fatores também identificados como preditores de não adesão. A equipe de saúde deve estar atenta aos aspectos envolvidos na não adesão, para que medidas visando superar ou diminuir as dificuldades possam ser tomadas.

Manejo da falha terapêutica

A probabilidade de alcançar e manter uma CV indetectável depende do grau de resistência aos antirretrovirais, do número e das classes de antirretrovirais ativos no esquema e fundamentalmente da adesão ao tratamento.

A solicitação do teste de genotipagem é importante já na primeira falha, pois orienta escolhas de esquemas de resgate mais efetivos, evita trocas desnecessárias, assim como a toxicidade de substâncias inativas.

Assim, as trocas de esquemas devem ser orientadas por teste de genotipagem. As opções de antirretrovirais para troca após a primeira falha variam conforme as faixas etárias (Tabela 46.31). A enfuvirtida, inibidor de fusão, pode ser utilizada em crianças com mais de 6 anos, sem outras opções de resgate. Essa substância é de alto custo, tem baixa barreira genética e via de administração subcutânea.

No caso de alguma criança ou adolescente apresentar falha terapêutica em uso de raltegravir ou dolutegravir (inibidores da integrase) ou enfuvirtida

(inibidor de fusão), atualmente está disponível pela Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) a realização de genotipagem de novos alvos (GP41 e integrase) para avaliação da resistência genotípica a essas substâncias.

Tabela 46.31 Recomendações para início de tratamento em crianças entre 1 e 4 anos.

Faixa etária	Início de tratamento		Após primeira falha ³
	Preferencial	Alternativa	
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + NVP	–
3 meses a 24 meses	ABC ¹ + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + NVP ou TDF ² + 3TC + NVP	LPV/r TPV/r
24 meses a 36 meses	ABC ¹ + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP ou TDF ² + 3TC + NVP	LPV/r TPV/r
36 meses a 12 anos	ABC ¹ + 3TC + RAL	AZT + 3TC + EFV ou TDF ² + 3TC + EFV	LPV/r ATV/r TPV/r DRV/r
Acima de 12 anos	ABC ¹ + 3TC + DTG	ABC ¹ + 3TC + EFV	ATV/r DRV/r LPV/r RAL

¹HLA B057 é associado à hipersensibilidade ao abacavir. Por esse motivo sua pesquisa deve ser feita (exame disponível no SUS). ²Para crianças com peso superior a 35 kg. ³Opções a serem

associadas a dois outros fármacos, orientadas pelo resultado do teste de genotipagem. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; LPV/r: lopinavir com *booster* de ritonavir; ATV/r: atazanavir com *booster* de ritonavir; TPV/r: tipranavir com *booster* de ritonavir; DRV/r: darunavir com *booster* de ritonavir; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; TDF: tenofovir. Adaptada de Brasil, 2014b.

Os estudos sobre a infecção pelo HIV apresentam rápida evolução, portanto, novos conhecimentos trazem mudanças aos conceitos atuais. No momento, algumas orientações são válidas para a escolha de esquema ARV de resgate, são elas:

- Buscar sempre carga viral indetectável
- O novo esquema deve conter duas substâncias plenamente ativas e de classes diferentes
- Basear as escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.

■ Vacinação de crianças e adolescentes infectados pelo HIV

A maior parte das crianças infectadas tem boa capacidade de resposta imune aos antígenos vacinais ao nascimento, razão pela qual as vacinas devem ser aplicadas precocemente, antes que a deterioração do sistema imune ocorra, o que favorecerá uma proteção melhor e mais prolongada.

As vacinas inativadas não costumam determinar risco de eventos adversos, mas as vacinas vivas atenuadas devem ser analisadas caso a caso. Assim, as vacinas do calendário básico de vacinação devem ser aplicadas com as seguintes orientações:

- Vacina BCG: aplicar precocemente após o nascimento, para crianças expostas ao HIV; quando não aplicada nesse momento e a criança for infectada, não deve ser aplicada na criança sintomática ou imunossuprimida
- Vacina hepatite B: deve ser aplicada em quatro doses (ao nascimento, 2, 4 e 6 meses); primeira dose isolada e as seguintes junto com a vacina

pentavalente (difteria, tétano, coqueluche, HiB e hepatite B). No caso de mãe HBsAg+, aplicar simultaneamente, em local diferente da vacina, a imunoglobulina humana hiperimune contra hepatite B ou até o 7º dia de vida

- Vacina HiB: um reforço deve ser aplicado após os 12 meses de idade. Crianças não vacinadas no primeiro ano de vida devem receber duas doses da vacina
- Vacina poliomielite: a vacina inativada (VIP) deve ser a de escolha, utilizando-se três doses no primeiro ano de vida e dois reforços aos 15 meses e aos 4 a 6 anos
- Vacina rotavírus: duas doses, a 1ª deve ser aplicada entre 6 e 14 semanas de idade, podendo se estender até 15 semanas; 2ª dose entre 14 e 24 semanas, com tolerância até 32 semanas
- Vacina pneumocócica conjugada: deve ser aplicada de forma rotineira (2, 4 e 6 meses, com dose de reforço após os 12 meses). Duas doses adicionais de vacina pneumocócica polissacarídica devem ser aplicadas após os 2 anos de idade, com intervalo de 5 anos entre as doses
- Vacina meningocócica C conjugada: duas doses aos três e 5 meses de vida e um reforço após os 12 meses. Crianças não vacinadas no primeiro ano de vida devem receber duas doses com intervalo de 2 meses entre as doses. Crianças vacinadas há mais de 5 anos devem receber um reforço da vacina
- Vacina sarampo, caxumba, rubéola: deve ser aplicada a primeira dose aos 12 meses e a segunda dose 3 meses depois em crianças expostas ou infectadas e assintomáticas. Não deve ser aplicada em crianças sintomáticas graves (classe clínica C) ou com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ < 15% para crianças até 5 anos e < 200 células/mm³ para os maiores de 5 anos)
- Vacina varicela: deve ser aplicada nas crianças com idade superior a 12 meses que não apresentem manifestações graves da doença ou linfócitos T CD4+ < 15%. Uma segunda dose deve ser aplicada 3 meses depois
- Vacina influenza deve ser aplicada anualmente. Crianças até 9 anos não

vacinadas anteriormente devem receber duas doses com intervalo de 1 mês entre as doses

- Vacina hepatite A: duas doses a partir de 12 meses de idade com intervalo de 6 meses entre elas
- Vacina papilomavírus humano: aplicar três doses (0, 2 e 6 meses) em meninas a partir dos 11 anos de idade
- Vacina febre amarela: pode ser aplicada a partir dos 9 meses de vida, respeitando os aspectos epidemiológicos locais e as características imunológicas da criança.

■ Bibliografia

Vírus e mecanismos da doença

Accetturi CA, Pardini R, Novaes Pinto GH, Turcato G Jr, Lewi DS, Diaz RS. Effects of CCR5 genetic polymorphism and HIV-1 subtype in antiretroviral response in Brazilian HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Aug 1;24(4):399-400.

Asmuth DM, Goodrich J, Cooper DA et al. CD4+ T-cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug 1;54(4):394-7.

de Roda Husan AM, Koot M, Cornelissen M et al. Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15; 127(10):882-90.

Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP et al. Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198-210. Epub 2008 Jun 19. No abstract available. Erratum in: *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):e109.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 May 15;187(10):1534-43. Epub 2003 Apr 23.

Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Aug 15;30(5):471-7.

- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A et al. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003 Nov 21;17(17):2479-86.
- McCutchan JA, Wu JW, Robertson K et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1109-17.
- Mellors JW, Margolick JB, Phair JP et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA*. 2007 Jun 6;297(21):2349-50.
- Neuhaus J, Jacobs D, INSIGHT SMART, MESA and CARDIA Study Groups. Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function in HIV-infected Adults in the Strategies for Management of ART Study and in 2 Large Population-based Studies, Coronary Artery Risk Development in Young Adults and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis CROI 2009. Abstract O-140.
- Paton N. The INSIGHT SMART Study Group Association between activation of inflammatory and coagulation pathways and mortality during long-term follow up in SMART MRC Clinical Trials Unit, London, United Kingdom IAS 2009. Abstract MOPEA034.
- Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS*. 2008 Feb 19;22(4):439-46.
- Stromájer-Rácz T, Gazdag Z, Belágyi J et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3499-504. Epub 2008 Jul 1.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2506-12. Epub 2007 Apr 24.

Tratamento antirretroviral na AIDS

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 2010;

362(8):697-706.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(16):1741-81.

Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le AIDS (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct 1;49(7):1109-16.

Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, Miedema F, Reiss P, Lange JM, de Wolf F; ATHENA, Netherlands National Observational Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jun 1;45(2):183-92.

Guiguet M, Boué F, Cadranel J et al. Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1152-9.

Hunt PW, Martin IN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *JID.* 2003;187:1534-1543.

Phillips A. Morbidity and Mortality in the HAART Era. 15th CROI; 2008; Boston. Abstract 8.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013. Disponível em: www.AIDS.gov.br. Acessado em: 8 de fevereiro de 2014.

Tien PC, Choi AI, Zolopa AR et al. Inflammation and Mortality in HIV-Infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(3).

Resistência aos antirretrovirais

Arribas JR, Pulido F, Delgado R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy

for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):280-7.

Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1009-21. Epub 2007 May 28.

Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 2000;14(9):F83-93.

Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): results from the first national survey. *AIDS*. 2003 May 2;17(7):1063-9.

Cohen CJ, Hunt S, Sension M et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(4):579-88.

Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Apr;47(4):1324-33.

de Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Mar;24(3):379-88.

Deeks SG, Gange SJ, Kitahata MM et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(10):1582-90.

Deeks SG, Hoh R, Neilands TB et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;192(9):1537-44.

Delaugerre C, Mathez D, Peytavin G et al. Key amprenavir resistance mutations counteract dramatic efficacy of darunavir in highly experienced patients. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1210-3.

- Delaugerre C, Pavie J, Palmer P et al. Pattern and impact of emerging resistance mutations in treatment experienced patients failing darunavir-containing regimen. *AIDS*. 2008 Sep 12;22(14):1809-13.
- Diaz RS, Sucupira MCA, Vergara TRC et al. HIV-1 Resistance Testing Influences Treatment Decision-making, *Braz J Infect Dis*. 2010 Oct;14(5):489-94.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9171):2195-9.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe Jr J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006; 368(9534):476-82.
- Eron J, Kumar P, Lazzarin A et al. DTG in Subjects with HIV Exhibiting RAL Resistance: Functional Monotherapy Results of VIKING Study Cohort II, CROI 1011, abstract 151 LB.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):396.
- Gagliani LH, Maia WTA, Sá-Filho D et al. The association between primary antiretroviral resistance and HAART virologic failure in a developing set. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(3):251-6.
- Hoffman CJ, Gallant JE. When and how to use tipranavir and darunavir. *AIDS Read*. 2007 Apr;17(4):194-8, 201.
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 May 15;187(10):1534-43. Epub 2003 Apr 23.
- Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MC et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a new survey of HIV recent diagnosed individuals collected in 2007/8. *J Int AIDS Soc*. 2009 Sep 18;12(1):20.
- Jain V, Sucupira MC, Bacchetti P et al. Differential persistence of transmitted

- HIV-1 drug resistance mutation classes. *JID J Infect Dis.* 2011 Apr; 203(8):1174-81.
- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS.* 2009 Nov 13;23(17):2289-300.
- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- Loubser S, Balfe P, Sherman G et al. Decay of K103N mutants in cellular DNA and plasma RNA after single-dose nevirapine to reduce mother-to-child HIV transmission. *AIDS.* 2006 Apr 24;20(7):995-1002.
- Lu J, Deeks SG, Hoh R et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:60-4.
- Malan DR, Krantz E, David N et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):161-7.
- Mazzotta F, Lo Caputo S, Torti C et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genótipo-Fenótipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:268-280.
- Munerato P, Sucupira MC, Oliveros MP et al. HIV-1 Antiretroviral resistance mutations in subtypes B, C and F in the city of Sao Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010, 26(3):265-73.
- Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008 Jan-Feb;9(1):1-10.
- Napravnik S, Edwards D, Stewart P et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Sep 1;40(1):34-40.
- Palella F, Armon C, Chmiel J et al. Enhanced Survival Associated with Use of HIV Susceptibility Testing among HAART-experienced Patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and

- Opportunistic Infections, Denver, Colorado, EUA, 2006, Abstract no. 654.
- Perez-Elias MJ, Garcia-Arota I, Munoz V et al. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther.* 2003;8:577-584.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2095-106.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11;349(24):2293-303.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2230-40.
- Soares C, Vergara T, Sucupira MC et al. Prevalence of transmitted HIV-1 antiretroviral resistance among patients initiating ART in Brazil: a surveillance using dried blood spots. CRO1 2011, abstract 624.
- Sucupira MC, Caseiro MM, Alves K et al. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs.* 2007; 21(2):42-54.
- Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H et al. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1-infected patients with virologic failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010 Nov;26(11):1197-205.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol.* 2007 Mar;81(5):2359-71.

Imunizações

AIDS info. Recommended immunization for HIV positive adults. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/57/hiv-and-immunizations>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação nacional de DST e AIDS. Recomendações para imunização de pessoas

infectadas pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Kagina MB, Wiysonge CS, Lesosky M et al. Safety of licensed vaccines in HIV-infected persons: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*. 2014, 3:101. Disponível em: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/101>.

Kerneis S, Launay O, Turbelin C et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(8):1130-9.

Recommended adult immunization schedule – United States, Jan 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>

Rubin LG et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/58/3/e44.full.pdf>.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Guia de vacinação – Pacientes Especiais – 2013/2014. Disponível em: www.sbim.org.br

Infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV

Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK et al. HIV-associated opportunistic infections – going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:609.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365(16): 1482-1501.

Jarvis JN, Harrison TS, Lawn SD et al. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa. *PLoS One* 2013; 8 e69288.

Kaplan JEL, Benson C, Holmes KK et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

MMWR Recomm Rep. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207.

Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2014.

Masur HL, Brooks JT, Benson CA et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1308-11.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50:291.

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília – 2013.

U.S. Department of Health and Human Services; 2014. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_io.pdf.

World Health Organization. Rapid Advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents, and children. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979_eng.pdf?ua=1.

Comorbidades relacionadas à infecção pelo HIV

Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Int Med. 2005; 165:1179-1184.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. Lancet. 1998; 351(9119):1881-3.

Castronuovo DL, Cacopardo B, Pinzone MR et al. Bone disease in the setting of

HIV infection: update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(18):2413-9.

Clifford DB1, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(11):976-86.

de Larrañaga GF, Wingeyer SD, Puga LM et al. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfected patients under highly active antiretroviral treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Feb;25(2):98-103.

Dubé MP, Stein JH, Aberg JA et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV) – infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 613-27.

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. version 7.0, October 2013.

Scarpino ML, Pinzone MR, Di Rosa M et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (19):2660-7.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; (88) Supl I.

Takhar SS, Hendey GW. Orthopedic illnesses in patients with HIV. *Emerg Med Clin N Am.* 2010;28:335-42.

AIDS e Neoplasias

Andrade AC, Luz PM, Veloso VG, Cardoso SW, Moreira RI, Grinztejn B et al. Breast cancer in a cohort of human immunodeficiency virus (HIV)-infected women from Rio de Janeiro, Brazil: a case series report and an incidence rate estimate. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(4):387-93.

Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R et al. for the INSIGHT SMART, ESPRIT, SILCAAT Study groups. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013; 27(9): 1433-1441.

Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P et al. Cancer Risk and use of Protease inhibitor or nonnucleoside reverse

- transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: The D:A:D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(5):568-577
- Dauby N, De Wit S, Delforge M, Necsoi VC, Clumeck N. Characteristics of non-AIDS-defining malignancies in the HAART era: a clinic-epidemiological study. *J Int AIDS Soc*. 2011; 14(16):1-7.
- Grulich AE. Living longer with HIV: what does it mean for cancer risk? *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4(1):1-2.
- Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;(12):1152-9.
- Hellenberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide population-based cohort study. *CID*. 2013;56(5):727-34.
- Mani D, Aboulaflia DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:518-525.
- Pinto Neto LFS, Milanez MC, Golub JE, Miranda AEB. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(6):687-90.
- Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):1-8.
- Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*. 2014;28:453-65.
- Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS cohort study before and during the HAART era. *Cancer*. 2010;116:5507-16.
- Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA et al. HIV infections and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23(17):2337-45.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:753-62.
- Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of

HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52:611-22.

HIV e Gestação

Best BM, Stek AM, Mirochnick M, Hu C, Li H, Burchett SK et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug;54(4):381-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20632458>

Bonafe SM, Costa DAG, Vaz MJR, Senise JF, Pott-Junior H, Machado RHV et al. A randomized controlled trial to assess safety, tolerability, and antepartum viral load with increased lopinavir/ritonavir dosage in pregnancy. *AIDS Patient Care STDS*. 2013 Nov;27(11):589-95. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138537>

Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014 Mar;28 Suppl 2:S123-31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849471>

Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):394-402. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10432324>

Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb; 31(2):164-70.

Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/bole>

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2016. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

Read PJ, Mandalia S, Khan P, Harrisson U, Naftalin C, Gilleece Y et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV

viral load by delivery? AIDS. 2012 Jun 1;26(9):1095–103. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441248>

Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. AIDS. 2012 Jul 17;26(11):1399–401. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441251>

Senise J, Cruz R, Palacios R, Bonafé S, Vaz MJR, Lacerda AP et al. Low-Birth Weight and Pre-Term Delivery in Relation to Lopinavir/Ritonavir Use in Pregnancy. Am J Infect Dis. 2008 Apr 1;4(4):209–14. Disponível em: <http://www.thescipub.com/abstract/?doi=ajidsp.2008.209.214>

UNAIDS. AIDS DATA. 2016. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/AIDSdata2016>

Winters MA, Van Rompay KKA, Kashuba ADM, Shulman NS, Holodniy M. Maternal-fetal pharmacokinetics and dynamics of a single intrapartum dose of maraviroc in rhesus macaques. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Oct;54(10):4059–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696881>

AIDS em crianças e adolescentes

Barnhat HX, Cadwell MB, Thomas P et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum on Disease Project. Ped. 1998, 102:1064-86.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília, DF, 2014;238.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, AIDS e Hepatites virais. Brasília DF. Boletim Epidemiológico HIV-AIDS. Ano III (1), 2014a. Disponível em: www.AIDS.gov.br.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, AIDS e Hepatites. Brasília DF, 2014b. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.

Cruz MLS, Freimanis-Hance L, Korelitz J et al. Characteristics of HIV Infected Adolescents in Latin America: Results from the NISDI Pediatric Study. J Trop Pediatr. 2011; 57 (3):165-72.

- De Martino M, Tovo P, Balducci MD et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA*. 2000; 284:190-7.
- Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992; 340(8819):585-8.
- Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS*. 1999; 13(3):407-14.
- Ofori-Mante JA, Kaul A, Rigaud M et al. Natural history of HIV infected pediatric long term or slow progressor population after the first decade of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(3): 217-20.
- Ramos AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy, and epidemiologic transition, 1984-2008. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Apr;25(4):245-55.
- Succi RCM. Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Pediatria para avaliar a transmissão vertical do HIV. Transmissão vertical do HIV no Brasil em 2000-2001: resultado de um estudo colaborativo multicêntrico. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(supl. 3):S379-89.
- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1- a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. Apr 1 1999;340(13):977-87.
- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*. Mar 27 1999;353(9158):1035-9.
- Violari, A. Cotton MF, Gibb DM et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV infected infants. *N Engl J Med*. 2008; 359:2233-44.

Maria Isabel de Moraes Pinto

■ Introdução

Exantema é uma erupção cutânea que ocorre em consequência de doenças agudas provocadas por vírus, protozoários ou bactérias.

Diversas doenças infecciosas apresentam manifestação cutânea cujas características podem, muitas vezes, sugerir sua etiologia.

As manifestações exantemáticas de doenças infecciosas têm sido descritas desde a Antiguidade. Entretanto, foi só a partir do século 17 que as diversas doenças começaram a ser distinguidas entre si.

No início do século 20, os exantemas maculopapulares eram frequentemente citados por números. Assim, sarampo e escarlatina eram as duas primeiras doenças e a rubéola, a terceira doença. Há dúvidas sobre o que se chamou de “quarta doença” – algo com características de escarlatina e de rubéola. O eritema infeccioso foi comumente referido como a quinta doença e o exantema súbito – ou roséola – como a sexta.

■ Epidemiologia

Nas últimas décadas, mudanças na epidemiologia das doenças exantemáticas têm ocorrido devido à imunização contra diversas doenças, tais como o sarampo, rubéola e varicela, levando tanto a uma redução dos casos dessas doenças nos países com boa cobertura vacinal quanto a quadros clínicos modificados em alguns indivíduos previamente imunizados.

Concomitantemente, os avanços nas técnicas de diagnóstico laboratorial

permitiram que diferentes agentes etiológicos pudessem ser associados a quadros clínicos com exantemas.

Desse modo, atualmente o médico precisa estar preparado para fazer uma suspeita clínica diagnóstica tanto em casos típicos de uma doença hoje rara, como o sarampo, quanto de quadros modificados pela vacinação. Se isto se coloca como um desafio adicional, por outro lado os recursos laboratoriais disponíveis em nossos dias podem auxiliá-lo de maneira que não se poderia supor há alguns anos.

Doenças exantemáticas podem ser causadas por diversos agentes etiológicos, de modo que não se pode descrever a epidemiologia destas doenças de maneira unificada. Entretanto, o conhecimento deste padrão epidemiológico permite distinguir os diferentes agentes etiológicos que podem causar manifestações clínicas muito parecidas.

Na avaliação de um paciente com doença exantemática, os seguintes aspectos são importantes para o diagnóstico: exposição conhecida ao agente etiológico, época do ano e período de incubação.

■ Patogênese

Múltiplos mecanismos patogênicos parecem estar envolvidos nas diferentes doenças exantemáticas. A vasculite de pequenos vasos (vasculite leucocitoclástica) é o evento patológico mais comumente observado.

Três mecanismos fisiopatológicos podem estar envolvidos:

- Quando a disseminação do agente infeccioso ocorre pelo sangue (bacteriemia, viremia etc.), há infecção secundária na pele. Os achados clínicos podem resultar diretamente do agente infeccioso na derme, epiderme ou endotélio capilar ou podem ser decorrentes da resposta imune celular ou humoral em nível de pele. Varicela, diversas infecções por enterovírus e meningococemia são exemplos de doenças em que o agente etiológico é diretamente responsável pelas lesões de pele. Já no caso do sarampo e da rubéola, tanto a resposta imune quanto o próprio agente

etiológico estão envolvidos

- Em alguns casos, a patogênese do exantema está associada à disseminação de determinadas toxinas produzidas pelo agente infeccioso em um sítio distante da pele. É o caso da escarlatina, da síndrome da pele escaldada estafilocócica e da síndrome do choque tóxico
- Em outros casos, a fisiopatogenia da doença, embora não completamente conhecida, sugere uma base imunológica. Exemplos desta situação são o eritema multiforme, a síndrome de Stevens-Johnson e o eritema nodoso.

■ Quadro clínico

Diferentes formas de apresentação da síndrome exantemática podem ocorrer. Elas constituem um dos aspectos que orientam o clínico no seu diagnóstico.

Exantema macular

Trata-se de apresentação pouco comum se for considerada a totalidade das doenças exantemáticas. Infecções por herpes-vírus humano dos tipos 6 e 7 apresentam-se frequentemente na forma de um exantema macular difuso – a roséola *infantum* –, assim como a mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr.

Infecções por diferentes enterovírus e pelo vírus da dengue podem também se apresentar, ao menos inicialmente, na forma de exantema macular. A propósito, o mesmo pode acontecer nas fases iniciais de casos de sepsé bacteriana, febre tifoide e leptospirose.

Exantema maculopapular

É a forma de apresentação cutânea mais comum de uma infecção sistêmica. Deve ser lembrado que tanto infecções sistêmicas quanto condições alérgicas manifestam-se com um exantema maculopapular.

É importante a diferenciação do tipo de exantema segundo a confluência (exantema morbiliforme) ou espaçamento (exantema rubeoliforme) das lesões.

Diversos agentes etiológicos podem se manifestar desta maneira: parvovírus (eritema infeccioso), rubéola, enterovírus, influenza A e B, rinovírus, vírus respiratório sincicial e vírus parainfluenza são alguns exemplos.

Merece destaque que o exantema tanto da dengue quanto da meningococemia pode ser inicialmente macular, progredindo, a seguir, para maculopapular antes de se apresentar na sua forma mais conhecida, o exantema hemorrágico. Assim, a observação atenta da evolução de uma síndrome exantemática é fundamental para um diagnóstico de quadros graves que inicialmente se apresentam de maneira pouco característica.

Exantema vesicular

Ao se deparar com um exantema vesicular, o médico deve atentar para as lesões de modo a decidir se elas são: (a) isoladas ou localizadas; (b) generalizadas, com maior concentração em tronco e cabeça; (c) generalizadas, com maior concentração em extremidades.

São exantemas localizados a forma primária e a recorrente de infecção pelo herpes-vírus simples, assim como a reinfeção endógena pelo vírus da varicela (herpes-zóster).

A doença exantemática vesicular mais frequente atualmente em crianças é a varicela. Após um período de incubação de 16 dias, observa-se um exantema que acomete preferencialmente o tronco (centrípeto) cujas lesões se apresentam em diferentes estágios de maturação em uma mesma região do corpo – máculas, pápulas, vesículas com líquido claro, vesículas com líquido amarelado e crostas – caracterizando o polimorfismo regional. Em indivíduos previamente saudáveis, a varicela costuma evoluir para a cura em um prazo de sete dias.

Outro exantema vesicular muito comum em crianças é o causado por enterovírus. Este tem lesões de distribuição periférica, que cicatrizam sem formar crostas. O período de incubação é de cinco dias, com uma evolução média de menos de sete dias. A síndrome mão-pé-boca é um exemplo deste tipo de exantema, sendo causada mais comumente pelo vírus Coxsackie A16, mas também por outros (vírus Coxsackie A5, A9, A10, B1, B3 e enterovírus 71).

Exantema petequial ou purpúrico

Doenças com este tipo de manifestação podem ter tanto manifestação benigna quanto fulminante, razão pela qual devem ser prontamente reconhecidas e abordadas do ponto de vista diagnóstico e terapêutico.

A meningococemia é o exemplo mais conhecido e importante deste grupo de manifestações. Deve ser suspeitada em um paciente com febre e exantema purpúrico de início abrupto. O diagnóstico diferencial deve ser feito com enterovírus. Na era pré-vacina, infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b podiam também causar quadro clinicamente indiferenciável de uma meningococemia. Atualmente, o isolamento de *H. influenzae* tipo b de um paciente previamente imunizado com esse quadro clínico deve levantar a suspeita de imunodeficiência de base.

Exantema urticariforme

Trata-se de manifestação cutânea que, se acompanhada de febre, deve ser avaliada em termos de etiologia infecciosa. Vírus Coxsackie A e outros enterovírus podem ser isolados. Entretanto, a possibilidade de meningococemia em fase inicial não deve ser esquecida.

Quadros clínicos ou apresentações clínicas diversas

Eritema multiforme

Erupção cutânea autolimitada que é eritematosa e caracterizada por lesões em forma de alvo e/ou de íris. Pode acometer mucosa e genitais, com quadro clínico grave, caracterizando a síndrome de Stevens-Johnson. Neste caso, há febre e mal-estar geral.

A causa infecciosa mais importante de eritema multiforme e de síndrome de Stevens-Johnson é o *Mycoplasma pneumoniae*. Quando esta é a etiologia, o quadro de pele é frequentemente acompanhado de pneumonia.

Eritema nodoso

Caracterizado por lesões elevadas, eritematosas e dolorosas à palpação, de aproximadamente 2 a 4 cm, com duração de duas a seis semanas. Acomete geralmente a face anterior das pernas, mas pode ter outras localizações. Comumente está associado a infecções estreptocócicas, por micobactérias, mas também por *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* e *Coccidioides immitis*.

■ Diagnóstico

Muitas vezes, o diagnóstico de uma síndrome exantemática representa um desafio para o clínico. Conhecer as diversas apresentações e quais etiologias são mais comuns a cada uma delas é fundamental para uma conduta pronta e tratamento, tanto em casos de meningococemia quanto na investigação de comunicantes de rubéola.

Alguns aspectos importantes a serem investigados no diagnóstico de uma síndrome exantemática estão descritos na Tabela 47.1.

Na Tabela 47.2 estão descritas as características clínicas de doenças infecciosas exantemáticas frequentes em nosso meio.

Tabela 47.1 Aspectos a serem investigados no diagnóstico de síndrome exantemática.

Exposição
Estação do ano
Período de incubação
Idade
História de exantemas no passado
Histórico vacinal
Medicações de uso recente

Comorbidades
Relação temporal entre exantema e febre
Adenopatia
Tipo de exantema
Distribuição do exantema
Progressão do exantema
Outros sintomas associados
Exames laboratoriais

Tabela 47.2 Características clínicas de doenças infecciosas exantemáticas frequentes em nosso meio.

Agente etiológico	Doença	Período de incubação	Características clínicas	Lesões cutâneas	Distribuição
Parvovírus humano	Eritema infeccioso	7 a 17 dias	Doença bifásica com pródromos leves por 2 a 3 dias, seguidos por 7 dias sem sintomas e exantema típico após	Exantema inicialmente em face, que evolui para exantema maculopapular em tronco e membros, tornando-se, depois, exantema reticular	Início na face e tronco
				Lesões isoladas	

Papilomavírus humano	Verruga	–	Doença cutânea localizada	papulares ou nodulares	Gerar e
Herpes simples tipo 1 e 2	Herpes labial, herpes genital, herpes neonatal, entre outras	2 a 12 dias	Infecção primária com febre e sintomas sistêmicos; infecção recorrente por reativação ou reinfeção	Lesões vesiculares únicas ou agrupadas de 2 a 10 mm sobre eritema leve	–
Herpes-vírus humano tipo 6	<i>Roseola infantum</i>	9 a 10 dias	Febre de 3 a 5 dias, seguida de defervescência e aparecimento de exantema	Exantema macular ou maculopapular	Precursor
Herpes-vírus humano tipo 7	<i>Roseola infantum</i>	Desconhecido	Febre de 3 a 5 dias, seguida de defervescência e aparecimento de exantema	Exantema macular ou maculopapular	Precursor
Herpes-vírus humano tipo 8	Sarcoma de Kaposi	Meses a anos	Infecção assintomática que se manifesta em pacientes infectados pelo HIV ou com outras imunodeficiências	Lesões nodulares elevadas de cor arroxeada a azul	Qualificadas

Vírus varicela-zóster	Varicela	12 a 20 dias	Mal-estar e febre de 5 a 6 dias de duração	Lesões pruriginosas que evoluem de mácula a pápula, vesícula e crosta, com polimorfismo regional	Disti p c
	Herpes-zóster	Variável	Reativação endógena	Lesões pruriginosas ou dolorosas que evoluem de mácula a pápula, vesícula e crosta, com polimorfismo regional	Lesõ ii d s d ii ii
Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa	28 a 49 dias	Febre, faringite e adenomegalia; exantema ocorre em até 10% dos casos; se ampicilina for administrada, o exantema ocorre em 50% dos casos	Exantema macular ou maculopapular	Tron d
Vírus Coxsackie	Coxsackiose; síndrome mão-pé-boca	4 a 7 dias	Febre e faringite moderada; exantema ocorre em 5 a 50% das infecções;	Geralmente eritematoso ou maculopapular; pode apresentar petéquias,	Inici e e t

			síndrome mão-pé-boca	vesículas e lesões urticariformes	p n
Influenza A e B	Influenza	2 a 5 dias	Febre, tosse, cefaleia, mialgia	Exantema macular ou maculopapular rubeoliforme	Inici e e
Sarampo	Sarampo	8 a 12 dias	Inicia-se com febre, tosse, coriza e conjuntivite; enantema após 2 dias (sinal de Koplik), com exantema 2 dias mais tarde	Exantema maculopapular confluyente que evolui para cor amarronzada e descamação fina	Man c ii r
Rubéola	Rubéola	15 a 21 dias	Sintomas leves de 1 a 5 dias antes do exantema; febre < 38,5°C, com linfadenomegalia suboccipital e retroauricular; exantema que se instala durante ou após a febre	Exantema eritematoso ou maculopapular morbiliforme	Iníci p t
			Febre alta seguida de cefaleia	Macular ou maculopapular, podendo ser	Exar d p c

Dengue	Dengue	7 dias	importante, mialgia, artralgia e dor abdominal	escarlatiniforme e tornar-se petequial e purpúrico	e n i p
Chikungunya	Chikungunya	3 a 7 dias	Febre alta de início súbito, com cefaleia, mialgia, dor articular intensa	Exantema maculopapular 2 a 5 dias após o início da febre ocorre em 50% dos pacientes	Tron r L v p d c c
Zika	Zika	Até 7 dias	Quadro de exantema (90% dos casos) com conjuntivite (55%), artralgia (65%) e cefaleia (45%) acompanhado de febre de baixa intensidade, se presente	Exantema macular ou papular, intensamente pruriginoso	Gen p t
HIV	Fase aguda da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	14 a 60 dias	Febre, faringite, mialgia, artralgia, adenopatia e exantema; não se manifesta em crianças infectadas por	Macular	Tron

			transmissão perinatal		
<i>Rickettsia typhi</i>	Tifo endêmico	7 a 14 dias	Febre e cefaleia com exantema do 4o ao 7º dia	Início com máculas, progredindo para exantema maculopapular, podendo também ser purpúrico	Início de petequias
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Micoplasma	21 dias	Início gradual de febre, mal-estar, cefaleia e tosse	Exantema pode ser maculopapular (5 a 15% dos casos), mas também vesicular, petequial, urticariforme ou eritema multiforme	Exantema
<i>S. aureus</i> (produtor de toxina)	Impetigo bolhoso	Variado	Comum em neonatos; pode ocorrer em surtos	Rápida progressão de vesículas para lesões bolhosas	Com f
	Síndrome da pele escaldada	Variado	Crianças de 1 mês a 5 anos	Erupção escarlatiniforme com esfoliação	Mais
	Necrólise		Secreção mucopurulenta	Aparência crostosa	

esfoliativa)	epidérmica tóxica	Variado	em olhos e narinas	ao redor de olhos e narinas	Gen
	Erupção escarlatiniforme estafilocócica	Variado	Febre e infecção estafilocócica em garganta	Exantema escarlatiniforme com descamação e acentuação em dobras	Gen
<i>S. aureus</i> (não produtor de toxina esfoliativa)	Doença septicêmica	Variado	Septicemia grave com osteomielite, artrite, endocardite ou pneumonia	Exantema difuso, eritematoso e confluyente	Tron
<i>S. pyogenes</i>	Escarlatina	2 a 5 dias	Febre, faringite e linfadenite cervical	Exantema difuso maculopapular e áspero ao toque	Exar
	Erisipela	2 a 5 dias	Febre, cefaleia e vômitos	Área circunscrita elevada e eritematosa	Qual
	Impetigo	2 a 5 dias	Pioderma de localização superficial	Discreta coalescência de lesões de aspecto vesicular	Face
	Septicemia	2 a 5 dias	Febre e sinais de	Lesões petequiais	Difu

			infecção sistêmica		
<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningococemia	Horas	Febre e exantema de início súbito	Exantema petequial ou purpúrico	Gen
<i>H. influenzae</i> tipo b	Septicemia por <i>H. influenzae</i>	Desconhecido	Febre	Petéquias; celulite roxo-avermelhada	Gen
<i>M. leprae</i>	Eritema nodoso	Anos	Sintomas gerais de hanseníase virchowiana	Lesões nodulares e eritematosas	Diss ii e

Infecções mais comuns que cursam com exantema

Sarampo

Doença de notificação compulsória, o sarampo é causado por um vírus RNA com um único sorotipo, classificado no gênero *Morbillivirus* da família Paramyxoviridae.

A infecção clássica tem período de incubação de 8 a 12 dias e é transmitida pelo contato direto com aerossóis infectados. É doença altamente contagiosa, desde quatro dias antes até quatro dias após o aparecimento do exantema.

Os sintomas iniciais caracterizam-se por febre alta, rinorreia, conjuntivite, fotofobia e tosse, e têm duração de quatro dias. Nessa época, podem-se observar pontos esbranquiçados sobre base eritematosa na face interna da região geniana (bochechas), em geral próximo aos dentes molares inferiores. Este sinal patognomônico denomina-se sinal de Koplik e se evidencia um a três dias antes do início e desaparece dois dias após a instalação do exantema.

O exantema maculopapular é do tipo morbiliforme, instala-se a partir de região retroauricular e tem progressão craniocaudal. Nessa época, a febre se eleva, podendo chegar a mais de 40°C. A partir do quarto dia, o exantema tende

a esmaecer, aparecendo descamação fina e de coloração acastanhada. A tosse é o último sintoma a desaparecer.

Quando o vírus ainda circulava no Brasil, o sarampo tinha pico de incidência no final do inverno e primavera, ocorrendo principalmente em pré-escolares e escolares. Desde 2000 não são registrados mais casos de sarampo autóctone em nosso país, havendo somente casos importados que acabam por infectar os suscetíveis: crianças com menos de um ano porque ainda não receberam a primeira dose da vacina administrada aos 12 meses ou pessoas que, por algum motivo, não receberam a vacina.

Aqueles que receberam a imunoglobulina após a exposição ao vírus selvagem podem apresentar quadro mais leve da doença, após tempo de incubação mais arrastado, ou seja, 14 a 20 dias.

Pessoas com comprometimento do sistema imune, tais como crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com leucemia e desnutrição grave, têm maior risco de evolução fatal. Nelas, o exantema característico pode não se manifestar.

As complicações incluem otite média, broncopneumonia, laringotraqueobronquite e diarreia. Casos de encefalite aguda, geralmente com seqüela neurológica permanente, ocorrem em 1 para cada 1.000 casos.

A pan-encefalite esclerosante subaguda é uma rara doença degenerativa do sistema nervoso central, caracterizada por deterioração intelectual e comportamental e convulsões. Ocorre de 7 a 10 anos após a infecção pelo vírus selvagem do sarampo.

Não existe tratamento específico da infecção. Tendo em vista quadros mais graves de sarampo em pessoas com baixos níveis séricos de vitamina A, a Organização Mundial da Saúde recomenda atualmente a administração desta vitamina aos pacientes, por dois dias consecutivos na dose diária de 200.000 UI (para crianças com mais de 12 meses), 100.000 UI (para aquelas entre 6 e 11 meses) ou 50.000 UI (para lactentes menores de seis meses).

A vacina pode ser utilizada para controle de surtos se administrada a indivíduos imunocompetentes suscetíveis (não vacinados) até 72 h da exposição.

Indivíduos com algum grau de imunocomprometimento, se expostos ao sarampo, devem receber imunoglobulina *standard* por via intramuscular até seis dias da exposição, na dose de 0,5 mL/kg.

Rubéola

A rubéola é causada por um vírus RNA classificado entre os Rubivírus, na família Togaviridae.

Existem duas formas clínicas: a rubéola pós-natal e a síndrome da rubéola congênita. Ambas são de notificação compulsória.

Grande parte (25 a 50%) dos casos de rubéola pós-natal são de apresentação subclínica. Quando sintomática, a doença é geralmente leve, caracterizando-se por um exantema maculopapular chamado de rubeoliforme, pelo espaçamento das lesões quando comparado ao causado pelo sarampo. Há também linfadenopatia e febre baixa. O exantema se inicia na face, tem progressão craniocaudal e generaliza-se em 24 h, com duração total de três dias. A linfadenopatia geralmente precede o exantema e costuma acometer cadeia retroauricular ou suboccipital, persistindo por cinco a oito dias.

Poliartralgia e poliartrite de pequenas articulações são comuns em adolescentes e adultos, especialmente em mulheres. Encefalite e trombocitopenia são complicações raras, com 1 para cada 6.000 e 1 para 3.000 casos, respectivamente.

A síndrome da rubéola congênita resulta da infecção materna durante a gestação. Podem ocorrer desde abortamento, morte fetal até diferentes anormalidades congênicas: manifestações oftalmológicas (catarata, retinopatia pigmentar, microftalmia e glaucoma congênito), cardíacas (ducto arterioso patente, estenose de artéria pulmonar), auditivas (surdez neurosensorial) e neurológicas (distúrbios de comportamento, meningoencefalite, microcefalia e retardo mental). Podem ocorrer também manifestações, como baixo peso ao nascimento, pneumonite intersticial, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e radiolucência óssea.

Os defeitos congênicos ocorrem em até 85% dos casos de infecção materna

instalada até 12 semanas de gestação; 50%, quando ocorre entre a 13ª e a 16ª semana e 25%, se no final do segundo trimestre de gestação.

A rubéola pós-natal é transmitida por meio de partículas aerossolizadas infectadas. Atualmente, a infecção está em fase de controle em nosso país, mas, antes disso, o pico de incidência acontecia no final do inverno e início da primavera. O indivíduo doente é contagioso desde alguns dias antes até sete dias após o início do exantema.

Por outro lado, a criança com síndrome da rubéola congênita mantém a excreção viral em secreção nasofaríngea e urina por até mais de um ano, podendo, deste modo, transmitir a infecção a contatos suscetíveis durante todo esse tempo.

Não existe tratamento específico da infecção. A imunoglobulina não previne a infecção pelo vírus da rubéola após a exposição, não sendo, portanto, recomendada nessa situação.

A vacinação após a exposição também não se mostrou eficaz em prevenir a doença. Entretanto, a imunização pode ser indicada tendo em vista que, se esta exposição não resultar em infecção, a vacina a protegerá de uma exposição futura. Nesse caso, gestantes devem ser excluídas desta estratégia.

Por outro lado, a vacinação inadvertida de uma gestante suscetível, embora possa causar infecção subclínica, nunca resultou em sinais de síndrome da rubéola congênita.

Escarlatina

A escarlatina é uma infecção causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) produtor de exotoxinas eritrogênicas.

O quadro de pele é acompanhado de febre alta, vômitos, cefaleia e faringite. Há caracteristicamente um exantema confluyente eritematoso com aspecto de lixa após um período de incubação de dois a cinco dias. Ele se inicia no tronco, expandindo-se rapidamente e acometendo pescoço e membros, mas poupando palmas e plantas. A região perioral pálida consiste no “sinal de Filatov”. As alterações de língua também são típicas, apresentando, nos primeiros dois dias,

uma camada branca em que as papilas, avermelhadas e edemaciadas, sobressaem. Após três a quatro dias, a camada branca descama; a língua, agora bem vermelha, é chamada de “língua em framboesa”.

A acentuação do exantema em dobras leva à hiperpigmentação das mesmas, formando-se linhas transversais nas dobras de flexão, o “sinal de Pastia”.

Após uma semana, o exantema, a faringotonsilite e a febre desaparecem, dando lugar a uma descamação fina que começa em face e pescoço, estendendo-se ao tronco e a seguir, às extremidades, em um total de duas a três semanas de duração. A descamação acontece por último em mãos e pés, mas ocorre nessas regiões com maior intensidade.

A escarlatina geralmente ocorre em associação com a faringotonsilite, podendo raramente ocorrer em casos de pioderma ou de um ferimento infectado por *Streptococcus pyogenes*.

A transmissão se dá pelo contato com secreções respiratórias, podendo ocorrer por semanas no indivíduo não tratado. O paciente é considerado não contagioso após 24 h da instituição da antibioticoterapia.

A infecção ocorre em todas as idades, sendo mais comum entre crianças e adolescentes.

Devido às baixas sensibilidade e especificidade da avaliação clínica no diagnóstico etiológico de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBHA), diversas entidades médicas recomendam atualmente que o diagnóstico de faringotonsilite em pacientes com suspeita clinicoepidemiológica de infecção pelo EBHA seja confirmado por meio de técnicas microbiológicas. Recentemente, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas lançou uma atualização da sua orientação de conduta para diagnóstico e tratamento de faringite estreptocócica do grupo A, em que se reforça o uso do teste rápido e/ou da cultura de secreção de orofaringe para o correto diagnóstico etiológico da faringotonsilite estreptocócica.

O tratamento é semelhante ao da faringotonsilite estreptocócica.

Exantema súbito

O exantema súbito (ou roséola *infantum*) é causado pelo herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6).

Caracteristicamente, acomete lactentes, em geral entre 6 e 12 meses. O quadro se inicia com febre alta, geralmente acima de 39,5°C, que persiste por três a sete dias. Após este período, a febre cede e aparece um exantema maculopapular predominantemente em tronco com duração de horas a dias.

Em geral, a criança permanece em bom estado geral durante o período da febre. Entretanto, 10 a 15% das crianças podem apresentar convulsão febril. Raramente, pode haver encefalite.

Após a infecção primária, o vírus persiste em estado latente, podendo se reativar, em especial, em pacientes imunodeprimidos. Entretanto, episódios de replicação viral assintomática ocorrem em pessoas saudáveis, sendo o contato intradomiciliar com suas secreções a maneira como as crianças se infectam. Até os quatro anos de idade, praticamente todas elas se tornam soropositivas.

O período de incubação do HHV-6 parece ser de 9 a 10 dias.

A infecção pelo HHV-7, geralmente assintomática ou oligossintomática, pode acontecer em crianças maiores, eventualmente como uma “segunda roséola”.

O diagnóstico do exantema súbito costuma ser clínico, já que o diagnóstico etiológico não influencia o manejo do paciente. Os testes sorológicos e moleculares, entretanto, podem ser úteis no manejo do paciente imunodeprimido, embora poucos ensaios estejam disponíveis comercialmente.

O tratamento da criança imunocompetente é sintomático. No indivíduo imunodeprimido, alguns relatos sugerem o uso de ganciclovir e foscarnet.

Eritema infeccioso

A infecção pelo parvovírus B19 pode causar diferentes quadros clínicos, entre eles, o eritema infeccioso. Trata-se de um vírus DNA da família Parvoviridae, gênero *Erythrovirus*.

Este é caracterizado por exantema que pode ser precedido de sintomas sistêmicos leves, como febre baixa, mal-estar, mialgia e cefaleia em 15 a 30%

dos pacientes 7 a 10 dias antes.

O exantema em face tem o aspecto de “criança esbofetada”, acompanhado de palidez perioral. Ele evolui para tronco e membros, nos quais tem aparência rendilhada. Sua intensidade varia segundo alterações do ambiente, podendo haver recidiva frente à exposição ao calor ou ao sol semanas ou meses após a resolução do quadro.

Artralgia e artrite de articulações (joelhos e mãos) ocorrem em menos de 10% das crianças, sendo mais comum em adultos.

Além das manifestações clínicas descritas, que acometem indivíduos imunocompetentes, três outras condições são causadas pelo parvovírus B19 e pressupõem uma condição patológica de base: em imunodeprimidos, pode se instalar anemia crônica ou até aplasia de série vermelha; indivíduos com anemia hemolítica podem apresentar crise aplásica transitória de duração de 7 a 10 dias; além disso, fetos cuja gestante se infecta nas primeiras 20 semanas podem apresentar hidropisia fetal e/ou anemia congênita.

Trata-se de infecção que pode acometer todas as faixas etárias. Em geral, 50% dos adultos jovens e mais de 90% dos idosos apresentam evidência sorológica de soroconversão.

A infecção pode ser transmitida por meio de secreções respiratórias, exposição percutânea a sangue e hemoderivados, além de ocorrer também transmissão vertical durante a gestação.

O período de incubação é de 4 a 14 dias, podendo chegar a três semanas. As manifestações exantemáticas e articulares ocorrem duas a três semanas após a infecção.

No hospedeiro imunocompetente, o diagnóstico é preferencialmente realizado por pesquisa de IgM para parvovírus B19, que se mantém detectável por dois a quatro meses após a infecção. Já no paciente imunocomprometido, a infecção crônica pelo parvovírus B19 deve ser comprovada por meio de ensaio de reação em cadeia da polimerase. Entretanto, o isolamento do vírus não indica necessariamente evidência de infecção aguda, visto que este pode permanecer detectável por até nove meses após a viremia aguda.

O tratamento para a maioria dos pacientes é geralmente de suporte. Indivíduos com anemia aplásica podem necessitar de transfusão. Já a infecção crônica que ocorre nos imunodeficientes pode necessitar da administração de imunoglobulina intravenosa.

Meningococemia

A infecção pela *Neisseria meningitidis* leva a quadros de meningite, meningococemia ou ambos. Trata-se de diplococo Gram-negativo com pelo menos 13 sorogrupos identificados pela cápsula.

O quadro clínico de meningite será abordado em detalhes no capítulo correspondente. Entretanto, esta infecção merece ser mencionada entre as causas de síndrome exantemática pelo fato de o exantema maculopapular e petequial ser indistinguível de outras causas de infecção viral. Esta característica, aliada à rápida instalação do quadro – que pode ser de horas do seu início até o desenvolvimento de choque e coma –, determina que se levante a hipótese diagnóstica de infecção meningocócica em situações de exantema de instalação abrupta e com piora rápida do estado geral.

A transmissão da bactéria ocorre por meio de secreções respiratórias, sendo o período de incubação de 1 a 10 dias. Podem ocorrer surtos em comunidades e instituições, havendo uma proporção importante de indivíduos que permanecem assintomáticos, apesar de apresentarem o diplococo em nasofaringe.

O diagnóstico é feito pelo isolamento da bactéria em sangue e liquor, bem como de lesões de pele, fluido sinovial ou de outros sítios habitualmente estéreis.

O tratamento deve ser instituído prontamente, devendo-se utilizar uma cefalosporina de espectro ampliado, tal como ceftriaxona ou cefotaxima. Uma vez realizado o diagnóstico microbiológico, a medicação pode ter seu espectro de ação reduzido pela troca para penicilina G, devendo ser completados cinco a sete dias de tratamento. Nos casos que cursam com choque, o tratamento precoce com infusão rápida de líquidos, uso de substâncias inotrópicas e suporte ventilatório pode reduzir a mortalidade.

O isolamento do paciente deve ser realizado com precauções com gotículas,

sendo recomendado até 24 h após o início de terapia antimicrobiana efetiva.

Dengue

Trata-se de outra infecção com um amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde um quadro inespecífico viral leve até os quadros de dengue hemorrágica e a síndrome do choque da dengue.

Assim, a dengue deve ser suspeitada em indivíduos procedentes de área com transmissão do vírus que se apresentam com quadro prodrômico viral e que passam a exibir exantema macular, maculopapular e/ou purpúrico.

A dengue pode ser causada por quatro vírus RNA do gênero *Flavivirus* (DENV-1, -2, -3 e -4). A imunidade produzida pela infecção por um vírus é duradoura para este tipo, mas somente transitória (menos de dois meses) para os outros três sorotipos.

A infecção é transmitida pela picada de um mosquito infectado pelo vírus, que pode ser *Aedes aegypti* ou *A. albopictus*.

A doença acomete adultos e crianças, com um período de incubação de 3 a 14 dias.

A confirmação laboratorial depende de uma amostra de sangue coletada durante o curso da doença, podendo-se pesquisar a existência de IgM por meio de ensaio imunoenzimático (após quatro a cinco dias do início dos sintomas), RNA por meio de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (fase febril) ou detecção de antígeno viral por ensaio imunoenzimático (a proteína não estrutural NS-1 é detectada nos primeiros 10 dias de doença).

Não há tratamento antiviral para a infecção. A abordagem terapêutica visa evitar a desidratação e tratar precocemente o choque, quando há. O ácido acetilsalicílico e outras fármacos anti-inflamatórios não hormonais também são contraindicadas pelo risco de sangramento.

Varicela

A varicela é causada pelo herpes-vírus humano 3 ou vírus varicela-zóster. A infecção primária resulta no quadro de varicela, que se caracteriza por um

exantema papulovesicular que apresenta de 250 a 500 lesões em diversos estágios que variam da mácula à crosta.

Trata-se de infecção altamente contagiosa, transmissível por meio de aerossóis. Após um período de incubação de 14 a 16 dias (variando de 10 a 21 dias), instala-se o exantema, que é intensamente pruriginoso e que dura geralmente uma semana. A febre é normalmente baixa e com duração de até seis dias.

As complicações mais frequentes são infecção bacteriana secundária das lesões de pele e pneumonia (tanto pelo próprio vírus quanto pela bactéria secundária). Além disso, complicações em nível de sistema nervoso central, como ataxia cerebelar e encefalite, podem ocorrer, bem como trombocitopenia.

Indivíduos previamente vacinados, especialmente aqueles que receberam só uma dose da vacina contra varicela, podem apresentar exantema com poucas lesões, em geral em número menor que 50, tendo habitualmente evolução benigna.

A varicela no paciente imunodeprimido pode se manifestar como um quadro progressivo, com febre e lesões de pele que persistem por mais de duas semanas, além do fato de complicações, como encefalite, hepatite e pneumonia, serem mais comuns. A varicela hemorrágica é também mais frequente nos imunodeprimidos. Em crianças infectadas pelo HIV, embora as manifestações não sejam tão graves quanto aquelas que se manifestam na criança com câncer, quadros de varicela recorrente ou zóster disseminado podem ocorrer. Complicações com risco de evolução fatal devem ser consideradas em casos de crianças em uso de corticosteroides em doses imunossupressoras.

A varicela neonatal é também quadro grave que pode acometer neonatos cujas mães iniciam quadro de varicela no período compreendido entre cinco dias antes e 48 h do parto.

A infecção fetal pelo vírus varicela-zóster pode também ocorrer se a mãe se infectar durante o primeiro ou no início do segundo trimestre de gestação. Em 1 a 2% dessas situações pode ocorrer morte fetal ou então o quadro de embriopatia pela varicela, com hipoplasia de membros, lesões cutâneas cicatriciais, além de

alterações oculares e de sistema nervoso central.

A síndrome de Reye pode acometer pacientes após quadro de varicela e nos que utilizam salicilatos. Trata-se de quadro grave de encefalopatia hepática, muitas vezes com evolução fatal, mas atualmente raro devido à contraindicação do uso de salicilatos durante os episódios de varicela.

Característica da família Herpesviridae, o vírus varicela-zóster se estabelece na forma latente nas raízes do corno anterior da medula após a infecção primária. A sua reativação resulta no quadro de herpes-zóster, com lesões vesiculares que se distribuem ao longo de um ou dois dermatômos, de forma unilateral, algumas vezes acompanhadas de dor ou prurido no local das lesões. Em imunocomprometidos, as lesões podem se disseminar, acometendo mais dermatômos ou mesmo sofrendo visceralização.

Uma pessoa com varicela pode contagiar outras desde um a dois dias do início do exantema até que todas as lesões de pele tenham evoluído para a crosta. A transmissão ocorre por meio de aerossóis ou pelo contato com as lesões de pele.

Já o paciente com zóster dissemina a doença somente se houver contato com as lesões de pele. Entretanto, exceção deve ser feita no caso dos pacientes imunocomprometidos, que podem transmitir a infecção por via respiratória, impondo-se, nesses casos, também as precauções com aerossóis.

Na maioria dos casos, o diagnóstico da varicela pode ser feito clinicamente. Entretanto, nos casos atípicos, pode ser necessária a investigação laboratorial. O ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) feito a partir de fluido de vesícula ou material de crosta pode inclusive diferenciar um quadro causado pelo vírus vacinal daquele devido ao vírus selvagem. Esta pode ser uma avaliação a ser considerada, por exemplo, no caso de uma criança vacinada que desenvolve um quadro de zóster.

Outros métodos de isolamento viral são a cultura viral e a pesquisa direta do vírus por meio de anticorpo fluorescente também em fluido de vesícula ou material de crosta.

A pesquisa de anticorpos com ensaios imunoenzimáticos disponíveis

comercialmente faz o diagnóstico de infecção prévia pelo vírus selvagem, embora muitas vezes não seja sensível o suficiente para demonstrar soroconversão pós-vacinação.

O tratamento da varicela com terapia antiviral deve ser realizado nos pacientes com risco de desenvolverem varicela grave. Assim, a terapia com aciclovir geralmente não é recomendada para crianças imunocompetentes com varicela. Por outro lado, pacientes não vacinados acima de 12 anos, aqueles com doença de base cutânea ou pulmonar, aqueles em uso de corticosteroides ou de terapia com salicilato de longa duração devem ser tratados com aciclovir por via oral.

O tratamento intravenoso com aciclovir está recomendado para imunocomprometidos. Pacientes infectados pelo HIV devem ser avaliados individualmente quanto à via a ser escolhida para administração de aciclovir, ou seja, a via oral pode ser considerada naqueles em bom estado geral e com valores de linfócitos T CD4+ em níveis normais ou muito próximos dos normais para a idade.

O uso de salicilatos está contraindicado em pacientes com varicela.

A partir do final de 2013, a vacina para varicela está disponível na rede pública para todas as crianças, devendo ser administrada conjuntamente com os componentes para sarampo, caxumba e rubéola na forma da vacina tetraviral aos 15 meses de idade.

A profilaxia pós-exposição a um caso de varicela está indicada e disponível gratuitamente no estado de São Paulo para todas as crianças até cinco anos que frequentam creches, bastando que haja um caso diagnosticado no local.

Outra situação em que se indica a profilaxia pós-exposição é nos casos de pessoas com maior risco de desenvolverem varicela grave. São considerados como candidatos a receberem a imunoglobulina humana específica para varicela (VZIG): imunodeficientes, gestantes, recém-nascidos hospitalizados com menos de 28 semanas de idade gestacional e prematuros hospitalizados com idade gestacional acima de 28 semanas, mas cujas mães não sejam imunes à varicela.

Caso haja indicação, a vacina para varicela deve ser realizada

preferencialmente dentro de 72 h, mas pode ser feita até 120 h após o contato. A idade mínima para receber a vacina para varicela é de 9 ou 12 meses, na dependência do produto disponível.

Do mesmo modo, caso haja indicação, a VZIG deve ser aplicada o mais precocemente possível, até 96 h após o contato. No caso de não se dispor de VZIG, uma alternativa é o uso de imunoglobulina humana intravenosa (IGIV), que deve ser administrada na dose de 400 mg/kg. Se mais de 96 h tiverem decorrido da exposição, uma outra alternativa à VZIG é a quimioprofilaxia com aciclovir na dose de 20 mg/kg/dose, 4 vezes/dia, com dose máxima diária de 3.000 mg, começando 7 a 10 dias após a exposição e continuando por sete dias.

A Tabela 47.3 descreve as definições de casos suspeitos das principais infecções que cursam com exantema e que são de notificação compulsória.

Tabela 47.3 Definições de casos suspeitos das principais infecções que cursam com exantema e que são de notificação compulsória.

Doença	Definição
Sarampo	Todo paciente que, independentemente da idade e da situação vacinal, apresentar febre e exantema maculopapular, acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite; ou todo indivíduo suspeito com história de viagem ao exterior nos últimos 30 dias ou de contato, no mesmo período, com alguém que viajou ao exterior
Rubéola	Todo paciente que apresente febre e exantema maculopapular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independentemente de idade e situação vacinal; ou todo indivíduo suspeito com história de viagem ao exterior nos últimos 30 dias ou de contato, no mesmo período, com alguém que viajou ao exterior
Síndrome de rubéola congênita	Todo recém-nascido cuja mãe foi caso suspeito ou confirmado de rubéola ou contato de caso confirmado de rubéola, durante a gestação; ou toda criança, até 12 meses de idade, que apresente sinais clínicos compatíveis com infecção congênita pelo vírus da rubéola, independentemente da história materna

Febre maculosa	Indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou ter frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias; ou indivíduo que apresente febre de início súbito, cefaleia e mialgia, seguidas de aparecimento de exantema maculopapular, entre o 2º e 5º dias de evolução e/ou manifestações hemorrágicas
Dengue	Paciente com febre de duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sinais/sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração e exantema, e que tenha estado em áreas de transmissão de dengue ou com <i>Aedes aegypti</i> nos últimos 15 dias
Chikungunya	Paciente com febre de início agudo acima de 38,5°C e grave artralgia/artrite não explicada por outras condições médicas, com exposição à área epidêmica com transmissão notificada nos últimos 15 dias
Zika	Paciente com exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia, edema periarticular
Doença meningocócica	Uma doença com início súbito de febre (> 38,5°C retal ou > 38°C axilar) e um ou mais dos seguintes: rigidez de nuca, consciência alterada, outros sinais meníngeos ou petéquias ou exantema purpúreo. Em pacientes < 1 ano de idade, suspeita-se de meningite quando a febre for acompanhada por abaulamento da fontanela

Adaptada de Brasil, 2016.

■ Bibliografia

American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015;732-44.

American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and

7. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015; 449-52.
- American Academy of Pediatrics. Measles. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015; 535-47.
- American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015; 688-95.
- American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015; 715-32.
- American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015; 846-60.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773p.
- Ciccone FH. Vigilância de síndrome febril exantemática: estudo descritivo de casos com anticorpos da classe IgM contra o sarampo, Estado de São Paulo, 2000 a 2004 [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-29112007-105037/>. Acessado em: 15 de junho de 2012.
- de Moraes-Pinto MI. Interaction between pediatric HIV infection and measles. *Future Virol.* 2011;6:1471-9.
- Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol.* 2013;5:299-309.
- Pan American Health Organization – PAHO. Plan of action for maintaining

measles, rubella and congenital rubella syndrome elimination in the Region of the Americas. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2012. Disponível em: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18542&itemid=&lang=en. Acessado em: 30 de agosto de 2013.

Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika virus. N Engl J Med. 2016;375:294-5.

Síndrome da Mononucleose Infecçiosa | Aspectos Clínicos e Diagnóstico Laboratorial

Celso Francisco Hernandes Granato ■ Ana Maria Passos-Castilho

■ Introdução

Pediatras ou clínicos gerais frequentemente se deparam com pacientes que se apresentam com uma síndrome clínica denominada síndrome da mononucleose infecciosa. As causas mais comumente associadas, entre nós, são a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), pelo citomegalovírus (CMV), por *Toxoplasma gondii*, pelo herpes-vírus humano tipo 6 (HHV6), além de reações a substâncias e outras infecções mais raras ou que mais dificilmente se expressam dessa forma (como a hepatite A, por exemplo).

■ Aspectos clínicos

Esta síndrome se apresenta como um quadro de início agudo, com febre elevada (acima de 38°C), dor de garganta, adenomegalia cervical e, eventualmente, mais ampla, com edema palpebral, hepato e/ou esplenomegalia, sendo bem mais raros exantema ou icterícia. Nem todos esses componentes estarão em todos os pacientes, sendo que os três primeiros são descritos com frequência superior a 50% e os demais, entre 5 e 25% dos pacientes. Em função de características epidemiológicas, variáveis de local para local, a ocorrência dos diferentes agentes etiológicos associados a essa síndrome pode variar e, assim, pequenas alterações nesses sinais/sintomas também ocorrerão.

Quando a síndrome é associada à infecção pelo EBV, uma série de

publicações mostra que a faringite está presente em 100% dos casos, quase sempre com dor de garganta (95%). A adenomegalia cervical é descrita em 95% dos casos; a febre, em mais de 50%. Os pacientes referem também extrema fadiga (90%) e cefaleia (75%). A hepatomegalia e a esplenomegalia são referidas em 25% e 33% dos casos, respectivamente, e o edema palpebral em 10% dos casos.

Se a infecção pelo EBV incide na primeira infância, até aproximadamente de 10 anos de idade, a doença costuma ser oligossintomática e os sintomas podem ser todos bem mais brandos. A partir dessa idade, em adolescentes e adultos jovens, os sintomas costumam ser muito intensos e comprometem mais o dia a dia dos pacientes; além disso, a doença é mais protraída nesses casos, estendendo-se por três a seis semanas com algum sintoma (em geral, a fadiga).

Quando a síndrome é causada por outros patógenos, particularmente o CMV e o *T. gondii*, esses sinais/sintomas pode variar, sendo menos frequentes a dor de garganta, a faringite, a febre, o edema palpebral e a icterícia. É bem mais comum também que a infecção seja assintomática e revelada apenas quando testes de triagem sorológica forem realizados.

É incomum se determinar um evento transmissor claro, seja do EBV, seja dos outros agentes, mesmo porque o período de incubação é bastante protraído no caso do EBV (30 a 50 dias), seja porque a fonte da infecção pode ser totalmente assintomática.

A doença causada pelo EBV evolui por aproximadamente duas a três semanas, com uma recuperação lenta, bem mais protraída que as demais causas da síndrome, e a recorrência é considerada bastante incomum.

A infecção pelo EBV pode evoluir com complicações, algumas potencialmente graves, tais como a obstrução das vias respiratórias superiores (pelo aumento expressivo das amígdalas); podem ocorrer ruptura esplênica (cerca de 1% dos casos), conjuntivite, síndrome hemofagocítica, miocardite, pancreatite, parotidite, pericardite, pneumonite, todos com frequência inferior a 1%.

Em função da possibilidade de múltiplos agentes associados a essa mesma

apresentação clínica, da incidência variável de complicações e da possibilidade de tratamento específico em alguns deles, é importante lançar mão de auxílio laboratorial.

■ Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de mononucleose infecciosa é realizado, como em todas as demais situações, por meio da análise conjunta da história, do quadro clínico e dos exames laboratoriais. Uma vez que a sintomatologia não é específica, pode ser facilmente confundida com outras doenças.

Os exames laboratoriais utilizados nestes casos podem ser divididos em dois grupos: testes laboratoriais inespecíficos e testes laboratoriais específicos.

Os testes laboratoriais inespecíficos incluem a análise de sangue periférico (hemograma), análise de anticorpos heterófilos, e testes de função hepática. Os testes laboratoriais específicos abrangem os testes de anticorpos específicos anti-EBV e os testes de detecção e quantificação viral por técnicas moleculares.

No hemograma, um achado típico de mononucleose é o aumento de leucócitos (leucocitose), à custa da maior produção de linfócitos (linfocitose). Os índices costumam ser superiores a 12.000 leucócitos, acompanhados de atipias linfocitárias (maior ou igual a 10% e com muita frequência acima de 50%). Estes linfócitos atípicos são linfócitos T CD8 ativados em resposta a células infectadas pelo EBV, e embora estejam invariavelmente presentes na infecção primária pelo EBV, também podem ser encontrados em outras infecções com quadro clínico semelhante ao da mononucleose infecciosa, mas causadas por outros vírus, especialmente o citomegalovírus. Entretanto, nessas situações, os índices de atipia costumam ser inferiores a 50%.

Hematologistas experientes descrevem essas células como distintas daquelas observadas em neoplasias hematológicas. O quadro hematológico também pode apresentar discretas anemia e plaquetopenia em função da ativação desses linfócitos e uma reação de autoimunidade.

A existência de anticorpos heterófilos é considerada um indicativo diagnóstico de boa sensibilidade para mononucleose infecciosa aguda. Os

anticorpos heterófilos reagem com antígenos de superfície de eritrócitos de carneiro e cavalo, mas não com antígenos de células renais de cobaia (teste de Paul-Bunnell-Davidsohn). Estes anticorpos são encontrados em cerca de 90% dos pacientes com mononucleose infecciosa durante algum momento da evolução da doença. Os títulos de anticorpos heterófilos diminuem após a fase aguda da mononucleose infecciosa, podendo ser detectados até nove meses após o início da doença. Anticorpos heterófilos em crianças com até 4 anos de idade podem gerar resultados falso-negativos em até 40% dos casos (em adultos, até 10%). Além disso, anticorpos heterófilos não são específicos e podem estar presentes em outras infecções, algumas neoplasias e doenças autoimunes. Por fim, os títulos destes anticorpos podem persistir por um ano ou mais e, portanto, nem sempre são indicativos de infecção aguda pelo EBV.

Outra maneira de se avaliar a existência desses anticorpos heterófilos é a técnica de Hoff-Bauer, que emprega hemácias de cavalos, com os mesmos limites já citados da reação de Paul-Bunnell-Davidsohn.

A detecção de anticorpos específicos anti-EBV é comumente realizada por testes de imunofluorescência indireta e enzimaímmunoensaios. Na imunofluorescência indireta, o perfil de anticorpos encontrados distingue a infecção aguda, primária, convalescente e passada. A infecção aguda apresenta anticorpos da classe IgM contra o antígeno do capsídeo viral (VCA), na ausência de anticorpos da classe IgG contra o antígeno nuclear (EBNA1). A partir da terceira semana do início do quadro, até o terceiro mês (infecção convalescente) ocorrem queda nos títulos de anticorpos IgM anti-VCA e aumento nos anticorpos IgG anti-VCA, que persistem indefinidamente. Entre o terceiro e o sexto mês, os anticorpos IgM anti-VCA tornam-se indetectáveis, enquanto os anticorpos IgG anti-EBNA1 aparecem e persistem indefinidamente. Todos os três tipos de anticorpos podem estar presentes na infecção primária tardia ou em casos de reativação subclínica da doença, sendo possível distingui-las por meio de testes de avididade de anticorpos IgG.

É interessante notar, na infecção pelo EBV, que o aparecimento dos anticorpos não se dá de modo precoce. É comum detectar os anticorpos da classe

IgM após 7 a 10 dias do início da infecção, e os anticorpos da classe IgG logo a seguir. Esses testes empregam o antígeno do capsídeo viral (VCA).

A identificação do EBV em tecidos pode ser realizada por meio de abordagens imuno-histoquímicas, tais como hibridização *in situ*, padrão-ouro na detecção de EBV em tecidos. Quando se trata de detecção e quantificação de EBV em fluidos corporais, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a técnica de escolha, podendo também ser empregada para a quantificação viral em amostras de tecido. Há uma enorme variedade em termos de plataformas, volumes, sondas e alvos para as reações de PCR. Entretanto, quando as amostras são testadas em um único centro e plataforma, reconhece-se que a reação de PCR em tempo real consiste em uma técnica precisa para a determinação da carga viral.

A elevação das enzimas hepáticas, especialmente a alanina aminotransferase (ALT), reforça a suspeita clínica de mononucleose infecciosa. Em geral, 80% dos pacientes com mononucleose infecciosa apresentam testes de função hepática anormais durante os estágios iniciais da infecção. A aspartato aminotransferase (AST), embora também possa estar alterada na infecção pelo EBV, apresenta níveis inferiores aos da ALT, como nas demais hepatites causadas por vírus.

O diagnóstico laboratorial das infecções que podem se expressar como síndrome da mononucleose infecciosa, mas são causadas por outros agentes (CMV e toxoplasmose), será abordado nos capítulos correspondentes.

■ Bibliografia

CDC. Centro para o Controle e Prevenção de Doenças. Vírus Epstein-Barr e Mononucleose Infecciosa. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>. Acesso em 07/12/2013.

Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan; 24(1):193-209.

Singer-Leshinsky S. Pathogenesis, diagnostic testing, and management of mononucleosis. *JAAPA*. 2012 May; 25(5):58-62.

Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol.* 2012 Jan; 19(1):14-20.

■ Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um agente viral conhecido desde a década de 1950 que está amplamente distribuído nas diferentes populações ao redor do globo. Nos países de nível socioeconômico mais baixo, a infecção é adquirida na primeira infância e, guardadas as exceções, não representa grande problema clínico ou de saúde pública, uma vez que, nessa idade, a infecção tende a ser oligossintomática e a ocorrência de primoinfecção na gestação, bastante incomum. Quando a população apresenta melhores níveis socioeconômico e de higiene, a infecção costuma ocorrer mais frequentemente no final da infância e adolescência; nessas circunstâncias, a doença tende a ser mais sintomática e a ocorrência de primoinfecção durante a gestação é comum.

O CMV encontra-se distribuído também em algumas espécies animais, porém as variedades de CMV são aparentemente espécie-específicas e a transmissão da infecção se faz de maneira inter-humana, sem a intervenção de animais.

Por outro lado, por ser um herpes-vírus, o CMV apresenta algumas peculiaridades que o tornam um agente muito interessante e complexo na nosologia humana. Trata-se de um vírus cujo material genético é do tipo DNA e que, após a infecção inicial, entra em um estado de latência. Isso significa que, após a primoinfecção, o CMV permanece no organismo, em diferentes tipos celulares (mais comumente leucócitos), sob uma forma quiescente. Em algum momento, em função de fatores não bem compreendidos, o CMV pode sair desse estado de latência e voltar a se multiplicar e, eventualmente, provocar

repercussões clínicas. Esse fenômeno é denominado reativação viral ou endógena e serve para distinguir essa situação da observada quando um CMV geneticamente diferente daquele que já contaminou um determinado paciente o infecta e a imunidade gerada pela primeira infecção não é capaz de impedir completamente a segunda, ainda que possa modular a apresentação clínica. Essa situação é denominada reinfecção exógena ou externa.

■ Quadro clínico

Como frisado anteriormente, a expressão clínica da infecção depende fundamentalmente da idade e do estado imune do paciente. Entre pessoas na primeira infância e imunocompetentes, a infecção costuma ser adquirida por via oral, pelo contato com secreções (saliva ou secreções respiratórias) ou, eventualmente, pela exposição ao leite materno. Após um período de incubação de uma a duas semanas, pode ocorrer alguma manifestação clínica ou não. Basta que sejam avaliados os níveis de soropositividade de IgG contra o CMV na população e cotejar esse dado com a frequência de pessoas que referem ter apresentado infecção por esse agente. Mais frequentemente, quando há manifestações clínicas nessa faixa etária, elas tendem a ser leves, com febre (38 a 38,5°C), por vezes com linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Por vezes, a doença se manifesta por faringite, tonsilite, artralgia, hepatite, síndrome de Guillain-Barré, retinite, conjuntivite, miocardite, pericardite e pneumonite. Com exceção das três primeiras situações, as demais costumam ser infrequentes, porém devem ser lembradas nas ocasiões em que outras etiologias já tenham sido descartadas, partindo-se, então, para situações menos comuns. A doença costuma ter duração de duas a três semanas e a cura acontece espontaneamente, sem deixar sequelas.

Vale lembrar que, regra geral, quanto mais idoso o paciente, maior será a chance de a doença se manifestar mais intensamente do ponto de vista clínico. Assim, entre adolescentes e adultos, de forma geral, além da febre mais prolongada (três a seis semanas), o mal-estar pode ser mais intenso e prolongado e a síndrome da mononucleose infecciosa (SMI) se manifestar. Embora a

proporção dos diferentes agentes associados à SMI varie em função de características epidemiológicas, estima-se que cerca de 8 a 10% das SMI sejam causadas pelo CMV. A análise clínica mais detalhada poderá revelar pequenas diferenças entre os quadros de SMI associados a cada um dos agentes (p. ex., odinofagia maior no caso do EBV em relação ao CMV, menor intensidade da linfadenopatia no caso do CMV). Geralmente, no entanto, a confirmação se faz pela análise do hemograma e das reações sorológicas específicas.

Outra situação em que o CMV se manifesta clinicamente e, dessa vez, de maneira bem mais preocupante, é quando a infecção incide em pacientes imunocomprometidos, seja ela decorrente do uso de medicamentos imunodepressores ou da existência de uma doença de base. Embora mesmo nestas circunstâncias a doença também possa ser oligossintomática, cursando apenas com febre e/ou leucopenia, mais frequentemente costuma ocorrer doença em algum órgão-alvo; dependendo de cada situação em particular, o órgão acometido será mais comumente um ou outro.

Assim, entre transplantados de medula ou genericamente de células-tronco hematopoéticas, o pulmão é acometido mais frequentemente, embora outros sítios também possam apresentar alterações, tais como o sistema digestório (esofagite, colite) ou o sistema nervoso central (encefalite, mielite), dentre outros.

No caso de pacientes transplantados renais, predominam a glomerulonefrite e a colite. Entre transplantados de coração predomina o acometimento do trato digestório alto (esofagite) ou baixo (dor abdominal, diarreia, sangramento digestivo, perfurações em várias localizações). No caso de transplante de pulmão ou coração-pulmão, predomina a pneumonite. De modo geral, a incidência de infecções pelo CMV entre transplantados de órgãos sólidos depende do grau de compatibilidade entre doador e receptor, acarretando diferenças no regime de imunossupressão, além do estado de infecção pregressa do doador e do receptor. Sempre que o doador for soropositivo para CMV e o receptor soronegativo, a chance de ocorrência será maior em relação à situação doador negativo/receptor positivo, obviamente na ausência de medidas profiláticas medicamentosas.

No caso de pacientes soropositivos para HIV, a situação de infecção pelo CMV encontra-se hoje muito melhor controlada do que já foi no passado. Atualmente, graças ao uso bem mais amplo de substâncias antirretrovirais potentes em associação, é muito mais incomum encontrarmos pacientes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 50 a 100 células/ μ l, situação em que, anteriormente, costumava-se descrever infecção, especialmente a ocular (retinite), associada ao CMV. Esse quadro poderia rapidamente evoluir para amaurose. Novamente, essas situações são consideradas atualmente raras, mas é sempre importante lembrar que pacientes extremamente imunodeprimidos em função da infecção pelo HIV-1 podem apresentar esse tipo de evolução clínica.

Outra situação preocupante é aquela em que a gestante apresenta infecção, principalmente a da forma primária, no transcurso da gestação. Nessas circunstâncias, independentemente da época em que ocorrer a infecção, a chance de cometimento fetal, sempre na forma primária de infecção materna, é da ordem de 30 a 40%. Quando isso ocorre, pode-se observar desde uma infecção assintomática (10%) até formas bastante graves. São descritos prematuridade, retardo do crescimento intrauterino, icterícia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, convulsões, hipotonia, letargia, coriorretinite, calcificações no sistema nervoso central, atresia esofágica, atresia biliar, estenose de cólon ou ileal; outras crianças podem, ainda, ter acometimentos visuais e/ou auditivos (10 a 25%), que podem ou não ser perceptíveis ao nascimento.

Quando a infecção na gestante não for primária (seja por reativação de uma infecção pregressa latente, seja por nova infecção, por outro genótipo viral), a chance de acometimento fetal será bem inferior (1 a 3%) e, embora possam ocorrer formas graves, essas são muito mais raras, predominando, então, apresentações mais leves da infecção (90%).

■ Diagnóstico laboratorial

Entre pacientes imunocompetentes, o diagnóstico laboratorial específico da infecção pelo CMV se baseia na sorologia. É feita a pesquisa de anticorpos da classe IgM e IgG dirigidos contra o vírus e há diferentes técnicas

comercializadas para esse fim, dentre as quais as mais comuns são o ensaio imunoenzimático (ELISA ou EIE), a quimioluminescência e a imunofluorimetria.

Habitualmente, os anticorpos da classe IgM se tornam detectáveis ao final dos primeiros sete dias após o início das manifestações clínicas e perduram por várias semanas – eventualmente por anos, em níveis baixos. De modo irregular, nas situações de reativação da infecção latente ou na infecção por um genótipo viral diferente daqueles que causaram infecções anteriores, esses anticorpos da classe IgM podem voltar a ser detectáveis. Dessa maneira, pode ser difícil, frente a uma situação de positividade desses anticorpos, assegurar que se trata de uma primoinfecção.

Os anticorpos da classe IgG surgem logo após a IgM e perduram por toda a vida do indivíduo, em geral em níveis elevados em função de reencontros do sistema imune, seja com o vírus latente, que volta a replicar-se, seja com novas variantes do vírus que podem sobrepujar a resposta imune parcial e voltar a infectar o indivíduo.

Esses anticorpos da classe IgG tendem a ser de baixa avidéz até a 12^a ou 16^a semana pós-infecção primária, e de alta avidéz a seguir. Isso pode ser usado como um recurso para se discriminar uma primoinfecção (baixa avidéz) de uma recidiva da infecção, situação na qual os níveis de avidéz serão elevados na presença de anticorpos da classe IgM.

Entre pacientes imunocomprometidos, dá-se preferência aos recursos laboratoriais diretos, isto é, aqueles que detectam o próprio vírus ou seus componentes constitutivos (proteínas ou material genético).

Embora seja exequível, atualmente não se utiliza mais o isolamento viral em culturas de células. O CMV é um vírus exigente e, no ambiente da cultura em fibroblastos, a ocorrência do vírus pode requerer três semanas ou mais para que seja detectado, o que torna esse recurso pouco prático clinicamente.

O recurso direto mais empregado é a detecção do antígeno pp65, o principal da matriz viral no núcleo de neutrófilos. Esse processo implica a separação de células polimorfonucleares e o uso de anticorpos monoclonais dirigidos contra

esse antígeno viral. Esse anticorpo pode ser marcado com fluoresceína e teremos uma reação de imunofluorescência. Pode também ser marcado com enzimas e teremos um ensaio imunoenzimático. Costuma-se relatar o resultado de maneira semiquantitativa, expressando o número de polimorfonucleares que contêm antígeno por 100.000 ou 200.000 células contadas. Assim pode ser feito não apenas o diagnóstico, mas o acompanhamento do paciente e a resposta à terapêutica instituída.

Em pacientes neutropênicos esse recurso tem, obviamente, maiores limitações.

Pode-se, ainda, empregar as técnicas moleculares para detecção e/ou quantificação do DNA viral. Mais comumente o recurso empregado entre nós é a reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa, geralmente em tempo real. Esse recurso, mais caro que a antigenemia, é empregado no soro ou plasma e permite, assim como a antigenemia, além do diagnóstico em si, que se faça o acompanhamento da resposta à terapêutica, mesmo em situações de neutropenia. Os valores de corte desse teste ainda são matéria de discussão entre especialistas e é recomendado bastante critério para essa avaliação.

Não se aconselha o emprego de testes diretos para diagnóstico de infecção pelo CMV para pacientes imunocompetentes, uma vez que a experiência disponível é ainda muito pequena para seu emprego nessas circunstâncias e os valores obtidos provavelmente não serão comparáveis àqueles encontrados em pacientes imunodeprimidos.

■ Tratamento

O fármaco de escolha para tratamento de infecções por CMV é o ganciclovir, um análogo do nucleosídeo guanina de uso parenteral. A natureza autolimitada da infecção pelo CMV e a toxicidade do ganciclovir restringem seu uso para infecções mais graves, como aquelas observadas em pacientes imunodeprimidos, por exemplo, transplantados ou infectados pelo HIV. O valganciclovir, de uso oral, é normalmente utilizado para tratamento de retinite causada pelo CMV em pacientes com AIDS. Ver capítulos Terapia antiviral e Síndrome da

Imunodeficiência Adquirida para mais detalhes.

■ Bibliografia

Drago F, Aragone MG, Lugan C, Debora A. Cytomegalovirus infection in normal and in immunocompromised humans. *A Dermatol.* 2000;189-195.

Jones CA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Curr Probl Pediat Adoles Care.* Mar 2003; 70-92.

Kano Y, Shiohara TJ. Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *Dermatol.* 2000;22:196-204.

Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediat.* 2011; 78:88-95.

Zaia JA, Forman SJ. CMV infection in the bone marrow transplant patient. *Infect Dis Clin North America.* 1995;9(4):879-900.



■ Introdução

Febres prolongadas são um diagnóstico problemático desde a Antiguidade. Entre os antigos, febre tifoide e malária foram causas comuns de infecções com febre prolongada.

Na maioria dos pacientes que têm processo febril com duração de uma a duas semanas, o diagnóstico da causa da febre é logo estabelecido ou o processo desaparece espontaneamente.

Em contrapartida, febres com duração acima do período citado são de diagnóstico mais difícil, apesar do emprego de exames complementares habituais. A definição clássica de febre de origem indeterminada (FOI) é de Petersdorf e Beeson, de 1961, que a descrevem como todo processo febril com duração por mais de três semanas, com temperaturas acima de 38,3°C, por várias vezes, cujo diagnóstico não é estabelecido após uma semana de hospitalização. Existem várias outras definições, muitas delas gerais, considerando FOI como todo e qualquer processo febril que dure mais de duas semanas, cujo diagnóstico não seja estabelecido com o auxílio de exames, como hemograma, urina tipo I e radiografia de tórax. Atualmente, a definição mais adotada de FOI requer três dias de investigação hospitalar ou três consultas ambulatoriais sem que o diagnóstico tenha sido estabelecido.

Várias outras definições são adotadas, principalmente com pacientes imunocomprometidos. Alguns autores definem quatro subclasses: FOI clássica (escopo deste capítulo), FOI nosocomial, FOI relacionada à imunodeficiência e FOI associada ao vírus da imunodeficiência humana.

Não há uma abordagem padrão de diagnóstico para febre de origem indeterminada. Sua condução requer uma história clínica bastante focada, exame físico, e a utilização não específica, porém seletiva, dos exames laboratoriais – em vez de seu uso excessivo.

■ Epidemiologia

Para facilitar o diagnóstico desta patologia, podemos dividir as FOI em grandes grupos de doenças: neoplásicas, infecciosas, reumatológicas/inflamatórias e miscelânea.

Doenças neoplásicas

Nestes casos, perda de peso acompanhada de anorexia precoce é característica das febres malignas/neoplásicas de origem desconhecida. Prurido pós-banho em temperaturas mais elevadas também pode ser um indicador destes processos. A febre neoplásica maligna de origem desconhecida deve ser considerada em pacientes com história de malignidade ou adenopatia.

Doenças infecciosas

A história deve incluir procedimentos invasivos anteriores ou cirurgias (abscessos), dentição (abscessos apicais, endocardite bacteriana subaguda) e antecedentes, como infecções concomitantes, tuberculose ou contato com pessoas doentes. Contato com animais pode sugerir febre Q, brucelose, toxoplasmose, doença da arranhadura do gato e triquinose. Exposição a mosquitos ou carrapatos sugere ehrlichiose/anaplasiose, babesiose ou malária. Já a exposição aos roedores pode sugerir febre da mordedura do rato, febre recorrente ou leptospirose.

Transfusões sanguíneas podem ser uma pista importante para ehrlichiose/anaplasiose, babesiose, citomegalovírus ou até mesmo o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em indivíduos imunocompetentes, muitas vezes a única pista para o citomegalovírus é a exposição a secreções.

A utilização de imunossupressores pode predispor a alguns patógenos em especial, por exemplo, citomegalovírus e tuberculose.

Doenças reumáticas e inflamatórias

Se houver artralgias e mialgias, uma febre desconhecida de origem

reumática/inflamatória pode ser possível. Quando acompanhadas de calafrios, podem argumentar contra este tipo de patologia. Tosse seca também pode ser um indício sutil de arterite de células gigantes/arterite temporal. Úlceras orais sugerem síndrome de Bechet ou lúpus eritematoso sistêmico (LES).

O padrão de envolvimento de órgãos em uma febre de origem desconhecida com uma história de sintomas articulares e linfadenopatia podem indicar doença de Still do adulto, ou até mesmo LES. Colecistite acalculosa acompanhando uma febre de origem desconhecida pode ser uma pista para LES ou poliarterite nodosa.

Miscelânea

Se a história não sugere uma das categorias especificadas anteriormente, causas diversas de febre de origem desconhecida devem ser consideradas.

A periodicidade da febre muitas vezes pode ser a única pista para um diagnóstico de neutropenia cíclica. Linfadenopatia pode sugerir Rosai-Dorfman ou de doença de Kikuchi. Dor no pescoço ou mandíbula, facilmente descartada como dor dental, pode ser uma pista para tireoidite subaguda. Febre factícia deve ser considerada particularmente em profissionais de saúde. Devem ser ainda pesquisados doença inflamatória intestinal (enterite regional), alcoolismo (cirrose) e medicamentos (pseudolinfoma, febre secundária a fármacos).

Algumas febres de origem desconhecida são familiares. Por exemplo, febre do Mediterrâneo ou síndrome de hiper-IgD.

■ Quadro clínico

A base para obtenção do diagnóstico são a anamnese detalhada e o exame físico completo e cuidadoso. O padrão da febre é diverso. Os tipos intermitente e remitente são os mais comuns. Os pacientes, geralmente, apresentam sintomas incharacterísticos, como mialgia, adinamia, sudorese, artralgia, cefaleia, anorexia e perda de peso. Antecedentes sobre viagens e exposições a animais podem auxiliar muito a investigação (p. ex., malária, brucelose etc.). O uso de medicamentos também deve ser investigado, pois alguns podem levar à febre (p.

ex., sulfas, antibióticos, barbitúricos, hidantoinatos, quinidina, metildopa, procainamida, tiouracil etc.).

O exame físico detalhado e frequente é o ponto básico da investigação em FOI. Os pacientes podem desenvolver importantes sinais clínicos durante a evolução do processo, que auxiliam muito na formulação de hipóteses diagnósticas. Os achados mais comuns em pacientes com FOI são adenomegalia, erupção cutânea, sopro cardíaco, visceromegalias ou massas abdominais palpáveis e artrite. Os olhos também devem ser examinados rotineiramente, pois secura, vasculites, queratose, petéquias, conjuntivite e uveíte, entre outros, auxiliam no diagnóstico.

■ Diagnóstico

Não existe uma fórmula ou roteiro preciso para a realização de diagnóstico em FOI. A anamnese detalhada, com avaliação epidemiológica (antecedente de viagens, contato com animais) e medicamentosa, associada a exame físico minucioso e dirigido são fundamentais para a formulação de hipóteses e solicitação de exames complementares. Na Tabela 50.1 podemos visualizar as causas clássicas de FOI.

Tabela 50.1 Causas clássicas de febre de origem indeterminada.

Tipo de doença	Comum	Incomum	Raro
Doença neoplásica	Linfoma Hipernefroma	Pré-leucemia Doenças mieloproliferativas	Mixoma atrial Mieloma múltiplo Câncer de cólon Câncer de pâncreas Hepatoma Metástase de SNC

			Metástase hepática
			Mastocitose sistêmica
Doença infecciosa	TB miliar Brucelose Febre Q		Endocardite subaguda
			Abscesso dental
			Mastoidite/sinusite crônica
			Fístula aortoentérica
			Infecção de enxerto vascular
			Borreliose
			Abscesso pélvico/intra-abdominal
			Doença da mordedura do rato
			Febre tifoide
			Leptospirose
			Toxoplasmose
			Histoplasmose
			Arranhadura do gato
			Coccidiodomicose
			EBV
			Leishmaniose
	CMV		
	Linfogranuloma venéreo (LGV)		
	HIV		
	Doença de Whipple		
	Doença de Castleman		
	Malária		
	TB extrapulmonar		

			<p>Babesiose</p> <p>Ehrlichiose</p> <p>Prostatite crônica</p> <p>Colangite recorrente</p>
Doença reumatológica/inflamatória	<p>Doença de Still do adulto</p> <p>Arterite de células gigantes/arterite temporal</p>	<p>Periarterite nodosa/poliangiite microscópica</p> <p>Artrite reumatoide de início tardio</p> <p>Lúpus eritematoso sistêmico</p>	<p>Arterite de Takayasu</p> <p>Doença de Kikuchi</p> <p>Sarcoidose</p> <p>Síndrome de Felty</p> <p>Doença de Gaucher</p> <p>Pseudogota</p> <p>Síndrome antifosfolípido</p> <p>Doença de Behçet</p> <p>Síndrome de Marshall</p>
	Febre secundária a	Tireoidite subaguda	<p>Embolia pulmonar</p> <p>Pseudolinfoma</p> <p>Doença de Rosai-Dorfman</p> <p>Doença de Erdheim-Chester</p>

Miscelânea	medicamentos	Enterite regional (doença de Crohn)	Neutropenia cíclica
	Cirrose		Síndromes de febre familiar periódicas
			Disfunção hipotalâmica
			Hipertrigliceridemia (tipo V)
			Febre factícia

CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; HIV: vírus da imunodeficiência humana; SNC: sistema nervoso central; TB: tuberculose.

Cada categoria de febre de origem desconhecida costuma ter algumas características clínicas. Por exemplo, as malignas/neoplásicas são normalmente associadas com anorexia precoce e perda de peso significativa. Nas febres infecciosas de origem desconhecida os calafrios são comuns, já a perda de peso é menos pronunciada e a anorexia, mais tardia.

É recomendado sempre tentar determinar o órgão de possível maior envolvimento. Cada distúrbio tem um padrão característico de envolvimento de órgãos que sugere ou limita as possibilidades de diagnóstico; por exemplo, o envolvimento de órgãos é comum no LES, enquanto a esplenomegalia é um sinal cardinal na endocardite bacteriana subaguda. Os diagnósticos mais difíceis de FOI são aqueles que não localizam o envolvimento de órgãos específicos.

Na febre de origem desconhecida deve ser dada ainda especial atenção aos olhos, pele, gânglios, fígado e baço.

Os testes diagnósticos devem ser seletivos e baseados em probabilidades de diagnóstico e não possibilidades. A literatura é repleta de algoritmos para investigar a FOI. Embora úteis, tendem a tornar a avaliação cara, a menos que se utilize julgamento clínico metódico. Está claro que os exames específicos para cada uma das hipóteses formuladas com base na história, exame clínico e antecedentes epidemiológicos são os mais importantes e devem ser os iniciais na

investigação da causa da doença. Nesses pacientes, a possibilidade de uma primeira investigação laboratorial negativa é grande, infelizmente. A seguir, são relacionados os exames complementares mais solicitados.

Exames inespecíficos, como hemograma, urina tipo I, velocidade de hemossedimentação e radiografia do tórax praticamente compõem a primeira linha de investigação, embora, na maioria das vezes, não sejam conclusivos. É fácil perceber que, se os exames iniciais estabelecem o diagnóstico do processo febril, o paciente provavelmente não preencheria os critérios necessários para ser classificado como portador de FOI.

Os exames microbiológicos são os primeiros a serem solicitados. A tentativa de isolamento de agente etiológico por meio de hemocultura, cultura de urina, coprocultura e outros fluidos ou secreções é fundamental. O laboratório de microbiologia deve ser apto para identificar micobactéria, fungos e bactérias fastidiosas. Para justificar tais exames, deve-se levar em conta que a endocardite bacteriana e as infecções do trato urinário são frequentes causas de FOI. Os exames sorológicos também fazem parte da investigação inicial, quando apropriados. Doenças como toxoplasmose, citomegalovirose, mononucleose infecciosa, brucelose e outras têm sido descritas como causas da febre e devem ser consideradas. Atualmente, a AIDS tem de ser levada em conta. Não raramente, a primeira manifestação da AIDS é febre prolongada, apesar de o paciente negar história de vício em drogas ilícitas ou hábitos sexuais de maior risco. A investigação para doença autoimune também é frequente.

Na Tabela 50.2 temos as causas emergentes de FOI nas últimas décadas – dados da América do Norte.

Exames não invasivos

Praticamente todos os exames de diagnóstico por imagem podem ser aplicados na investigação da causa de processo febril prolongado. Os mais comuns são radiografia simples de tórax e de abdome, ultrassonografia de abdome, tomografia computadorizada de crânio e de abdome e, mais recentemente, ressonância magnética. Infelizmente, a taxa de diagnóstico para cada método de

imagem descrito é de pouco mais de 10%. Resultados falso-positivos podem acontecer, o que ressalta o cuidado na interpretação dos achados.

Mapeamentos com marcadores radioativos podem ser utilizados para detectar infecções ou tumores, principalmente em osso. Mapeamento com gálio pode ser usado para localização de abscessos. O ecocardiograma (mormente o transesofágico) tem papel fundamental na pesquisa de endocardite infecciosa e de tumores atriais.

Tabela 50.2 Causas emergentes de febre de origem indeterminada nas últimas décadas na América do Norte.

Babesiose, ehrlichiose, bartonelose e doença de Lyme
Infecção persistente por <i>Yersinia</i>
Parvovírus B19
HHV-8
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Malacoplaquia renal
Linfadenite necrosante de Kikuchi
Pseudotumor inflamatório dos linfonodos
Doença de Castleman
Síndrome da ativação macrófaga
Síndrome de Schnitzler
Deficiência de vitamina B12
Hematoma oculto

Dissecção aórtica

Dermatose por IgA linear

Síndrome da fadiga crônica

Síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes

Síndrome de hipersensibilidade à minociclina

HHV-8: herpes-vírus humano tipo 8.

Atualmente a PET-TC com ^{18}F FDG (fluorodeoxiglicose marcada com flúor 18) no acesso do corpo todo foi incorporada ao arsenal diagnóstico, podendo ser utilizada nestes casos. Dentre as vantagens da PET-TC com ^{18}F FDG em relação às cintilografias com gálio ou leucócitos marcados com índio ou tecnécio estão: melhor resolução de imagem pelo uso da tomografia, alta acurácia em esqueleto, alta sensibilidade em infecção crônica, valores preditivos positivos entre 70 e 92% e valores preditivos negativos entre 75 e 100% nos diferentes estudos comparativos, porém, o custo é elevado e não é indicado nos casos com provas inflamatórias normais. Na Figura 50.1 temos um protocolo sugerido para a indicação de PET-TC com ^{18}F FDG nos casos de FOI.

Exames invasivos

Caso a investigação seja infrutífera utilizando-se as etapas anteriores, os métodos invasivos devem ser considerados. A endoscopia digestiva (alta e baixa) e a broncoscopia são consideradas invasivas, mas, por sua inocuidade e importância na investigação, são solicitadas precocemente. O mielograma também se enquadra na mesma consideração. Biopsia hepática e a de medula óssea são também indicadas. Outros sítios frequentes de biopsias são pele, pleura, linfonodos, rins, músculos, artéria temporal ou qualquer outro com anomalia detectada pelo exame clínico ou pelos exames não invasivos. A laparoscopia é muitas vezes utilizada para dar maior segurança e precisão às

biopsias hepáticas. A necessidade de mais de uma biopsia não é incomum durante a investigação diagnóstica.

Particularmente relevante é o cuidado com o material obtido pelas biopsias. Além dos estudos anatomopatológicos, a pesquisa de bactérias, micobactérias, fungos e vírus deve ser solicitada.

A laparotomia (ou laparoscopia) exploradora é exame diagnóstico final e deve seguir este protocolo: biopsia hepática (em cunha e por punção de ambos os lobos), biopsia de epíploo, de gânglios mesentéricos, de gordura retroperitoneal e de osso (ilíaco), cultura de líquidos livres, marcação de zonas suspeitas para posterior radioterapia e ooforopexia para proteção antirradiação. A esplenectomia não vem sendo realizada como rotina. Atualmente, a laparotomia exploradora protocolada para investigação de FOI não tem sido muito utilizada, uma vez que existem hoje os métodos de imagem descritos.

■ Tratamento

Apesar de a febre de origem indeterminada ser geralmente um desafio diagnóstico, sua terapêutica nem sempre é grande problema.

Até que seu diagnóstico definitivo seja alcançado, antipiréticos e/ou terapia antimicrobiana podem mascarar, atrasar ou modificar algumas manifestações clínicas, devendo ser evitados sempre que possível.

A terapia empírica pode ser prudente em algumas situações de febre de origem indeterminada que podem ser de condições ameaçadoras à vida, tais como tuberculose miliar ou do sistema nervoso central e a arterite de grandes células/arterite temporal.

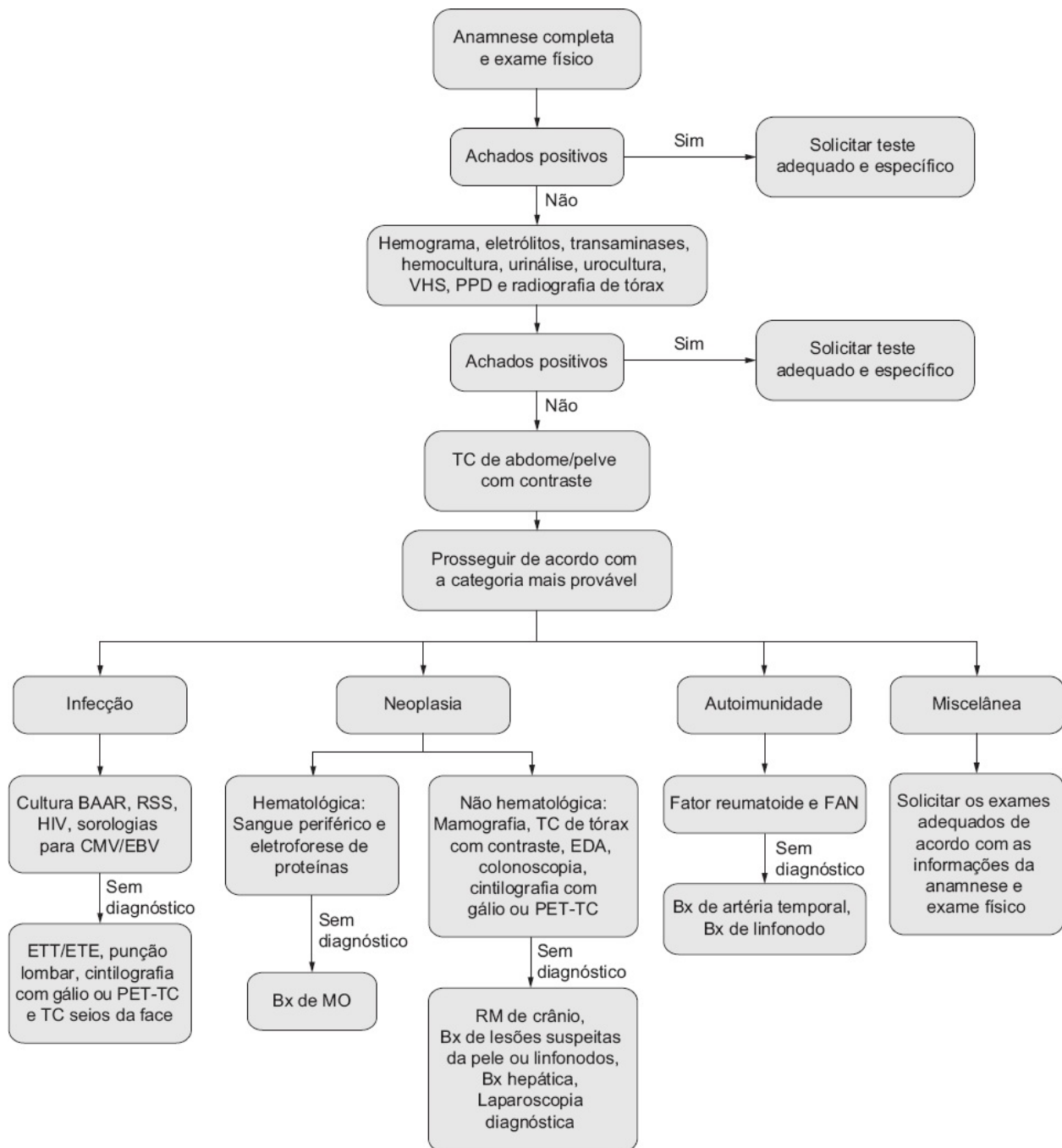


Figura 50.1 Sugestão de protocolo estruturado para febre de origem indeterminada – incluindo a utilização de PET-TC (^{18}F FDG). BAAR: bacilo álcool-ácido-resistente; Bx: biópsia; CMV: citomegalovírus; EDA: endoscopia digestiva alta; EBV: vírus Epstein-Barr; ETT/ETE: ecocardiograma transtorácico/transesofágico; HIV: vírus da imunodeficiência humana; MO: medula óssea; PET-TC: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; PPD: teste tuberculínico; RM: ressonância magnética; RSS: reação sorológica para sífilis; TC: tomografia computadorizada; VHS: velocidade de hemossedimentação.

■ Prognóstico

O prognóstico dependerá do agente etiológico e do estadiamento da doença. O atraso no diagnóstico de certas doenças pode alterar o prognóstico, como é o caso das neoplasias; infecções disseminadas de etiologia bacteriana, fúngica, parasitária e tromboembolismo pulmonar.

Geralmente, pacientes com FOI sem diagnóstico etiológico, após extensiva investigação, apresentam resultado favorável, caracterizado pela resolução do sintoma de febre após quatro semanas ou mais. Nesta situação, a mortalidade em cinco anos chega a 3%.

■ Bibliografia

Bleeker-Rovers C, Van der Meer JWM, Oyen WJG. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med.* 2009; 39: 81-7.

Bouza E, Loeches B, Muñoz P. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 1033-54.

Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 867-915.

Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory test. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 1137-87.

Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *The American Journal of Medicine* 2015. Epub – ahead of print.

Hot A, Schmulewitz L, Viard J et al. Fever of unknown origin in HIV/AIDS Patients. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 1013-32.

Menezes, FG. Febre de origem indeterminada. In: *Clínica médica – diagnóstico e tratamento.* 1ª ed. Vol. 6. São Paulo: Atheneu, 2013.

Wey SB, Camargo TZS. Febre de origem indeterminada. In: *Atualização terapêutica.* 25ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

■ Introdução

O termo sepsis origina-se do grego *sēpsis*, eōs, do verbo *sēpō*, que significa putrefazer. Citado nos poemas de Homero (700 a.C.), foi descrito por Hipócrates como perigoso, odorífero decaimento biológico que poderia ocorrer no organismo. No início da era romana acreditava-se que a sepsis resultava dos miasmas, emanção a que se atribuía, antes das descobertas da microbiologia, a contaminação das doenças infecciosas e epidêmicas. Com o avanço da microbiologia no século 19, a etiologia infecciosa da sepsis ficou estabelecida e medidas pioneiras de controle de contaminação foram introduzidas na prática médica. O termo septicemia é então usado amplamente para definir um estado infeccioso generalizado devido à existência de microrganismos patogênicos e suas toxinas na corrente sanguínea. A observação posterior de que o quadro da sepsis também ocorria sem evidência de disseminação ou persistência de microrganismos na corrente sanguínea, o comprometimento de órgãos a distância do foco infeccioso e a caracterização dos mediadores inflamatórios evidenciam o papel do hospedeiro na sepsis. Destacam-se, nesse contexto, as observações de W. Osler (1849-1919) de que os pacientes pareciam morrer mais da resposta do organismo do que da própria infecção.

A sepsis, como manifestação de diferentes endemias e epidemias, causou profundo impacto na história da humanidade. Um dos exemplos mais ilustrativos é a epidemia da peste, que na sua forma septicêmica, dizimou um terço da população europeia no século 14. Menos alarmante que outrora, traz hoje,

todavia, um enorme ônus para a população; estima-se aproximadamente 20 milhões de casos anualmente, com mortalidade que, nas formas graves, particularmente em regiões menos favorecidas, com diagnóstico tardio e carência de leitos de terapia intensiva, ultrapassa 50%.

■ Conceito

Sepse pode ser definida como a repercussão sistêmica de uma infecção. De acordo com reunião de consenso, publicada em 1992 e referendada em 2003, sepsé seria a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) desencadeada por infecção (Tabela 51.1). Manifestando-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico é, para o médico, um de seus maiores desafios, uma emergência associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Deve-se chamar a atenção que o diagnóstico e a intervenção nos estágios iniciais do processo infeccioso/séptico melhoram dramaticamente a sobrevivência dos pacientes. Todavia, é notório que a caracterização da resposta inflamatória na sepsé é muito sensível e inespecífica, na prática superpondo os conceitos de infecção (p. ex., pneumonia ou pielonefrite) com o de sepsé. Deve-se, no entanto, reforçar que o diagnóstico e a intervenção nessas fases salvam vidas e estar atento para as manifestações de disfunções orgânicas, que fazem o paciente “parecer séptico”, e que, de fato, caracterizam a sepsé grave. Nesse sentido, a revisão do conceito de sepsé de 2001, publicada em 2003, enfatiza os diversos sinais de resposta sistêmica em um paciente com infecção suspeita ou confirmada que devem chamar nossa atenção para sepsé, que muitas vezes já são manifestações de disfunções orgânicas (ver tópico “Quadro clínico e diagnóstico”). Na revisão de 2003, os autores propõem ainda o conceito PIRO, em analogia com classificações utilizadas em oncologia, para entender que a sepsé depende de fatores predisponentes do hospedeiro, da resposta à infecção, do agente infeccioso e resulta na disfunção de órgãos (Tabela 51.2).

Tabela 51.1 Definições de SIRS, sepsé, sepsé grave e choque séptico, conforme Bone *et al.*, 1992.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, como grandes queimaduras e pancreatite, que ocorre, necessariamente, na ausência de infecção. Há perspectiva de, futuramente, utilizar-se apenas critérios bioquímicos e imunológicos e não mais critérios clínicos para identificar a SRIS
Infecção	Fenômeno microbiano caracterizado por resposta inflamatória reacional à presença de microrganismos ou à invasão de tecidos, fluidos ou cavidade corpórea
Sepse	É a síndrome da resposta inflamatória sistêmica decorrente de infecção, mesmo que o foco infeccioso seja apenas suspeitado
Sepse grave	Sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão
Choque séptico	Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como PA sistólica < 90 mmHg ou redução de > 40 mmHg da linha de base, ou PAM < 60, a despeito de adequada reposição volêmica, na ausência de outras causas de hipotensão

PA: pressão arterial; PAM: pressão arterial média; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Os avanços na compreensão dos mecanismos patogênicos da sepse, a compreensão de que as respostas inflamatória e anti-inflamatória são desencadeadas no início da infecção, o envolvimento de outros mecanismos nas disfunções celulares e orgânicas, a falência das estratégias de intervenção baseadas no controle da resposta inflamatória, a percepção de que o conceito era muito sensível e pouco específico levaram à terceira revisão do conceito de sepse, em fevereiro de 2016 (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)).

Assim, sepse passa a ser definida como disfunção orgânica grave,

potencialmente fatal, causada por uma resposta inadequada ou desregulada do hospedeiro à infecção. Desse modo, a expressão “sepsis grave” torna-se redundante e deixa de existir. Os critérios de SIRS (hiper ou hipotermia, taquicardia – frequência cardíaca [FC] > 90 bpm, taquipneia – frequência respiratória \geq 20 incursões por minuto, leucocitose ou leucopenia) continuam úteis no reconhecimento do processo infeccioso. Os autores propõem como critério operacional de disfunção orgânica para definir sepsis a mudança maior ou igual a 2 pontos no escore SOFA. Choque séptico passa a ser considerado um subgrupo de pacientes com sepsis, nos quais as anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas são importantes o suficiente para elevar substancialmente a mortalidade. Em termos operacionais, choque séptico seria o quadro de sepsis com necessidade do uso de fármacos vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg e lactato acima de 2 mmol/l (18 mg/dl) apesar de adequada reposição volêmica.

Como critério para identificação do paciente com suspeita de sepsis e choque séptico é proposto o Quick SOFA (qSOFA), composto de elevação de frequência respiratória, alteração do estado mental e queda da pressão arterial sistólica.

A Figura 51.1 ilustra os critérios clínicos propostos para identificação de pacientes com sepsis e choque séptico, conforme os conceitos do Sepsis 3.

Tabela 51.2 Conceito PIRO.

PIRO	Clínica	Testes
Predisposição	Condições preexistentes que influenciam a chance de infecção, sepsis, morbidade e sobrevida como: idade, sexo, hormônios, etilismo, uso de corticoides e imunossupressão, polimorfismos genéticos	Monitoramento imunológico, fatores genéticos
Infecção	Tipo de microrganismo (padrão de sensibilidade), local da infecção	Radiografia, TC, bacteriologia

Resposta	Mal-estar, temperatura, FC, FR e outras manifestações clínicas e laboratoriais de sepse	Leucograma, PC-R, PCT e TTPa modificado
Disfunção Orgânica	Quantidade de disfunções orgânicas, quais órgãos foram acometidos, escores de disfunção	PaO ₂ /FiO ₂ , creatinina, bilirrubina e plaquetas, SOFA

Modificada de Levy *et al.*, 2003. SOFA: *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score*; TC: tomografia computadorizada; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PC-R: proteína C reativa; PCT: procalcitonina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

Os novos critérios estão sendo debatidos pela comunidade científica, assim como as implicações nos processos de treinamento de equipe multiprofissional e estratégias de intervenção. Recomendamos a consulta às páginas especializadas internacionais (Surviving Sepsis Campaign) e nacionais (www.ilas.org.br) para o acompanhamento das repercussões das alterações da definição. A classificação em infecção, sepse e choque séptico deve ser bem aceita, ficando o debate para os critérios de gravidade que delinham a sepse e o choque séptico.

Trabalho recente conduzido em uma unidade de terapia intensiva de um grande hospital em São Paulo mostrou que as novas definições (Sepse 3) permitem melhor estratificação de gravidade dos pacientes que a definição anterior (agora também referida como Sepse 2).

Para efeito deste capítulo, utilizaremos ainda o termo sepse grave para fazer referência a dados clínicos e epidemiológicos obtidos nas últimas duas décadas.

■ Epidemiologia, impacto social e custos

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos de sepse, de diferentes partes do mundo, foram publicados. Tais estudos permitem maior compreensão da apresentação e evolução da doença e reforçam a preocupação crescente com a mortalidade e os custos relacionados.

Vincent *et al.* publicaram em 1995 o conhecido estudo EPIC, envolvendo 17 países da Europa Ocidental. Os autores convidaram 1.417 unidades de terapia

intensiva a participarem de um estudo de prevalência de coorte (apenas um dia foi monitorado). O estudo foi desenhado para se obterem dados referentes à infecção (não necessariamente sepse), conforme critérios dos Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Cada infecção foi classificada como: (a) adquirida na comunidade; (b) adquirida no hospital e (c) adquirida na UTI. Os pacientes foram classificados de acordo com a reunião de consenso de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM). Pouco mais de 10.000 pacientes foram analisados. Desses, 4.501 (44%) tiveram um ou mais episódios de infecção. Infecção adquirida na comunidade acometeu 1.376 pacientes, enquanto infecção adquirida no hospital acometeu 975 pacientes e adquirida na UTI acometeu 2.064 pacientes. A taxa de mortalidade variou entre as unidades de terapia intensiva e esteve relacionada à taxa de prevalência de infecção.

Alberti *et al.* publicaram um estudo epidemiológico englobando 28 unidades de terapia intensiva da Europa. Os autores avaliaram, em um ano de acompanhamento, 14.364 pacientes admitidos nessas UTIs. O principal achado desse estudo foi que a incidência de infecção foi de 21,1%, e, nos pacientes que permaneceram na unidade por mais de 24 h, a incidência foi de 18,9%, incluindo 45% dos pacientes infectados já na admissão na UTI. Novecentos e quarenta e quatro pacientes preencheram os critérios de sepse grave (6,6% do total de pacientes), enquanto 1.180 pacientes preencheram os critérios de choque séptico (8,2% do total de pacientes). A taxa de mortalidade hospitalar variou de 16,9% nos pacientes não infectados a 53,6% naqueles com infecção adquirida no hospital. A taxa de mortalidade hospitalar dos pacientes com sepse ficou entre 44,8 e 67,9 (intervalo de confiança [IC] 95%) e dos pacientes com choque séptico, entre 47,2 e 63,8% (IC 95%).

Dois estudos conduzidos nos EUA deram nova dimensão da epidemiologia da sepse, ao fazer projeção de incidência de casos com base populacional. No estudo de Martin *et al.* foram avaliados os casos de sepse entre os anos de 1979 e 2000, mostrando aumento de 164.000 casos (82,7/100.000 hab.) em 1979 para 660.000 casos (240,4/100.000 hab.) em 2000. Este estudo ainda correlacionou o número de disfunções orgânicas associadas à mortalidade, estimando que

pacientes com menos de três disfunções orgânicas tiveram melhor sobrevida. No estudo de *Angus et al.*, os autores estimaram em 750.000 novos casos, a cada ano, com taxa de mortalidade entre 35 e 50%. Este estudo foi baseado em análise retrospectiva de 6.621.559 admissões hospitalares em sete estados americanos (aproximadamente 25% da população). Os autores utilizaram a classificação da CID-9 para identificar pacientes com sepse e disfunção orgânica, verificando, *a posteriori*, se os mesmos pacientes preenchiam os critérios da reunião de consenso das sociedades americanas do tórax e de terapia intensiva.

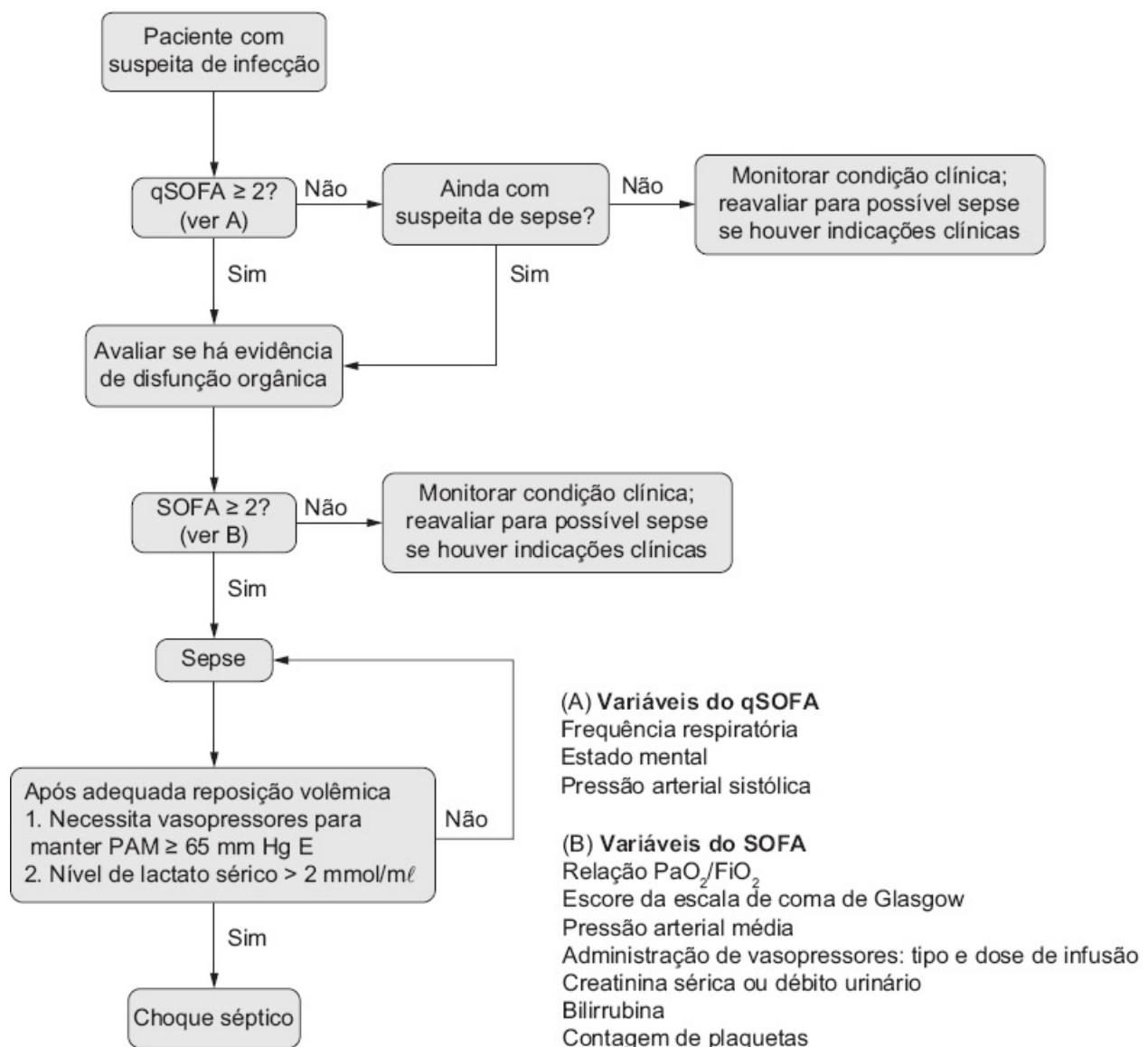


Figura 51.1 Critérios clínicos propostos para identificação de pacientes com sepse e choque

séptico. SOFA: *sepsis-related organ failure assessment*; qSOFA: Quick SOFA; PAM: pressão arterial média.

Mais recentemente, um relato dos CDC norte-americano aponta que a incidência aumentou entre 2001 e 2008 nos EUA, com grande impacto na população mais idosa, com incidência cerca de 13 vezes maior na população acima de 65 anos que na população abaixo de 65 anos. Importante frisar que a mortalidade nas hospitalizações por sepse ou em pacientes que desenvolveram a doença foi de 17%, em contraste com a mortalidade de apenas 2% em pacientes sem esse diagnóstico.

O estudo BASES foi o primeiro estudo epidemiológico conduzido no Brasil e avaliou consecutivamente 1.383 pacientes admitidos em cinco grandes UTIs em duas diferentes regiões do país. Dados sobre SRIS, sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção orgânica foram coletados diariamente. A mediana de idade foi 65 anos e a taxa de mortalidade global foi de 21,8%. As taxas de incidência para sepse, sepse grave e choque séptico foram 61,4, 35,6 e 30 por 1.000 pacientes-dia, respectivamente. A taxa de mortalidade aumentou progressivamente à medida que o diagnóstico migrava de SRIS para sepse, sepse grave e choque séptico (24,3% para 34,7%, 47,3% e 52,2%, respectivamente). A principal fonte de infecção foi o trato respiratório.

Dados do estudo Sepse Brasil, conduzido pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, corroboram os dados do estudo BASES. Esse estudo foi bem mais abrangente, envolvendo 75 UTIs em todo o Brasil e também mostrou que 17% dos leitos de terapia intensiva são ocupados por pacientes com sepse grave.

Resultados de um grande estudo (Sepsis PREvalence Assessment Database [SPREAD]), conduzido pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), em parceria com Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIBnet), avaliou a incidência em amostragem representativa das unidades de terapia intensiva do país e encontrou prevalência de 32%, com mortalidade de 54,5%.

A evolução clínica dos pacientes sépticos está diretamente relacionada ao número e à gravidade das disfunções orgânicas, bem como à rapidez com que

estas disfunções são revertidas a partir da instituição do tratamento. Um estudo que merece destaque por ter avaliado a influência da sepse na sobrevivência a longo prazo é o de Quartin *et al.* A população estudada envolveu 1.505 pacientes sépticos e foi acompanhada até oito anos após a internação, ou até o óbito. Desses, 675 (45%) apresentaram quadro compatível com sepse grave e 224 (15%) apresentaram critérios de choque séptico. Somente 44% dos pacientes com choque séptico sobreviveram após um ano de acompanhamento. Quando toda a população de pacientes sépticos foi avaliada ao final de dois anos, apenas 30% dos pacientes sobreviveram. É digno de nota que todos os pacientes com choque séptico já haviam falecido antes de cinco anos de acompanhamento. Após oito anos, 1.229 dos 1.505 pacientes sépticos tinham falecido. Outro importante estudo realizado na Europa, envolvendo 3.147 pacientes de vários países, demonstrou o quanto a disfunção orgânica está relacionada ao desfecho clínico. Tanto em pacientes sépticos quanto em não sépticos o número de disfunções orgânicas foi relacionado diretamente com o aumento na taxa de mortalidade. Além disso, é possível perceber a elevada prevalência: 37,4% da população estudada apresentava sepse, sendo que 24,7% destes pacientes apresentavam sepse na admissão. Tanto a mortalidade na UTI quanto a mortalidade hospitalar foi significativamente maior entre pacientes com sepse quando comparados àqueles sem sepse.

Por fim, dois grandes estudos merecem destaque por sua atualidade e pelo número de pacientes envolvidos na amostra. O primeiro é um registro de pacientes com sepse grave, multinacional, denominado PROGRESS. Este estudo mostrou a evolução clínica de pacientes sépticos em 37 países e revelou que o Brasil apresentava a maior taxa de mortalidade. Embora publicado em 2009, a coleta de dados se deu entre 2002 e 2005.

O segundo foi uma reedição do estudo EPIC com dados coletados em um único dia de maio de 2007 para verificar a incidência de infecção em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Este estudo mostrou que cerca de 50% dos 14 mil pacientes avaliados foram considerados infectados e este número foi maior no Brasil, cerca de 60%. Mostrou também o impacto da infecção em pacientes gravemente enfermos. A taxa de mortalidade foi de 32%

nos infectados contra 14% nos que não apresentavam infecção.

Considerando todos estes estudos em conjunto, pode-se afirmar que a incidência populacional da sepse grave é de 3 por 1.000 habitantes e a prevalência em unidades de terapia intensiva está entre 15 e 30%.

Custos

Como destacado, sepse está associada a elevadas taxas de incidência, morbidade e mortalidade. Como apresentado a seguir, está associada também a elevados custos, diretos e indiretos.

Por estas razões, provedores de assistência à saúde, gestores, autoridades governamentais e companhias seguradoras têm focado suas atenções para estratégias no sentido de reduzir custos e o impacto social dessa doença. Considerando o sistema de saúde, as UTIs consomem significativa quantia de recursos e têm sido frequentemente consideradas alvo dos esforços para reduzir gastos com saúde.

Custos diretos de pacientes com sepse podem onerar seis vezes mais do que pacientes de terapia intensiva sem sepse. De acordo com dados americanos, cada paciente séptico consome, durante hospitalização, cerca de 25 mil dólares, o que corresponde a 17 bilhões de dólares anualmente.

Em paralelo, os custos indiretos também são extremamente elevados. Estes custos, também chamados de custos sociais, resultam da perda de produtividade associada ao absenteísmo ou morte prematura. Estes custos indiretos geralmente são duas a três vezes maiores que os custos diretos.

Custos diretos do tratamento da sepse

Custos médicos diretos associados ao tratamento de pacientes graves internados em UTI consistem primariamente em custos hospitalares. Os principais componentes destes custos poderiam ser divididos em blocos de acordo com a proposta de Edbrooke *et al.* Estes e outros autores relataram que os custos com pessoal (enfermeiros, médicos, técnicos e assistentes) representam cerca de 45 a 60% dos custos totais. Os outros custos fixos seriam os serviços não médicos de

suporte (equipamentos, aluguéis e custos de manutenção de edificações e propriedades); têm menor impacto sobre os custos totais da terapia intensiva. Custos variáveis, incluindo medicamentos, materiais, serviços do laboratório clínico e imagem, representam 30% dos custos totais.

Comparando esta distribuição de custos por paciente-dia com sepse grave, os custos com pessoal ainda são bastante representativos, mas os gastos com medicamentos e materiais alcançam percentual de 40% do total. Considerando todos esses dados, fica fácil concluir que, para efetiva redução nos custos, devemos ou diminuir o tempo de internação na UTI, uma vez que representa grande proporção dos custos fixos, ou reduzir o consumo de materiais e medicamentos. Um protocolo gerenciado de sepse atua nessas duas variáveis.

Alguns estudos relataram os custos do tratamento de sepse. Por exemplo, Angus *et al.* relataram custo hospitalar total de 22.100 dólares, enquanto outros relataram valores ainda mais elevados, variando entre 23 e 26 mil euros por paciente tratado.

Custos também variam de acordo com a gravidade da doença e com o desfecho. Chalfin *et al.* analisaram 1.405 pacientes e estimaram um custo médio total de 38.304 dólares para sobreviventes e de 49.182 dólares para não sobreviventes. De maneira semelhante, Brun-Buisson *et al.* relataram custos de 26.256 até 35.185 euros, dependendo da gravidade da doença. Contudo, não é possível fazer uma simples comparação entre esses estudos. O que dificulta são as variações dos sistemas de saúde por país, as taxas de reembolso, questões regulatórias, bem como diferentes fatores que afetam custos e preços. Além disso, deve-se considerar os diferentes tipos de pacientes sépticos (*case-mix*). Conclui-se que, diferentemente dos estudos clínicos, avaliações econômicas não podem ser prontamente transferidas de país para país.

Custos diretos do tratamento de pacientes sépticos no Brasil

Em 2005 foi conduzido o primeiro estudo prospectivo, multicêntrico no Brasil para se avaliarem os custos do tratamento de pacientes sépticos em unidades de terapia intensiva. Foram incluídos 21 unidades e 524 pacientes nesse estudo.

A metodologia utilizada foi a *bottom-up*, por meio da coleta de cada intervenção, diagnóstica e terapêutica, realizada diariamente naqueles pacientes. O custo unitário padrão, indexado no ano de 2006, foi baseado na classificação hierarquizada da Associação Médica Brasileira (AMB) para procedimentos médicos e no BRASINDICE, índice de preços materiais, medicamentos e soluções hospitalares. A taxa de utilização de recursos médicos foi também avaliada diariamente aplicando-se o Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28). Custos diretos fora do ambiente da UTI e custos indiretos não foram incluídos.

O custo total mediano do tratamento da sepse nessas UTIs foi de 9.632 dólares (*interquartile range* [IQR] 4.583-18.387; IC 95% 8.657, 10.672) por paciente, enquanto o custo mediano diário foi de 934 dólares (IQR 735 a 1.170; IC 95% 897, 963).

Em consonância com a literatura, o custo mediano diário por paciente foi significativamente mais elevado em não sobreviventes do que em sobreviventes (1.094 dólares *vs.* 826 dólares, respectivamente, e $p < 0,001$). Observou-se também um padrão crescente dos custos nos primeiros dias, tanto no grupo sobrevivente quanto no grupo não sobrevivente. No entanto, após o 3º dia, este padrão se manteve apenas nos não sobreviventes, uma vez que o padrão foi decrescente nos sobreviventes, indicando utilização crescente de recursos nos pacientes mais graves, tentando evitar o desfecho desfavorável.

Esses dados corroboram que pacientes menos graves e, por fim, sobreviventes utilizam recursos menos sofisticados até sua convalescença, sugerindo que aqueles que receberem precocemente tratamento adequado não evoluíram para disfunções orgânicas e terão custos de tratamento menores. Neste contexto, intervenções baseadas em evidências científicas sólidas tendem a gerar pacientes menos graves, aumentando a possibilidade de sobrevivida com menores custos alocados.

Outra informação bastante útil desse estudo foi a comparação entre hospitais públicos e privados. As medianas do escore SOFA, que descrevem as disfunções orgânicas dos pacientes e indicam gravidade, foram semelhantes entre os

pacientes admitidos nos dois grupos de hospitais (7,5 e 7,1, respectivamente). No entanto, a taxa de mortalidade foi significativamente mais alta nos hospitais públicos (49,1% e 36,7%, respectivamente) e os custos dos tratamentos foram semelhantes (9.773 dólares vs. 9.490 dólares, respectivamente). Estes dados sugerem maior eficiência dos processos nos hospitais privados e reforçam a necessidade de um programa nacional no sentido de padronizar a prática e diminuir a heterogeneidade de como esses pacientes são tratados nas instituições brasileiras.

Custos indiretos e carga (*burden*) imposta por uma doença

Sepse grave impõe custos indiretos, uma vez que gera perda de produtividade secundária a incapacidade, temporária ou permanente, ao trabalho, aposentadoria precoce ou até mesmo morte prematura. Todos esses três tipos de absenteísmo ao trabalho são afetados pela sepse.

Há na literatura um estudo retrospectivo alemão que relatou os custos indiretos da sepse naquele país. A prevalência anual da sepse foi considerada entre 44 e 95 mil casos. A perda de produtividade por morbidade temporária variou de 151 a 326 milhões de euros. Perda de produtividade por morbidade permanente foi de 447 a 964 milhões de euros. Morte prematura foi responsável por perdas na ordem de 2.024 a 4.370 milhões de euros, representando a maior proporção dos custos indiretos. Assumindo uma redução na expectativa de vida para pacientes sobreviventes do insulto séptico, seria necessário adicionar ainda 449 a 969 milhões de euros; assim, o custo indireto total da sepse grave na Alemanha seria da ordem de 2.622 a 5.660 milhões de euros, sem considerar a redução na expectativa de vida.

Nesse mesmo estudo, os autores calcularam a carga total imposta pela doença naquele país. A cifra foi estimada entre 3.647 e 7.874 milhões de euros. Perda de produtividade por óbito representava 56%, seguida por custos diretos, 28%, e por morbidade permanente, com 12%. Perda de produtividade por incapacidade temporária representou apenas 4% dos custos totais.

Em síntese, o tratamento de pacientes com sepse grave é bastante oneroso.

Além disso, impõe custos indiretos bastante elevados com grande impacto social. Estudos de custo-efetividade são cruciais quando se planeja incorporar novas tecnologias, incluindo protocolos (processos), medicamentos e equipamentos.

Dois estudos brasileiros publicados recentemente, um deles multicêntrico, demonstraram que a implantação de protocolo gerenciado de sepse é custo-efetiva, poupando recursos e aumentando a sobrevida em curto e longo prazos.

■ Patogênese

A patogênese da sepse é complexa e envolve múltiplos aspectos da interação dos microrganismos infectantes com o hospedeiro. Deve-se considerar que o ser humano convive com microrganismos desde o nascimento e, excepcionalmente, ocorrem infecções e estas causam as sepses. Isso porque há equilíbrio entre os fatores de virulência dos microrganismos, mormente bactérias, e os mecanismos de defesa do hospedeiro.

Diversos fatores podem provocar o desequilíbrio dessas forças e incluem existência ou aquisição de mecanismos de virulência pelos microrganismos, quebra de barreiras ou deficiências imunes do hospedeiro, que ocorrem isolada ou conjuntamente, como há frequentemente no ambiente hospitalar.

Na maioria das vezes os microrganismos interagem com o ser humano de modo comensal ou mutualístico, estimulando inclusive os sistemas imunes inato e adaptativo do hospedeiro. Outras vezes, os microrganismos apresentam ou adquirem propriedades que lhes conferem patogenicidade. Todavia, o microrganismo pode ser caracterizado como menos patogênico ou oportunista, como no caso da *Pseudomonas aeruginosa*, e causar infecções graves, ou ter as características de patogenicidade, como no caso de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, e colonizar o hospedeiro sem causar infecção. Claramente, a infecção e a sepse decorrem do *status* do hospedeiro e dos microrganismos.

Para causar infecção os patógenos devem ter capacidade de mobilidade, adesão, invasão e replicação no hospedeiro, associada à evasão dos mecanismos

de defesa. A existência de fímbrias e cápsula e a secreção de toxinas e enzimas pelas bactérias são características que lhes conferem patogenicidade. São caracterizadas três classes funcionais de toxinas. Os superantígenos produzidos por *S. aureus* ou *Streptococcus viridans* que induzem a síndrome do choque tóxico ilustram as do tipo I, que exercem seus efeitos tóxicos sem entrarem nas células; toxinas do tipo II incluem hemolisinas e fosfolipases, causam lesão da membrana celular, facilitando a invasão bacteriana, e são utilizadas por diversas bactérias; as do tipo III são de natureza binária, com um componente de ligação à membrana celular e outro componente enzimaticamente ativo. Embora os exemplos mais conhecidos sejam das toxinas da cólera, Shiga-like e do antraz, são muito utilizadas por patógenos como *S. aureus* e *P. aeruginosa* durante a invasão microbiana.

Dois aspectos relacionados à patogenicidade, de crescente interesse, devem ser destacados. O primeiro é que os genes que codificam fatores de virulência, como toxinas e adesinas, são codificados por transpósons ou bacteriófagos e muitos são localizados em blocos de genes que são caracterizados como ilhas de patogenicidade. Assim, essas informações são obtidas como um conjunto e podem ser transferidas de uma bactéria a outra. A regulação da expressão dos fatores de virulência é fundamental para o patógeno e se dá de maneira coordenada por sistemas regulatórios, denominados *regulon*, que constituem um grupo de genes controlados por um regulador que responde a um estímulo comum. O segundo é que a patogenicidade decorre não apenas das características individuais das bactérias, mas de sua ação como comunidade. *Quorum sensing* é um mecanismo pelo qual as bactérias monitoram sua densidade e regulam seu comportamento. Está envolvido na formação de biofilmes, regulando a densidade e o crescimento da população bacteriana, bem como a formação de abscessos de partes moles por *S. aureus*, que só ativa a produção de toxinas com atividade antifagocítica quando a densidade celular ativa os neutrófilos.

O reconhecimento de patógenos e a decorrente ativação celular são fundamentais para o controle da infecção. Paradoxalmente, a resposta inflamatória do hospedeiro constitui também o substrato das alterações

fisiopatológicas da sepse.

O estudo das propriedades imunobiológicas da endotoxina, presente na membrana externa das bactérias Gram-negativas, foi uma ferramenta fundamental na compreensão de diversos processos que ocorrem na sepse. A endotoxina, quimicamente um lipopolissacarídeo (LPS), induz no hospedeiro suscetível um amplo espectro de alterações, incluindo febre, hipotensão, coagulação intravascular e choque. A disponibilidade de camundongos congênitos sensíveis e resistentes ao LPS foi fundamental para o estudo dos mecanismos de toxicidade do LPS. Estudos pioneiros demonstraram que a toxicidade do LPS era mediada por células do hospedeiro, e que a transferência de macrófagos dos animais sensíveis para os resistentes tornava os últimos suscetíveis aos efeitos letais do LPS. Descobriu-se posteriormente que os animais resistentes sofreram mutação do gene *Toll-like receptor 4* (TLR-4) e o TLR-4 foi identificado como receptor responsável pelo reconhecimento e sinalização celular induzido pelo LPS.

LPS e TLR-4 são representantes de um conceito criado por Charles Janeway de que o reconhecimento de patógenos é mediado por um conjunto de receptores chamado de receptores de reconhecimento de padrão (RRP) que detectam produtos comuns das vias de biossíntese dos microrganismos (PAMP, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*). Na sepse, outros RRP e PAMP estão envolvidos na resposta a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo TLR na superfície celular (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 e TLR-6), onde reconhecem produtos bacterianos, como ácido lipoteicoico, lipoproteínas e flagelina, e em compartimentos intracelulares (TLR-3, TLR-7 e TLR-9), especializados na detecção de material genético de vírus e bactérias. Outros receptores que reconhecem produtos microbianos incluem os receptores ligantes de nucleotídeos e domínio de oligomerização (NLR, do inglês *NOD-like receptors*), receptores do gene induzido por ácido retinoico I (RLR, do inglês *RIG-I-like receptors*) e receptores de lectina do tipo C. Durante a infecção ocorre ativação desses diversos receptores, que pode ser importante para o reconhecimento de uma variada gama de microrganismos e também resultar em efeitos complementares, sinérgicos ou antagonistas, modulando assim a

imunidade inata e adaptativa. Importante notar que os RRP podem também reconhecer produtos do hospedeiro, denominados sinais de alarme ou de perigo, como as proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*) e a proteína de alta mobilidade do grupo 1 (HMGB1, do inglês *high-mobility group Box 1 protein*), que desempenham importante papel na regulação da resposta inflamatória.

O reconhecimento de patógenos e a decorrente resposta inflamatória tem efeito dual na resposta à infecção: é fundamental para o controle da infecção e, paradoxalmente, induz alterações que constituem o substrato dos eventos fisiopatológicos da sepse.

O conceito de sepse como síndrome da resposta inflamatória sistêmica emerge da observação dos efeitos deletérios dessa resposta mediados principalmente por citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1). A administração de LPS a animais suscetíveis induz a produção de TNF- α , entre outros mediadores, e a neutralização dessa citocina protege os animais do choque endotóxico. A observação inicial de elevados níveis dessa citocina em pacientes com meningococemia reforçava o papel central das citocinas inflamatórias na patogênese da sepse.

As alterações das células endoteliais induzidas pelos mediadores inflamatórios são responsáveis por muitas das alterações fisiopatológicas encontradas na sepse, a saber: (a) exposição de moléculas de adesão de neutrófilos e nas células endoteliais, provocando acúmulo e extravasamento para o tecido; (b) liberação de mediadores provocando vasodilatação e queda da pressão arterial; (c) quebra de barreira e aumento da permeabilidade capilar, com edema intersticial; (d) alterações da microcirculação que acarretam fluxo sanguíneo lento nos leitos capilares; (e) indução de um estado pró-coagulante, com produção de fator tecidual da coagulação e de inibidor de ativador do plasminogênio, associados com diminuição da produção de anticoagulantes, como inibidor da fator tecidual, antitrombina e proteína C, contribuindo para hipoperfusão tecidual e instalação da coagulação intravascular disseminada (CIVD) observada na sepse. Essas alterações resultam em hipoperfusão tecidual que é agravada pelo efeito citopático dos mediadores, caracterizado pela

disfunção mitocondrial. Excesso de produção de óxido nítrico, monóxido de carbono, superóxido e outras espécies reativas de oxigênio causa dano mitocondrial e compromete o aproveitamento de oxigênio e a geração de energia (Figura 51.2).

Essas alterações endoteliais e subcelulares são o substrato da maioria dos fenômenos observados na sepse, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a CIVD, a insuficiência renal aguda (IRA), o estado hiperdinâmico seguido de falência miocárdica.

Evidentemente, a resposta inflamatória desencadeada pela infecção deve ser finamente regulada e logo se reconheceu que mecanismos de controle eram desencadeados durante a sepse. Denominou-se resposta anti-inflamatória compensatória (CARS, do inglês *compensatory anti-inflammatory response syndrome*) a esses mecanismos, inferindo-se que uma resposta balanceada poderia resultar no controle da infecção e recuperação das disfunções orgânicas, o predomínio da resposta inflamatória levando às alterações mencionadas e morte com disfunção orgânica, enquanto o predomínio da resposta anti-inflamatória, ou estado de imunossupressão da sepse, poderia levar a persistência de focos de infecção, infecção secundária e óbito tardio.

Os mecanismos de regulação da resposta inflamatória são complexos e cada vez melhor compreendidos. Assim, a sinalização celular desencadeada pelo reconhecimento de PAMP pelos RRP tem diversos mecanismos de regulação negativa, entre eles a quinase M associada ao receptor de interleucina 1 (IRAK-M) e a formação de homodímeros de fator nuclear kappa B (NF- κ B). De crescente interesse é a regulação da inflamação no contexto da regulação neuroimune-endócrina. Observou-se que animais de experimentação submetidos à vagotomia apresentaram resposta inflamatória exacerbada e maior mortalidade após injeção de LPS ou indução de peritonite, enquanto a estimulação do vago foi protetora. Nessa via colinérgica anti-inflamatória as terminações nervosas parassimpáticas liberam acetilcolina, que suprime a produção de citocinas pelos macrófagos por meio dos receptores $\alpha 7$ colinérgicos.

A inibição da resposta imune e inflamatória na sepse é caracterizada pela

baixa produção de citocinas inflamatórias pelas células mononucleares do sangue periférico de pacientes com sepse, diminuição da expressão de HLA-DR pelos monócitos, falência de migração de neutrófilos para o foco infeccioso e aumento de apoptose e redução do número de linfócitos circulantes e no tecido. Essas alterações podem resultar em imunossupressão e tornar o paciente suscetível a infecções por microrganismos menos patogênicos, como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinebacter* spp., ou mesmo levar à recrudescência de infecções virais, como citomegalovírus e herpes-vírus simples. A descrição de focos de infecção em pacientes que morrem com sepse seria mais uma comprovação desse processo.

Há evidência de que os mecanismos de resposta inflamatória e anti-inflamatória compensatória são desencadeados simultaneamente na sepse. De modo geral, admite-se que a resposta inflamatória inata, com seus componentes inflamatórios e anti-inflamatórios, estaria exacerbada no início do quadro, acompanhada por comprometimento da resposta imune adaptativa. Nessa fase aguda, os pacientes poderiam morrer como consequência da resposta inflamatória exagerada, como aconteceria em casos de meningococemia. A essa fase seguir-se-ia uma outra em que ambas as respostas, inata e adaptativa, estariam deprimidas e o paciente suscetível a infecções oportunistas. A falência dos diversos ensaios clínicos com base em produtos com atividade anti-inflamatória e o melhor conhecimento da regulação da resposta imune na sepse apontam para a importância da imunossupressão no desfecho da sepse, possivelmente um alvo para desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas.

É ainda possível que a modulação da resposta inflamatória se dê de maneira mais complexa e que, após a resposta inflamatória inicial, haja um redirecionamento funcional de monócitos, com menores produção de citocinas inflamatórias e ativação de linfócitos T, de modo a controlar a resposta inflamatória sistêmica, mas preservando a capacidade de fagocitose e a produção de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, portanto, preservando o controle do foco infeccioso. Enquanto essa resposta seria efetiva na sepse, que se resolve com a recuperação das disfunções orgânicas e menor dependência de suportes

invasivos, no paciente mais grave e que persiste sob cuidados intensivos, a incapacidade de montar uma resposta imune robusta poderia permitir o surgimento de uma nova infecção ou persistência da infecção original (Figura 51.3).

■ Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de sepse e de choque séptico é clínico. Conforme o conceito apresentado na Tabela 51.1, a síndrome apresenta um quadro dinâmico. A ocorrência de febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia, leucocitose ou leucopenia, bem como a existência de células imaturas no sangue periférico, na ocorrência de um foco infeccioso definido ou presumido, são as manifestações e sinais da sepse. A febre é um sinal comum na sepse, mas pode não existir. A hipotermia ocorre em 10 a 15% dos pacientes, sendo este um sinal de mau prognóstico. Taquicardia, taquipneia e leucocitose com desvio à esquerda também são sinais inespecíficos que podem estar presentes em choques hipovolêmicos e cardiogênicos.

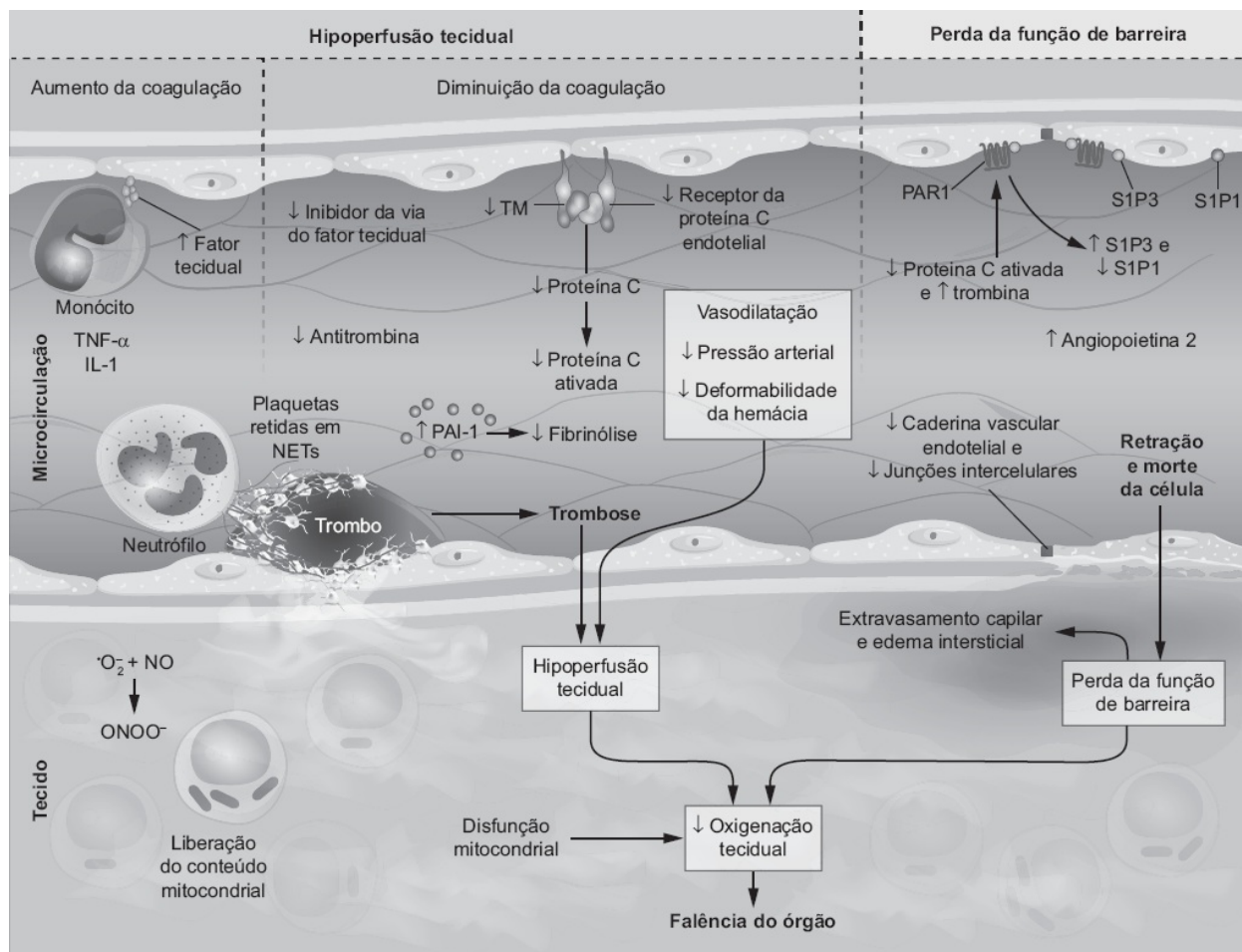


Figura 51.2 Alterações endoteliais, celulares e subcelulares na sepse. A resposta inflamatória desencadeia alterações endoteliais, com liberação de quimiocinas e outros mediadores, como óxido nítrico, que, somados aos sistêmicos, acarretam alterações de permeabilidade, estado pró-coagulante (expressão de fatores pró-coagulantes e inibição de anticoagulantes) e microtrombos. O comprometimento da oxigenação celular é agravado pelo efeito tóxico mitocondrial. NET: *neutrophils extracellular traps*; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor type 1*; PAR1: *protease activated receptor 1*; S1P: *sphingosine-1 phosphate receptor*, TM: trombomodulina; (Esta figura encontra-se em cores no Encarte.)

Hipovolemia em graus variados desenvolve-se na sepse em decorrência da perda excessiva de fluidos por sudorese, vômitos, diarreia, da baixa ingestão hídrica e pelo aumento da permeabilidade vascular. A vasodilatação arterial reduz a resistência vascular periférica e a venosa aumenta a capacitância, o que intensifica a hipovolemia relativa instalada. Ambas favorecem a hipotensão arterial sistêmica. A disfunção miocárdica da sepse também pode contribuir e intensificar a hipotensão arterial.

Muitos dos sinais clínicos e laboratoriais a serem pesquisados definem a existência de disfunções orgânicas (Tabela 51.3), o que caracteriza a sepse grave da definição de 2001. Deve-se entender disfunção orgânica como um fenômeno dinâmico que depende tanto da gravidade e da evolução da doença, quanto das intervenções terapêuticas. Deve-se, assim, avaliar constantemente a evolução dessas disfunções para poder ter a percepção se o tratamento está sendo eficaz ou não. Persistência e/ou agravamento delas indica falência do tratamento, o qual deve ser revisto, incluindo controle adequado do foco infeccioso.

A partir do diagnóstico sindrômico, medidas iniciais devem ser instituídas o mais rápido possível, objetivando contemplar todas as recomendações dentro das primeiras 6 h de atendimento (SSC Guidelines).

É importante destacar que o novo conceito de sepse (Sepse 3), além de caracterizá-la como infecção acompanhada de disfunção orgânica, antes considerada sepse grave (Sepse 2), alterou os critérios para reconhecimento do paciente séptico, sendo necessários dois dos seguintes critérios: alteração do estado mental, elevação de frequência respiratória e queda da pressão arterial sistólica (qSOFA). Da mesma maneira, e conforme comentado anteriormente, choque séptico seria a combinação de hipotensão refratária à reposição volêmica com necessidade do uso de substâncias vasopressoras e elevação de lactato.

Sugere-se que o médico utilize os conceitos anteriores para identificar o paciente com infecção e, na existência de qualquer evidência de disfunção, redobre os cuidados, reavalie-o clinicamente, de modo a não retardar intervenções que sejam benéficas para o paciente.

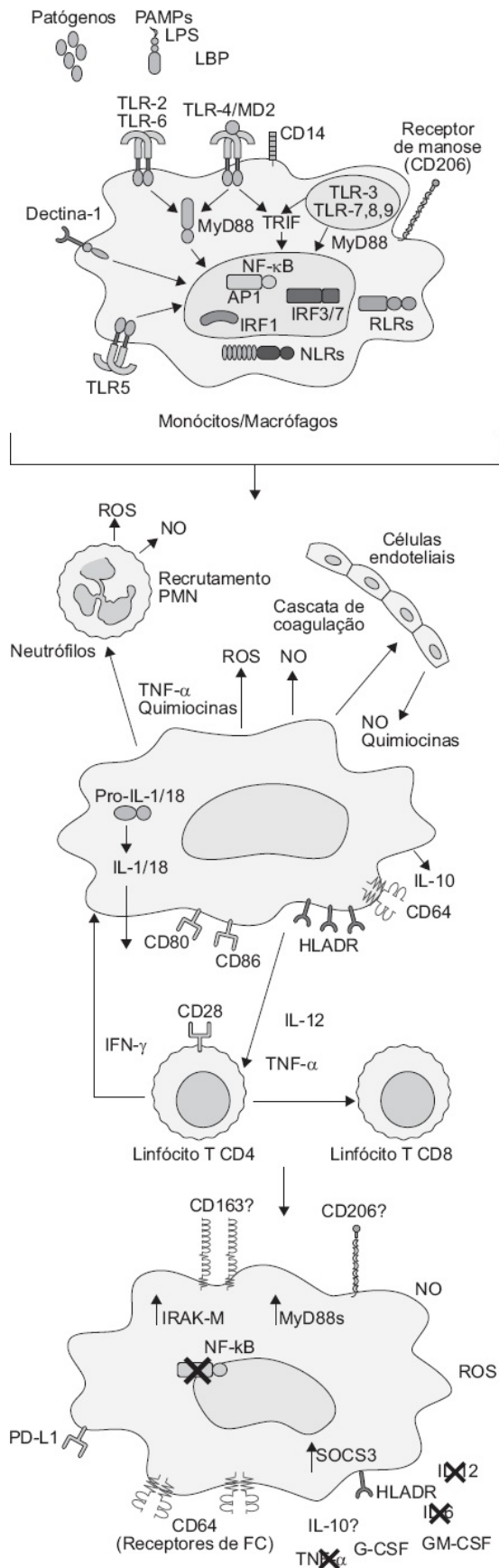


Figura 51.3 Resposta inflamatória na sepse. Na fase inicial há o reconhecimento de patógenos pelas células da imunidade inata com o desencadeamento da resposta inflamatória. A liberação de citocinas e o contato célula-célula amplificam a resposta inflamatória e ativam a imunidade adaptativa. Os efeitos sistêmicos e celulares dos mediadores inflamatórios podem levar a alterações endoteliais, distúrbios de coagulação e alterações de perfusão (conforme a Figura 51.2). A diminuição da apresentação de antígenos e da secreção de citocinas inflamatórias com a preservação de fagocitose e produção de espécies reativas de oxigênio representaria o controle da infecção e retorno à homeostasia. AP1: activator protein 1; CD: *cluster* de diferenciação; G-CSF: *granulocyte colony-stimulating fator*; GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating fator*; HLA: antígeno leucocitário humano; IFN: interferona; IL: interleucina; IRAK-M: quinase M associada ao receptor de interleucina 1; IRF: *interferon regulatory fator*; LBP: *LPS-binding protein*; LPS: lipopolissacarídeo; MyD88: *Myeloid differentiation primary response gene 88*; NF- κ B: *nuclear factor-kappa B*; NLRs: *NOD-like receptors*; NO: óxido nítrico; NOD: *nucleotide-binding and oligomerization domain*; PAMP: *pathogen-associated molecular patterns*; PD-L1: *programmed death-ligand 1*; RLR: *retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I)-like receptors*; ROS: *reactive oxygen species*; SOCS3: *suppressor of cytokine signaling 3*; TLR: *Toll-like receptor*; TNF: fator de necrose tumoral; TRIF: *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*

Tabela 51.3 Critérios para diagnóstico de disfunção orgânica na sepse, segundo Dellinger *et al.*, 2013.

Cardiovascular	Necessidade de vasopressor, PAS \leq 90 mmHg ou PAM \leq 65 mmHg após reanimação volêmica adequada
Respiratória	Lesão pulmonar aguda levando à hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)
Renal	Diurese < 0,5 mL/kg/h por pelo menos duas horas, mesmo após reanimação volêmica, ou creatinina > 2,0 mg/dL
Hepática	Bilirrubina total > 2,0 mg/dL
Hematológica	Plaquetas < 100.000/mm ³ ou queda de 50% ou mais nas últimas 72 h. Alterações da coagulação (INR > 1,5 ou TTPa > 60 s)
Metabólica	pH < 7,30 ou excesso de base < -5 mEq/L com lactato plasmático > 1,5 vez o normal

PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; TTpa: tempo de tromboplastina parcial ativada; INR: razão normalizada internacional.

■ Tratamento

O tratamento proposto para pacientes com sepse grave/choque séptico baseia-se nas últimas diretrizes publicadas no ano de 2013 da Campanha de Sobrevivência a Sepse (Surviving Sepsis Campaign), com as atualizações realizadas em 2015. No Brasil, o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) é o responsável pela campanha. Informações científicas e protocolos de implementação podem ser obtidos no endereço eletrônico www.ilas.org.br ou www.sepsisnet.org.br. A seguir, são relatadas as principais intervenções terapêuticas seguidas de comentários sobre a fundamentação científica e sua aplicação prática.

Ressuscitação inicial

Os pacotes de ressuscitação inicial de 2013, com base em grande parte no estudo de intervenção precoce guiado por metas de Rivers *et al.*, sofreram grande impacto pela publicação de três estudos clínicos que não demonstraram superioridade do uso de um cateter venoso central (CVC) para monitorar a pressão venosa central (PVC) e saturação venosa central de oxigênio (SCVO₂) nos pacientes com choque séptico que receberam antibióticos precoces e reposição volêmica adequada.

Diante desses estudos, o comitê da SSC atualizou os pacotes de ressuscitação de 3 e 6 h, conforme Tabela 51.4.

Algoritmos têm sido propostos com o intuito de facilitar o planejamento e a execução das intervenções necessárias. Obviamente, devem ser atualizados diante das novas evidências. A Figura 51.4, obtida na página do ILAS (www.ilas.org.br) e de acordo com a Campanha de Sobrevivência a Sepse, incorpora a atualização da SSC de 2015. Devem ser vistos como orientadores das intervenções. Como observado por C. Lilly, a partir do estudo ProCESS, “reconhecimento precoce da sepse, administração precoce e adequada de antimicrobianos, ressuscitação volêmica precoce e adequada e avaliação clínica

da resposta circulatória são os elementos que deveremos priorizar para salvar vidas”. Deve-se consultar os *sites* do ILAS e da Surviving Sepsis Campaign para atualização das recomendações e algoritmos.

Comentários

Recomendamos um processo de ressuscitação protocolizado para pacientes com hipoperfusão tecidual induzida pela sepse (definida nesse documento como hipotensão arterial persistente após *fluid challenge* inicial ou lactato sérico acima de 4 mmol/l). Este protocolo deve ser iniciado tão logo a hipoperfusão seja reconhecida e não deve aguardar admissão na UTI.

Sugerimos normalizar os níveis séricos de lactato em pacientes com hiperlactatemia como marcador de hipoperfusão tecidual (*grade 2C*).

O protocolo guiado por metas de Rivers *et al.* trouxe uma mudança de paradigma no tratamento da sepse, ainda que diversas críticas sejam possíveis. Essas dizem respeito ao uso de PVC como marcador de estado volêmico ou fluido-responsividade e da dificuldade de mensurar $ScvO_2$ na sala de emergência.

Tabela 51.4 Pacote de reanimação de 3 e 6 h, segundo comitê da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC).

Intervenções que devem ser concluídas nas primeiras 3 h do diagnóstico de sepse (sepse grave) ou choque séptico

Medir o nível de lactato

Obter culturas de sangue antes da administração de antibióticos

Administrar antibióticos de amplo espectro

Intervenções que devem ser concluídas nas primeiras 6 h do diagnóstico de sepse (sepse grave) ou choque séptico

Aplicar vasopressores (para hipotensão que não respondeu ao tratamento inicial de reanimação com líquidos) para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg

Reavaliar o estado de volume e perfusão tecidual de acordo com os parâmetros descritos a seguir, no caso de hipotensão persistente após a administração inicial de fluido (PAM < 65 mmHg) ou se lactato inicial for ≥ 4 mmol/l:

- Repetir exame clínico detalhado, após a reanimação inicial com líquidos, incluindo sinais vitais e achados cardiopulmonares, enchimento capilar, pulso e achados cutâneos
- Ou dois dos quatro critérios a seguir:
 - Reavaliar PVC
 - Reavaliar SCVO₂
 - Realizar ecocardiografia de cabeça
 - Avaliar dinâmica da responsividade a volume com elevação passiva de membros ou estimulação com fluidos

Reavaliar os níveis de lactato se a medida inicial foi elevada

PVC: pressão venosa central.

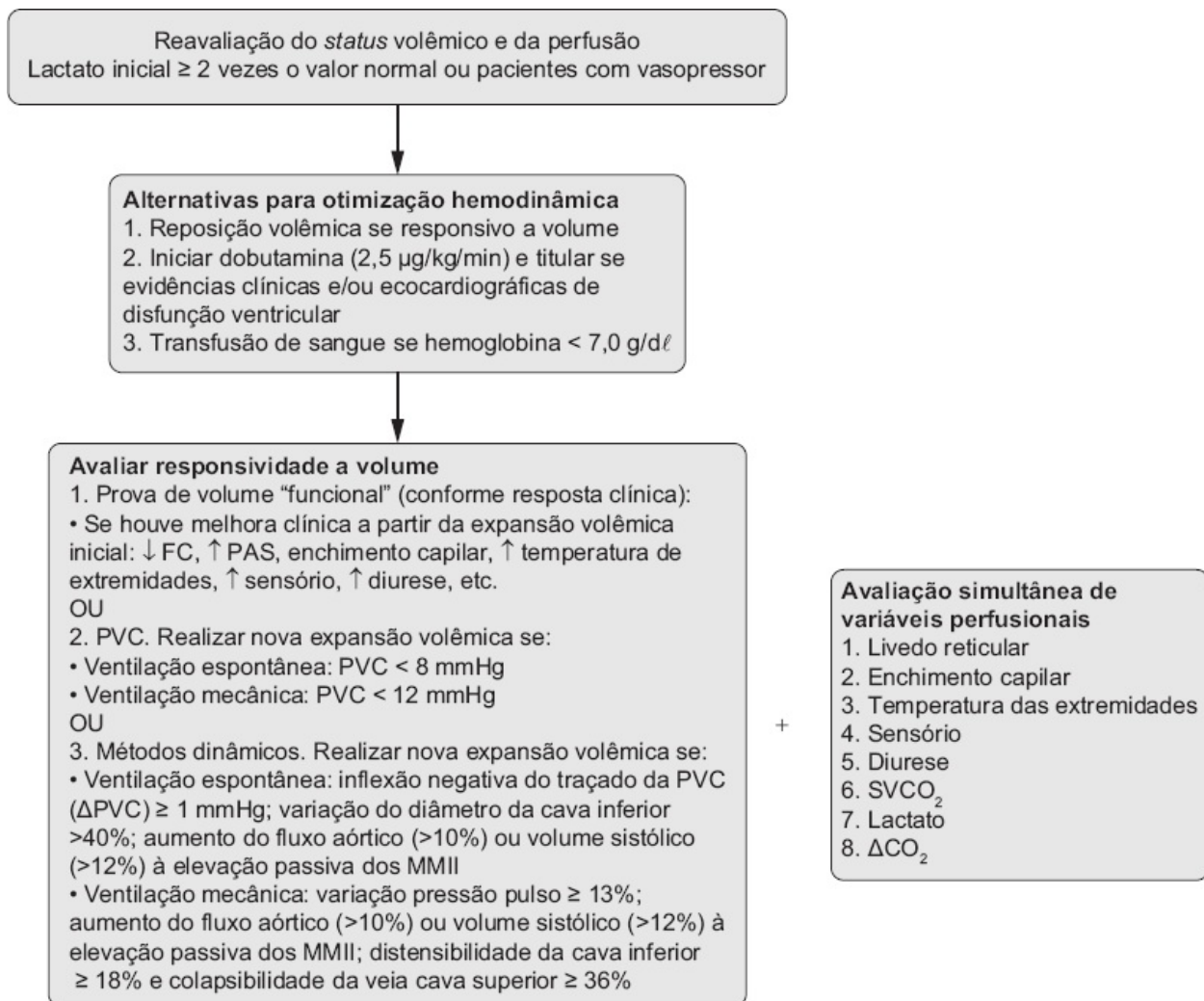


Figura 51.4 Algoritmo de reavaliação da ressuscitação volêmica nas primeiras 3 a 6 h. PVC: pressão venosa central; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; MMII: membros inferiores. Adaptada do *site* do ILAS (www.ilas.org.br).

Em relação à introdução da normalização dos níveis de lactato como sugestão, deve-se a dois estudos randomizados mostrando que esta medida é, no mínimo, equivalente a $SCVO_2$, porém mais fácil de ser implementada.

Recentemente, três estudos multicêntricos avaliaram a estratégia proposta por Rivers. O primeiro, denominado PROCESS, mostrou que tanto um protocolo mais agressivo, baseado no Early Goal Directed Therapy (EGDT; Rivers), quanto um mais leve, não incluindo a inserção de cateter central e administração de inotrópicos ou derivados de sangue, resultou em taxas de mortalidade semelhantes. O segundo, denominado ARISE, mostrou resultados bastante

semelhantes. No entanto, dois dados devem ser considerados e poderiam explicar as diferenças encontradas entre o estudo original de Rivers e esses dois recentemente publicados. Nos estudos publicados, a média da saturação venosa de oxigênio (SVO₂) no grupo submetido ao EGDT superou 70%, retratando, talvez, que não haveria necessidade de uma estratégia agressiva para esses pacientes. Em paralelo, como não houve a mensuração sistemática de SVO₂ em todos os grupos, não é possível afirmar o estado prévio do fluxo de oxigênio aos tecidos quando da inclusão dos pacientes. A segunda questão é que o processo de reposição volêmica não foi mais agressivo no grupo EGDT, o que, no estudo de Rivers, foi significativamente maior nas primeiras seis horas. No terceiro estudo, o ProMISE, também não se observou diferença de mortalidade entre os grupos. Todavia, no grupo EGDT houve aumento do uso de fluidos intravenosos, substâncias vasoativas e transfusões de hemácias, com maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva.

Diante desses estudos, as recomendações de metas e de parâmetros de reavaliação da reanimação (pacote de seis horas) foram revistos, conforme descrito anteriormente.

Screening para pacientes sépticos e processos de melhoria contínua

Recomenda-se *screening* rotineiro de pacientes infectados e gravemente enfermos procurando por sepse grave, no sentido de aumentar a identificação precoce e o início rápido do tratamento (*grade 1C*).

Processos de melhoria contínua para pacientes com sepse grave devem ser implementados para otimizar o desfecho clínico desses pacientes.

Comentários

Talvez resida aqui a grande oportunidade de melhoria institucional e de maior impacto no desfecho desses pacientes. Trata-se da implementação de um protocolo gerenciado de sepse no hospital. Para implementação este protocolo deve haver o envolvimento de várias disciplinas/departamentos. Quando você efetivamente organiza um time de sepse que cuidará institucionalmente dos

pacientes, criando ferramentas de *screening*, coleta de dados relacionados aos indicadores assistenciais, promove a divulgação desses dados e implementa medidas que visam melhorar a aderência aos indicadores, há uma queda progressiva da mortalidade à medida que a curva de aprendizado avança. Para conhecer as técnicas de implementação, visite www.ilas.org.br.

Exames | Culturas e imagens

Recomenda-se obter culturas apropriadas antes de iniciarmos antibioticoterapia, se esta coleta não acarretar atraso no início dos antibióticos (45 min) (*grade 1C*). Para aperfeiçoar a identificação do patógeno envolvido na infecção, nós recomendamos obter, no mínimo, dois pares de hemoculturas (tanto para aeróbios quanto para anaeróbios) antes do início dos antibióticos, sendo uma coleta periférica e uma central, a menos que o cateter central tenha sido inserido há menos de 48 h. Essas coletas podem ser obtidas no mesmo momento, se forem obtidas de sítios diferentes. Culturas de outros locais (preferencialmente quantitativas, quando apropriado), tais como urina, liquor, feridas operatórias, secreções respiratórias, ou outros fluidos que possam revelar a fonte da infecção, devem também ser obtidas antes do início dos antibióticos, sempre lembrando que estes procedimentos não devem retardar o início do uso dos medicamentos (*grade 1C*).

Estudos de imagem (radiografias, tomografias, ultrassonografias) são realizados no sentido de confirmar a fonte potencial do quadro infeccioso.

Comentários

Embora não se deva atrasar o início dos antibióticos com a coleta de culturas, este procedimento é extremamente importante para identificarmos corretamente o agente causal e, com isso, promover, se for o caso, o descalonamento da antibioticoterapia (ATB). Deste modo, deve-se aperfeiçoar o processo de coleta e de início dos antibióticos, o que refletirá o quanto a instituição está pronta para adequadamente tratar esses pacientes.

Terapia antimicrobiana

A administração de antimicrobianos intravenosos de forma efetiva dentro da primeira hora do reconhecimento do choque séptico (*grade 1B*) e da sepse grave sem choque (*grade 1C*) deve ser a meta terapêutica neste tópico.

Recomenda-se que a terapia antimicrobiana inclua uma ou mais substâncias que tenham atividade contra os patógenos mais prováveis (bactérias, fungos ou vírus) e que penetrem em concentrações adequadas no tecido suspeito de ser o foco da sepse (*grade 1B*).

O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente pensando em descalonamento para prevenir o desenvolvimento de resistência, para reduzir toxicidade e reduzir custos (*grade 1B*).

Sugere-se usar níveis baixos de procalcitonina, ou um biomarcador semelhante, para ajudar o clínico a interromper antibióticos empíricos em pacientes que pareçam sépticos, mas sem evidência clínica de infecção (*grade 2C*).

Comentários

Há boa evidência sustentando a recomendação do uso de antibióticos na primeira hora do diagnóstico de choque séptico. Embora a evidência para pacientes com sepse grave seja menor, as instituições que forem capazes de implementar adequadamente este processo devem seguir esta recomendação. Já a escolha do esquema terapêutico deve seguir as diretrizes assistenciais relacionadas ao foco presumido da sepse (p. ex., diretrizes para o tratamento de pneumonia comunitária grave) e ainda questões relacionadas ao uso prévio de ATB, doença de base, dados de suscetibilidade local (região da moradia) e institucional (relatório da comissão de controle de infecção hospitalar [CCIH]), conforme discutido adiante, no tópico “Considerações sobre o tratamento antimicrobiano na sepse”. Há evidências mostrando que se a terapia antimicrobiana não for apropriada (p. ex., terapia com atividade demonstrada contra o agente causal), haverá aumento de morbimortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico. Por fim, há estudos na literatura mostrando que níveis baixos de

procalcitonina estão associados à cura do processo infeccioso, podendo ser utilizados como marcadores de resolução.

Controle do foco

Recomenda-se investigar e diagnosticar, tão rápido quanto possível, um diagnóstico anatômico requerendo intervenção imediata para controle do foco (p. ex., infecção necrosante de partes moles, peritonite, colangite, infarto intestinal) e, nas próximas 12 h, intervenções para controle devem ser aplicadas (*grade 1C*).

Sugere-se que, quando necrose peripancreática for identificada como potencial fonte da infecção, deve-se aguardar a adequada demarcação de tecido viável *versus* inviável para realizar a intervenção cirúrgica (*grade 2B*).

Deve-se, sempre que possível, realizar uma intervenção para controle do foco com menor lesão tecidual possível (mais fisiológica), como, por exemplo, drenagem percutânea em vez de drenagem cirúrgica de um abscesso.

Quando um dispositivo intravascular for a provável causa da sepse grave ou do choque séptico, deve ser prontamente removido logo após outro acesso vascular ter sido estabelecido.

Prevenção de infecções

Descontaminação oral seletiva (SOD) e descontaminação digestiva seletiva (SDD) são recomendações que devem ser introduzidas e investigadas como um método para reduzir a incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV); estas medidas devem ser adotadas em instituições e regiões onde esta metodologia seja efetiva (*grade 2B*).

Sugere-se que clorexidina seja utilizada como uma forma de descontaminação orofaríngea para reduzir o risco de PAV em pacientes de UTI com sepse grave (*grade 2B*).

Comentários

Esta é a primeira vez que SOD e SDD aparecem como diretrizes para o tratamento de pacientes com sepse grave. Como destacado, a evidência é razoavelmente alta, mas o processo de implementação precisa estar muito ajustado. A descontaminação orofaríngea é mais fácil de ser implementada e reduz o risco de PAV.

Fluidos para sepse grave

Cristaloides podem ser utilizados como solução de escolha para ressuscitação de pacientes com sepse grave e choque séptico (*grade 1B*).

É contraindicado o uso de *hydroxyethyl starches* (HES) para ressuscitação de pacientes com sepse grave ou choque séptico (*grade 1B*).

Sugere-se o uso de albumina para ressuscitação com fluidos de pacientes com sepse grave e choque séptico quando necessitam grandes quantidades de cristaloides (*grade 2C*).

Pode ser utilizado um desafio hídrico inicial em pacientes com hipoperfusão tecidual induzida pela sepse com suspeita de que a hipovolemia alcance um mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (parte disto pode conter albumina). Uma administração mais rápida e com quantidades maiores pode ser necessária em alguns pacientes (ver recomendações para ressuscitação inicial) (*grade 1C*).

Recomenda-se que a técnica de *fluid challenge* seja aplicada sempre que houver melhora hemodinâmica baseada ou em variáveis dinâmicas (p. ex., mudanças na pressão de pulso, variação do volume sistólico) ou estáticas (pressão arterial, frequência cardíaca).

Comentários

Pela primeira vez chegou-se a um consenso de que cristalóide é o fluido de escolha para ressuscitar pacientes sépticos. Esta determinação está embasada em estudos clínicos mostrando que colóides, em particular HES, estão associados a maior risco de necessidade de terapia de substituição renal. Um dos estudos inclusive mostrou maior mortalidade nos pacientes que receberam HES em comparação com Ringer (51% vs. 43%, Chest trial). Em relação ao uso

alternativo de soluções com albumina, as evidências (metanálise) sugerem redução não significativa de mortalidade.

Recentemente, um estudo envolvendo apenas pacientes com sepse grave comparou duas estratégias de reposição volêmica, albumina e cristaloides *versus* cristaloides isoladamente. O estudo não mostrou benefício com a adição de albumina às soluções cristaloides, uma vez que as taxas de mortalidade, mensuradas no 28^o e 90^o dias foram semelhantes.

Vasopressores

No caso de uma PAM de 65 mmHg, recomenda-se que seja o alvo da terapia vasopressora (*grade* 1C). Indica-se que norepinefrina seja o agente vasopressor de escolha para alcançar esta meta (*grade* 1B).

Pode-se utilizar epinefrina (adicionada à ou substituindo norepinefrina) quando um outro agente é necessário para manter o alvo pressórico (*grade* 2B).

Vasopressina (até 0,03 U/min) pode ser adicionada à norepinefrina quando a intenção é aumentar a PAM até o alvo ou diminuir a dose de norepinefrina.

Baixas doses de vasopressina não estão recomendadas como agente único no início da terapia vasopressora para pacientes com hipotensão arterial induzida pela sepse; vasopressina em doses mais elevadas que 0,03 a 0,04 U/min deve ser reservada como terapia de resgate (falência em alcançar adequada PAM com os vasopressores mencionados).

Sugere-se dopamina como agente vasopressor alternativo à norepinefrina somente em pacientes altamente selecionados (p. ex., pacientes com baixo risco de taquiarritmias e apresentando bradicardia absoluta ou relativa) (*grade* 2C).

Fenilefrina não é recomendada para o tratamento do choque séptico, exceto nas seguintes circunstâncias: (a) norepinefrina associada com arritmias graves, (b) débito cardíaco sabidamente elevado e PAM persistentemente baixa, ou (c) como terapia de resgate combinada com substância inotrópica/vasopressora e quando baixas doses de vasopressina tenham falhado na manutenção da PAM-alvo (*grade* 1C).

Comentários

Embora os estudos que recomendem PAM de 65 mmHg não sejam definitivos, estes constituem a melhor evidência disponível. Este alvo é sugerido com base no princípio do limite fisiológico da autorregulação do fluxo. Muito se discute se, em circunstâncias especiais, níveis inferiores de PAM com doses menores de vasopressores (reduzindo risco destes fármacos) poderiam ser tolerados quando o paciente apresentar sinais de boa perfusão periférica. Pela primeira vez, norepinefrina é apontada como agente de escolha para o tratamento de pacientes com choque séptico. Esta recomendação teve origem na análise de cinco estudos clínicos apontando um perfil melhor da norepinefrina, associada com menor taxa de mortalidade e menor indução de arritmias. Epinefrina tem sido considerada excelente alternativa à norepinefrina e, em alguns estudos, mostrou-se até equivalente.

Terapia inotrópica

Recomenda-se que uma infusão de dobutamina até 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ seja administrada ou adicionada ao vasopressor (se estiver em uso) na ocorrência de: (a) disfunção miocárdica manifesta, por exemplo, por pressões de enchimento cardíaco elevadas ou baixo débito cardíaco, ou (b) sinais persistentes de hipoperfusão tecidual, a despeito de adequado volume intravascular e adequada PAM (*grade 1C*).

Recomenda-se não utilizar estratégias para elevar o índice cardíaco a níveis supranormais predeterminados (*grade 1B*).

Comentários

Não há estudos novos neste campo. O uso de dobutamina tem sido limitado à fase de ressuscitação precoce guiada por metas e em casos de disfunção miocárdica ou hipoperfusão tecidual. Neste último, pouca evidência sustenta seu uso. Deve-se ter cuidado para não agravar isquemia miocárdica.

Corticosteroides

Sugere-se não utilizar hidrocortisona intravenosa como terapêutica de pacientes adultos com choque séptico se reposição volêmica adequada e vasopressores foram capazes de estabilizar hemodinamicamente os pacientes. Se esta estabilização não for alcançada, sugerimos hidrocortisona intravenosa na dose de 200 mg/dia (*grade 2C*).

Sugere-se não utilizar o teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para identificar pacientes adultos com choque séptico que necessitariam de hidrocortisona (*grade 2B*).

Indica-se que a terapêutica com esteroides seja gradualmente interrompida quando o paciente não mais necessitar vasopressores (*grade 2D*).

Recomenda-se que corticosteroides não sejam administrados para o tratamento de sepse na ausência de choque (*grade 1D*).

Quando indicada, a hidrocortisona deve ser infundida sob forma contínua e não em bólus repetitivo (*grade 2D*).

Comentários

O debate sobre o uso de corticosteroides foi retomado no choque séptico desde a publicação de Annane, em 2002, quando nesse estudo houve redução da taxa de mortalidade em pacientes com alto risco de óbito que utilizaram baixas doses de hidrocortisona. Anos após, um estudo multicêntrico (Sprung *et al.*, 2008), que incluiu pacientes menos graves que o estudo francês, não mostrou a associação entre o uso de esteroides e redução de mortalidade. Deste modo, o uso de esteroides fica restrito a pacientes que não estabilizaram após ressuscitação inicial, que inclui cristaloides 30 mL/kg (no mínimo) e vasopressores. No outro extremo, pacientes sem choque não devem receber esta terapêutica. Embora haja discussão quanto ao efeito sobre a taxa de mortalidade a depender da população estudada, não há dúvida de que os esteroides sejam capazes de reverter o choque. Por isso, devemos interromper o uso de esteroides nos pacientes que não mais necessitam de vasopressores. Por fim, o teste de estimulação com ACTH não deve ser realizado. Esta sugestão vem do estudo de Sprung *et al.*, que

revelou nenhuma distinção em termos de desfecho clínico entre respondedores e não respondedores.

Administração de derivados do sangue

Após a resolução da hipoperfusão tecidual e na ausência de condições extenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda ou doença coronariana isquêmica, recomendamos que a concentração de hemoglobina possa alcançar 7,0 g/dl e que o alvo seja entre 7,0 e 9,0 g/dl para pacientes adultos (*grade 1B*).

Não é recomendada a utilização de eritropoítina como tratamento específico da anemia associada à sepse grave (*grade 1B*).

Sugere-se que plasma fresco não seja utilizado para corrigir anormalidades de testes de coagulação na ausência de sangramento ou de procedimentos invasivos planejados (*grade 2D*).

Recomenda-se não administrar antitrombina para o tratamento de pacientes com sepse grave ou choque séptico (*grade 1B*).

Em pacientes com sepse grave, sugere-se que plaquetas sejam infundidas profilaticamente quando a contagem for $\leq 10.000/\text{mm}^3$ na ausência de sangramento aparente, bem como quando a contagem for $\leq 20.000/\text{mm}^3$ se o paciente apresentar alto risco de sangramento. Contagem de plaquetas maiores que $50.000/\text{mm}^3$ devem ser mantidas em caso de sangramento ativo, cirurgia ou procedimento invasivo (*grade 2D*).

Comentários

Manter os níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dl está fundamentado no estudo canadense publicado em 1999 que não mostrou aumento de mortalidade quando comparados com níveis entre 10 e 12 g/dl. Portanto, fora do período de ressuscitação, os níveis podem ser tolerados até 7 g/dl. Em relação à eritropoítina, não há estudos em pacientes sépticos. Estudos clínicos em populações mistas não mostraram benefícios. Fora do contexto de sangramento ativo, plasma fresco não deve ser utilizado. Antitrombina foi testada em

pacientes sépticos, mas os resultados foram negativos. Os critérios de transfusão de plaquetas são oriundos de consensos de sociedades e não há estudos clínicos em pacientes sépticos.

Recomendações sobre o uso de proteína C ativada recombinante

Proteína C ativada recombinante (drotrecogina alfa) não está mais disponível para uso comercial.

Comentários

Depois de o estudo PROWESS (2001) ter mostrado a eficácia deste composto para reduzir mortalidade em pacientes com sepse grave (redução de 20% do risco relativo de óbito), outros estudos não comprovaram esta eficácia em pacientes menos graves (estudo ADDRESS) e mesmo em pacientes com choque séptico (estudo PROWESS shock). Desta maneira, seu uso comercial foi suspenso em 2012.

Ventilação mecânica em pacientes com desconforto respiratório agudo induzido pela sepse

Recomenda-se que o volume corrente seja estabelecido próximo de 6 mL/kg do peso corporal previsto em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) (*grade 1A versus 12 mL/kg*).

Indica-se que a pressão platô seja medida em pacientes com ARDS e que a meta para o limite superior para as pressões platô em um pulmão passivamente inflado seja ≤ 30 cmH₂O (*grade 1B*).

Pressão expiratória final positiva (PEEP) pode ser aplicada para evitar o colapso alveolar no final da expiração (atelectotrauma) (*grade 1B*).

Estratégias baseadas em níveis mais elevados de PEEP do que níveis menores para pacientes com ARDS moderada a grave induzida pela sepse (*grade 2C*) são indicadas.

Sugerem-se manobras de recrutamento em pacientes com sepse com

hipoxemia refratária devido a ARDS (*grade 2C*).

Posição prona para pacientes com ARDS induzida por sepse com razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg é indicada em instituições que tenham experiência com esta prática (*grade 2B*).

Pacientes sépticos sob ventilação mecânica podem ser mantidos com cabeceira elevada entre 30 e 45° para limitar o risco de aspiração e prevenir o desenvolvimento de PAV (*grade 1B*).

Indica-se que ventilação não invasiva (VNI) seja utilizada na minoria dos pacientes com ARDS induzida por sepse. Deve-se também pesar cuidadosamente a razão risco-benefício desta estratégia neste grupo de pacientes (*grade 2B*).

Comentários

Em relação às recomendações de 2008, esta revisão manteve a estratégia de baixo volume corrente e de pressão platô menor que 30 cmH₂O. Indica mais claramente a utilização de PEEP, especialmente quando sugere a utilização de níveis maiores em pacientes com ARDS moderada a grave. Esta última recomendação se origina de uma metanálise em que o uso de níveis maiores de PEEP esteve associado a maior benefício apenas em pacientes com ARDS moderada ou grave. Há várias manobras para melhorar a troca gasosa em pacientes com hipoxemia refratária. A sugestão de manobras de recrutamento ainda carece de evidências mais consistentes. Por outro lado, evidências vêm se acumulando indicando que a colocação do paciente em posição prona está associada a melhora da troca gasosa. Uma metanálise sugere benefícios em relação à sobrevivência em pacientes com razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg. Além da manutenção do paciente com cabeceira elevada, sugere-se também não alimentar os pacientes por via enteral, enquanto em posição supina. Ventilação não invasiva só deve ser considerada em pacientes com hipoxemia não grave, em que pressões de vias respiratórias não sejam muito elevadas, e que o paciente esteja consciente e capaz de proteger as vias respiratórias. Estabilidade hemodinâmica é também um critério importante para indicar VNI.

Controle glicêmico

Recomenda-se abordagem protocolizada para o controle glicêmico de pacientes internados em UTI com diagnóstico de sepse grave, por meio de insulina, quando duas glicemias consecutivas apontarem valores > 180 mg/dl. Esta abordagem deve ter como meta manter os níveis glicêmicos < 180 mg/dl e não < 110 mg/dl (*grade 1A*).

Todos os pacientes recebendo insulina intravenosa também devem receber aporte de glicose como fonte calórica; os níveis de glicemia devem ser monitorados a cada 1 a 2 h até que os valores da glicemia e a infusão de insulina estejam estáveis, e a cada 4 h a partir deste momento (*grade 1C*).

Recomenda-se que os valores de glicemia obtidos de sangue capilar e mensurados pela técnica de *point-of-care* sejam interpretados com cautela, uma vez que os valores podem superestimar os reais valores obtidos a partir de sangue arterial ou plasma.

Comentários

As primeiras diretrizes (2004) sugeriam que o nível ótimo da glicemia deveria ficar próximo de 110 mg/dl. Esta orientação se baseava nos primeiros estudos conduzidos em pacientes pós-operatórios de cirurgia cardíaca e em pacientes clínicos de UTI. No entanto, vários estudos subsequentes não mostraram tal benefício e um, em especial (NICE Sugar), envolvendo mais de 6.000 pacientes, mostra que há até aumento de mortalidade quando o controle glicêmico é mais estrito (próximo de 100 mg/dl). Além disso, os estudos apontam que o controle estrito está associado a um risco maior de hipoglicemia. Deste modo, a recomendação atual afirma que o nível ótimo é abaixo de 180 mg/dl, mas não próximo a 100 mg/dl.

Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular

A sedação contínua ou intermitente deve ser minimizada em pacientes sépticos ventilados mecanicamente, visando objetivos específicos (*grade 1B*).

Deve-se evitar que bloqueadores neuromusculares (NM) sejam utilizados

sempre que possível em pacientes sépticos sem ARDS devido ao risco de bloqueio neuromuscular prolongado mesmo após a suspensão desses agentes. Se houver a necessidade de mantê-los sob forma de bólus ou infusão contínua, é necessário monitorar a profundidade do bloqueio utilizando *train-of-four* (*grade 1C*).

Sugere-se infusão de curta duração de bloqueadores NM (≤ 48 h) para pacientes com ARDS induzida por sepse, na sua fase inicial, e com razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (*grade 2C*).

Considerações sobre o tratamento antimicrobiano na sepse

A terapia antimicrobiana adequada e precoce é parte fundamental do tratamento da sepse e está associada à redução da mortalidade, conforme demonstrado em vários ensaios clínicos, e cada hora de atraso na prescrição e na administração de antimicrobianos após diagnosticada a primeira disfunção orgânica aumenta de maneira cumulativa a chance de morte. Assim, as diretrizes para o tratamento de sepse enfatizam que o antibiótico deve ser administrado até, no máximo, uma hora após o diagnóstico da primeira disfunção que caracterize a sepse grave/choque séptico.

Além da administração rápida e precoce, outros cuidados devem ser adotados na escolha do antimicrobiano: fácil e rápida administração, para que não haja atrasos cumulativos no tratamento, amplo espectro antimicrobiano, visando à eficácia antimicrobiana precoce, doses máximas e um conhecimento mínimo das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (pK/pD) do(s) antimicrobiano(s) em questão.

Antimicrobianos | Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas na atividade antimicrobiana

Para que um antimicrobiano seja considerado eficaz no tratamento de determinada infecção é necessária a existência dessa substância no tecido infectado em concentrações suficientemente altas para que sobrepujem a concentração inibitória mínima (CIM) ao microrganismo em questão. Por

exemplo, o tratamento de pneumonia causada por pneumococo com CIM de penicilina de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ exige uma concentração dessa substância no tecido pulmonar maior que $0,1 \mu\text{g}/\text{m}\ell$. Se essa mesma bactéria for inibida por concentrações de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ de levofloxacino, tal fármaco deve alcançar concentração pulmonar superior a $0,5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ e assim por diante. No entanto, estudos sobre pK/pD das substâncias evidenciam que a eficácia antimicrobiana não é assim tão simples. Concentração sanguínea máxima (pico sérico), tempo de concentração sanguínea acima da CIM e área sob a curva (AUC) são características cruciais na ação bactericida dos antimicrobianos.

Concentração sanguínea máxima

A concentração sanguínea máxima ($C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$) é considerada a maior concentração sanguínea de um fármaco após sua administração. Como estamos falando praticamente de antimicrobianos intravenosos, a $C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ depende diretamente da dose administrada e do tempo de infusão. Maior relação entre a $C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ e a CIM ($C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}/\text{CIM}$) pode aumentar a eficácia antimicrobiana de algumas substâncias, principalmente dos aminoglicosídeos. O uso de dose única diária desta classe de antimicrobianos, que consiste na administração da dose diária total em uma única aplicação intravenosa, ocasiona maior $C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ e, conseqüentemente, maior relação $C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}/\text{CIM}$, resultando em melhor ação antimicrobiana.

Área sob a curva

A administração intravenosa de uma substância, avaliada sob a relação entre concentração sanguínea e tempo, resulta em uma curva em que o ponto mais alto é a $C_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ e declina progressivamente, sendo que o tempo de declínio dependerá de algumas características da pK/pD da substância, como ligação proteica, metabolização e depuração, bem como do volume de distribuição (VD).

A área formada abaixo dessa curva (AUC) é uma expressão da biodisponibilidade do fármaco, ou seja, do quanto está disponível no organismo para exercer a atividade desejada. A relação entre a AUC de um antimicrobiano e a CIM do microrganismo em questão, em relação a esta substância (AUC/CIM), é usada como a medida da eficácia de alguns antibióticos. Neste

grupo, encontram-se as fluorquinolonas, os macrolídeos, os lipopeptídeos (daptomicina) e o metronidazol. O aumento da dose diária pode determinar maior AUC, recurso que pode ser necessário principalmente em infecções causadas por microrganismos mais resistentes (de maior CIM).

Tempo acima da CIM

A duração do tempo em que a concentração de um antimicrobiano permanece acima da CIM também é usada como a medida da eficácia de antibióticos como, principalmente, os betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactams). Em decorrência deste conceito, estudos que investigam o benefício da infusão prolongada ou contínua destes antibióticos têm sido realizados, cujos resultados veremos adiante.

Volume de distribuição

Entende-se volume de distribuição (VD) como a quantidade de fluidos corpóreos em que o antimicrobiano se difunde e que pode alcançar níveis terapêuticos. Um antimicrobiano que tem VD de 5 l fica praticamente restrito ao compartimento sanguíneo e não se difunde nos tecidos em geral. Pode ser útil no tratamento de uma infecção da corrente sanguínea, como, por exemplo, a endocardite, mas não se empregaria no tratamento de uma pneumonia, por exemplo. No outro extremo, um VD de 40 l seria de um antimicrobiano que se difunde por todos os fluidos corpóreos e, portanto, “sairia” rápido da corrente sanguínea, não sendo útil no tratamento de uma infecção desta. Como veremos a seguir, as alterações fisiológicas da sepse e suas mudanças nos compartimentos de fluidos corpóreos podem afetar diretamente a pK/pD dos antimicrobianos.

Alterações fisiológicas do paciente séptico

Os pacientes com sepse grave ou choque séptico apresentam diversas alterações fisiológicas que influenciam direta ou indiretamente a pK/pD de diversas substâncias, inclusive dos antimicrobianos. A investigação dessas alterações tem possibilitado o aprimoramento do uso dos antibióticos no tratamento das infecções graves.

O aumento da permeabilidade capilar característico da síndrome de resposta inflamatória sistêmica traz um aumento do volume de fluido extravascular. Tal alteração interfere de maneira significativa nas substâncias hidrofílicas, uma vez que sua dissolução no plasma estende-se aos compartimentos extravasculares. Penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, glicopeptídeos e linezolida são especialmente afetados e têm seus volumes de distribuição aumentados, tendo, conseqüentemente, concentrações séricas menores.

A hiperpermeabilidade capilar da inflamação sistêmica tem outra consequência na pK/pD antimicrobiana. O acúmulo de líquido no interstício funciona como uma barreira na absorção dos fármacos pelos tecidos, como comprovadamente ocorre com a piperacilina que, em pacientes sépticos, pode ter sua concentração tecidual reduzida entre 5 e 10 vezes do valor normal.

A disfunção renal da sepse também afeta sobremaneira a pK/pD dos antimicrobianos. A diminuição da depuração renal é acompanhada, na maioria dos casos, de diminuição da depuração dos antimicrobianos, podendo ocasionar acúmulos sanguíneos destes, com concentrações acima do desejado. Além disso, o acúmulo de ânions orgânicos decorrente da perda da função renal pode levar ao bloqueio, parcial ou completo, do citocromo $p450$ no fígado, reduzindo de maneira significativa o metabolismo de diversas substâncias. Especificamente no caso dos antimicrobianos, isso pode ocorrer com as quinolonas, especialmente o ciprofloxacino.

Outro fato importante na farmacologia antimicrobiana do paciente grave, referente à disfunção renal, é a hemodiálise. Atualmente existem inúmeros métodos dialíticos, além do convencional, que utilizam fluxos e filtros diferentes. Essas diferentes composições conferem diferentes doses de diálise para o paciente grave, levando muitas vezes a depurações imprevisíveis de inúmeras substâncias, principalmente dos antimicrobianos. Estudos mostram que, muitas vezes, a mensuração sanguínea da substância não equivale à concentração prevista por tabelas preestabelecidas de correção de doses. Assim, de maneira comum, vemos informações desencontradas em manuais de antibioticoterapia no que concerne à correção de dose em situações de diálise.

A resposta de fase aguda que ocorre no fígado caracteriza-se pelo desvio da produção proteica, favorecendo as proteínas que tenham papel na resposta inflamatória. Proteína C reativa, fatores de coagulação, complemento, dentre outras, são produzidas em detrimento da fabricação de ceruloplasmina, transferrina e albumina. A hipoalbuminemia acarreta a alteração da pK/pD de inúmeras substâncias que têm alta ligação proteica, como é o caso da ceftriaxona, que, agora em maior proporção diluída no plasma, tem maior biodisponibilidade e, por conseguinte, pode necessitar de mais de uma aplicação diária.

Estratégias para o aprimoramento da antibioticoterapia na sepse

Com base nas alterações fisiopatológicas da sepse e nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antimicrobianos, alguns estudos vêm propondo estratégias posológicas com o intuito de aprimorar o efeito bactericida destas substâncias.

Aumento do tempo de infusão

Principalmente os betalactâmicos têm sido investigados nesse âmbito, uma vez que sua eficácia depende do tempo em que a concentração sérica encontra-se acima da concentração inibitória mínima. Meropeném, doripeném e piperacilina/tazobactam têm sido investigados tanto em infusão contínua da dose total diária em 24 h como em infusões prolongadas de 3 a 4 h.

Os resultados, até o momento, mostram comprovada concentração sérica acima da CIM por maior tempo, principalmente em infecções causadas por bactérias mais resistentes (CIM entre 8 e 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e redução do APACHE II nas primeiras 24 a 48 h. Interessante notar que, nas infecções causadas por bactérias mais sensíveis (CIM até 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), a infusão contínua ou prolongada não proporciona concentrações séricas acima da CIM por mais tempo do que a infusão intermitente convencional.

Aumento da dose diária total

Para antibióticos cuja eficácia é dependente da relação entre a área sob a curva e

a concentração inibitória mínima (AUC/CIM), preconiza-se um aumento da dose total diária em relação à dose convencional. Como exemplos, podemos citar o levofloxacino, que vem sendo utilizado em 750 mg em vez de 500 mg/dia, e a daptomicina, que em pacientes graves pode ser utilizada na dose de 8 mg/kg/dia (a dose convencional é de 4 a 6 mg/kg/dia).

Aumento da dose em aplicação em bólus

Antimicrobianos cuja ação depende da relação entre concentração sérica máxima e concentração inibitória mínima ($C_{m\acute{a}x}/CIM$) devem ter a dose individual administrada aumentada em relação às doses convencionalmente empregadas. Aminoglicosídeos, por exemplo, vêm sendo empregados em doses únicas diárias há algum tempo. No entanto, como esses antimicrobianos também agem de acordo com a relação AUC/CIM, autores recomendam que, em pacientes graves, doses intermitentes sejam empregadas para que esta relação esteja entre 80 e 160.

No caso da vancomicina, recomendações semelhantes vêm sendo feitas objetivando a relação AUC/CIM maior que 400. Outros autores recomendam que, independente da função renal, a dose inicial de vancomicina seja de 2 g, o que possibilitaria melhor controle subsequente nos níveis de vale.

Ajuste da dose guiado pelo monitoramento da dosagem sanguínea

A dosagem dos níveis plasmáticos de antimicrobianos é classicamente utilizada para minimizar os efeitos tóxicos de certas substâncias, como aminoglicosídeos e vancomicina. Hoje, no entanto, mensuram-se os níveis plasmáticos objetivando-se melhor efeito terapêutico do fármaco. Dosagens de aminoglicosídeos, glicopeptídeos, betalactâmicos, linezolida e quinolonas têm sido utilizadas. No entanto, não existem estudos prospectivos para avaliar a possível vantagem terapêutica desta estratégia, comparada ao uso não monitorado. Favoravelmente ao monitoramento dos níveis séricos são as constatações, por alguns estudos, de que o nível sérico real de aminoglicosídeo ou glicopeptídeo não se relacionam com os níveis previstos pelos normogramas clássicos de ajustes de dose.

As dosagens têm sido realizadas, em geral, após a administração da terceira dose de vancomicina ou no segundo dia do uso de aminoglicosídeo. As diretrizes existentes enfatizam a dosagem do nadir da substância, a ser dosada no máximo uma hora antes da aplicação da próxima dose. Devido a uma possível demora na obtenção do resultado, o ajuste da dose é feito, em geral, após 24 h de tal dosagem.

■ Bibliografia

- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):108-2.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):840-51.
- Annane D, Sébille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):862-71.
- Assunção MS, Teich V, Shiramizo SC et al. The cost-effectiveness ratio of a managed protocol for severe sepsis. *J Crit Care.* 2014;29(4):692.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101: 1644-55.
- Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E et al. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* 2003;29:1464-71.
- Chalfin DB, Holbein ME, Fein AM, Carlon GC. Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to gram-negative endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis in ICU patients. *JAMA.* 1993;269:249-54.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *Crit Care Med.* 2013

Feb;41(2):580-637.

- Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*. 2003; 124: 1053–59.
- Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 1117-24.
- Edbrooke D, Hibbert C, Ridley S et al. The development of a method for comparative costing of individual intensive care units. The Intensive Care Working Group on Costing. *Anaesthesia*. 1999;54:110-20.
- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009; 25(1): 83-101.
- Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011 Jun;(62):1-8.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260-8.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference; International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530-8.
- Lilly CM. The ProCESS trial-a new era of sepsis management. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1750-1.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 759-78.
- Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med*. 2002;28:1440-6.
- Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*.

2014;40(2):182-91.

- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683-93.
- Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*. 1997 Apr 2;277(13):1058-63.
- Relman DA, Falkow S. A molecular perspective of microbial pathogenicity. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., eds. *Principles and practices of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:3-13.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- Roberts JA, Abdul-Azis MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14:498-509.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 227-31.
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73:27-36.
- Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R et al. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras/An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil Study. *Rev Bras Ter Int*. 2006;18(1):9-17.
- Salomão R, Brunialti MK, Rapozo MM et al. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *Shock*. 2012;38(3):227-42.
- Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure. *Virulence*. 2014; 5(1): 1-7.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801-10.

- Silva PMA, Sogayar AC, Mohovic T et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004;8(4):R251-60.
- Society of Critical care Medicine. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2016. Disponível www.survivingsepsis.org/guidelar/pages/default.aspx
- Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A et al. Costs Study Group – Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics. 2008;26(5):425-34.
- Sprung CL, Annane D, Keh D et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):111-24.
- The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014;371:1496-506.
- van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 32-43.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
- Wong G, Briscoe S, Adnan S et al. Protein binding of betalactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 6165-70.

Daniel Abensur Athanazio ■ Guilherme de Sousa Ribeiro

■ Introdução

A leptospirose é uma zoonose de distribuição mundial causada por leptospiras patogênicas do gênero *Leptospira*. A infecção é transmitida aos seres humanos pela urina contaminada de animais (sobretudo mamíferos) que carregam as bactérias nos rins. A transmissão ocorre pelo contato direto entre o ser humano e um animal infectado ou, mais frequentemente, pelo contato com água ou solo contaminado pela urina destes animais reservatórios. Leptospiras patogênicas penetram membranas mucosas, pele com abrasões e, possivelmente, a pele intacta. A infecção humana frequentemente evolui de maneira assintomática, mas que pode ser detectada pela produção de anticorpos contra leptospiras, ou cursa com um quadro autolimitado de febre e outras manifestações brandas e inespecíficas que comumente é confundido com outras etiologias infecciosas. Estima-se que 10 a 15% das infecções humanas evoluam para formas clínicas graves que, em geral, manifestam-se como duas síndromes características (e possivelmente superpostas): a síndrome ou tríade de Weil, caracterizada por icterícia, insuficiência renal aguda e diátese hemorrágica, que apresenta letalidade entre 5 e 20% na maioria das séries clínicas; e a forma grave de envolvimento pulmonar ou síndrome da hemorragia pulmonar grave (SHPS, do inglês *severe hemorrhagic pulmonary syndrome*), cuja letalidade é superior a 50%. A doença está associada a diferentes contextos epidemiológicos, sendo historicamente relacionada à exposição ocupacional: trabalhadores envolvidos no manejo de animais, mineiros, militares, agricultores de culturas de campos alagados. No século 20, o crescimento acelerado de zonas urbanas, com precário

saneamento, associado à infestação por roedores e risco de enchentes sazonais transformou a leptospirose em uma causa comum de epidemias em grandes metrópoles de países em desenvolvimento. No século 21, esses dois padrões epidemiológicos continuam coexistindo e a leptospirose persiste tanto como uma endemia rural, particularmente associada a plantações em áreas alagadas, quanto como a causa de grandes epidemias em aglomerações urbanas de países em desenvolvimento, especialmente durante as estações chuvosas. É também considerada uma doença reemergente em países desenvolvidos pelo risco de exposição em conjunto com atividades recreativas e esportivas (associada a ecoturismo e esportes aquáticos). No campo da veterinária, a infecção por leptospirosas tem principal interesse por causar infecções agudas potencialmente letais em animais de estimação (especialmente cães), perdas reprodutivas em animais de produção, ou aumento do risco de exposição às leptospirosas por seres humanos. Atualmente, o maior impacto social da doença é observado na América Latina, Índia e Sudeste Asiático.

■ Histórico

Em 1886, o médico alemão Adolf Weil, na cidade de Heidelberg, apresentou em um periódico alemão a descrição “sobre uma enfermidade infecciosa característica, acompanhada por esplenomegalia, icterícia e nefrite”. Cabe ressaltar que a esplenomegalia incluída na descrição original de Weil não demonstrou ser um aspecto clínico típico da leptospirose. Por outro lado, uma forma infecciosa de icterícia com características epidemiológicas similares às da leptospirose já era conhecida desde a Antiguidade. No início dos tempos bíblicos, na Mesopotâmia, havia a crença de que a água dos rios, ao inundar a terra, levava ao surgimento da doença icterícia. Segundo o médico grego Hipócrates (460-370 a.C.; Aforismos IV, 62), “quando a icterícia sobrepõe-se a febre antes do sétimo dia, este é um mau sinal”, em uma aparente menção à evolução para a forma icterícia e mais grave da leptospirose. A leptospirose tem denominações antigas nos idiomas chinês e japonês que inclui termos como icterícia das lavouras de arroz, febre do outono ou febre dos sete dias. Muito

tempo depois, na Europa, tornou-se conhecida a doença icterica ocupacional relacionada tipicamente a atividades de mineiros, cortadores de cana-de-açúcar e tratadores de porcos.

A partir do século 18, tornou-se clara a noção de que síndromes ictericas podiam surgir como grandes epidemias. No entanto, doenças ictericas diferentes, tais como hepatite infecciosa, febre amarela e malária, ainda não eram distinguidas. A partir do século 19, tornaram-se cada vez mais frequentes epidemias de uma doença icterica associada a atividades militares, exposição a água, esgotos ou territórios com alta infestação de ratos. Provavelmente por questões técnicas relacionadas ao isolamento e crescimento *in vitro*, as espiroquetas (treponemas e leptospiras) foram um dos últimos grupos de bactérias a serem reconhecidos como patogênicos. Em 1907, Arthur Stimson descreveu a existência de microrganismos espiralados no rim de um caso necropsiado, cujo óbito seria, supostamente, relacionado à febre amarela. Stimson denominou o organismo de *Spirochaeta interrogans* devido à forma em gancho que as extremidades das bactérias espiraladas frequentemente apresentam. Durante o período da Primeira Guerra Mundial (1914-18), dois grupos de pesquisadores, um alemão e outro japonês, demonstraram que espiroquetas podiam ser isoladas de pacientes com a doença descrita por Weil, e que essa doença podia ser reproduzida em cobaias pela injeção destas bactérias. Pouco depois, Ido e Inada, do grupo japonês de investigadores, identificaram o papel de ratos na transmissão da doença em 1916.

■ Microbiologia das leptospiras

Leptospiras são espiroquetas, bactérias espiraladas (Figura 52.1), pertencentes a um filo de bactérias didermas primitivas (com dupla membrana) cuja divergência dos outros grupos de bactérias se deu precocemente. Estima-se que leptospiras patogênicas e saprofíticas divergiram entre 590 e 295 milhões de anos. Espiroquetas compartilham um corpo celular cilíndrico (cilíndrico protoplasmático), com dois filamentos axiais (flagelos modificados) inseridos no espaço periplásmico (entre a parede celular e a membrana externa). A

organização das duas membranas difere daquela das bactérias Gram-negativas pela íntima associação da parede celular bacteriana com a membrana interna. São aeróbias e móveis. Podem ser visualizadas em preparações aquosas em microscopia de contraste de fase ou campo escuro. O genoma das leptospiras consiste em dois cromossomos circulares (cada cromossomo tem genes fundamentais para o metabolismo e sobrevivência da bactéria). São catalase e oxidase-positivas. Crescem em meios de cultura artificiais, mas de modo lento. O meio mais usado é o Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH). Uma cultura de leptospira deve ser checada a cada três a quatro dias para detecção de possíveis bactérias contaminantes e novos repiques devem ser feitos a cada 7 a 21 dias. Uma subcultura, em geral, cresce em 10 a 14 dias, mas o crescimento de um novo isolado requer comumente entre três e quatro semanas, e a cultura não deve ser descartada antes de 13 semanas.

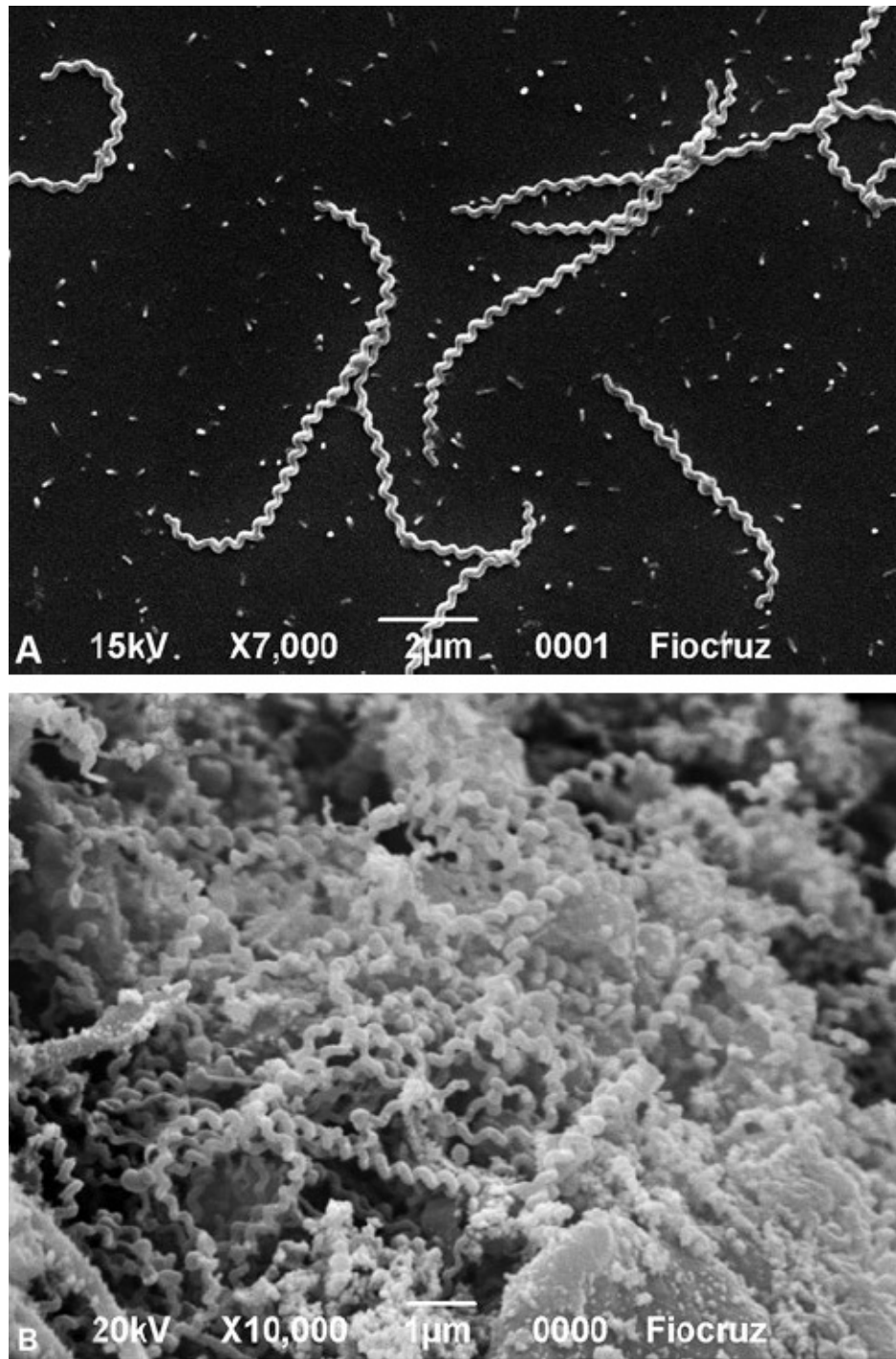


Figura 52.1 **A.** Morfologia espiralada de leptospiras observada à microscopia eletrônica de varredura em cultura, aumento de 7.000×; **(B)** e em densa colonização na superfície luminal de túbulos renais de um rato, aumento de 10.000×. Cortesia de Cláudio Pereira Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (Bahia).

■ Espécies e sorovares

A classificação das leptospiras é complexa e merece um breve histórico para compreensão. Em meados da década de 1960, convencionou-se agrupar as leptospiras em duas espécies: *Leptospira interrogans*, que agregava todas as leptospiras patogênicas, e *Leptospira biflexa*, agrupando todas as formas de vida livre (saprófitas). A terminologia baseava-se no formato em gancho das extremidades: em interrogação (uma extremidade em gancho) e biflexa (duas extremidades em gancho). A morfologia das leptospiras, no entanto, não permite inferir sua patogenicidade. Existem mais de 200 sorovares patogênicos e 60 sorovares saprófitos. A classificação sorológica em sorovares depende de teste específico em laboratório de referência e se baseia na reatividade das leptospiras a uma bateria de anticorpos monoclonais. A classificação sorológica é determinada por componentes antigênicos da superfície externa das leptospiras; acredita-se que o principal determinante antigênico seja o lipopolissacarídeo da membrana externa. Muitos sorovares apresentam similaridade antigênica e reações cruzadas, especialmente quando são usadas baterias de antissoros (anticorpos policlonais) para caracterização de isolados. Deste modo, vários sorovares são classificados em sorogrupos com base na similaridade fenotípica demonstrada por sororreatividade cruzada. O teste de microaglutinação com antissoros é sorogrupo-específico e não permite identificação até o nível do sorovar. A classificação sorológica não tem valor taxonômico e, inclusive, cepas de leptospiras de um mesmo sorovar podem pertencer a espécies genômicas diferentes. Isto é possivelmente explicado pela transferência horizontal do *locus rfb*, em que estão os genes que codificam as enzimas envolvidas na biossíntese do lipopolissacarídeo da membrana externa.

Ainda assim, a caracterização dos sorovares que circulam em determinado espaço geográfico é importante do ponto de vista epidemiológico, visto que os sorovares frequentemente apresentam seletividade por determinados hospedeiros mamíferos, permitindo melhor compreensão dos reservatórios envolvidos na manutenção da transmissão em um determinado território. Como regra, a principal causa de leptospirose aguda grave nas grandes cidades brasileiras é o

sorovar Copenhageni do sorogrupo Icterohaemorrhagiae, que apresenta seletividade por ratos (*Rattus* spp.), seguido pelo sorovar Canicola (sorogrupo Canicola), que apresenta seletividade por cães. Para pacientes provenientes de áreas rurais, ou que adquiriram a infecção por contato com a vida selvagem, o isolamento da leptospira causadora da doença poderá revelar qualquer sorovar de um amplo espectro de sorovares possíveis. Outros exemplos de sorovares adaptados a determinados reservatórios mamíferos são Grippothyphosa (maruspias), Lai (camundongos do campo, *Apodemus agrarius*, endêmico na China), Ballum (camundongos peridomiciliares, *Mus musculus*), Hardjo (gado e ovinos), Pomona (porcos), Bratislava (equinos) e Cynopteri (morcegos). Há uma concepção antiga de que diferentes sorovares causam distintas formas clínicas, inclusive a nomenclatura de alguns sorovares (p. ex., Icterohaemorrhagiae) carregam esta ideia. No entanto, o conjunto de informações atualmente disponíveis aponta que qualquer sorovar patogênico é capaz de induzir formas graves. Mesmo o quadro de hemorragia pulmonar, que emerge em diferentes regiões, é progressivamente associado a um amplo número de diferentes sorovares.

A classificação genômica atualmente lista pelos menos 17 espécies de leptospiras. Baseia-se em estudos de hibridização do DNA e tem valor taxonômico, permitindo análise filogenética. Com a nova classificação genômica, a nomenclatura atual frequentemente explicita quando uma espécie pertence à *Leptospira interrogans stricto sensu* (atualmente apenas uma das várias espécies patogênicas). Em revisões, frequentemente faz-se menção ao termo *Leptospira interrogans lato sensu* (ou seja, a antiga classificação de espécie que englobava todas as leptospiras patogênicas). Nas grandes cidades brasileiras, o sorovar Copenhageni, pertencente à *Leptospira interrogans stricto sensu*, é a principal causa de leptospirose grave.

A Sociedade Internacional de Leptospirose recomenda a padronização da nomenclatura de leptospiras com o uso do nome da espécie em itálico e do sorovar (ou sorogrupo) com fonte regular e com inicial maiúscula (p. ex., *Leptospira interrogans* sorovar Copenhageni). Em publicações antigas, o leitor frequentemente encontrará a confusão entre a espécie e o sorovar com

nomenclaturas (não mais adotadas ou recomendadas) tais como *Leptospira pomona* ou *Leptospira hardjo*.

■ Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a incidência anual da leptospirose seja de 0,1 a 1 caso por 100.000 indivíduos em regiões de clima temperado e 10 a 100 casos por 100.000 em regiões tropicais úmidas. Essas taxas são provavelmente subestimadas por diversos fatores, tais como falta de suspeita clínica em determinadas regiões ou falta de testes rápidos para a confirmação diagnóstica. A maior incidência em regiões tropicais do mundo é parcialmente explicada pela maior capacidade de sobrevivência das leptospirosas em solo úmido de clima quente. Em condições favoráveis, leptospirosas podem sobreviver por meses ou anos em ambientes úmidos e quentes, em especial na faixa de temperatura entre 28°C e 32°C. No entanto, a maior parte dos países tropicais são também países em desenvolvimento, e a maior incidência da leptospirose nesses locais pode ser alternativamente explicada pelas maiores possibilidades de exposição às leptospirosas como resultado de precárias condições de drenagem e saneamento, que resultam em enchentes e no contato com água de alagamentos e de esgotos, bem como contatos mais frequentes com animais, a exemplo de roedores peridomiciliares, ou animais domésticos, de produção e selvagens.

Não há explicação para que alguns indivíduos infectados desenvolvam pouca ou nenhuma sintomatologia, enquanto outros sucumbirão às formas graves. Estima-se que 85 a 90% dos pacientes com manifestações clínicas de uma infecção não evoluirão para formas graves da leptospirose. No entanto, esta taxa de evolução para formas graves parece ser variável. Durante uma epidemia de leptospirose na zona rural da Nicarágua em 1995, quando muitos casos de hemorragia pulmonar foram documentados, 60 a 70% de todos os indivíduos que tiveram uma infecção comprovada sorologicamente não adoeceram. Por outro lado, durante um surto entre triatletas expostos durante a prova de natação no lago Springfield (EUA), em 1998, 77% dos 98 casos suspeitos de leptospirose

procuraram atendimento médico e 40% dos 52 pacientes laboratorialmente confirmados foram internados.

A soroconversão assintomática também foi bem documentada em crianças, variando em diferentes estudos: 1,6% em Trinidad; 1,5% no Vietnã; e entre 2 e 13% (em crianças de 5 a 9 e 15 a 19 anos, respectivamente) em Barbados. Durante uma epidemia nas ilhas Andaman, na Índia, 33% das crianças examinadas apresentaram soroconversão e 90% delas cursaram com manifestações brandas ou nenhum sintoma.

No ano de 2003, a soroprevalência para anticorpos aglutinantes anti-*Leptospira* em residentes de uma comunidade em Salvador, na Bahia, foi de 8%, em crianças (5 a 14 anos), de 16% em adolescentes (15 a 24 anos), de 18% para adultos com idade entre 25 e 44 anos e de 21% para adultos com idade igual ou superior a 45 anos. Nessa mesma comunidade urbana pobre, um estudo de coorte que seguiu mais de 2.000 moradores por meio de soroinquéritos anuais estimou que a incidência de infecções assintomáticas ou subclínicas pela *Leptospira* fosse de 38 infecções por 1.000 pessoas-ano. Durante o mesmo período de estudo, vigilância ativa para pacientes hospitalizados por leptospirose identificou que a incidência anual da forma grave da doença nessa comunidade foi de 20 casos por 100.000 pessoas. Com base nessas duas incidências, é possível estimar que, para cada caso de leptospirose grave nessa comunidade, ocorram cerca de 190 infecções assintomáticas ou subclínicas.

A intensidade do inóculo é possivelmente um fator importante na determinação do estabelecimento da infecção e na evolução para formas graves. Embora de difícil avaliação, este efeito foi sugerido em um estudo observacional tailandês no qual o uso de vestimentas protetoras e a presença de feridas na pele estavam, respectivamente, associados ao menor e maior risco de desenvolver a doença entre limpadores de canais.

A doença clínica é mais comum no sexo masculino e na faixa etária de adultos jovens (entre 18 e 40 anos de idade). Estudos em cidades brasileiras identificam fatores de risco fortemente associados ao desenvolvimento da doença, tais como: baixo nível socioeconômico, proximidade da residência e

esgotos abertos, em locais em que há acúmulo de lixo, moradia em vales propensos a alagamentos e infestação de ratos no peridomicílio. A incidência da doença também se correlaciona com os índices pluviométricos e é possível prever o aumento no diagnóstico de casos de leptospirose entre uma e duas semanas após fortes chuvas e grandes alagamentos.

Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 1996 e 2005, o Brasil registrou frequência anual de 3.165 casos laboratorialmente confirmados, com 349 mortes anuais. A taxa de letalidade da leptospirose no Brasil foi de 12% no período, uma taxa similar à de outros países latino-americanos, como Venezuela (9%), Barbados (10%) e Chile (13%). No entanto, a letalidade é consideravelmente menor em outros países vizinhos, tais como Argentina (4%) e Uruguai (6%). Ressalte-se que a comparação entre a realidade de diferentes países é complicada porque o sistema de notificação, a confirmação de casos e a investigação de óbitos são diferentes. Em todos eles, acredita-se que a leptospirose e os óbitos relacionados sejam consideravelmente subestimados. No Brasil, a leptospirose é doença de notificação compulsória desde 1985. A incidência anual da leptospirose em Salvador, na Bahia, foi de quatro a seis casos por 100.000 habitantes com letalidade de 8 a 17%, no período de 2001 a 2007. No entanto, a incidência é acima de 20 por 100.000 nas regiões mais pobres da cidade. Em São Paulo, a incidência anual entre 2004 e 2006 variou entre 1,7 e 2,7/100.000, com letalidade anual de 11 a 18%.

■ Fisiopatologia das formas graves

As leptospiras são altamente móveis e acredita-se que esta seja uma propriedade importante para evasão imune no sítio primário de infecção. Após a infecção, as leptospiras rapidamente ganham a corrente sanguínea e se disseminam amplamente. A concentração de leptospiras no pulmão é tão alta quanto nos rins ou fígado na fase aguda da doença. Leptospiras não apresentam tropismo seletivo por determinado tecido ou órgão, no entanto, entre 14 e 28 dias após infecção, aderem à superfície luminal de túbulos proximais renais e passam a colonizar o lúmen. Há, portanto, depuração mediada pelo sistema imune das

leptospiras nos tecidos, e sobrevivência seletiva nos túbulos renais. Hospedeiros, como o ser humano, excretam leptospiras nos rins por um período limitado de tempo, enquanto reservatórios adaptados (p. ex., *Rattus norvegicus* e o sorovar Copenhageni) podem manter a colonização renal e a excreção urinária de leptospiras por toda a vida.

A leptospirose é frequentemente descrita como uma vasculite sistêmica. No entanto, a agressão inflamatória da parede dos vasos (diretamente pelas bactérias ou imunologicamente mediada) não é um achado comum. O conjunto de dados obtidos em modelos experimentais e em pacientes sustenta que a leptospirose cursa com um quadro de resposta inflamatória sistêmica com ativação endotelial difusa, secreção de citocinas e estresse oxidativo. Estes mecanismos da doença posicionam a fisiopatologia da leptospirose próxima à da sepse por bactérias Gram-negativas. Altos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios estão associados com a gravidade da doença e óbito. Em uma série de casos, pentraxina longa (PTX3) e interleucinas 6 e 8 estavam associadas com desfecho letal.

Pacientes com leptospirose apresentam um defeito na reabsorção de sódio e potássio pelos túbulos renais como provável efeito da inibição por toxinas bacterianas do cotransportador de sódio, potássio e cloro (NKCC2) do ramo espesso da alça de Henle. O quadro de perda de potássio e sódio na urina induz hipopotassemia e perda de volume (insuficiência renal não oligúrica e desidratação). Como 65% da reabsorção de magnésio se dá por transporte paracelular no ramo espesso da alça de Henle e depende do gradiente gerado pela absorção de sódio e potássio, é esperado algum grau de depleção de magnésio em qualquer nefropatia perdedora destes íons. A depleção de sódio e água pode levar à má perfusão renal associada ao quadro de hipovolemia e desidratação, com necrose tubular aguda. É um achado notável da leptospirose que a alta taxa de excreção renal de sódio e a incapacidade de concentrar urina mantenham um estado de depleção de sódio e água mesmo em pacientes com sinais claros de desidratação e hipovolemia. Com a evolução da doença, sobrepõem-se a oligúria e a hiperpotassemia, que são marcadores clínicos da forma mais grave de insuficiência renal aguda na leptospirose. Esta

fisiopatologia justifica a vigorosa reposição de volume em pacientes com leptospirose para prevenção de evolução para quadros mais graves.

O reconhecimento de que um quadro de hemorragia pulmonar maciça pode complicar o curso da leptospirose não é novo. Epidemias na China e Coreia são anteriores à década de 1990. A partir de uma epidemia rural na Nicarágua, em 1995, houve um aumento no interesse pela SHPS associada à leptospirose. As variações geográficas na frequência da SHPS e o surgimento da SHPS em áreas que antes não a apresentavam sugerem diferentes hipóteses explicativas para a emergência desta grave forma clínica, tais como a introdução de novas cepas com diferente virulência, ou associação com outros desencadeantes ambientais, tais como novos vírus circulantes. Um trabalho indiano sugere que diferenças genômicas entre cepas podem prever o desenvolvimento de formas brandas ou SHPS. Esta observação não foi ainda comprovada em outras regiões. A incidência de hemorragia pulmonar é provavelmente subestimada e seria mais bem avaliada por estudos com base em necropsias. No Peru e na Nicarágua, formas graves pulmonares geralmente ocorrem em casos anictéricos. No Peru, em 2005, sete casos de óbitos por hemorragia pulmonar provaram ser de leptospirose após confirmação por detecção de DNA *post mortem*. Estes dados sugerem que, pelo menos em algumas partes do mundo, a emergência da hemorragia pulmonar resulte apenas do maior reconhecimento e identificação de sua relação com a leptospirose. Por outro lado, a emergência da SHPS como complicação nova em uma região também é bem documentada. Na experiência da cidade de Salvador, os 143 casos letais ocorridos entre 1993 e 1997 tiveram como principal causa de óbito a insuficiência renal aguda (76%) e hemorragias gastrintestinais (10%). Ocorrência de hemorragia pulmonar foi primeiramente detectada em 2003 e, já em 2005, era responsável por 55% de todos os óbitos por leptospirose em Salvador. Ressalte-se que desde 1996 um sistema ativo de vigilância foi implementado na cidade, e que nenhuma mudança substancial na vigilância ocorreu para justificar a maior detecção de hemorragia pulmonar nos casos encaminhados ao serviço de referência.

Em modelo de cobaias e em alguns estudos de necropsias de pacientes, a hemorragia pulmonar é acompanhada por depósitos lineares de imunoglobulina

e complemento, o que sugere um mecanismo de agressão por autoanticorpos contra antígenos *in situ* (do septo alveolar) análogo ao observado por anticorpos antimembrana basal glomerular (colágeno IV) na síndrome de Goodpasture. Nesta síndrome, anticorpos anticolágeno IV causam lesão da membrana basal glomerular e septo alveolar, cursando com glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar maciça. Até o momento, os estudos em pacientes não mostraram diferença na frequência de anticorpos antimembrana basal glomerular entre pacientes e controles, ou em pacientes com e sem SHPS.

Até o momento, o conjunto de dados disponíveis aponta para uma etiologia multifatorial da SHPS. Na experiência de São Paulo, o surgimento de hemorragia pulmonar está fortemente associado com trombocitopenia e uremia. Na Tailândia, o quadro de síndrome da angústia respiratória do adulto mostrou-se fortemente associado com trombocitopenia. O tabagismo foi identificado como fator de risco para forma grave de envolvimento pulmonar em um estudo entre pacientes espanhóis.

A trombocitopenia é um achado comum na leptospirose e sua explicação não é clara. Em alguns estudos, a uremia, mas não a depleção de plaquetas, é capaz de prever o surgimento de hemorragias. É possível que a uremia tenha papel na depleção de plaquetas, embora seja mais esperada disfunção plaquetária nestes casos. A maior parte dos estudos clínicos e experimentais não sustenta um mecanismo de ativação da cascata de coagulação do sangue (mecanismo de coagulação intravascular disseminada) como base da coagulopatia na leptospirose. Alguns estudos experimentais recentes sustentam que a leptospirose aguda é acompanhada por marcadores de ativação endotelial e ativação plaquetária. Um mecanismo de depleção plaquetária secundária à hiperativação aproximaria a leptospirose da fisiopatologia de microangiopatias trombóticas. Casos de anemia hemolítica microangiopática não são comuns na leptospirose, apesar de alguns relatos esporádicos desta associação.

O genoma de leptospiras apresenta genes ortólogos a genes de mamíferos que codificam proteínas envolvidas na hemostasia, tais como o domínio A do fator de von Willebrand e uma enzima (acetil-hidrolase) que cliva o fator de

ativação plaquetária. Postula-se que estas proteínas poderiam ter efeito direto sobre a hemostasia ou induzir distúrbios associados a reação cruzada e autoimunidade. Além disso, leptospiras secretam uma enolase que interage com a plasmina do hospedeiro. Estas interações têm o potencial de explicar um mecanismo de ativação e depleção plaquetária único das leptospiras.

■ Patogênese

A patologia renal da leptospirose é em geral descrita como uma combinação de lesão tubular aguda e nefrite intersticial. Em um estudo clássico publicado em 1962, Arian descreveu 33 necropsias de pacientes com leptospirose em Porto Rico e demonstrou que as lesões renais variavam de natureza e intensidade em função do tempo de evolução da doença. Pacientes que morreram na primeira semana de doença exibiam o quadro típico de lesão tubular aguda com tumefação do epitélio tubular. Os que morreram com duas a três semanas, apresentavam edema intersticial e franca necrose tubular. Aqueles que morreram após três semanas apresentavam intensa nefrite intersticial. Estes achados sugerem que uma lesão primária tubular (provavelmente de etiologia tóxica) é seguida por alterações inflamatórias secundárias. Este mesmo padrão de evolução da lesão renal tubular aguda (Figura 52.2A) para a nefrite intersticial é facilmente reproduzido no modelo animal, quando examinados na fase aguda letal ou na fase convalescente. Estudos posteriores com base em necropsias mostram alta frequência de necrose tubular aguda e este achado é provavelmente associado à sobreposição do quadro de depleção de sódio e potássio, desidratação, hipovolemia e isquemia renal. A nefrite intersticial tipicamente é concentrada no córtex e na transição corticomedular, com infiltrado inflamatório rico em linfócitos e macrófagos, concentrados em zonas periarteriais e periglomerulares.

Os estudos fundamentados em necropsia com foco na SHPS identificam lesão endotelial difusa como um achado consistente. O achado de membranas hialinas é detectado em 10 a 15% das necropsias de pacientes com leptospirose – um achado típico da lesão alveolar difusa, o substrato morfológico da síndrome

da angústia respiratória do adulto. Em comparação com outras causas de hemorragia pulmonar, a leptospirose cursa com mais macrófagos alveolares, necrose de pneumócitos e regeneração de pneumócitos. Em modelo experimental, a produção local de citocinas pró-inflamatórias está associada ao desenvolvimento de hemorragia pulmonar.

O fígado apresenta colestase e, na fase aguda da doença, um quadro peculiar de perda de coesão de células hepáticas caracterizada por total desorganização das traves hepáticas (Figura 52.2B). Os hepatócitos apresentam alterações reacionais, tais como binucleação. A necrose hepática não é um achado comum em necropsias, entretanto, é frequentemente demonstrada em modelos experimentais.

■ Quadro clínico

As manifestações clínicas da leptospirose apresentam amplo espectro e podem ser confundidas com diversas outras doenças infecciosas que compartilham manifestações inespecíficas (dengue, HIV agudo, mononucleose infecciosa e outras viroses), formas graves (hepatites, febre tifoide, malária, riquetsiose, sepse bacteriana, colangite e pielonefrite), hemorragia pulmonar (pneumonia, tuberculose) e a combinação de insuficiência renal e síndrome hemorrágica pulmonar (hantavirose). O período de incubação médio é de 7 a 14 dias. A descrição clássica das manifestações clínicas da leptospirose costuma enfatizar uma evolução bifásica no qual um quadro febril com sintomatologia branda (fase septicêmica) aparentemente regride após 5 a 7 dias, em associação com a detecção de anticorpos específicos anti-*Leptospira*, e posteriormente recrudescer (após 3 a 4 dias de “defervescência”) com o retorno da febre, surgimento de icterícia e desenvolvimento de complicações graves (fase imune). Entretanto, este padrão de evolução não é a regra e uma evolução diferente desta descrição não deve reduzir o índice de suspeição para a doença. Com frequência cada vez maior, são relatadas apresentações clínicas fulminantes de formas graves com icterícia, insuficiência renal aguda e manifestações graves pulmonares desde os primeiros dias de sintomas. Mesmo nos pacientes cuja evolução da doença se dá

de modo um pouco mais lento (5 a 7 dias para o estabelecimento de sintomas de maior gravidade, como icterícia ou sangramentos), a progressão costuma ser constante, sem um curso bifásico. As formas graves mais comuns e características são: síndrome ou tríade de Weil (icterícia, insuficiência renal aguda e diátese hemorrágica), com taxa de letalidade de 5 a 20% na maioria das séries clínicas; e a forma grave de envolvimento pulmonar (SHPS), com taxa de letalidade superior a 50%. Tanto as formas autolimitadas quanto as graves tendem a se apresentar com início súbito dos sintomas.

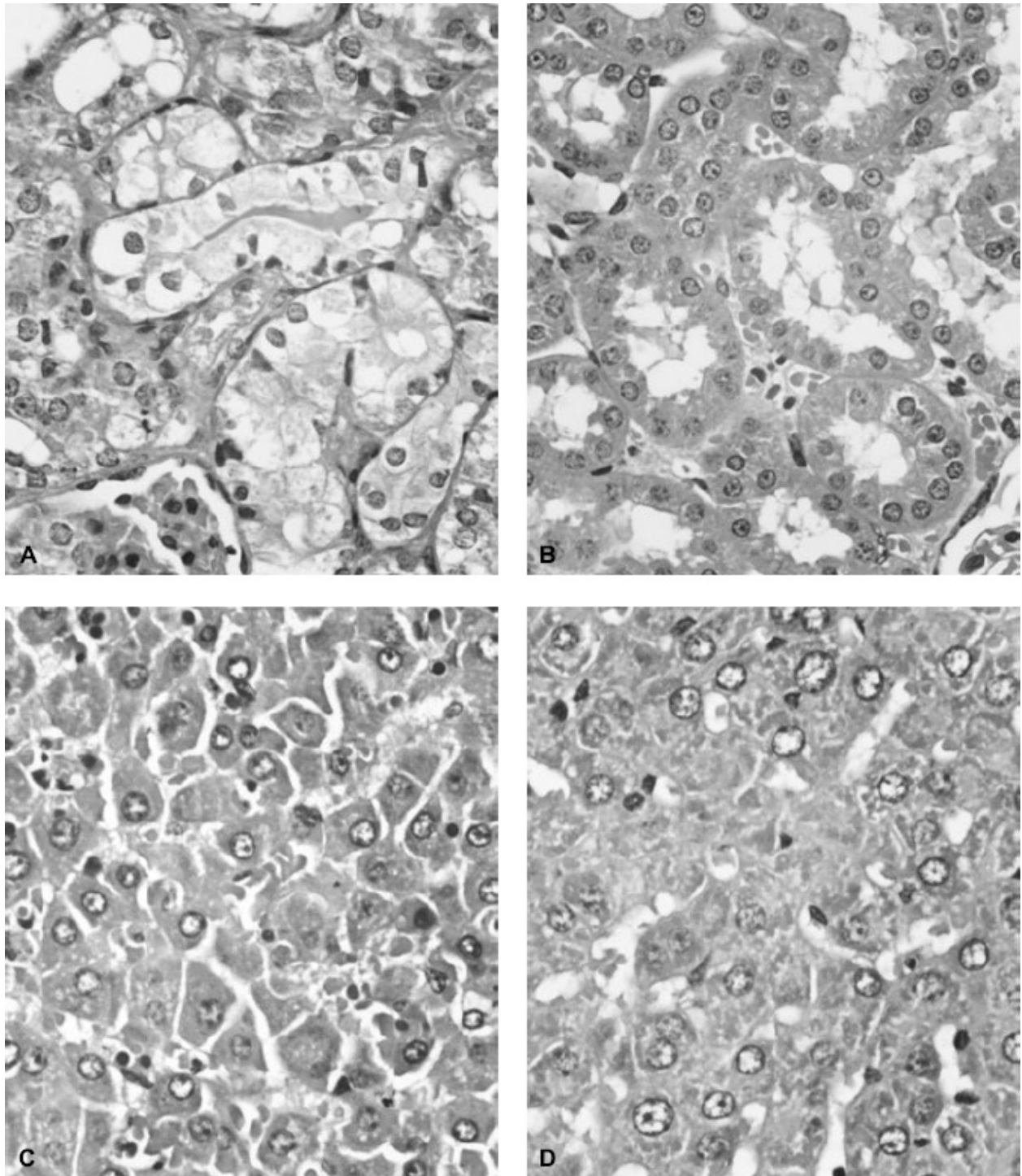


Figura 52.2 Histopatologia típica da leptospirose. Imagens da doença aguda letal em hamsters que simulam a doença humana. Lesão aguda tubular caracterizada por proeminente tumefação de células do epitélio tubular (**A**); em comparação com túbulos proximais normais em um animal não infectado (**B**). Difusa perda de coesão entre hepatócitos com detrabeculação (**C**); em comparação com traves hepáticas normais em animais não infectados (**D**). Todas as fotos de

lâminas coradas com hematoxilina-eosina (aumento de 400×). (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

Um caso típico de leptospirose apresentará sintomas inespecíficos, tais como febre, calafrios, cefaleia, mialgia intensa, sufusão conjuntival, anorexia, náuseas, vômitos e prostração. A sufusão conjuntival associada à tonalidade amarelada pela icterícia e a intensa mialgia, particularmente na região da panturrilha, são consideradas as manifestações mais características (Figura 52.3).



Figura 52.3 A. Sufusão conjuntival em pacientes com leptospirose associada à icterícia; **(B)** e isolada. (Esta figura encontra-se reproduzida em cores no Encarte.)

A cefaleia pode ser intensa e lembrar a da dengue, com dor retro-orbitária, fotofobia e pleocitose no líquido cefalorraquidiano (10 a 1.000 leucócitos/mL). Na experiência da cidade de São Paulo, em 1994, o DNA de leptospirose foi amplificado em até 40% de todas as amostras de líquor de pacientes com diagnóstico de meningite asséptica. Estes achados sugerem que a infecção por leptospirose é uma causa pouco reconhecida de meningismo e que os sintomas neurológicos podem dominar o quadro clínico em alguns pacientes, sendo difícil o reconhecimento pelo médico assistente.

A insuficiência renal aguda (IRA) da leptospirose ocorre em 15 a 40% dos pacientes sintomáticos e, na fase inicial da doença, apresenta-se como um estado não oligúrico e hipopotassêmico. Níveis séricos de potássio abaixo dos valores de referência são observados em até 45% dos pacientes com IRA associada à leptospirose. Hipopotassemia moderada a grave é um achado característico da leptospirose que ajuda a distingui-la de outras causas de insuficiência renal aguda de etiologia infecciosa. Em geral, ocorre completa recuperação da função renal em duas semanas após o início da melhora clínica, mas uma perda da capacidade de concentrar a urina pode durar por até seis meses. O distúrbio do transporte tubular que gera depleção de potássio e sódio geralmente cursa também com perda de magnésio. Estudos clínicos recentes demonstram que até metade dos pacientes com IRA associada à leptospirose apresentam hipomagnesemia, e alguns casos podem ser suficientemente graves para exigir internação em unidade de terapia intensiva. O estado de depleção de volume pode ser complicado por necrose tubular aguda, e o desenvolvimento de oligúria e hiperpotassemia são fatores preditores de mau prognóstico na maioria das grandes séries clínicas.

A SHPS pode apresentar-se como uma síndrome de hemorragia pulmonar franca, com hemoptise maciça, ou ser dominada por um quadro de lesão alveolar difusa, manifestada clinicamente como insuficiência respiratória de rápida progressão, característica da síndrome da angústia respiratória do adulto

(SARA). É bem documentado que a SHPS não representa simplesmente uma das complicações hemorrágicas da coagulopatia que acompanha a leptospirose. A associação com a forma icterica da doença também é variável: a epidemia na Nicarágua e a forma endêmica no Peru apresentam SHPS frequente em pacientes anictéricos. Na experiência da cidade de São Paulo, entre 2004 e 2006, 72% dos casos necropsiados por leptospirose apresentavam a coexistência entre hemorragia pulmonar e icterícia. No período, formas graves pulmonares foram observadas em 74% dos pacientes que evoluíram para o óbito e apenas em 26% dos sobreviventes (*odds ratio* [OR]: 9,1) sendo o principal preditor de letalidade.

A trombocitopenia é um achado consistente na leptospirose. Algumas grandes séries clínicas inclusive listam a trombocitopenia como um fator de risco independente para o desfecho letal. Mesmo na ausência de doença hemorrágica pulmonar, os pacientes estão sob risco de apresentar hemorragias espontâneas graves (p. ex., do trato digestivo). A fisiopatologia da coagulopatia que acompanha a leptospirose é pouco compreendida e foi previamente discutida.

Outras complicações raras, porém bem documentadas da leptospirose, são miocardite e arritmias cardíacas e pancreatite. A uveíte recorrente crônica é um achado bem documentado em equinos e a infecção por leptospira é reconhecida como uma das principais causas de cegueira em cavalos. Há vasta literatura que sustenta uma base autoimune para esta complicação. Pacientes também podem desenvolver um quadro similar de uveíte crônica, mesmo meses ou anos após o quadro agudo original.

■ Diagnóstico

O diagnóstico precoce tem impacto decisivo no tratamento e no prognóstico. O reconhecimento clínico é desafiado pela ampla gama de manifestações clínicas, com considerável sobreposição com outras doenças infecciosas comuns, e é possivelmente complicado pela possibilidade de coinfeções em regiões tropicais. O diagnóstico baseia-se em um alto índice de suspeição e na confirmação laboratorial. A microscopia de campo escuro de amostras de sangue

ou urina é um método de baixa sensibilidade e pouco aplicado na prática clínica. Os métodos considerados padrão-ouro são os métodos direto e indireto, respectivamente, de isolamento em meio de cultura e microaglutinação (*microscopic agglutination test*, MAT). Ambos têm utilidade limitada e, em geral, permitem apenas o diagnóstico retrospectivo.

O isolamento em meio de cultura apresenta sensibilidade baixa e exige semanas de incubação. Como leptospiras crescem lentamente *in vitro*, a contaminação por outras bactérias é um problema constante na microbiologia de leptospiras. Mesmo que de pouco valor para um paciente individualmente, a tentativa de isolamento em serviços que recebem com frequência pacientes com suspeita de leptospirose deve ser encorajada, pois só assim são obtidas cepas que permitem identificar as espécies e sorovares que circulam em determinado espaço geográfico. Leptospiras podem ser isoladas do sangue ou liquor na primeira semana da doença, e da urina nas segunda e terceira semanas após o início dos sintomas.

O MAT é um método que depende de análise subjetiva, exige pessoal bem treinado e requer o uso de antígenos vivos (um painel com grande número de cepas de referência de diferentes sorovares/sorogrupos). A deterioração/contaminação destas culturas deve ser prevenida com a periódica substituição do painel a partir de novas amostras de laboratórios de referência. O painel deve ter cepas representativas de todos os sorogrupos e todos os sorovares que circulam na área em que o exame é realizado. O MAT é considerado sorogrupo-específico, e o sorogrupo infectante predito pelo MAT é o da cepa que apresenta reatividade na titulação mais alta. Em um estudo realizado em Barbados (1980-98), o MAT foi capaz de prever o correto sorogrupo infectante em, no máximo, 65 a 75% dos casos. Desta maneira, a prática comum de estimar os sorogrupos circulantes apenas com base em dados sorológicos (sem a comprovação por isolados) deve ser revista. A eventual reatividade com titulação mais alta contra uma cepa saprofítica é geralmente interpretada como reação cruzada contra algum sorovar patogênico não incluído no painel.

Em geral, a coleta de somente uma amostra de soro na fase aguda da doença

resultará em resultados similares de positividade pelo método do MAT ou pelo método de detecção de IgM específico anti-*Leptospira* por ELISA. Esta frequência de positividade é variável, mas em torno de 40 e 50% na maioria das avaliações. A coleta de uma segunda amostra de soro na fase convalescente, tipicamente 14 a 21 dias após a primeira coleta, aumenta para quase 100% a probabilidade de confirmação pelo MAT e pelos ensaios de ELISA disponíveis comercialmente. Isto explica por que o diagnóstico sorológico é frequentemente retrospectivo na leptospirose. Quando amostras pareadas (fases aguda e convalescente) estão disponíveis, são usados os seguintes critérios para confirmação de caso: soroconversão (de uma amostra negativa para uma com título de 1:200 ou maior) ou aumento de título igual ou maior que quatro vezes entre as duas amostras. Em uma amostra única, combinada com sintomatologia compatível, um título de 1:800 é considerado confirmatório no Brasil (este título pode ser mais baixo, 1:400, em regiões do mundo com menor frequência de casos).

Uma das dificuldades da confirmação diagnóstica pelo MAT é a necessidade da amostra de soro convalescente, que muitas vezes requer retorno do paciente que já recebeu alta hospitalar. Na experiência de Salvador, a sensibilidade do MAT e IgM-ELISA com uma amostra do soro da fase aguda foi de 44% e 75%, respectivamente. A coleta de uma segunda amostra de soro ainda na fase aguda (após quatro dias da primeira coleta) aumentou a sensibilidade para 97% e 96%, respectivamente. Estes dados sugerem que é recomendável a coleta de uma segunda amostra de soro na fase aguda prevenindo a impossibilidade de uma coleta posterior, na fase de convalescença.

A detecção direta de leptospirose por biologia molecular, incluindo ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, vem sendo usada em algumas situações específicas, tais como nas epidemias em Bangladesh e na endemia no Peru. O uso na prática médica da PCR em tempo real (RT-PCR) aumenta a taxa de detecção de casos positivos, alguns deles com sorologias negativas. A grande questão para adoção em larga escala desses testes é a necessidade de assegurar sua realização com regras rígidas de boas práticas laboratoriais para evitar a possibilidade de falso-positivos por contaminação de

DNA. Alguns dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública das capitais brasileiras, a exemplo do de Curitiba, implementaram o diagnóstico da leptospirose pelo RT-PCR.

■ Tratamento

O tratamento da leptospirose deve seguir as seguintes etapas: (a) diagnóstico precoce e encaminhamento para serviço de referência; (b) início precoce de antibióticos; (c) identificação de fatores de risco para óbito e (d) medidas de suporte com base nos fatores de risco identificados.

O diagnóstico da leptospirose na fase inicial dos sintomas requer alto grau de suspeição. A história detalhada, focando em como os sintomas surgiram e como a doença evoluiu, é fundamental para a suspeita clínica. Dados epidemiológicos, como características ambientais e de infraestrutura sanitária do local de residência e de trabalho (ocorrência de vegetação, lama, esgoto aberto e roedores); atividade ocupacional; contato nos últimos 30 dias com esgoto, alagamentos, lama e lixo; e ocorrência recente de fortes chuvas são indícios importantes de uma possível exposição à leptospira. Quadros clínicos mal definidos podem ser inicialmente acompanhados por observação domiciliar. O paciente deve ser orientado a fazer hidratação oral e acompanhar a evolução dos sintomas. Se houver piora dos sintomas ou surgimento de novas queixas, o paciente deve retornar à unidade de saúde para nova avaliação. Se os achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais sugerirem a suspeita de leptospirose, o paciente deve ser sempre tratado com antibióticos e, se necessário, internado e encaminhado à unidade de referência. O retardo no diagnóstico e início do tratamento pode complicar o curso da doença. Um exemplo desta situação ocorreu em Salvador, no ano de 1996, quando epidemias de dengue e de leptospirose se sobrepuseram na cidade. Mais de 20 mil casos de dengue foram notificados nesse ano em Salvador, sendo que a dengue foi a suspeita médica inicial para 36% dos casos confirmados de leptospirose. Um diagnóstico de dengue na primeira avaliação médica retardou em cinco dias o encaminhamento ao serviço de referência, sendo um fator preditor de internação em unidade de

terapia intensiva e óbito.

Não existem estudos que comprovem o efeito de antibióticos na redução da letalidade da leptospirose. Este fato, associado a raros relatos de exacerbação da doença após o início do tratamento antimicrobiano (reação de Jarisch-Herxheimer), ainda suscita discussão por alguns sobre a função do uso de antibióticos na leptospirose. Nos anos 1980, alguns ensaios clínicos, randomizados, duplos-cegos, limitados a formas brandas da doença e sem casos com evolução fatal, demonstraram que o uso de antibióticos reduz a duração da febre, o tempo necessário para normalização da função renal, a duração da leptospirúria e a duração da hospitalização, quando comparados ao placebo. A OMS reconhece que os efeitos do tratamento antimicrobiano são limitados se adotados após quatro dias do início dos sintomas. Por outro lado, a própria instituição atesta que a maioria dos especialistas iniciará o tratamento com antibióticos em qualquer etapa da evolução da infecção. Alguns estudos sugerem que, após um determinado limiar de leptospiremia (10^4 leptospiras/ml), os pacientes evoluem para o óbito, a despeito do tratamento específico ou de suporte. A partir dos anos 2000, os ensaios clínicos realizados para avaliar a eficácia do uso de antibióticos na leptospirose comparam o efeito de um antibiótico contra o efeito de outro antibiótico diferente. Este fato indica aumento na compreensão de que não seria ético manter um grupo placebo, sem tratamento antibiótico, em ensaios clínicos com pacientes com leptospirose. Embora ainda não haja consenso, a maior parte dos especialistas em leptospirose recomenda o uso de agentes antibióticos no tratamento da doença e salientam que sua introdução seja o mais precoce possível no curso dela.

Pacientes com formas brandas da doença podem ser tratados com antibióticos orais, como doxiciclina (100 mg VO, 12/12 h) ou amoxicilina (500 mg VO, 8/8 h). Pacientes internados devem receber antibióticos venosos, como penicilina (1,5 milhão de unidades IV, 6/6 h) ou ceftriaxona (1 g IV, 1 vez/dia). A primeira dose deve ser administrada ainda no pronto-atendimento, antes do encaminhamento à unidade de referência, para evitar que o atraso no tratamento reduza o benefício da terapia antimicrobiana. A doxiciclina não é indicada para pacientes com insuficiência renal. Azitromicina é alternativa comumente usada

para pacientes alérgicos a betalactâmicos. A reação de Jarisch-Herxheimer está bem documentada na leptospirose, mas sua frequência real não é conhecida. Recomenda-se rigoroso monitoramento de possíveis efeitos adversos logo após a primeira dose do tratamento com antibióticos.

São fatores de risco preditores de óbito em pacientes com leptospirose grave: idade acima de 35 anos, alteração do estado mental, insuficiência renal aguda, em especial com hiperpotassemia e oligúria, altos níveis séricos de ureia e creatinina, arritmias, trombocitopenia, elevação sérica progressiva de enzimas hepáticas, hipotensão e choque e, em especial, insuficiência respiratória ou hemorragia pulmonar que elevam o risco de óbito para mais de 50%.

As medidas de suporte devem ser empregadas de acordo com a indicação clínica e incluem hidratação vigorosa, monitoramento em unidade de terapia intensiva, uso de substâncias vasoativas, ventilação mecânica e diálise. As medidas de suporte devem ser iniciadas de acordo com a existência de fatores prognósticos. Pacientes com alterações no padrão respiratório (escarro hemoptoico, elevação na frequência respiratória, creptos pulmonares, ou saturação de $O_2 < 92\%$ em ar ambiente) tem alto risco para hemorragia pulmonar maciça, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e óbito e devem realizar gasometria arterial e radiografia de tórax. Em pacientes com acometimento pulmonar, o suporte ventilatório com estratégias protetoras (volume corrente de 6 mL/kg de peso, pressão de platô < 30 cmH₂O e uso de pressão positiva expiratória final [PEEP]) deve ser iniciado precocemente. A hidratação venosa deve ser reduzida em pacientes com acometimento pulmonar, sobretudo naqueles que apresentarem oligúria, pois o edema pulmonar tende a piorar com o aumento da pressão hidrostática intravascular. Evidências sugerem que pacientes com disfunção renal associada à síndrome da angústia respiratória aguda tem melhor evolução quando as sessões de hemodiálise são iniciadas precocemente e realizadas diariamente. Hipotensão e choque devem ser tratados com uso de norepinefrina, uma vez que a infusão de grandes volumes de salina não é recomendada nos pacientes com acometimento pulmonar. Embora relatos e séries de casos sugiram um possível benefício de altas doses de corticosteroides em pacientes com hemorragia pulmonar, até que estudos

controlados sejam realizados, não há suporte científico para o uso de corticosteroides na leptospirose.

Pacientes sem doença respiratória têm melhor prognóstico e a prioridade no manejo é avaliação e tratamento da disfunção renal. Um teste terapêutico com *bolus* venoso de soro fisiológico a 0,9% (500 ml IV) serve para definir se o paciente apresenta insuficiência renal oligúrica ou não oligúrica e ajuda a identificar precocemente o melhor tratamento para a insuficiência renal. Se não houver piora do padrão respiratório após o primeiro *bolus* de salina, novos *bolus* podem ser repetidos de acordo com o grau de desidratação do paciente. Havendo qualquer manifestação respiratória durante a infusão de volume, a hidratação deve ser suspensa e o quadro pulmonar, reavaliado. Pacientes que não apresentarem diurese após expansão volêmica devem ser tratados com hemodiálise. Na impossibilidade de realizar hemodiálise, deve-se submeter o paciente à diálise peritoneal. Diuréticos têm limitada utilidade nesta situação e não devem ser empregados rotineiramente. Pacientes que apresentarem diurese após expansão volêmica devem ser tratados com hidratação vigorosa (≥ 50 ml/kg/dia de SF 0,9%). Se necessário, deve-se usar sonda vesical no paciente para ajudar a definir o tipo de insuficiência renal. É importante que a avaliação e a decisão sobre o tipo de tratamento para disfunção renal (diálise vs. hidratação) sejam realizadas precocemente, se possível ainda na unidade de pronto-atendimento, pois a precocidade do início das medidas de suporte influi no prognóstico do paciente. Na unidade de terapia intensiva do Hospital Emílio Ribas, em São Paulo, a adoção de medidas como antibioticoterapia, admissão precoce em UTI, uso de ventilação mecânica com estratégia protetora, fisioterapia respiratória e hemodiálise precoce e diária reduziu a letalidade de pacientes com síndrome da angústia respiratória e insuficiência renal associada à leptospirose de 67% para 17%.

■ Prevenção

A prevenção da leptospirose requer intervenções sanitárias em cidades com graves problemas sociais e econômicos, educação da população sobre formas de

exposição, e controle de roedores.

O emprego de quimioprofilaxia antes de uma exposição de alto risco (doxiciclina, 200 mg VO, 1 vez/semana) é efetiva na redução da incidência de doença clínica. A quimioprofilaxia pré-exposição pode ser recomendada para indivíduos que irão se expor a ambientes potencialmente contaminados, como militares, bombeiros e outros profissionais, atuando durante desastres naturais, ou para trabalhadores que vão entrar em contato com água de esgoto. Nesses casos, deve-se também fazer uso de equipamentos de proteção individual, como botas e luvas. Não há evidências científicas demonstrando benefício do emprego de quimioprofilaxia após uma exposição de risco. Por isso, seu uso em massa não é recomendado, mesmo em situações de desastres naturais. Apesar da ausência de estudos que deem suporte, alguns especialistas advogam pelo uso de quimioprofilaxia pós-exposição (doxiciclina, 100 mg VO, 12/12 h, por 3 a 5 dias) em circunstâncias de alto risco individual, como no caso de imersão acidental em água de esgoto ou após exposição acidental em laboratório.

Imunização com antígeno bruto (leptospiras mortas) polivalente (incluindo diferentes sorovares) é amplamente usada na medicina veterinária há décadas. Alguns países, como Cuba e China, usam o mesmo princípio para vacinação da população humana. No entanto, a imunoproteção conferida é provavelmente baseada na imunidade humoral contra o lipopolissacarídeo da membrana externa: esta proteção é de curta duração, específica para os sorovares incluídos na formulação vacinal e observa-se alta frequência de reações adversas. Diversos grupos de pesquisa atualmente investem no desenvolvimento de vacinas contra alvos proteicos conservados entre vários sorovares patogênicos.

■ Bibliografia

Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;2(4):739-44.

Arean VM. Studies on the pathogenesis of leptospirosis. II. A clinicopathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral infections. *Lab Invest.* 1962;11:273-88.

- Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol.* 1962;40:393-423.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003 Dec;3(12):757-71.
- Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal involvement in leptospirosis – New insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis.* 2008 Jun;12(3):248-52.
- Costa E, Costa YA, Lopes AA et al. [Severe forms of leptospirosis: clinical, demographic and environmental aspects]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001 May-Jun;34(3):261-7.
- Costa F, Martinez-Silveira MS, Hagan JE et al. Surveillance for leptospirosis in the Americas, 1996-2005: a review of data from ministries of health. *Rev Panam Salud Publica.* 2012 Sep;32(3):169-77.
- Croda J, Neto AN, Brasil RA et al. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jun;16(6):593-9.
- De Brito T, Bohm GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. *J Pathol.* 1979;128(4):177-82.
- De Brito T, Morais CF, Yasuda PH et al. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen. *Ann Trop Med Parasitol.* 1987;81(3):207-14.
- Faine SB, Adler B, Bolin C, Perolat P. *Leptospira and leptospirosis.* 2nd ed. Melbourne, Australia: MediSci; 1999.
- Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F et al. Prospective study of leptospirosis transmission in an urban slum community: Role of poor environment in repeated exposures to the *Leptospira* agent. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(5):e2927.
- Gouveia EL, Metcalfe J, de Carvalho ALF et al. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhage syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):505-8.
- Haake DA, Dundoo M, Cader R et al. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2002 May 1;34(9):e40-3.

- Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Oct; 7(10):736-47.
- Ko AI, Reis MG, Dourado CMR et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*. 1999;354(9181):820-5.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):296-326.
- Lin CL, Wu MS, Yang CW, Huang CC. Leptospirosis associated with hypokalaemia and thick ascending limb dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(1):193-5.
- McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Oct;18(5):376-86.
- Medeiros FR, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop*. 2010 Jul-Aug;115(1-2):155-62.
- Nascimento AL, Ko AI, Martins EA et al. Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. *J Bacteriol*. 2004 Apr;186(7):2164-72.
- Phraisuwan P, Whitney EA, Tharmaphornpilas P et al. Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999. *Emerg Infect Dis*. 2002 Dec; 8(12):1455-9.
- Rathinam SR. Ocular manifestations of leptospirosis. *J Postgrad Med*. 2005 Jul-Sep;51(3):189-94.
- Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RD et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):e228.
- Ribeiro GS. Leptospirose. In: Moreira AT, Mascarenhas AV, Nunes CLX, eds. *Manual de procedimentos em doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Couto Maia*. Salvador: Eduneb; 2009;247-56.
- Spichler AS, Vilaca PJ, Athanazio DA et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Dec;79(6):911-4.
- Spichler A, Athanazio DA, Vilaca P et al. Comparative analysis of severe pediatric and adult leptospirosis in Sao Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Feb;86(2):306-8.
- Spichler A, Athanazio D, Buzzar M et al. Using death certificate reports to find

- severe leptospirosis cases, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1559-61.
- Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *Journal of Infectious Diseases.* 1998;178(5):1457-63.
- Truccolo J, Serais O, Merien F, Perolat P. Following the course of human leptospirosis: Evidence of a critical threshold for the vital prognosis using a quantitative PCR assay. *FEMS Microbiology Letters.* 2001;204(2):317-21.
- Vinetz JM. Leptospirosis. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2001; 14(5):527-38.
- Wagenaar JF, Goris MG, Gasem MH et al. Long pentraxin PTX3 is associated with mortality and disease severity in severe Leptospirosis. *J Infect.* 2009 Apr 18;58(6):425-32.
- WHO. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Malta; 2003.
- Wu MS, Yang CW, Pan MJ et al. Reduced renal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by *Leptospira shermani*: from bed-side to bench. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2472-9.

Henrique Pott Junior ■ Jorge Figueiredo Senise ■ Adauto Castelo Filho

■ Introdução

Em seu relatório anual, a Organização Mundial da Saúde estimou que em 2015 havia cerca de 10,4 milhões de novos casos de tuberculose (TB) em todo o mundo, dos quais 5,9 milhões (56%) estavam entre homens e 1 milhão (10%) entre crianças. A coinfeção com HIV foi responsável por 1,2 milhão (11%) de todos os novos casos de TB.

Embora as taxas globais de incidência tenham diminuído lentamente nos últimos anos (apenas 1,5% entre 2014 e 2015), o fardo da tuberculose permanece substancial (cerca de 1,4 milhão de mortes e um adicional de 0,4 milhão resultantes da tuberculose entre pessoas vivendo com HIV, em 2015). Não obstante, a incidência de tuberculose e resistência aos medicamentos está aumentando em algumas partes do mundo, como a África. Em 2015, foram estimados 480.000 novos casos de tuberculose multirresistente e mais de 100.000 pessoas com tuberculose resistente à rifampicina.

Em 2016 o Ministério da Saúde divulgou que o Brasil conseguiu atingir as metas dos Objetivos do Milênio de combate à tuberculose com três anos de antecedência. Nos últimos 10 anos, a incidência de casos de tuberculose no Brasil reduziu 20,2%, passando de 38,7 casos/100 mil habitantes em 2006 para 30,9 casos/100 mil habitantes em 2015. Já a taxa de mortalidade passou de 2,2 óbitos para cada 100 mil habitantes, em 2014, contra 2,6 registrados em 2004; contudo, muito ainda há a ser feito.

■ Princípios do tratamento

Por sua facilidade posológica, o tratamento quase sempre pode ser administrado em regime ambulatorial. Recomenda-se o tratamento observado diretamente (TOD), a fim de assegurar a regularidade no uso dos medicamentos. As normas brasileiras sugerem que o paciente tenha no mínimo 24 tomadas observadas na fase de ataque e 48 na fase de manutenção. O paciente pode ir ao serviço para receber a medicação ou o profissional do serviço pode ir ao domicílio, sendo a observação realizada por um agente sanitário ou comunitário de saúde.

A partir de 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) estabeleceu o sistema de tratamento para TB composto por quatro fármacos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), e etambutol (E) – este, introduzido na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses), após evidência de aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%) em Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos Antituberculose. A apresentação farmacológica desse esquema é em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro fármacos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg + H 75 mg + Z 400 mg + E 275 mg, a ser utilizada na fase intensiva de tratamento. Na fase de manutenção (quatro meses subsequentes), utiliza-se a associação RH em cápsulas ou comprimidos de doses fixas, nas seguintes dosagens: R 300 mg + H 200 mg ou R 150 mg + H 75 mg. Recomenda-se ainda o uso concomitante de piridoxina (50 mg/dia) durante o tratamento, para profilaxia da toxicidade neurológica da isoniazida.

Em todos os esquemas, a medicação é diária e deve ser administrada de preferência em tomada única. Crianças menores de 5 anos com dificuldade para deglutir comprimidos podem usar os fármacos em xarope ou suspensão.

Esquema para adultos e adolescentes (2RHZE/4RH – 7RH)

Indicado pelo PNCT para casos novos de adultos e adolescentes (> 10 anos) e válido para todos os tipos de tuberculose pulmonar (TBP) e extrapulmonar (TBEP) – exceto a forma meningoencefálica –, infectados ou não pelo HIV, e em casos de retratamento – tanto por recidiva (independentemente do tempo

decorrido do primeiro episódio), quanto em caso de retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes, exceto a forma meningoencefálica (Tabela 53.1).

Esquema para crianças (2RHZE/4RH – 6RH)

Este é o esquema padronizado no Brasil para casos novos de crianças (< 10 anos), válido para todos os tipos de TBP e TBEP (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV, e em casos de retratamento, tanto por recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio), quanto em caso de retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes, exceto a forma meningoencefálica (Tabela 53.2).

Esquemas especiais para substituição dos fármacos de primeira linha

Se o esquema básico não puder ser reintroduzido após a resolução de eventuais reações adversas e com a relação bem estabelecida entre a reação e o fármaco causador, o paciente deverá ser tratado com esquemas especiais, compostos por outros fármacos de primeira linha nas suas apresentações individualizadas, nas dosagens correspondentes ao peso do paciente (Tabelas 53.3 e 53.4).

Tabela 53.1 Esquema básico para adultos e adolescentes (> 10 anos).

Fase	Fármacos	Peso	Unidade/dose
Intensiva ¹ (2 meses)	RHZE	20 a 35 kg	2 comprimidos 150/75/400/275 mg
		36 a 50 kg	3 comprimidos 150/75/400/275 mg
		> 50 kg	4 comprimidos 150/75/400/275 mg
		20 a 35 kg	1 comprimido 300/200 mg ou 2 comprimidos 150/75 mg

Manutenção ¹ (4 meses)	RH	36 a 50 kg	1 comprimido 300/200 mg + 1 comprimido 150/100 mg ou 3 comprimidos 150/75 mg
		> 50 kg	2 comprimidos 300/200 mg ou 4 comprimidos 150/75 mg

¹Recomenda-se o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante o tratamento.

Observação: o esquema para a forma meningoencefálica da TB é o mesmo do esquema básico, prologando-se a fase de manutenção: 2RHZE/7RH. Deve ser associado corticosteroide: prednisona oral (1 a 2 mg/kg/dia) durante 4 semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), durante 4 a 8 semanas, com redução gradual da dose nas 4 semanas subsequentes.

Tabela 53.2 Esquema básico para crianças (< 10 anos).

Fase	Fármacos	Peso do paciente			
		Até 20 kg (mg/kg/dia)	21 a 35 kg (mg/dia)	36 a 45 kg (mg/dia)	> 45 kg (mg/dia)
Intensiva ¹ (2 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
Manutenção ¹ (4 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

¹Recomenda-se o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante o tratamento devido à toxicidade neurológica causada pela isoniazida).

Observação: o esquema para a forma meningoencefálica da TB em crianças é o mesmo do esquema básico, prologando-se a fase de manutenção: 2RHZE/6RH.

Tabela 53.3 Esquemas especiais para substituição dos fármacos.

Intolerância medicamentosa	Esquema especial
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Tabela 53.4 Dosagem dos fármacos para esquemas especiais.

Fármaco	Doses por peso		
	20 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50 kg
Rifampicina 300 mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina + Isoniazida 300/200 mg e 150/75 mg	1 comprimido 300/200 mg	1 comprimido 300/200 mg + 1 comprimido 150/75 mg	2 comprimidos 300/200 mg
Pirazinamida 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomicina 1000 mg	Meia ampola	1 ampola	1 ampola

■ Situações especiais

Gravidez e lactação

O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes,

e recomenda-se o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação, pelo risco de toxicidade neurológica (por causa da isoniazida) no recém-nascido. A estreptomicina é contraindicada nesse período por seu potencial de ototoxicidade no feto.

A maioria dos antituberculosos é encontrada no leite materno em pequenas concentrações, incapazes de produzir toxicidade em lactentes. Sendo assim, não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, que ela faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar da criança.

Os níveis dessas substâncias no leite materno, porém, não são adequados para prevenir a transmissão de TB para a criança. Assim, preconiza-se o uso de isoniazida profilática pelo recém-nascido durante pelo menos 3 meses após a mãe ser considerada não bacilífera. Deve-se adiar a vacinação do recém-nascido com o *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) até o final da profilaxia com isoniazida.

Nefropatia

Nos pacientes com nefropatia, é necessário conhecer o *clearance* de creatinina (ClCr) antes de iniciar o esquema terapêutico, para que se ajustem as doses.

Nos casos de insuficiência renal de leve (ClCr > 50) a moderada (ClCr 10 a 50), pode-se utilizar isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol nas doses usuais. Havendo insuficiência renal grave (ClCr < 10), as doses de isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina devem ser reduzidas de acordo com a Tabela 53.5, exceto se o paciente estiver em tratamento substitutivo renal, por meio de hemodiálise regular.

Tabela 53.5 Ajuste das doses dos fármacos em nefropatas.

Medicamento	Correção	Clearance de creatinina		
		> 50	50 a 10	< 10
Rifampicina	Nenhuma	100%	100%	100%

Isoniazida	Dose	100%	75 a 100%	50%
Pirazinamida	Intervalo	24 h	24 h	48 a 72 h
Etambutol	Dose	100%	50 a 100%	25 a 50%
Estreptomicina	Intervalo	24 h	24 a 72 h	72 a 96 h

Hepatopatia

Hepatopatia subjacente à TB pode aumentar o risco de hepatotoxicidade, devido à interação dos tuberculostáticos entre si e com outros fármacos. Nos dois primeiros meses de tratamento, pode haver elevação assintomática e transitória dos níveis séricos de transaminases, seguida de normalização espontânea sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. Todavia, quando os valores das enzimas atingirem três vezes o valor normal, com início de sintomas, ou em caso de icterícia, deve-se interromper o tratamento e reavaliar a necessidade de esquema alternativo ou reintrodução escalonada.

Nos casos de hepatotoxicidade após o início do tratamento, havendo redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução gradual do esquema básico: rifampicina + etambutol, seguidos pela isoniazida e, por último, a pirazinamida, com intervalo de 3 a 7 dias entre elas. A reintrodução de cada fármaco deve ser precedida de análise da função hepática. O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que for possível retomar o esquema completo.

Nos casos de doença hepática prévia, deve-se antes definir a existência ou não de cirrose. Caso haja cirrose hepática, indica-se o tratamento intensivo (3 meses) com estreptomicina, etambutol e quinolona (ofloxacino ou levofloxacino), seguido de manutenção com etambutol e quinolona durante 9 meses (Tabela 53.6). No caso de hepatopatia crônica sem cirrose, deve-se considerar lesão hepatocítica, operacionalmente definida como alanina

aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) 3 vezes maior que o normal. A ausência de lesão hepatocítica permite o uso do esquema básico, caso contrário, recomenda-se uso de esquemas alternativos.

Pacientes infectados pelo HIV

Estima-se que 33 a 50% dos indivíduos infectados com HIV em todo o mundo são coinfectados com o *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção pelo HIV é forte fator de risco para o desenvolvimento da TB ativa em pessoas com infecção latente pelo bacilo. Em alguns países do continente africano, a TB é a infecção oportunista mais comumente associada ao HIV. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a TB foi a causa da morte de 13% das pessoas com AIDS em 2011.

A maioria dos casos de coinfecção representa a reativação de TB latente, ocorrendo com número de linfócitos T CD4+ mais elevado que em outras infecções oportunistas, devido à virulência do bacilo. Fração significativamente maior de indivíduos infectados pelo HIV desenvolvem TB primária progressiva, especialmente na fase de imunodeficiência avançada.

O mecanismo de suscetibilidade aumentada à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas infectadas pelo HIV não é completamente compreendido. O número de linfócitos T CD4+ não é indicador confiável de risco aumentado da doença. No entanto, sabe-se que quando esses linfócitos são superiores a 300 a 350 células/mm³, a apresentação clínica é semelhante à de pessoas não infectadas: doença pulmonar isolada, com focos apicais de consolidação e, ocasionalmente, cavitação. Com o avanço da imunossupressão, há aumento na incidência de manifestações atípicas, como doença pulmonar difusa sem cavitação, adenopatia hilar ou difusa, TB miliar e infecção extrapulmonar (até 70% dos casos).

Tabela 53.6 Esquemas especiais nas hepatopatias crônicas.

Com cirrose		3SE0/9E0 ¹
		2SRE/7RE

Sem cirrose	ALT/AST > 3 vezes LSN	2SHE/10 HE 3SEO/9EO
	ALT/AST < 3 vezes LSN	Esquema básico

¹Ofloxacino (O) é a quinolona indicada; todavia, pode ser substituído pelo levofloxacino. Para pacientes acima de 50 kg: ofloxacino 800 mg/dia; levofloxacino 750 mg/dia. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato transaminase. LSN: limite superior do intervalo normal.

O tratamento da TB associada ao HIV é complicado por causa das principais interações medicamentosas dos fármacos tuberculostáticos com o tratamento antirretroviral, que podem alterar significativamente tanto as concentrações dos fármacos antirretrovirais, quanto as dos fármacos antituberculose.

As rifamicinas interagem consideravelmente com os inibidores de protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (TR). Dentre eles, a rifampicina é o fármaco que possui maior quantidade de interações, seguido de rifapentina (intermediária) e rifabutina (mínima). A rifampicina é contraindicada para uso associada a inibidores de protease (saquinavir, indinavir, nelfinavir, fosamprenavir, atazanavir, darunavir, tipranavir). A dose de lopinavir/ritonavir deve ser dobrada quando utilizada concomitantemente com rifampicina. Maraviroque pode ser usado com rifampicina, desde que a dose seja aumentada para 600 mg 2 vezes/dia. Raltegravir pode ser administrado com rifampicina sem qualquer alteração na dose.

Por outro lado, a rifabutina pode ser utilizada em combinação com inibidores de protease. Em 2012, o Ministério da Saúde do Brasil adquiriu rifabutina na apresentação de cápsulas de 150 mg para oferecer novas opções de tratamento às pessoas infectadas pelo HIV com tuberculose ativa (TBA). Recomenda-se rifabutina quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que geralmente ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação ao efavirenz. Nessa situação, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg/dia.

A rifampicina reduz modestamente os níveis plasmáticos de efavirenz e

nevirapina, e não parece alterar a eficácia antiviral do efavirenz, podendo ambos ser administrados concomitantemente. A dose de efavirenz pode permanecer de 600 mg/dia com bons desfechos, ainda que, em pessoas com mais de 60 kg, recomende-se aumentá-la para 800 mg/dia. A administração concomitante de rifampicina e nevirapina é mais preocupante. Vários pequenos estudos têm demonstrado boa resposta clínica e virológica, mas toxicidade maior do que quando associada ao efavirenz.

Apesar da extensa lista de interações, não é recomendável postergar o início do tratamento da TB ou do tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*). Para pessoas infectadas pelo HIV com TB ativa, recomenda-se o esquema básico antituberculose, com duração de 6 meses e, idealmente, estruturado com rifampicina. O tratamento antirretroviral deve incluir um inibidor de TR não análogo de nucleosídeo de primeira geração, preferencialmente o efavirenz. Deve-se também iniciar os antirretrovirais ainda nas primeiras 8 semanas do tratamento da tuberculose.

Resistência aos fármacos antituberculose

A resistência bacilar é, *a priori*, fenômeno provocado principalmente pelo uso inadequado de antimicrobianos. Segundo dados do Ministério da Saúde, 96% dos casos brasileiros de resistência bacilar são adquiridos por tratamentos irregulares e abandono. Em 1996, o I Inquérito de Resistência aos Medicamentos Antituberculose revelou 8,5% de resistência a qualquer fármaco para casos novos de TB e 21% para casos com tratamento prévio. A resistência à isoniazida foi de 4,4% em casos novos de TB e 11,3% em casos com tratamento prévio. Os percentuais de multirresistência em casos novos e com tratamento prévio foram de 1,1% e 7,9%, respectivamente. No II Inquérito, realizado em 2007-2008, a análise preliminar revelou aumento nas taxas de resistência primária à isoniazida: 6%.

As crescentes incidência e prevalência de TB-multidrogarresistente (MDR) e TB com resistência estendida (XDR) a fármacos de segunda linha são indicadores inversamente proporcionais à efetividade dos programas nacionais

de aderência ao tratamento da TB.

O teste de sensibilidade permite identificar padrões de resistência do bacilo da TB:

- Monorresistência (resistência a um fármaco)
- Polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos, exceto à associação RH)
- MDR (resistência a pelo menos R e H)
- XDR (resistência a R e H, acrescida de resistência a Q e a um fármaco injetável de segunda linha, como amicacina, canamicina ou capreomicina).

■ Tuberculose resistente

Identificando-se monorresistência à rifampicina ou à isoniazida durante a fase intensiva do esquema básico, deve-se recomeçar com novo esquema (Tabela 53.7).

Se for identificada durante a fase de manutenção, deve-se prorrogar o uso de RH na segunda fase para 7 meses. Em caso de adesão duvidosa ao tratamento, persistência de sinais e sintomas, demora na negatificação bacteriológica ou sua persistência e imagem radiológica de enfermidade em atividade, reiniciar com novo esquema.

Para os casos portadores de bacilos polirresistentes, deve-se reiniciar novo esquema conforme as indicações descritas na Tabela 53.7.

O tratamento da multirresistência pode ser individualizado e composto por pelo menos quatro fármacos, com atividade efetiva evidenciada no antibiograma, que, preferencialmente, não tenham sido utilizados anteriormente. A Tabela 53.8 apresenta o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para tratamento de TB-MDR.

As dificuldades para o tratamento de TB-XDR são decorrentes da limitação dos fármacos disponíveis e da probabilidade de resistência cruzada entre eles. O Ministério da Saúde recomenda usar qualquer fármaco do grupo (RHZE) com eficácia comprovada, associado a fármacos injetáveis, de segunda linha,

fluoroquinolonas respiratórias e fármacos de eficácia menor.

■ Tuberculose latente

A infecção tuberculosa latente (ITL) é o estado no qual há infecção pelo *M. tuberculosis* sem quaisquer sintomas clínicos, anormalidades radiológicas ou evidências microbiológicas. Até o momento não existe nenhum teste para o diagnóstico direto da ITL; ainda, os estudos de acurácia dos testes diagnósticos usam indivíduos com TB ativa confirmada para estabelecer sensibilidade e indivíduos saudáveis de baixo risco para estabelecer especificidade.

A evidência de infecção latente com risco de evolução para doença ativa se baseia no teste tuberculínico ou no ensaio de liberação de IFN- γ (IGRA). Ambos os testes são moderadamente sensíveis e, em países com baixa prevalência da infecção, são altamente específicos.

O ponto de corte do teste tuberculínico, acima do qual é indicada quimioprofilaxia, varia de acordo com o grupo de pacientes (Tabela 53.9):

- 5 mm: infectado pelo HIV, contato próximo com pacientes bacilíferos, fibrose pulmonar, imunossupressão (prednisona > 15 mg/dia durante > 1 ano)
- 10 mm: imigrante recente de área endêmica, usuário de drogas ilícitas, trabalho/moradia em prisão, morador de casa de repouso, hospitalizado, diabético, paciente com doença renal crônica (DRC), com perda ponderal significativa, crianças < 4 anos
- 15 mm: todos os demais casos.

As características farmacológicas dos medicamentos, seus efeitos adversos e posologia são aspectos importantes do tratamento da tuberculose e do reconhecimento e manuseio de toxicidade, conforme ilustra a Tabela 53.10.

Tabela 53.7 Esquema indicado no caso de monorresistência ou polirresistência.

Resistência	Esquema

Isoniazida	4RZES/4RE
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida e pirazinamida	2RESQ/7REQ
Isoniazida e etambutol	2RZSQ/7RQ
Rifampicina e pirazinamida	3HESQ/9HEQ
Rifampicina e etambutol	3HZSQ/12HQ
Isoniazida, pirazinamida e etambutol	3RSQT/12RQT

R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; H: isoniazida, Q: quinolona; T: terizidona.

Tabela 53.8 Esquema para tratamento TB-MDR.

Fase	Fármaco	Doses por faixa de peso		
		20 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50 kg
Intensiva 1 2S5ELZT (2 meses)	Estreptomicina	500 mg/dia	750 a 1.000mg/dia	1.000 mg/dia
	Etambutol	400 a 800 mg/dia	800 a 1.200 mg/dia	1.200 mg/dia
	Levofloxacino	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia
	Pirazinamida	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia
	Terizidona	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1.000 mg/dia
Intensiva 2	Estreptomicina	500 mg/dia	750 a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia
	Etambutol	400 a 800 mg/dia	800 a 1.200 mg/dia	1.200 mg/dia

2S3ELZT (4 meses)	Levofloxacino	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia
	Pirazinamida	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia
	Terizidona	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1.000 mg/dia
Manutenção 12ELT (12 meses)	Etambutol	400 a 800 mg/dia	800 a 1.200 mg/dia	1.200 mg/dia
	Levofloxacino	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia
	Terizidona	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1.000 mg/dia

Tabela 53.9 Esquema de quimioprevenção de TB proposto pelo PNCT do Brasil.

Adultos HIV-soronegativos	Adultos HIV-soropositivos	Crianças < 18 anos
<p>Isoniazida 5 mg/kg (máx. 300 mg) 1 vez/dia, durante 9 meses</p> <p>Vitamina B6 50 mg 1 vez/dia</p> <p>Alternativa: rifampicina 10 a 20 mg/kg (máx. 600 mg) 1 vez/dia, durante 4 meses</p>	<p>Isoniazida 5 mg/kg (máx. 300 mg) 1 vez/dia, durante 9 meses</p>	<p>Isoniazida 10 a 20 mg/kg (máx. 300 mg) 1 vez/dia, durante 9 meses</p>

Tabela 53.10 Características farmacológicas dos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.

Fármacos	Farmacocinética	Precauções	Gravidez e lactação	Efeitos adversos
	Boa distribuição, com baixa concentração no			Toxicidade ocular dependente é incomum (< 1% com a dose de mg/kg/dia, 5% 25 mg/kg/dia.

Etambutol	<p>LCR (penetração de 10 a 50% quando as meninges estão inflamadas). Eliminação em sua forma ativa por via renal. Até 15% são metabolizados no fígado. Meia-vida de 3 a 4 h, aumentada nos casos de insuficiência renal</p>	<p>Contraindicado em casos de neurite óptica e insuficiência renal avançada</p>	<p>Dose máxima de 15 mg/kg/dia; sem anormalidades congênitas documentadas. Sem efeitos adversos conhecidos em lactentes</p>	<p>Redução da excreção de ácido úrico, que pode causar hiperuricemia e crises de gota e pacientes suscetíveis. Outros eventos incluem alterações gastrointestinais; neuropatia periférica, erupção cutânea, tontura, confusão mental e trombocitopenia</p>
				<p>Elevação transitória de enzimas hepáticas de 10 a 20% de pacientes. Risco de hepatotoxicidade maior em idosos e mulheres, doença hepática preexistente e uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos e álcool. Neurotoxicidade</p>

Isoniazida	<p>Absorção reduzida por alimentos e antiácidos.</p> <p>Biodisponibilidade reduzida pelo metabolismo de primeira passagem.</p> <p>Distribuição ampla, com boa penetração no LCR. Metabolismo hepático e excreção urinária sob a forma de metabólitos inativos e princípio ativo não metabolizado.</p> <p>Meia-vida variável de 1 a 6 h</p>	<p>Estados de hipersensibilidade prévia à isoniazida; doença hepática preexistente; epilepsia e porfiria</p>	<p>Não há efeitos adversos documentados em fetos. Alta concentração no leite materno, mas com baixo risco de complicações. É recomendável monitorar o lactente, em especial se houver deficiência de piridoxina concomitantemente</p>	<p>dose-dependente neuropatia periférica em exposição crônica; convulsões; psiquiatria ataxia e neurite óptica em exposição aguda. Utilizam doses elevadas de piridoxina para reverter a neurotoxicidade; recomenda-se suplementação profilática de piridoxina, 10 a 20 mg/dia. Eventos hematológicos incluem anemia sideroblástica responsiva à suplementação de piridoxina, anemia hemolítica, trombocitopenia e neutropenia e, raramente, anemia aplásica. Até 20% dos pacientes podem produzir anticorpos antinucleares, e</p>
------------	--	--	---	--

				<p>pequena porcentagem d pode ocorre lúp fármaco-induzi Envolvimento r é raro, nefrite intersticial reso com a suspensã fármaco. Ocorr erupção cutâne 2% dos pacient pode ocorrer dermatite semelhante à pelagra em desnutridos, e respondendo à suplementaçã niacina; erupçõ cutâneas acneiformes sã comuns. Poder ocorrer sintom gastrointestinais leves a modera</p>
	<p>Absorção completa na ausência de cátions divalentes concomitantes, com ampla</p>	<p>Contraindicado em casos de hipersensibilidade às fluoroquinolonas.</p>	<p>Uso não recomendado</p>	<p>Sintomas gastrointestinais frequentemente. Col pseudomembr já foi descrita, r raramente oco</p>

Levofloxacino	distribuição tecidual. Concentrações no LCR de 30 a 50% quando meninges estão inflamadas. Excreção urinária não metabolizada	Uso parcimonioso em pacientes com epilepsia, distúrbios do SNC, hepático e renal e porfiria. Evitar uso em pacientes com QTc longo	durante gravidez e amamentação, pelo risco de artropatia	Cefaleia, tontura, insônia, tremor, agitação, confusão mental e alucinações podem ocorrer mais comumente em idosos
Ofloxacino	Absorção completa na ausência de cátions divalentes concomitantes, com ampla distribuição tecidual. Concentrações no LCR de 65 a 80% quando meninges estão inflamadas. Excreção urinária não metabolizada via filtração glomerular e secreção tubular ativa	Contraindicado em casos de hipersensibilidade às fluoroquinolonas. Uso parcimonioso em pacientes com epilepsia do SNC, hepático e renal, e porfiria. Evitar uso em pacientes com QTc longo	Uso não recomendado durante gravidez e amamentação, pelo risco de artropatia	Sintomas gastrointestinais frequentes. Colúpsio pseudomembranoso já foi descrita, raramente ocorre. Cefaleia, tontura, insônia, tremor, agitação, confusão mental e alucinações podem ocorrer mais comumente em idosos
	Rápida absorção e ampla	Contraindicada em casos de lesão		Hepatotoxicidade 1% em doses ≤ 400 mg/kg/dia, com aumento de toxicidade com

Pirazinamida	<p>distribuição. Concentração LCR similar à plasmática. Metabolismo hepático com eliminação de 4 a 14% inalterada na urina. Meia-vida de 9 a 10 h</p>	<p>hepática grave ou porfiria. Atenção especial nos casos de gota, diabetes, insuficiência renal, hipersensibilidade. Recomenda-se monitoramento de função hepática e ácido úrico sérico</p>	<p>Não há eventos adversos documentados</p>	<p>doses maiores. Hiperuricemia e artralgia são comuns. Sintomas gastrointestinais comuns e aliviam com o uso concomitante de alimentos. Podem ocorrer erupções cutâneas, prurido e fotossensibilidade (raramente)</p>
	<p>Absorção oral reduzida com alimentos. Biodisponibilidade reduzida pelo metabolismo de primeira passagem. Concentrações LCR 10 a 20%. Boa distribuição nos demais tecidos.</p>	<p>Evitar em pacientes com história de</p>	<p>Vitamina K deve ser administrada ao recém-nascido pelo risco de hemorragia pós-natal. Teratogenia foi</p>	<p>Elevação de transaminases comum, com imprevisível progressão para lesão hepática. O uso concomitante de álcool ou outras substâncias potencialmente hepatotóxicas aumenta o risco de lesão hepática. Sintomas gastrointestinais comuns, e é aliviado com alimentação</p>

Rifampicina	<p>Ligação proteica de 80 a 90%. Metabolismo hepático rápido com eliminação potencializada após repetidas doses por feedback de vias metabólicas. Meia-vida de 2 a 5 h, sendo prolongada se hepatopatia prévia. Excreção biliar 60 a 65%, restante urinária</p>	<p>hipersensibilidade. Parcimônia em casos de hepatopatia, alcoolismo ou porfiria</p>	<p>descrita em estudos experimentais com animais, mas não em humanos. Pequena concentração no leite materno, com baixo risco de eventos adversos ao lactente</p>	<p>apesar de alterar sua absorção. Reações de hipersensibilização são comuns nos casos de uso intermitente ou irregular do fármaco. A indução do metabolismo glicocorticoide pode precipitar insuficiência suprarrenal subaguda. Assim como a rifabutina, a rifampicina promove coloração vermelho-alaranjada de urina, lágrimas e fluidos serosos corporais</p>
				<p>Erupção cutânea, náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia, cefaleia, neutropenia, trombocitopenia, anemia são contraindicações. Recomenda-se</p>

Rifabutina	<p>Fármaco lipofílico; absorção reduzida por alimentos gordurosos; ampla distribuição intracelular. Metabolismo hepático; meia-vida de 45 h. Excreção de 5% inalterada na urina</p>	<p>Contraindicada em hipersensibilidade às rifamicinas ou lesão hepática/renal. Usar com cuidado na porfiria</p>	<p>Estudos experimentais em ratos demonstraram anormalidades fetais. Faltam estudos em humanos</p>	<p>monitorar hemograma completo regularmente. Uveíte e opacificação corneana são preocupações em doses altas ou concomitante com fármacos que inibam seu metabolismo hepático. Recomenda-se orientar o paciente sobre sinais de alarme: dor ocular, hiperemia conjuntival ou redução da acuidade visual. Pode haver elevação de transaminases, mas baixo risco de hepatite (1%). Reações de hipersensibilidade imediata ou tardias são raras. A rifabutina produz coloração vermelha</p>
------------	---	--	--	--

				alaranjada de u lágrima e fluidos serosos corpora
Estreptomicina	Rápida distribuição no fluido extracelular após injeção IM. Alta concentração urinária e em tecidos bem perfundidos. Penetração no LCR baixa. Eliminação por excreção renal em sua forma inalterada. Meia- vida de 2 a 3 h, prolongada em casos de disfunção renal	Contraindicada em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco e miastenia <i>gravis</i> . Uso cauteloso em casos de insuficiência renal, déficit auditivo ou lesão vestibular	Atravessa a barreira placentária e pode causar ototoxicidade fetal. Evitar uso durante gestação. Absorção oral baixa, logo o aleitamento materno é seguro	Ototoxicidade dos dependente afi função vestibul mais que a cocl mas pode se to permanente. R aumentado em casos de lesão hepática, idoso predisposição genética. Toxic renal deve-se a acúmulo do fár nas células tubulares proxi Podem ocorrer hipersensibilid erupção cutâne

IM: intramuscular; IV: intravenosa; LCR: líquido cefalorraquidiano; SNC: sistema nervoso central; VO: via oral.

■ Novas opções de tratamento

A quimioterapia antituberculosa continua sendo a pedra angular no controle da TB. Todavia, o tratamento da TB é complexo, requer ao menos 6 meses e é associado a toxicidade e a interações medicamentosas. Não obstante, medicamentos antituberculose são incapazes de erradicar totalmente o bacilo, devido à sua relativa inatividade contra bacilos quiescentes, particularmente aqueles restritos a granulomas pulmonares. O tratamento da TB-MDR é ainda mais complexo e requer o uso de fármacos com toxicidade crescente, custo elevado e menor eficácia, por período maior.

O *pipeline* atual da quimioterapia antituberculosa é composto por sete fármacos em estudos de fase 2-3. Três novos fármacos (bedaquilina, delamanida e pretomanida) estão em estudos de fase 3, tendo recebido aprovações aceleradas para tuberculose MDR com base nos dados de estudos fase 2.

- Bedaquilina (TMC207): é uma diarilquinolina (uma classe de fármaco não relacionada com fluoroquinolonas) com mecanismo de ação que envolve a inibição da ATP sintase micobacteriana. Embora a seja um substrato da enzima metabolizadora CYP3A, não se preveem interações medicamentosas com agentes antirretrovirais porque a bedaquilina é metabolizada apenas pelo CYP3A e não induz ou inibe a enzima. No entanto, o fármaco possui meia-vida muito longa, permanecendo dúvidas sobre sua segurança a longo prazo e tolerabilidade
- Delamanida (OPC-67683) e pretomanida (PA-824): são a nova geração de nitroimidazóis com potente atividade contra tuberculose suscetível ou resistente a fármacos *in vitro*. Em pacientes com TB pulmonar, a adição de pirazinamida a pretomanida ou bedaquilina aumentou significativamente a

atividade bactericida precoce de ambos os fármacos. Contudo, tanto a delamanida como a bedaquilina podem provocar prolongamento do intervalo cardíaco QT, e, portanto, há preocupação com sua coadministração. Delamanida parece estar desprovida de interações clinicamente relevantes com a terapia antirretroviral, o que pode torná-lo um agente atraente para uso em indivíduos coinfectados com HIV/TB

- Sutezolida (PNU-100480) e AZD5847: assim como a linezolida, ambos pertencem à classe de oxazolidinonas de antibióticos. O seu mecanismo de ação impede o início da síntese de proteínas por ligação ao RNA 23S na subunidade ribossomal 50S de bactérias. A adição de sutezolida a um regime padrão produziu queda de 2 log em carga bacilar em modelo animal apresentando sinergismo com rifampina. No entanto, foi incapaz de reproduzir estes resultados em um estudo de duas semanas em seres humanos. Dados iniciais da atividade antimicobacteriana de AZD5847 em pacientes com tuberculose pulmonar indicam modesta atividade bactericida precoce no escarro de pacientes com tuberculose pulmonar
- SQ109: uma 1,2-etilenodiamina, é um análogo de etambutol. O fármaco é ativo contra bacilos fármaco-suscetíveis ou resistentes, tendo como alvo o transportador micobacteriano de ácido micólico (MmpL3) e inibindo especificamente a síntese de proteínas. *In vitro*, tem alguns efeitos sinérgicos com bedaquilina e interações favoráveis com sutezolida. Atualmente encontra-se em estudos fase 2
- Benzotiazinonas: nova classe de fármacos antituberculose, em desenvolvimento pré-clínico, cujo mecanismo de ação ocorre por meio de inibição da síntese de precursores dos arabinanos da parede celular micobacteriana.

■ Bibliografia

Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016 Jan 12;19(1). Disponível em:

<http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/20714>.

- Furin JJ, Du Bois J, van Brakel E, Chheng P, Venter A, Peloquin CA et al. Early bactericidal activity of AZD5847 in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov;60(11):6591–9. Disponible em: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01163-16>.
- Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2149–60. Disponible em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1413919>.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111–5. Disponible em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw778>.
- Montgomery CM. Adaptive trials for tuberculosis: early reflections on theory and practice. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Aug 1; 20(8):1091–8. Disponible em: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=20&issue=8&spage=1091>.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147–95. Disponible em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw376>.
- Podany AT, Swindells S. Current strategies to treat tuberculosis. *F1000Research*. 2016 Oct 26;5:2579. Disponible em: <https://f1000research.com/articles/5-2579/v1>.
- Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MA, et al. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2016 Nov; Disponible em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216312103>.

Nancy Bellei

■ Introdução

As doenças respiratórias conhecidas como gripes e resfriados são infecções virais caracterizadas por padrões de ocorrência que variam de acordo com aspectos sazonais, demográficos e fatores de risco do hospedeiro (p. ex., estado imune e presença de comorbidades). Nas últimas décadas, muitos agentes foram descritos, e mutações ou disseminação em espécies diferentes contribuíram para aumentar o número de agentes etiológicos a serem pesquisados em pacientes com sintomatologia respiratória aguda de provável etiologia viral, como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), a pandemia por H1N1 (em 2009) e a recente epidemia de coronavírus associado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, de *Middle East Respiratory Syndrome*). Algumas dessas viroses apresentam evolução mais patogênica, principalmente em pacientes imunocomprometidos.

Atualmente, há mais tratamentos disponíveis, houve grande desenvolvimento diagnóstico, técnicas moleculares foram comercializadas e os serviços de vigilância foram aprimorados.

■ Epidemiologia da influenza

Apesar da clássica associação do termo gripe ao vírus influenza, vários outros agentes virais podem causar a síndrome gripal. A influenza, doença respiratória causada pelos ortomixovírus influenza A e influenza B, acomete as populações

sob a forma de epidemias de gripe, com maior morbidade em idosos e outros grupos de risco. Esses vírus sofrem intensa variação genética, particularmente em duas de suas glicoproteínas de superfície (H e N). As pequenas mutações (*drift* antigênico) nessas cepas são responsáveis por epidemias anuais, que ocorrem durante os períodos interpandêmicos, tornando necessária a reformulação anual da vacina. O vírus tipo A é patogênico para o ser humano e outros animais (cavalos, suínos, animais marinhos). As aves aquáticas selvagens são consideradas seu reservatório natural, e nelas a infecção gastrointestinal é assintomática. No caso de influenza A, é a caracterização dos tipos de hemaglutinina (H1-H17) e neuraminidase (N1-N10) que estabelece quais subtipos estão circulando. Os vírus do tipo H1, H3 e H2 são adaptados aos receptores humanos e responsáveis pelas epidemias anuais, embora vírus H2 não circulem desde 1968. De tempos em tempos, um novo vírus do tipo A surge na natureza, e a população é acometida de nova pandemia, como aconteceu em 1918, 1957, 1968 e 2009. Em geral, isto ocorre por combinação de genes de diferentes espécies de hospedeiros (aves, suínos ou humanos) em um hospedeiro intermediário (frequentemente suínos), sendo esse fenômeno chamado de *shift* antigênico. Quando encontra contingente populacional não imune, esse “vírus emergente” se espalha com rapidez, aumentando drasticamente a mortalidade por influenza, independentemente da faixa etária, constituindo nova pandemia.

Os vírus influenza A dos tipos H5 e H7 podem sofrer mutações nas aves, e as cepas de baixa patogenicidade mudam para formas altamente patogênicas. O H5N1, altamente patogênico, é letal para aves domésticas, sendo denominado gripe aviária. A espécie humana é raramente acometida por meio de contato com aves doentes ou suas secreções, e não há transmissão inter-humana eficiente, pois o vírus não é adaptado à espécie humana. O vírus A H7N9 (aviário, mas de baixa patogenicidade) foi identificado na China, em pacientes com doença respiratória grave e antecedente de visita a mercados de aves. Embora não haja transmissão inter-humana significativa, a Organização Mundial da Saúde (OMS) está monitorando de perto esse novo agente de potencial pandêmico, devido a algumas características genéticas de fácil adaptação a mamíferos.

No século passado, ocorreram a gripe espanhola (1918 – H1N1 influenza

aviário), com 20 milhões de mortos, a gripe asiática (1957 – H2N2, origem em aves e suínos) e a gripe de Hong Kong (1968 – H3N2, origem em aves e suínos).

Pandemia H1N1 2009

Em fevereiro de 2009, no México, foram detectados os primeiros casos do novo vírus influenza A, A(H1N1)pdm09, de origem suína (gripe suína), resultado de combinações genéticas entre cepas humana, aviária e suína, em hospedeiros suínos, transmitidas para humanos após novos rearranjos genéticos em hospedeiros desconhecidos. A OMS declarou pandemia de influenza, ocorrendo a “primeira onda”, com aumento progressivo de casos e óbitos durante o inverno no hemisfério sul. A síndrome gripal é semelhante entre os vírus pandêmicos e sazonais. Desde então, o vírus A(H1N1)pdm09 vem circulando epidemicamente, alternando-se com o A H3N2 e o influenza B, em maior ou menor proporção, podendo-se observar em alguns momentos recrudescência importante de hospitalizações pelo vírus A(H1N1)pdm09, principalmente entre adultos com ou sem comorbidade.

Características epidemiológicas

No hemisfério sul, as epidemias ocorrem de modo sazonal, de abril a setembro. O Brasil apresenta grande diversidade regional, podendo ocorrer surtos de influenza nas regiões Norte e Nordeste em meses anteriores. O início é abrupto, acometendo primeiramente crianças. Cerca de 10 a 20% da população apresentam expressão clínica, e a incidência é de 40 a 50% em idosos e outros grupos de risco, principalmente quando institucionalizados.

A transmissão pessoa-pessoa ocorre por meio de gotículas (tosse e espirros) que atingem a nasofaringe e a árvore traqueobrônquica (sítio primário), e por contato manual de superfícies contaminadas e mucosas. Nos casos não complicados, o vírus só pode ser recuperado das secreções do terceiro ao oitavo dias. Os períodos de maior transmissibilidade são o febril e até 24 h após a defervescência; recomenda-se, porém, isolamento por 7 dias. A excreção viral pode se prolongar em crianças e imunodeprimidos. O vírus H1N1 pandêmico é

transmitido como o vírus sazonal, no entanto, a suscetibilidade é geral, pois a população não imunizada, que nunca teve contato com o vírus, tem maior chance de desenvolver a doença. A influenza sazonal e o vírus H1N1 pandêmico apresentam os mesmos grupos de risco para complicações; contudo, devido à maior capacidade de replicação do vírus pandêmico no trato respiratório inferior, casos mais graves ocorrem também em indivíduos mais jovens sem comorbidades. Adolescentes e adultos jovens representam o grupo mais afetado, com taxas de hospitalização mais elevadas entre a terceira e a quarta décadas de vida. De 1 a 10% dos pacientes com síndrome gripal clínica necessitarão de hospitalização, dos quais 10 a 25% requererão internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e 2 a 9% evoluirão para óbito. Gestantes têm risco 10 vezes maior de necessitar de tratamento intensivo (em geral, 7 a 10% dos hospitalizados são gestantes no segundo ou terceiro trimestre). Também é relevante a morbidade em indivíduos obesos.

■ Patogênese

Após a inalação ou inoculação do vírus influenza, a doença se estabelece pela replicação do vírus no epitélio respiratório. Ocorrem lise celular, descamação epitelial e produção de citocinas pró-inflamatórias circulantes, que determina os sintomas gerais apresentados pelo paciente. A doença costuma ser autolimitada, restrita ao trato respiratório superior; eventualmente, o vírus é detectado na circulação ou em outros órgãos. Fatores do hospedeiro, cepas mais patogênicas ou com maior facilidade de replicação em tecido pulmonar determinam pneumonia viral, caracterizada por pneumonite intersticial com infiltrado mononuclear. O espaço intra-alveolar é preenchido com exsudato e hemorragia dos capilares, determinando alteração na troca gasosa e hipoxia. É comum ocorrer pneumonia viral nas pandemias, e muitas vezes a resposta inflamatória contribui para exacerbação dos mecanismos patogênicos.

■ Quadro clínico

Após curto período de incubação (1 a 4 dias), pode-se observar início súbito,

febre elevada ($> 38^{\circ}\text{C}$), tosse seca e sintomas gerais, incluindo mialgia, calafrios, dor de garganta e cefaleia, que persistem por 3 a 4 dias. A tosse e a fadiga podem persistir até 2 semanas após o término da febre. No entanto, nos períodos de outono e inverno os quadros podem se confundir com a rinite e a faringite dos resfriados comuns, ou serem assintomáticos. Crianças podem apresentar dor abdominal, vômitos, diarreia e complicações, como crupe, bronquiolite e otite média aguda. Em idosos, é comum evolução mais insidiosa, com febre baixa ou ausente, confusão mental e fraqueza.

Pneumonia viral e pneumonia bacteriana secundária

Alguns pacientes constituem grupos de maior risco para pneumonia, e, conseqüentemente, apresentam maior mortalidade (Tabela 54.1).

As complicações mais observadas são respiratórias: bronquite aguda, exacerbação de asma e de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A pneumonia viral primária tem início do terceiro ao quinto dias, com persistência da febre e da tosse, surgindo dispneia, acompanhada de cianose e hipoxemia. É importante que os clínicos estejam atentos à tríade (adulto jovem, síndrome gripal e queixa de dispneia), com ou sem alteração na oximetria de repouso. Na radiologia do tórax, o infiltrado é do tipo intersticial bilateral (às vezes, localizado), e o leucograma apresenta leucocitose com desvio à esquerda ou leucopenia, sendo, portanto, incomum. Nesses casos, a mortalidade é extremamente elevada e associada a fibrose pulmonar extensa ou a fenômenos hemorrágicos. A pneumonia bacteriana secundária (tardia) é causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* (o vírus influenza facilita a aderência dessas bactérias ao epitélio respiratório). É mais frequente em idosos, indivíduos com doença crônica e gestantes. Após período de melhora relativa (5 a 10 dias), reaparecem febre, tosse com expectoração e imagem radiológica de consolidação.

Entre as complicações neurológicas, destacam-se encefalite pós-infecciosa (encefalite letárgica), convulsões, encefalite aguda e síndrome de Guillain-Barré. Convulsões são mais comuns na fase aguda, em crianças pequenas; casos de

encefalite são mais relatados também em crianças, frequentemente relacionados ao vírus influenza B. A síndrome de Reye, descrita sobretudo em crianças de 2 a 16 anos, também pode acometer adultos e se associar a outros vírus e ao vírus influenza B. Caracteriza-se por encefalopatia e insuficiência hepática em crianças com história de uso de ácido acetilsalicílico.

Embora menos frequentes, há relatos de outras condições clínicas também associadas: miocardite (influenza B); pericardite; síndrome do choque tóxico; alterações hematológicas (sangramentos); miosite; rabdomiólise; mioglobínúria; insuficiência renal; parotidite.

A maior parte dos casos de influenza causada por A(H1N1)pdm09 são leves, e apesar dos sintomas gerais intensos, não apresentam dificuldade respiratória. Muitos pacientes evoluem sem febre após 2 a 3 dias e melhoram com ou sem tratamento antiviral.

O quadro clínico de um vírus pandêmico pode eventualmente vir a ser sistêmico, com disfunção inicial grave e coinfeção bacteriana precoce. Alguns casos incluem alterações gastrintestinais, elevação de enzimas hepáticas, linfopenia e insuficiência renal, alterações que sugerem mau prognóstico. Pacientes sem melhora após 2 a 3 dias e/ou com sinais e sintomas sugestivos de complicações respiratórias, hemodinâmicas ou descompensação da doença de base devem ser tratados com antiviral, mesmo após 48 h do início dos sintomas. Deve-se proceder com internação, exames laboratoriais e de imagem (radiografia ou tomografia de tórax) e oximetria imediata. Deve-se considerar graves pacientes com: insuficiência respiratória, oximetria ou gasometria alteradas e sinais de choque ou insuficiência de múltiplos órgãos, incluindo insuficiência renal. Nesses casos, são fundamentais a oxigenoterapia, a hidratação e a internação em UTI, com ventilação mecânica precoce. Deve-se administrar antibioticoterapia concomitantemente ao uso do antiviral nos pacientes internados com suspeita de infecção do trato respiratório inferior. Em geral, a radiografia de tórax e os exames laboratoriais não permitem distinguir pacientes com pneumonia exclusivamente viral ou pneumonia viral e bacteriana.

Tabela 54.1 Grupos de maior risco para pneumonia.

Pacientes imunodeprimidos	A aquisição é frequentemente hospitalar, e a excreção viral é prolongada
Pacientes HIV-soropositivos	A infecção parece ser mais grave, prolongada e com maiores taxas de complicações e mortalidade
Pacientes com tuberculose	Aparentemente são mais suscetíveis à pneumonia viral pelo A(H1N1)pdm09 e apresentam maior morbimortalidade

Os principais sinais de agravamento para suspeita de SRAG relacionada a influenza são:

- Aparecimento de dispneia ou taquipneia ou hipoxemia – $SpO_2 < 95\%$
- Persistência ou aumento da febre por mais de 3 dias (pode indicar pneumonite primária pelo vírus influenza ou secundária a infecção bacteriana)
- Exacerbação de doença preexistente (DPOC, cardiopatia ou outras doenças com repercussão sistêmica)
- Disfunções orgânicas graves (p. ex., insuficiência renal aguda)
- Miosite comprovada por creatinoquinase – CPK (≥ 2 a 3 vezes)
- Alteração do sensorio
- Exacerbação dos sintomas gastrintestinais em crianças
- Desidratação.

Deve-se dar especial atenção e orientação sobre os sinais de agravamento para indivíduos de grupo de risco, mesmo sob terapia antiviral, para que retornem imediatamente ao serviço de saúde.

Os grupos de risco para complicação por influenza são:

- Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até 2 semanas após o parto (incluindo as que sofreram aborto ou perda fetal)

- Adultos ≥ 60 anos
- Crianças < 2 anos, principalmente aquelas menores de 6 meses
- Indivíduos que apresentem:
 - Pneumopatias (incluindo asma) – atenção especial aos pacientes com tuberculose, devido ao maior risco de agravamento ou reativação
 - Cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica isolada)
 - Nefropatias
 - Hepatopatias
 - Doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme)
 - Distúrbios metabólicos (incluindo diabetes melito)
 - Transtornos neurológicos e do desenvolvimento que possam comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesão medular, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, acidente vascular cerebral – AVC ou doenças neuromusculares)
 - Imunossupressão associada a medicamentos, neoplasias, HIV/AIDS ou outros
 - Obesidade (índice de massa corporal – IMC ≥ 40 , em adultos)
 - Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de síndrome de Reye)
 - População indígena aldeada.

■ Diagnóstico laboratorial

É importante comentarmos que os casos de síndrome gripal podem ser causados por outras etiologias virais, principalmente o rinovírus, o vírus parainfluenza, o vírus sincicial respiratório e, em menor proporção, o adenovírus. Nesses casos, o uso de antivirais específicos não apresentará eficácia, ainda que introduzido precocemente.

Caso o diagnóstico laboratorial seja indicado (consultar recomendações oficiais), ou nos casos graves hospitalizados com suspeita do vírus H1N1, deve-

se recorrer à reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, técnica realizada em laboratórios especiais ou de referência nacional que permite identificar o vírus influenza A sazonal e o pandêmico. Testes rápidos comerciais (*point of care*) apresentam baixa sensibilidade para o vírus pandêmico, não sendo rotina indicá-los.

Diante de caso suspeito, deve-se coletar *swabs* da nasofaringe ou da garganta, enviando esse material para o laboratório – até 2 h, em solução salina, ou no dia seguinte, mantendo-o em geladeira. Também se pode coletar lavado ou aspirado traqueal/brônquico de pacientes sob ventilação mecânica. O momento ideal de coleta é até o quinto dia da sintomatologia, mas, havendo suspeita de caso grave, deve-se obter a amostra mesmo após esse período. Os exames devem ser encaminhados ao laboratório de referência regional.

■ Tratamento

Todos os estudos de eficácia com o oseltamivir foram realizados antes do surgimento do vírus A(H1N1)pdm09, sendo pouca a experiência clínica disponível em casos de pneumonia viral. A maioria dos estudos com os inibidores de neuraminidase foi realizada em voluntários sem comorbidades, portadores de síndrome gripal – muitos, portanto, sem comprovação laboratorial da etiologia de influenza. Vale ressaltar que estudos recentes, metanálise de inúmeros estudos retrospectivos ou observacionais, apontam eficácia do uso de antiviral mesmo após as 48 h de início do quadro, dada a persistência de replicação viral prolongada nesses pacientes, que se mantém por 1 semana a 10 dias com cargas virais elevadas. A introdução do tratamento até o quinto dia mostrou relação com maior sobrevida, quando comparada a pacientes não tratados. No entanto, persiste a consideração de que, quanto mais precoce o tratamento (antes de se completarem as primeiras 48 h do início dos sintomas), maior sobrevida e menores taxas de hospitalização e internação em UTI. Embora haja estudos mostrando eficácia *in vitro* contra cepas do tipo pandêmico, a gravidade e a mortalidade precoce (< 72 h) provavelmente dependem mais de fenômenos imunomediados que da ação viral direta do vírus. Também há relatos

esporádicos de resistência e ausência de eficácia clínica em alguns pacientes, embora atualmente se considerem taxas de resistência inferiores a 1%. O mecanismo de resistência aos antivirais utilizados para o tratamento de influenza difere dos da antibioticoterapia, o que não justifica a não utilização do fármaco em casos suspeitos sem confirmação laboratorial.

O tratamento objetiva aliviar os sintomas, abreviar a recuperação, evitar complicações e diminuir a circulação e a disseminação de vírus, principalmente em grupos de risco. Frequentemente, o tratamento será iniciado após diagnóstico presuntivo. Quanto mais prevalente a infecção na comunidade – particularmente quando houver febre, tosse e referência de início súbito –, maior a acurácia do diagnóstico clínico.

Suspeitando-se de influenza H1N1 ou dos vírus sazonais, é fundamental tratar grupos de risco (principalmente grávidas), indivíduos que retornem ao serviço de saúde sem melhora após 72 h e pacientes com suspeita de SRAG (febre, tosse e dispneia). Nos casos ambulatoriais com doença em progressão ou pacientes de risco, o tratamento após as 48 h dependerá de avaliação clínica e decisão médica do benefício do antiviral.

Além disso, é importante introduzir imediatamente antibiótico associado ao antiviral, para pacientes hospitalizados, oxigenoterapia agressiva e evitar o uso de corticosteroides, a menos que estejam formalmente indicados por outras questões clínicas.

Durante a sazonalidade de influenza, indivíduos que apresentarem insuficiência respiratória associada a quadro febril de início recente sem etiologia definida também devem receber tratamento antiviral específico.

Substâncias antivirais

O oseltamivir e o zanamivir, licenciados em 1999 para tratamento, são efetivos contra influenzas A e B, quando iniciados até 30 a 36 h (máximo 48 h) do início do quadro de síndrome gripal. A posologia varia conforme a faixa etária e o peso das crianças e usualmente é utilizada em doses fixas nos adultos (Tabela 54.2). Dados obtidos em estudos experimentais de síndrome gripal com voluntários

indicaram redução da sintomatologia, aparentemente com menor indução de resistência, e da taxa de complicações respiratórias. Há indícios de que, quanto mais precoce o uso de oseltamivir (< 12 h), maior a redução dos sintomas (2 a 3 dias). A dose de oseltamivir é de 75 mg/cápsula, 2 vezes/dia, por 5 dias, mas de apenas 75 mg/dia para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min, evitando utilizá-lo em pacientes com depuração < 10 mL/min.

O zanamivir, distribuído como pó inalatório, é reservado para casos de resistência ao oseltamivir. Sua dose é de duas inalações ao dia (10 mg de 12/12 h), por 5 dias, e deve ser suspenso se acarretar dificuldade respiratória significativa em pacientes com asma ou DPOC.

Considerar tratamento prolongado (7 a 10 dias), aumentando a dose para 150 mg/dia, para pacientes de alto risco (p. ex., IMC > 35), hospitalizados graves com pneumonia e pacientes em uso de sonda nasogástrica (indicação discutida na literatura após resultados controversos). Estudos observacionais de doses mais elevadas por tempo prolongado indicaram benefícios para pacientes imunodeprimidos graves (p. ex., transplantados), devendo estes receber acompanhamento semanal por meio de testes laboratoriais durante o tratamento.

■ Imunização

A vacinação é a única medida eficaz no controle da infecção por influenza. A vacina utilizada no Brasil é de vírus inativado, trivalente, composta de cepas do tipo A(H3N2), A(H1N1)09 (gripe suína), e uma de influenza B (Yamagata ou Victoria). Atualmente, está disponível em clínicas a vacina quadrivalente inativada que contém duas cepas de cada linhagem de influenza B, além dos vírus A(H1N1)pdm09 e AH3N2.

O principal objetivo é reduzir os números de casos de gripe complicada e mortalidade associada à influenza, mais comuns em idosos e indivíduos de risco.

A OMS recomenda imunização com a vacina inativada a partir dos 50 anos, sendo a idade limite variável conforme a epidemiologia da gripe em cada país. Demais recomendações permanecem inalteradas: adultos e crianças (6 meses a 5 anos de idade); indivíduos com doenças crônicas (cardiovascular, pulmonar,

metabólica, renal) ou fazendo uso crônico de ácido acetilsalicílico; imunocomprometidos (AIDS, inclusive); profissionais de saúde e/ou contactantes domiciliares envolvidos com pacientes de risco; gestantes a partir do segundo trimestre durante o período epidêmico; qualquer indivíduo que deseje reduzir o risco de infecção.

A vacina é administrada por via intramuscular (IM), em dose única, a partir dos 2 anos de idade; para crianças mais novas, duas doses (primeira vacina), com intervalo de 30 dias, considerando que a proteção deverá ocorrer em 2 semanas. Os pacientes devem ser revacinados anualmente, pois o período de proteção conferido pela vacina não excede 1 ano. Podem ocorrer efeitos colaterais locais em até 48 h após a injeção, em 10 a 64% dos indivíduos, incluindo dor e eritema. Reações sistêmicas são bem menos frequentes, começam em 6 a 12 h e duram no máximo 2 dias, e são mais observadas em crianças. A síndrome de Guillain-Barré é de incidência extremamente rara (1 a 2/milhão), com início da paralisia progressiva até 6 semanas após a vacina. A vacina é contraindicada em alérgicos à proteína do ovo. A OMS recomenda a imunização dos pacientes soropositivos para o HIV, ainda que poucos relatos tenham descrito elevação transitória da carga viral. Atualmente está disponível em clínicas de vacinação a vacina quadrivalente inativada que contém duas cepas de cada linhagem de influenza B, além dos vírus A(H1N1) pdm09 e A(H3N2).

Tabela 54.2 Fármacos antivirais para tratamento da influenza A e B.

Fármaco	Faixa etária		Posologia
Fosfato de oseltamivir	Adulto	–	75 mg VO, 12/12 h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg VO, 12/12 h, 5 dias
		> 15 a 23 kg	45 mg VO, 12/12 h, 5 dias
		> 23 a 40 kg	60 mg VO, 12/12 h, 5 dias

(Tamiflu®)		> 40 kg	75 mg VO, 12/12 h, 5 dias
	Criança menor de 1 ano de idade	< 3 meses	12 mg VO, 12/12 h, 5 dias
		3 a 5 meses	20 mg VO, 12/12 h, 5 dias
		6 a 11 meses	25 mg VO, 12/12 h, 5 dias
Zanamivir(Relenza®)	Adulto	–	10 mg: 2 inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 dias
	Criança	≥ 7 anos	10 mg: 2 inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 dias

Observação: em crianças menores de 1 ano, a dose é recomendada por quilo de peso: 3 mg/kg/peso.

■ Resfriados

Vários agentes virais podem causar o resfriado. Durante o ano todo, o rinovírus é o principal agente etiológico do resfriado comum. A infecção por rinovírus é o principal fator desencadeador de asma em crianças maiores de 2 anos, e até 20% das infectadas desenvolvem otite média em 2 a 5 dias após o início do resfriado. Outros enterovírus, como o *Echovirus* e o vírus Coxsackie, além de agentes de outras famílias de vírus, como adenovírus, vírus respiratório sincicial vírus, parainfluenza e coronavírus, também são isolados de pacientes com secreção nasofaríngea.

Estudo realizado na cidade de São Paulo identificou o rinovírus como agente mais frequente, mesmo durante o período epidêmico para influenza, sendo que, em cerca de metade dos casos, a apresentação clínica era de síndrome influenza-símile (febre, sintomas gerais e respiratórios); observou ainda ocorrência de rinovírus durante todo o ano, diferentemente do padrão sazonal relatado pelos países do hemisfério norte.

O vírus costuma ser transmitido por contato manual direto ou indireto de indivíduos infectados, atingindo, assim, o sítio de entrada (nariz, olhos). A infecção inicia na nasofaringe posterior (adenoides), e a eliminação de vírus

persiste por até 3 semanas. Os sintomas de obstrução nasal, rinorreia e dor de garganta ocorrem de 8 a 10 h após a infecção, com intensidade máxima em 1 a 3 dias. Tomografias computadorizadas (TC) dos seios da face demonstram que a maioria das infecções por rinovírus causa aumento de secreção nos seios da face de pacientes infectados, provavelmente por aumento da pressão ao assoar o nariz, o que leva a secreção da cavidade nasal para os seios paranasais. A sintomatologia inicial está relacionada à produção de mediadores de resposta inflamatória: prostaglandinas, cininas, histamina e interleucinas. Os anti-histamínicos têm maior efeito em diminuir espirros e rinorreia, e os inibidores de prostaglandinas atuam sobre os sintomas gerais de cefaleia, dor de garganta, febre e mialgia.

O crescente desenvolvimento de arsenal de tratamento demanda a educação continuada dos clínicos para diagnosticar a gripe ou o resfriado comum (Tabela 54.3). Apesar de disponíveis, testes laboratoriais de detecção dos vírus causadores de resfriados não são utilizados na prática clínica.

Tabela 54.3 Sintomas que diferenciam a gripe do resfriado comum.

Sintomas	Gripe	Resfriado
Início súbito	Sim	–
Febre elevada persistente	3 a 5 dias	Baixa ou ausente
Tosse produtiva	Tardio	Ocorre precocemente
Tosse seca	Ocorre inicialmente	–
Cefaleia	Intensa	Ausente ou pouco intensa
Mialgia	Sim	Ausente
Fadiga, mal-estar	Sim, pode persistir > 1 semana	Ausente
Obstrução nasal	Pode ocorrer ou não	Sempre

Espirros	Podem ocorrer ou não	Sempre
Dor de garganta	Variável	Comum, às vezes é o primeiro sinal
Dor torácica	Sim, pesquisar complicações	Ausente

Tratamento

O tratamento ainda se restringe ao alívio dos sintomas. Os locais (nasais) podem ser atenuados com anti-histamínicos de primeira geração (clorfeniramina) e a administração tópica ou oral de agonistas α -adrenérgicos. Os principais efeitos colaterais são sonolência, ressecamento de mucosas e rinite medicamentosa (efeito rebote).

Ibuprofeno e naproxifeno, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), são indicados para o combate dos sintomas gerais. Estudos clínicos indicaram redução significativa da tosse por meio da administração precoce de ibuprofeno (doses de 800 mg/dia); por sua vez, “coquetéis” amplamente comercializados de substâncias conhecidas como antigripais – contendo codeína, outros antitussígenos e expectorantes – não apresentaram eficácia comprovada se comparados ao uso isolado dos sintomáticos anteriormente citados.

O uso de corticosteroide sistêmico é controverso, exceto no tratamento da laringotraqueíte, em geral causada pelo vírus parainfluenza, não sendo recomendado em casos de bronquiolite por vírus sincicial respiratório. O uso de corticosteroide tópico (fluticasona intranasal) não mostrou qualquer benefício em pacientes resfriados, e em alguns casos, a evolução foi pior e a excreção viral, prolongada. Revisão incluindo 30 estudos clínicos não demonstrou consistência na prevenção ou tratamento com ácido ascórbico (vitamina C) em doses elevadas (1 g/dia), durante diversos meses de inverno, apenas discretas reduções de sintomas e do tempo de duração do quadro clínico. No momento, como não há substâncias específicas disponíveis no mercado para o tratamento do resfriado, deve-se enfatizar os meios de controle de infecção, basicamente a recomendação de lavagem das mãos. O tratamento sintomático deve ser precoce

(AINH + anti-histamínico), visando reduzir a possibilidade de complicações. A persistência de sintomas após 1 semana deve ser considerada sinal de complicação, sendo a principal a sinusite bacteriana.

■ Bibliografia

Bellei N, Carraro E, Perosa A et al. Acute respiratory infection and influenza-like illness viral etiologies in Brazilian adults. *J Med Virol*. 2008;80(10):1824-7.

Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians [Internet]. Atlanta, GA, EUA: CDC; [atualizado em 2016 mai 26; citado em 2016 jul]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>>.

Perosa AH, Watanabe ASA, Guatura SB et al. Comparison of the direct fluorescence assay and real-time polymerase chain reaction for the detection of influenza virus A and B in immunocompromised patients. *São Paulo: Clinics*. 2013;68(9):1206-9.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de influenza 2013. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_

Winther B, Mygind N. The therapeutic effectiveness of ibuprofen on the symptoms of naturally acquired common colds. *Am J Rhinol* 2001;15(4):239-42.

Dengue

Benedito Antonio Lopes da Fonseca ■ Emiliana Pereira Abrão

■ Introdução

A dengue é doença infecciosa causada por qualquer um dos vírus dengue transmitidos a indivíduos suscetíveis por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Aedes*. Para completar o ciclo de transmissão da doença, a fêmea do mosquito deve ingerir o vírus encontrado no sangue de um paciente durante a fase aguda, e o vírus deve ser capaz de se replicar no organismo do mosquito e migrar para as glândulas salivares, para então ser inoculado em indivíduo suscetível e nele induzir a doença.

■ Características gerais

Os vírus dengue (DENV) são transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes* (principalmente o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*), sorologicamente classificados, com base em ensaios de neutralização, em quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Os sorotipos são antígenicamente distintos, mas apresentam a mesma epidemiologia e causam doenças similares, não havendo imunidade protetora cruzada permanente entre eles, ainda que evidências indiquem que, imediatamente após a infecção por um dos sorotipos, o indivíduo estará imune à infecção pelos outros sorotipos por período variável (3 a 6 meses). Assim, indivíduos que vivem em áreas consideradas endêmicas, com

a cocirculação dos quatro sorotipos, podem, teoricamente, adquirir a infecção pelos quatro sorotipos virais ao longo de sua vida.

Os DENV pertencem à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivirus*, e a maioria deles é transmitida por mosquitos e carrapatos, embora não se saiba o mecanismo de transmissão de alguns deles. Assim, a maioria dos membros desse gênero são arbovírus (*arthropod-borne virus*), vírus que necessitam de artrópodes hematófagos para completar o seu ciclo biológico de transmissão. Os vírus pertencentes a esse gênero causam ampla variedade de doenças, incluindo febres, encefalites e febres hemorrágicas.

Os vírus pertencentes à família Flaviviridae são compostos por uma bicamada lipídica derivada da membrana do retículo endoplasmático da célula hospedeira. A superfície da partícula viral contém duas proteínas: a glicoproteína E – em geral glicosilada, representa o principal determinante antigênico do vírus e é responsável pela ligação e fusão à membrana plasmática da célula durante a infecção viral – e a proteína M – não glicosilada, é fragmento proteolítico constituído a partir de uma proteína precursora (*prM*) durante a maturação das progênes virais. Internamente, é constituído pelo nucleocapsídeo de simetria icosaédrica, composto pelas proteínas do *core* (C) que envolvem o genoma viral.

O genoma dos flavivírus consiste em uma fita simples de RNA, de polaridade positiva, com aproximadamente 11 kb de extensão, traduzida em uma única poliproteína viral que é clivada, durante e após a tradução, por proteases de origem viral e também da célula hospedeira. As extremidades desse genoma têm sequências curtas não codificadoras nas posições N-terminal e C-terminal, denominadas 3'-NC e 5'-NC, respectivamente, que flanqueiam genes que codificam as proteínas estruturais do vírus (C, *prM* e E) e sete proteínas não estruturais, arranjadas na seguinte ordem: 5'-C-*prM*-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (Figura 55.1).

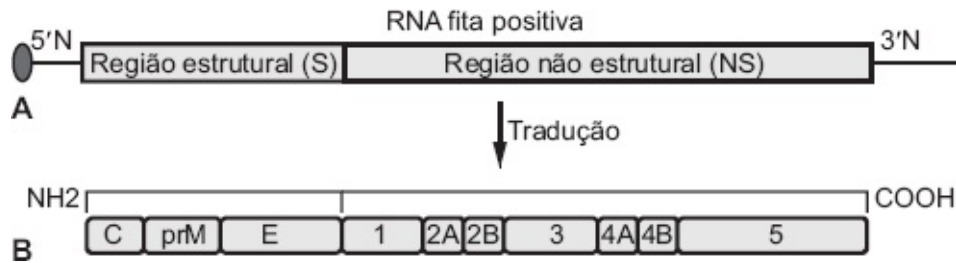


Figura 55.1 Representação esquemática da estrutura genômica e expressão proteica dos flavivírus. **A.** Estrutura do genoma e elementos do RNA viral. **B.** Processamento da poliproteína e produtos de clivagem. O genoma de RNA senso positivo codifica para uma poliproteína que, quando clivada, produz dez proteínas: sendo três estruturais (C, M, e E) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5).

Dentre as proteínas estruturais, a glicoproteína E do envelope desempenha papel central na produção de anticorpos neutralizantes e indução da resposta imune do hospedeiro. A proteína E também é responsável por mediar a fase inicial da infecção, caracterizada pela ligação ao receptor ou moléculas de superfície da célula hospedeira, assim como a fusão com a membrana celular. A proteína C, devido ao seu caráter altamente básico, interage com o RNA viral para formar o nucleocapsídeo. A glicoproteína prM é encontrada nas partículas virais imaturas e, após sofrer clivagem proteolítica em sua porção N-terminal, dá origem à proteína M, encontrada somente nos vírus maduros. Além disso, evidências sugerem que a proteína prM também leve à produção de anticorpos neutralizantes.

Dentre as sete proteínas não estruturais (NS1 a NS5), alguns papéis já se encontram bem definidos. A NS1 tem sido a mais extensamente estudada, sabendo-se até o momento que participa do processo de maturação viral e pode ser encontrada: residindo no retículo endoplasmático (RE), colocalizando com o complexo de replicação viral; ancorada na superfície da célula hospedeira e no meio extracelular (sNS1), após sua secreção. As infecções por DENV induzem anticorpos anti-NS1 fixadores do complemento contra epítomos tipo-específicos e grupo-específicos, alguns dos quais têm atividade protetora. A proteção parece ocorrer pela lise das células infectadas, que expressam NS1 na superfície via lise mediada pelo complemento dependente de anticorpo. Sendo assim, acredita-se que a proteína NS1, assim como a proteína E, seja alvo importante durante a

indução da imunidade humoral, podendo desempenhar papel significativo na patogênese da doença. Níveis elevados dessa proteína detectados no início da doença têm sido associados ao desenvolvimento das formas graves da doença com a febre hemorrágica da dengue (FHD). Pela sua secreção no meio extracelular, esta proteína tem sido pesquisada recentemente no diagnóstico da dengue durante a fase aguda da doença.

A proteína NS2 é dividida nas porções NS2a e NS2b, esta última portadora da atividade proteolítica. As proteínas NS3 e NS5 têm sido associadas aos processos de replicação e transcrição do RNA viral. Atividades de protease e trifosfatase/helicase foram atribuídas à proteína NS3, e a atividade de RNA polimerase dependente de RNA à NS5, descrita como uma das proteínas mais conservadas dos flavivírus.

A proteína NS4 é clivada nas proteínas NS4a e NS4b, e ambas, juntamente com a NS2a e a NS2b, associam-se à membrana da célula infectada durante o processo de maturação viral. Sabe-se também que, juntas, as proteínas NS4a, NS4b e NS2a executam diferentes ações: bloqueio da via da interferona (IFN); auxílio no correto ancoramento de proteínas virais e, principalmente, da replicase viral nas membranas celulares, resultando no auxílio à montagem do vírion etc.

O conhecimento das proteínas que constituem a estrutura viral e seus genes codificadores é importante para a compreensão da fisiopatologia das formas graves da dengue e das estratégias de diagnóstico, seja pela detecção da proteína NS1, seja pela detecção do material genético viral.

■ Epidemiologia

Doença viral sistêmica, ocorre em áreas tropicais e subtropicais em mais de 125 países (é a doença viral transmitida por mosquitos de mais rápida disseminação no globo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde – OMS). A incidência das infecções causadas pelo vírus da dengue tem alcançado proporções globais nos últimos 50 anos, expandindo-se geograficamente para novos países. A emergência global da dengue como problema de saúde pública tem sido

associada a diversos fatores relacionados à rápida urbanização, aos novos padrões de deslocamentos humanos (aumento das viagens aéreas nacionais e internacionais, migração etc.) e à carência de programas eficientes de combate ao vetor transmissor da doença.

O principal vetor responsável pela transmissão viral são mosquitos do gênero *Aedes*, encontrados em ambientes urbanos e peridomiciliares. Até o momento, o *Aedes aegypti* é o principal transmissor do vírus dengue nas Américas – embora introduzido nas Américas, o *Aedes albopictus*, por motivos desconhecidos, mantém sua importância epidemiológica como transmissor da dengue restrita ao continente asiático. Vale salientar que esses vetores adultos, ao longo de suas vidas, são incapazes de voar grandes distâncias. Portanto, a dispersão geográfica da doença e o aumento da cocirculação dos quatro sorotipos do dengue têm sido relacionados ao aumento da frequência dos deslocamentos humanos.

A OMS estima a ocorrência de 50 a 100 milhões de casos de dengue por ano em todo o globo, com aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas em risco iminente de serem infectadas. Dentre esses casos de dengue clássica (DC), aproximadamente de 500 mil a 1 milhão evoluem para as formas graves da doença com FHD. No entanto, estudos recentes sobre modelos de distribuição da doença estimaram valores três vezes maiores do que aqueles disponibilizados pela OMS, com taxa de infecção global de 390 milhões no ano de 2010, resultando em 96 milhões de casos clinicamente sintomáticos.

De acordo com a OMS, mais de 70% da população de risco para aquisição da doença vivem nas regiões do Sudeste Asiático e do oeste do Pacífico. Na região do Sudeste Asiático, desde o ano 2000, as epidemias de dengue têm se mostrado mais intensas, além de terem se expandido para novas áreas da região. Em países como Indonésia, Birmânia, Sri Lanka, Tailândia e Timor Leste, as epidemias representam grande problema de saúde pública, com altas taxas de morte e hospitalização infantil. As taxas de mortalidade na região estão em torno de 1%, com variações locais que atingem de 3 a 5% da população (p. ex., Indonésia e Birmânia).

A doença também tem se disseminado e expandido nas Américas, com

epidemias com surtos cíclicos ocorrendo a cada 3 a 5 anos. Em Cuba, no ano de 1981, a epidemia de febre hemorrágica da dengue e síndrome de choque do dengue (FHD/SCD) tornou-se o acontecimento epidemiológico mais importante da história, com 344.203 notificações da doença, dentre as quais 10.312 casos foram considerados graves, resultando em 158 óbitos (101 crianças). O DENV-2 foi associado a essa epidemia de grande repercussão na saúde pública precedida por epidemia pelo DENV-1 no ano de 1977.

No Brasil, o ressurgimento da dengue, com confirmação laboratorial, ocorreu nos anos de 1981 e 1982, quando foi registrada epidemia em Boa Vista (Roraima), com cerca de 11 mil casos, causada por DENV-1 e DENV-4. Desde então, as epidemias vêm ocorrendo continuamente dentro de um padrão sazonal, dependendo das peculiaridades de cada região do país, sendo caracterizadas pela introdução de novos sorotipos em áreas até então indenes à doença ou alteração do sorotipo predominante.

Historicamente, a primeira epidemia de grandes proporções no país foi causada pelo sorotipo DENV-1, na cidade do Rio de Janeiro, nos anos de 1986 e 1987, alastrando-se para as regiões Nordeste e Centro-Oeste. Após 3 anos, houve a entrada do sorotipo DENV-2 no país, novamente na cidade do Rio de Janeiro, com a notificação de óbitos e evolução para casos graves da doença. O DENV-3 foi introduzido no país no ano de 2000, tendo sido isolado inicialmente no município de Nova Iguaçu (Rio de Janeiro). Finalmente, o sorotipo 4 do vírus da dengue foi introduzido no país em 2010, após 25 anos sem a sua detecção no Brasil, em Roraima, expandindo-se em 2012 por todo o território nacional. Portanto, o país atualmente apresenta panorama da doença que agrega fatores importantes para a transmissão endêmica e epidêmica da doença, como a cocirculação dos quatro sorotipos virais e a existência maciça do vetor transmissor da doença, resultando na alternância ou substituição do sorotipo predominante em áreas endêmicas ou regiões não endêmicas.

Um trabalho realizado por Siqueira e colaboradores (2011) descreveu a epidemiologia da dengue no período de 2002 e 2010 a partir dos dados do sistema de vigilância da doença. Nesse período, foram registrados

aproximadamente quatro milhões de casos de dengue no Brasil. As epidemias de 2002, 2008 e 2010 tiveram destaque pela quantidade de casos notificados, com aproximadamente um milhão de casos e mudanças observadas da epidemiologia da doença. Em 2002, a epidemia foi marcada por incremento das formas graves da doença, juntamente com a entrada do sorotipo DENV-3 no país, acometendo estados da região Nordeste, municípios dos estados do Rio de Janeiro, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. A epidemia de 2008, caracterizada pela recirculação e predomínio de DENV-2, promoveu mudança na epidemiologia da doença, com aumento de casos notificados e hospitalizações de menores de 15 anos. As áreas de maior incidência estavam localizadas na região Nordeste e no estado do Rio de Janeiro. Por sua vez, a epidemia de 2010 foi marcada pela substituição de DENV-2 pelo DENV-1 como sorotipo predominante (foram registrados mais de um milhão de casos prováveis da doença em decorrência da recirculação do DENV-1) e caracterizada pela ocorrência de óbitos em pacientes com comorbidades. Diferentemente das epidemias anteriores, a maior incidência de casos foi observada nos estados de Minas Gerais e São Paulo, com o estado do Rio de Janeiro apresentando em torno de apenas 3% dos casos. O maior surto na história do Brasil ocorreu em 2013, com aproximadamente dois milhões de casos notificados, com a circulação predominante de DENV-4 e DENV-1.

O padrão epidemiológico da doença no Brasil está relacionado à interação de fatores relacionados à dinâmica da população viral (distribuição, dispersão, densidade vetorial), da suscetibilidade individual ou coletiva dos hospedeiros (imunidade, fatores como etnia, estado nutricional, doenças preexistentes) e das cepas virais circulantes (sorotipo, virulência, diferenças genéticas). No entanto, os padrões das epidemias podem se repetir com a introdução de novo sorotipo viral em populações suscetíveis e com altas densidade do vetor *Aedes aegypti*.

No Brasil, concomitante ao aumento do número de casos, tem-se observado o aumento das formas graves da doença, principalmente em crianças, durante o período de 2007 e 2009. Além disso, manifestações não usuais da dengue (p. ex., complicações cardíacas, neurológicas, hepáticas e pulmonares) são cada vez mais diagnosticadas. Os números crescentes desses casos, assim como da FHD, culminaram em aumento no número de óbitos nos últimos 5 anos.

■ Patogênese

As causas responsáveis pelo desenvolvimento das formas graves da doença têm sido tema de diversos trabalhos nos últimos 50 anos. Os fatores determinantes envolvidos na fisiopatologia da doença ainda não estão totalmente esclarecidos e, portanto, a patogênese das infecções graves pelos vírus dengue e o aparente envolvimento da resposta imune, tanto na proteção como no desenvolvimento da doença, ainda não estão bem definidos. A principal dificuldade em se estudar a patogênese da doença se deve ao fato de não existirem modelos animais que possam reproduzir a doença observada em humanos; portanto, as pesquisas, muitas delas com origem em estudos epidemiológicos, ficam limitadas a estudos envolvendo pacientes.

Diversas hipóteses já foram propostas para explicar a patogênese da infecção por dengue, mas até hoje nenhuma é capaz de, isoladamente, esclarecer todos os mecanismos envolvidos.

Teoria da facilitação dependente de anticorpos

A hipótese de maior aceitação se refere a fenômeno denominado aumento da infecção mediado pelos anticorpos (*antibody-dependent enhancement of infection* – ADE), que preconiza a associação entre infecções secundárias e o aparecimento de FHD. O fato de as infecções secundárias levarem ao aumento da viremia e a maior risco de doença grave, em comparação com as infecções primárias, sugere que a imunidade preexistente ao DENV é fator de risco para FHD. Evidências dessa teoria vieram primeiramente de estudos epidemiológicos realizados na Tailândia, entre os anos de 1960 e 1970, que demonstraram que a maioria das crianças com FHD havia tido infecção secundária por sorotipo diferente daquele responsável pela primeira infecção. Adicionalmente, observou-se que bebês que haviam adquirido anticorpos passivamente das mães apresentaram infecção mais grave de dengue por volta dos 6 meses de idade, quando a concentração de anticorpos adquiridos da mãe se tornava subneutralizante.

Segundo essa hipótese, anticorpos resultantes de infecção prévia por determinado sorotipo do vírus não seriam neutralizantes ou teriam títulos muito baixos para neutralizar um sorotipo diferente, responsável pela infecção secundária. Assim, esses anticorpos se ligariam ao sorotipo responsável pela infecção secundária, mas não o neutralizariam, formando complexos vírus-anticorpo que, ao serem reconhecidos e internalizados por fagócitos mononucleares, através dos receptores dirigidos à porção Fc das imunoglobulinas, facilitariam a penetração do vírus em células monocitárias, o que resultaria em maior carga viral e maior intensidade da resposta imune, com maior liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, o que poderia levar a doença mais grave.

Teoria da virulência viral

Apesar da grande aceitação da associação de uma infecção secundária com a forma mais grave da dengue, ela não explica adequadamente todas as observações clínicas e epidemiológicas que ocorrem durante a FHD/SCD e complicações. Parece existir uma relação complexa entre as variantes genéticas do DENV e a resposta imune do hospedeiro, que determinaria o destino das infecções primárias e secundárias.

As extensas variações genéticas observadas dentro do mesmo sorotipo de DENV possibilitaram a classificação em grupos, denominados genótipos. A evidência de diferentes virulências entre os genótipos foi observada no Peru, com a entrada do DENV-2 em 1995, depois de vários anos de circulação de DENV-1. Com a detecção da epidemia por DENV-2, estimou-se a ocorrência de altos níveis de FHD, uma vez que, em Cuba, a mesma sequência de infecção havia resultado em explosão de casos de FHD. Porém, não foram observados casos de FHD na população peruana. Durante a avaliação dos motivos da ausência de FHD, foram encontradas diferenças estruturais entre as cepas que circularam no Peru e em Cuba. O genótipo americano de DENV-2 que circulou no Peru apresentava habilidade reduzida de replicação em mosquitos e células humanas, se comparado ao outro genótipo, o asiático. Contudo, nem todos os

dados são consistentes com a hipótese da virulência do vírus, pois outros estudos não conseguiram correlacionar a patogenicidade aos genótipos circulantes de DENV-2 ou dos outros sorotipos.

Resposta imune e “tempestade de citocinas”

Independentemente do mecanismo fisiopatológico responsável pelas formas mais graves da dengue, existem evidências de que há profundo desarranjo na homeostase das citocinas que governam a resposta imune induzida pela infecção pelos vírus dengue. Alguns estudos mostram que nas formas brandas da doença há resposta predominantemente do tipo Th1, e nos casos graves do padrão Th2, com níveis aumentados de interleucina (IL)-4, IL-6 e IL-10, e níveis reduzidos de IFN- γ e IL-12 nos pacientes graves. A supressão da resposta Th1 estaria relacionada à imunoparalisia (ou amplificação da infecção mediada por anticorpos) a partir da infecção heterotípica e à supressão da produção de IFN- γ .

No entanto, ainda são necessários mais estudos para se compreender melhor o papel da resposta imune durante a infecção pelos DENV e entender por que ocorre “tempestade de citocinas” nos pacientes graves.

■ Quadro clínico

Após um período de incubação variável de 4 a 8 dias, a infecção por qualquer um dos sorotipos dos vírus dengue resulta em amplo espectro de doença, com parcela considerável de infecções assintomáticas. A maioria dos pacientes se recupera depois de uma doença autolimitada, enquanto alguns evoluem para doença grave, cuja característica fisiopatológica predominante é o extravasamento de líquido para o interstício.

À parte das infecções assintomáticas, as manifestações clínicas da dengue são muito variáveis, podendo se manifestar principalmente como quadros de febre indiferenciada (síndrome viral) ou das manifestações clássicas da dengue (DC). Quadros mais graves como a FHD e a síndrome de choque da dengue (SCD), e manifestações clínicas menos usuais, como o acometimento hepático, cardíaco e do sistema nervoso central (SNC) são menos frequentes, mas

associados a maior mortalidade. Portanto, devem ser aventados sempre que um paciente apresentar quadro compatível com dengue. Com base nessas apresentações clínicas, em 2009, após estudo multicêntrico em vários países do mundo, incluindo o Brasil, a OMS recomendou mudança na classificação das formas clínicas da dengue. Com a nova classificação, a forma hemorrágica da dengue ainda mantém sua importância, mas outras manifestações clínicas devem ser lembradas no diagnóstico diferencial, pois também estão associadas a consideráveis morbidade e mortalidade. Importante lembrar que a fase mais grave da doença ocorre em torno do quarto dia, quando o aumento na permeabilidade capilar, mensurada pelo aumento do hematócrito, pode resultar em choque hipovolêmico e consequente falência de múltiplos órgãos, acidose metabólica, coagulação intravascular disseminada e hemorragias de grande porte. O mesmo raciocínio deve ser feito para o diagnóstico das formas “atípicas” da dengue, que também aparecem na defervescência, devendo ser tratadas urgentemente em todas as situações; se tratadas de maneira inadequada, a mortalidade pode alcançar 20% das formas graves.

Dengue clássica

A doença causada pelos vírus do dengue, na grande maioria dos casos, costuma ser benigna, com manifestações variadas quanto ao tipo e à intensidade dos sintomas, segundo características do vírus e da população acometida. A DC tem início abrupto, apresentando temperaturas de 39 a 40°C, cefaleia intensa, dor retro-ocular, mialgias, artralgias e manifestações gastrintestinais, como vômito e anorexia. Pode surgir exantema intenso no terceiro ou quarto dia de doença, no qual se salientam pequenas áreas de pele sã (para alguns autores, “ilhas brancas em um mar vermelho”). O aparecimento do exantema é geralmente acompanhado de prurido, muitas vezes de difícil controle, e alguns casos podem apresentar fenômenos hemorrágicos discretos (epistaxe, petéquias, gengivorragias), que não caracterizam caso de dengue hemorrágico. A febre costuma ceder em até 6 dias, iniciando-se a convalescença, que pode durar semanas, com astenia e depressão. Quanto ao exame hematológico, observa-se

leucopenia com neutropenia após o segundo dia de doença. O número de plaquetas é normal ou, em alguns casos, diminuído. Há elevação discreta nos teores séricos de aminotransferases, geralmente em torno de duas a cinco vezes o limite superior da normalidade.

Nas crianças, a dengue pode ser assintomática ou se manifestar como febre indiferenciada, comumente acompanhada de exantema maculopapular.

Na avaliação dos pacientes com DC, é importante procurar sinais de alarme que apontem para quadro mais grave; pacientes apresentando tais sinais devem ser internados e avaliados frequentemente. Os sinais de alerta/alarme mais frequentemente observados na dengue são: dor abdominal, vômitos persistentes, evidência clínica de acúmulo de fluidos (p. ex., derrame pleural), letargia/irritabilidade, sangramento de mucosas, hepatomegalia maior do que 2 cm e aumento do hematócrito associado a trombocitopenia.

Dengue hemorrágica

A febre hemorrágica da dengue FHD/SCD é comum em países do Sudeste Asiático e oceano Pacífico ocidental, onde a dengue ocorre endemicamente, com circulação simultânea de mais de um tipo viral. Nesses locais, a FHD/SCD é mais comumente observada em crianças. Em surtos de dengue hemorrágica ocorridos nas Américas, em especial no Brasil, os doentes eram predominantemente indivíduos adultos de ambos os sexos, apesar de que nos anos recentes a média de idade desses casos tem diminuído. O quadro costuma iniciar-se abruptamente, similar à forma clássica da dengue, com febre alta, náuseas e vômitos, mialgias e artralgias. Fenômenos hemorrágicos surgem próximo ao período de defervescência da doença, por volta do quarto ou quinto dia, com petéquias na face, véu palatino, axilas e extremidades. Se inadequadamente tratado, o quadro pode evoluir para o aparecimento de púrpuras e grandes equimoses na pele, epistaxes, gengivorragias, metrorragias e hemorragias digestivas moderadas. Ao exame físico, observa-se fígado palpável e doloroso, 2 a 4 cm abaixo do rebordo costal, e, em alguns casos, esplenomegalia. Hepatomegalia, hematêmese e dor abdominal indicam mau

prognóstico, com provável evolução para choque. A SCD costuma surgir entre o quinto e o sétimo dia de doença, quando a plaquetopenia também tende a ser mais acentuada, mantendo-se este estado crítico por 12 a 24 h. Os pacientes se mostram agitados e em alguns casos referem dor abdominal. Posteriormente, tornam-se letárgicos, afebris e com sinais de insuficiência circulatória: pele fria e pegajosa, cianose perioral, pulso rápido e sudorese fria. A pressão arterial se mostra convergente, baixa ou imensurável. Instalam-se acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Com ausência de tratamento, o óbito costuma ocorrer em 4 a 6 h. Entretanto, após recuperação, o paciente geralmente não apresenta sequelas.

Portanto, o diagnóstico de FHD/SCD deve ser lembrado sempre que o paciente apresentar quadro clínico compatível com DC e, após 5 dias do início do quadro, houver prova do laço positiva, equimoses, petéquias ou púrpuras, sangramento de mucosas, hematêmese ou melena, plaquetopenia (plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$), alteração do hematócrito superior a 20% ou sinais de perda plasmática (p. ex., derrame pleural, ascite ou hipoproteïnemia). Outros achados de importância na avaliação laboratorial desses pacientes são edema da parede da vesícula biliar ao exame ultrassonográfico, derrame pleural e ascite.

Para a confirmação de um quadro de FHD/SCD são considerados parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo que todos devem ocorrer para que a FHD/SCD seja confirmada. Os parâmetros clínicos da FHD são doença febril com sintomas característicos da dengue e duração de aproximadamente 1 semana, e manifestações hemorrágicas, sejam elas provocadas, como no caso da prova do laço, ou espontâneas, como as petéquias, equimoses ou hemorragias de grande monta. Como critério laboratorial de FHD/SCD utilizam-se dois importantes parâmetros: o hematócrito deve estar 20% ou mais acima do nível habitual do paciente ou diminuir em 20% ou mais após hidratação vigorosa, e a plaquetopenia (observada em 70 a 80% dos casos) deve apresentar níveis abaixo de $100.000/\text{mm}^3$. A hemoconcentração encontrada nos casos de dengue hemorrágica está geralmente em níveis acima de 45%. Outras alterações laboratoriais incluem hipoproteïnemia, elevação dos níveis séricos de transaminases e ureia, hiponatremia e redução da fração C_3 do complemento.

Nos casos com CIVD, reduzem-se os fatores V, VII, IX e X, prolongam-se os tempos de protrombina e tromboplastina parcial, e elevam-se os produtos de degradação da fibrina.

Manifestações atípicas

As manifestações não convencionais da dengue vêm sendo cada vez mais diagnosticadas devido à perfeita conexão dos achados clínicos com a sua epidemiologia. As manifestações cardíacas são heterogêneas, variando desde apenas aumento dos marcadores de lesão miocárdica até quadros graves, como derrame pericárdico, miocardite e choque cardiogênico. O acometimento do SNC pode se manifestar como meningites, encefalites e encefalopatias de difícil diagnóstico, que se apresentam com acometimento do SNC, mas com liquor e exames de imagens normais. Mais tardiamente, a síndrome de Guillain-Barré pode estar associada à dengue. O acometimento hepático é bastante comum, mesmo em quadros menos graves, com aminotransferases aumentadas, geralmente entre duas e cinco vezes o limite superior da normalidade, e a aspartato aminotransferase (AST) em níveis mais elevados do que a alanina aminotransferase (ALT). Os casos mais graves são raros, mas podem se apresentar com insuficiência hepática e diátese hemorrágica. Um achado interessante é que, exceto nos casos graves, o acometimento hepático da dengue não é acompanhado de icterícia ou elevações de bilirrubinas.

■ Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de dengue pode ser realizado por meio de métodos virológicos e sorológicos. O diagnóstico laboratorial é importante para o adequado manejo dos quadros de dengue e, se possível, por motivos epidemiológicos, deve-se realizar a identificação sorotípica dos vírus isolados.

Diagnóstico virológico

Os métodos virológicos compreendem: o isolamento viral por inoculação em culturas celulares, animais e mosquitos; a detecção de antígenos virais por meio

de testes imunoenzimáticos e imunocromatografia; a detecção do genoma viral por transcrição reversa do seu RNA em DNA complementar, seguida de amplificação em cadeia pela polimerase (RT-PCR); ou a hibridização com sondas moleculares marcadas. O diagnóstico virológico pode ser efetuado a partir do sangue ou de outros fluidos orgânicos, fragmentos de órgãos e, também, macerados de mosquitos. A técnica virológica mais comumente utilizada no Brasil é a tentativa de isolamento viral por inoculação em culturas celulares, particularmente a linhagem C6/36 oriunda do mosquito *Aedes albopictus*. Durante observação das células infectadas, a alteração morfológica (efeito citopático) faz suspeitar da presença viral, mas este achado não é constante. A confirmação do isolamento viral na cultura celular costuma ser feita de 6 a 10 dias após a inoculação, utilizando-se anticorpos monoclonais tipo-específicos em teste de imunofluorescência indireto. Para se obter um diagnóstico mais rápido, pode-se utilizar a RT-PCR em culturas de células inoculadas com material suspeito.

A detecção por imuno-histoquímica de antígenos de vírus dengue tem sido efetuada em material de necropsia obtido de casos fatais de FHD/SCD.

Outra técnica que vem se tornando cada vez mais frequente é a transcrição reversa do RNA viral, seguida da amplificação específica dos genomas dos vírus dengue (RT-PCR). Contudo, existem dificuldades técnicas e comerciais, e o método ainda não é viável para uso rotineiro, tendo sido usado mais comumente em pesquisa e para vigilância virológica.

Recentemente, foi desenvolvida técnica de detecção da proteína NS1 dos vírus dengue por teste imunoenzimático e por imunocromatografia, com a vantagem de fazer o diagnóstico da dengue na fase aguda da doença, já que detecta uma proteína estrutural do vírus encontrada somente durante a replicação viral. O teste imunoenzimático tem sensibilidade e especificidade altas, comparáveis, em alguns estudos até superiores, àquelas observadas à RT-PCR. Ainda como vantagem, essa técnica é rápida e adequada ao uso em situações epidêmicas. O teste rápido de diagnóstico da dengue, com base em imunocromatografia, consiste em uma fita na qual deve ser colocado o soro do

paciente e incubado à temperatura ambiente por apenas 15 min. A sensibilidade e a especificidade são comparáveis às do NS1 ELISA. Deve-se salientar que esse teste apresenta sensibilidade diferenciada aos diversos sorotipos, tendo recentemente apresentado sensibilidade diminuída aos vírus dengue 2 e 4.

Deve-se realizar o diagnóstico virológico da dengue na fase aguda das infecções, enquanto ocorre viremia, embora a RT-PCR possa ser usada até o início da fase de convalescença. O período virêmico costuma durar até o sexto dia após o aparecimento dos sintomas, com os maiores títulos virais sendo encontrados no início da doença e decaindo à medida que se aproxima a defervescência. A partir desse período, os testes sorológicos devem ter preferência aos virológicos na rotina diagnóstica. As amostras de sangue devem ser coletadas em frasco estéril, sem anticoagulante, e mantidas a 4°C por período de, no máximo, 24 h, quando devem ser processadas ou armazenadas à temperatura de -70°C ou menos.

Diagnóstico sorológico

Os métodos sorológicos indiretos se baseiam na pesquisa de anticorpos específicos contra o vírus dengue infectante. Embora existam técnicas de neutralização por redução de placas em culturas celulares, fixação do complemento e inibição da hemaglutinação (HAI) para a detecção de anticorpos contra os vírus dengue, esses testes não são usados na rotina diagnóstica, pois essas técnicas não permitem discriminar anticorpos oriundos de infecções prévias (IgG) daqueles de infecção aguda (IgM). Os testes mais utilizados são os imunoenzimáticos, principalmente o de captura de IgM (MAC-ELISA). Deve-se considerar o fato de que essa técnica permite o diagnóstico da dengue apenas na fase de convalescença, pois esses testes devem ser realizados após o sexto dia de doença, para assegurar a certeza do resultado. Portanto, na maioria das vezes, quando o resultado do teste é liberado, o paciente já se recuperou da doença.

■ Tratamento

O tratamento da dengue consiste na hidratação precoce, da maneira mais

agressiva possível, sempre levando em consideração a existência de cardiopatias e da capacidade dos pacientes de suportar a administração de grandes volumes de líquido. Como o aumento da permeabilidade capilar, com consequente extravasamento de plasma para o interstício e as cavidades, é o principal evento fisiopatológico da dengue, a hidratação é o único tratamento disponível, pois até o momento não há fármacos antivirais que tenham ação específica e efetiva contra os vírus dengue. Nos casos benignos de febre indiferenciada e da DC, além da hidratação, o tratamento sintomático de febre, cefaleia, mialgias e artralguas é suficiente. Entretanto, o uso de salicilatos deve ser evitado, pois esses fármacos podem causar hemorragias digestivas altas e acidose, além de atuarem sobre a agregação plaquetária, podendo agravar ainda mais os quadros graves da dengue. Prefere-se utilizar o paracetamol ou a dipirona, tomando-se o cuidado com doses elevadas de paracetamol (acima de 4 g/dia, no adulto), já que é hepatotóxico – devido à dor apresentada pelos pacientes com dengue, pode haver excesso na dose ingerida, podendo-se chegar a níveis tóxicos de concentração. A OMS também recomenda evitar o uso dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH), especialmente o ibuprofeno (WHO, 2009).

O tratamento das formas graves da dengue deve seguir as condutas usadas em pacientes que precisam de cuidados intensivos, muitas vezes sendo necessário recorrer a aminas vasoativas e medidas avançadas de suporte à vida. A existência de comorbidades deve ser sempre investigada e considerada de extrema importância no tratamento das formas graves da dengue. A administração de líquidos deve ser considerada caso a caso, mas existem alguns protocolos, como o apresentado no manual do Ministério da Saúde (Dengue: diagnóstico e manejo clínico do adulto e criança). O uso de corticosteroides não está indicado, visto que não há evidências de que eles tenham qualquer efeito benéfico no tratamento da dengue.

A reposição de sangue e concentrado de plaquetas não é preconizada, exceto em casos de hemorragias de grandes proporções.

O tratamento deverá ser suspenso ao se iniciar a reabsorção do plasma extravasado, sendo necessário cuidado com o possível estado hipervolêmico do

paciente. A partir desse momento, as condições hemodinâmicas se normalizam, retorna o apetite do paciente e o hematócrito cai a níveis abaixo de 40%. É importante avaliar cuidadosamente pacientes em alguns grupos de risco para doença grave (p. ex., gestantes, idosos e crianças), já que é nessa fase de defervescência que ocorrem as complicações, em particular o choque hipovolêmico. Sabendo que as hemorragias acompanham o aparecimento do choque, evitar o choque circulatório muito provavelmente evitará o aparecimento do quadro hemorrágico.

■ Controle e prevenção

Atualmente, as melhores ferramentas de prevenção e controle contra os DENV são as políticas públicas, que viabilizam o combate ao principal vetor das áreas urbanas, o *Aedes aegypti*. Em 2002, foi criado o Programa Nacional de Controle da Dengue, que envolve não apenas medidas efetivas de controle vetorial, mas também a reformulação de planos anteriormente criados e a participação da sociedade, através de campanhas de conscientização ambiental.

O desenvolvimento de uma vacina contra a dengue seria a melhor medida preventiva contra a doença; no entanto, até o momento vários candidatos vacinais se encontram em diferentes estágios de desenvolvimento. A eficácia da vacina estará na capacidade de oferecer proteção contra os quatro sorotipos virais em uma mesma vacina e promover imunidade duradoura.

Embora não haja vacina eficaz contra a dengue disponível no mercado, existem vários candidatos vacinais sendo testados em ensaios clínicos, e é provável que pelo menos um ou mais destes induzirão imunidade protetora contra a infecção pelos vírus dengue. A vacina em mais adiantado estágio de desenvolvimento, produzida pela empresa Sanofi Pasteur, é uma vacina quimérica que usa o genoma da vacina de febre amarela como arcabouço de suporte para inserir os genes das proteínas estruturais prM e E dos vírus dengue. Apesar de ainda não ser a ideal, as publicações mais recentes relatam que essa vacina tetravalente foi capaz de reduzir a incidência global da dengue em 56,5% e diminuir os casos de FHD em 88,5%. Entretanto, apresentou pouca proteção

contra o DENV-2 e obteve melhores resultados em quem já havia sido infectado previamente. Como as proteínas estruturais dos vírus dengue são importantes para a resposta imune celular, o Centers for Disease Control and Prevention americano desenvolveu e está testando uma vacina quimérica tetravalente, utilizando como arcabouço uma vacina de vírus atenuado contra o DENV-2. Outra vacina em teste e que utiliza a técnica de quimerização e deleção de nucleotídeos da porção 3' não codificadora dos vírus dengue foi desenvolvida pelos National Institutes of Health dos EUA, sendo aparentemente segura. Uma única dose da vacina tetravalente induziu a produção de anticorpos neutralizantes contra três ou mais vírus dengue em mais de 75% dos participantes, em ensaio clínico de fase 1.

Outras estratégias sendo testadas são as vacinas de vírus inativado, vacinas de DNA e de subunidades. Entretanto, como a vacina necessita ser tetravalente, ainda não existe um produto ideal para uso em humanos, mas certamente será a vacina que terá o maior impacto no controle e na prevenção da dengue.

Febre Amarela e Outras Febres Hemorrágicas da América do Sul

Marcelo N. Burattini

■ Febre amarela

Doença infecciosa aguda, causada pelo vírus amarílico e considerada a doença prototípica das febres hemorrágicas virais, com as quais compartilha vários aspectos em comum, mas caracterizada por comprometimento hepático mais significativo. Trata-se de antropozoonose que afeta principalmente a África Subsaariana (cerca de 90% dos casos mundiais) e a região do Golfo do México, o Caribe e, nas Américas, a região amazônica (correspondendo quase aos 10% restantes, dos quais aproximadamente metade ocorre no Peru, fora de períodos epidêmicos).

Histórico

Artigos mexicanos anteriores a 1960 mencionam antigos textos Quichés, Maia-Quichés e Maias, com referência à descrição de condição clínica denominada *Xekik*, com icterícia e vômitos negros na América pré-colombiana. Há também menção a epidemia com as mesmas características clínicas acometendo a Hispaniola (atual Ilha de São Domingos) em 1495, portanto logo após o descobrimento da América (1492), que teria afetado principalmente a população branca, poupando indígenas e mestiços, o que foi interpretado como evidência da existência da febre amarela nas Américas desde tempos ancestrais. Porém, essa teoria foi abandonada em decorrência das evidências filogenéticas da evolução do vírus amarílico e pela falta de via plausível de invasão do continente americano anterior ao descobrimento e à colonização, visto que a febre amarela nunca se estabeleceu na Ásia.

As primeiras epidemias reconhecidas (ainda que pobremente descritas) de doença semelhante à febre amarela foram observadas no início do século 17, em Cuba, nas Antilhas francesas, em São Domingos e Barbados, e na África Ocidental. Apenas em meados do século 17 houve a primeira descrição de ocorrência epidêmica de febre amarela enquanto entidade nosológica específica, durante surto epidêmico que afetou a província de Yucatán e as Antilhas Francesas em 1648.

Estudos de análise filogenética estimam que o vírus amarílico surgiu na África Equatorial, evoluindo de outros arbovírus primitivos há aproximadamente quatro a seis mil anos. O continente americano foi atingido bem mais tardiamente (provavelmente entre os séculos 16 e 17), devido à sua descoberta e ao início do fluxo naval comercial entre o Velho e o Novo Mundo, principalmente em decorrência da navegação mercante ligada ao tráfico negreiro entre a África e a América. Também por essa via, seu principal vetor, o *Aedes aegypti*, atingiu o continente americano. Encontrando no continente nichos ecológicos favoráveis, dispersou-se rapidamente, sobretudo nas costas leste e oeste, ao longo das cidades que se tornavam importantes na época.

Conseqüentemente, diversas epidemias recorrentes foram relatadas, afetando

as Américas. Na costa leste dos EUA (da Flórida até Halifax, no Canadá), com grandes epidemias registradas em Nova York (1668 e 1702), Boston (1691), Charleston (1699), Nova Orleans (1783) e Filadélfia (1793). Nas Américas Central e do Sul, na costa oeste, espalhando-se do Panamá ao Chile, e na costa oriental, afetando as Guianas, a Venezuela, o Caribe e o Brasil.

Na África, as primeiras descrições da doença datam de 1768, com a primeira descrição clínica da ocorrência da doença em 1782, com o registro de epidemias recorrentes afetando as populações europeias da África Oriental, particularmente no golfo da Guiné, com Serra Leoa sendo considerada então o epicentro da doença.

A febre amarela também afetou a Europa, particularmente a Espanha – epidemias recorrentes em Cádiz (desde 1701) e Barcelona (grandes epidemias em 1798, 1803 e 1821) – e, em menor monta, Portugal, com importante epidemia em Lisboa, em 1857. Ao longo do século 19, a doença também foi registrada na França e na Inglaterra, com casos importados ocorrendo nas vilas portuárias de Brest, Saint-Nazaire, Londres e Southampton.

No Brasil, a primeira descrição de ocorrência epidêmica de febre amarela data de 1685, com o relato de grande epidemia em Recife, possivelmente originada de um navio comercial procedente de São Tomé, na África, com escala em São Domingos, onde grassava grande epidemia à época. Epidemias recorrentes passaram então a afetar a capitania de Pernambuco durante pelo menos dez anos, recrudescendo no inverno. Em 1686 ocorreu a primeira grande epidemia em Salvador, persistindo pelo menos até 1692 e acometendo ao todo aproximadamente 25 mil pessoas, com 900 óbitos registrados.

Em 1691, inicia-se a primeira campanha sistemática de controle da febre amarela registrada no continente americano, na capitania de Pernambuco, então governada por António Félix Machado da Silva e Castro, o segundo marquês de Montebelo, que instituiu a “ditadura sanitária” – baseada em ações direcionadas para a segregação dos doentes, purificação do ar, das casas, cemitérios, portos, limpeza das ruas e outras.

As ações, fundamentadas na teoria dos miasmas – teoria vigente à época,

originada na renascença italiana, apontava o ar putrefato dos pântanos e das periferias dos centros urbanos como causador de várias doenças, entre elas a febre amarela e a malária, assim denominada em razão da crença vigente: mal'aria, para aires malos ou maus ares –, deram resultado, e as epidemias arrefeceram apesar de a teoria ser falsa, como se verificou séculos depois.

Ao longo do século 19, vários médicos e pesquisadores questionaram a teoria dos miasmas como causa da febre amarela e do paludismo. De fato, já em 1802 um relato de autor anônimo na Filadélfia propôs que a doença seria transmitida por “pequenos insetos” que se alojariam nos poros da pele. Outros relatos, por diferentes autores, questionavam a teoria dos miasmas e propunham o papel de insetos levados pelos ventos (1848), chegando a apontar um mosquito venezuelano, o “zancudo bobo”, como agente causal da febre amarela, como relatado na Academia de Ciências de Paris em 1854, pelo médico franco-venezuelano Louis Daniel Beaupérthuy, contudo sem obter nenhum crédito de seus pares.

Em 1881, Carlos Finlay, cientista cubano, propôs a transmissão vetorial da febre amarela por mosquitos do gênero *Culex* (posteriormente denominado *Stegomyia fasciata* e atualmente conhecido como *Aedes aegypti*), mas falhou na sua demonstração, pois os voluntários expostos às picadas dos mosquitos infectados não adoeceram.

Sua teoria foi confirmada apenas em 1900, quando a Comissão Walter Reed, então responsável pelos trabalhos da reabertura do canal do Panamá, foi enviada a Cuba (protetorado americano à época) para estudar a doença, que grassava entre os trabalhadores do canal, causando milhares de mortes.

Inspirados nos estudos de Ronald Ross elucidando o ciclo biológico da malária na Índia, a comissão demonstrou a transmissão vetorial e o papel do *Aedes aegypti* como seu principal vetor, através da exposição de “voluntários” humanos (soldados americanos da Comissão Walter Reed) a insetos infectados em cativeiro. Ironicamente, os insetos foram cedidos por Finlay, que 20 anos antes tentara a mesma técnica, porém sem sucesso. A diferença é que dessa vez foi respeitado um intervalo de 10 dias entre a infecção do mosquito e o teste com

picadas em voluntários humanos (o próprio James Carroll – médico americano integrante da Comissão Walter Reed – e em outro “voluntário”, um soldado americano integrante da comitiva), levando ao adoecimento deles, e firmando a teoria da transmissão vetorial e o reconhecimento de um ciclo biológico envolvendo período de incubação extrínseco, à semelhança do descrito para a malária por Ronald Ross poucos anos antes.

A história da domesticação e dispersão global do *Aedes aegypti* guarda muitas semelhanças com a da febre amarela. Não existem dados científicos ou registros confiáveis dessa dispersão a partir do século 16, porém um considerável acúmulo de evidências genéticas, associadas ao conhecimento da biologia evolutiva, das mudanças geoclimáticas e da dispersão humana após a última glaciação há 10 mil anos permitiu a formulação de teorias bastante sólidas sobre esse processo.

Com o crescimento da população humana e sua dispersão pelos vários *habitats* do planeta, a invasão e a modificação de ambientes silvestres levaram as espécies nativas à extinção ou à “domesticação”, entendida como um tipo de comensalismo que lhes permite tirar vantagem, abrigo e alimento dos ambientes modificados pelos humanos, assim crescendo em número, dispersando-se com eles e se tornando cosmopolitas em muitos casos (p. ex., o cão e o rato domésticos, as baratas e vários mosquitos do gênero *Culex*, dentre os quais o *Aedes aegypti*).

A espécie doméstica e altamente antropofílica que denominamos hoje *Ae. aegypti* originou-se de espécies ancestrais silváticas que viviam nos ambientes florestais subsaarianos, procriavam em coleções da água em buracos de árvores e plantas epífitas, e conseguiam os repastos sanguíneos necessários à sua procriação de animais silvestres não humanos. De fato, na África Subsaariana sobrevive ainda hoje a subespécie ancestral e predominantemente silvática, não antropofílica do *Aedes aegypti*, denominada *Aedes aegypti formosus* (Aaf), junto com várias outras subespécies de *Aedes* spp. que participam dos ciclos biológicos da febre amarela naquele continente.

Hoje, aceita-se que o processo de subespeciação e domesticação do *Aedes*

aegypti aegypti (Aaa) coincidiu com a formação do deserto do Saara, entre seis e oito mil anos atrás. Com o processo de desertificação e a progressiva extensão das áreas extremamente secas e quentes, as fontes de água livre na África Ocidental, Setentrional e Mediterrânea escassearam, tornando aquelas próximas às habitações humanas as mais abundantes e confiáveis. Consequência natural desse processo de domiciliação foi a crescente antropofilia, pois os humanos passaram a ser também a fonte mais abundante e fácil de obtenção dos repastos sanguíneos necessários à maturação dos ovos da espécie.

Assim, a subespécie Aaa, já perfeitamente adaptada ao ambiente peridoméstico e ao repasto sanguíneo em humanos, conseguiu sobreviver às longas viagens marítimas necessárias à travessia do Atlântico e rapidamente se adaptou e dispersou no ambiente americano, sempre ligada à ocupação humana do novo território e trazendo junto o vírus amarílico.

Evidências genéticas corroboram essa hipótese e demonstram que a dispersão do Aaa deu-se da África Setentrional ou Ocidental (mais provavelmente da região do golfo da Guiné) para as Américas, e do continente americano para o Sudeste Asiático. Mais tardiamente, deu-se também a dispersão da nova subespécie Aaa para a África Equatorial e Oriental, também a partir das populações do golfo da Guiné e secundária a padrões de mobilidade das populações humanas.

Tanto a redução do número de subespécies quanto a redução da variabilidade genética, sinalizadoras de dois grandes eventos de restrição genética de populações (*founding events*), devido às longas migrações em navios mercantes com pequeno número de insetos, corroboram essa teoria. Assim, o número de subespécies e a variabilidade genética das populações de Aaa são maiores na África que nas Américas, e nestas são maiores que no Sudeste Asiático e na Oceania. Adicionalmente, as populações de Aaa das Américas não existem mais no continente africano e são muito mais próximas, geneticamente falando, das populações do Sudeste Asiático e da Oceania.

Após o sucesso inicial da “ditadura sanitária”, imposta pelo marquês de Montebelo nas capitanias de Pernambuco e Salvador em 1691 (que lançou as

bases das técnicas até hoje empregadas para o controle do *Aedes aegypti*), levando ao desaparecimento da febre amarela urbana epidêmica no Brasil por mais de um século, os esforços sanitários relaxaram, o que propiciou a rápida reinfestação do litoral brasileiro pelo *Aedes aegypti*, embora ainda não fosse conhecido como vetor da febre amarela.

Apenas em 1849 foi documentada nova epidemia significativa de febre amarela urbana no país, também em Salvador, novamente em decorrência da atracação de um navio americano que não havia cumprido as exigências sanitárias impostas na “Carta da Saúde”, ainda vigente e proposta aproximadamente 160 anos antes pelo marquês de Montebelo.

A doença rapidamente se expandiu pelas principais cidades do litoral, chegando à cidade do Rio de Janeiro, capital do Império, em 1850, provocando grande epidemia que resultou em mais de quatro mil óbitos, e várias epidemias recorrentes de maior ou menor monta nos anos subsequentes.

Foi então instituído pela Secretaria de Estado de Negócios do Império o “Regulamento Sanitário” estabelecendo as normas para a segunda campanha sistemática de controle da febre amarela no país, muito semelhante à de 160 anos antes e que instituiu as novas práticas para enfrentar a epidemia (desinfecção dos navios, quarentena dos enfermos em hospitais de isolamento, cuidados especiais com os enterros e velórios, além de medidas sanitárias coletivas que incluíam o aterramento de valas e a limpeza de esgotos, dentre outras). A diferença principal foi que dessa vez se deu mais importância às medidas sanitárias que ao confinamento dos doentes.

Essas ações prosseguiram e se intensificaram no início do século 20 com as campanhas de Emilio Ribas e Oswaldo Cruz. Este criou, em 1903, o “Serviço de Profilaxia da Febre Amarela”, e organizou e intensificou os esforços das campanhas sanitárias, inspirando-se em campanhas militares e instituindo a notificação compulsória de casos suspeitos – “casos de indivíduos febris amarelentos e com vômitos negros”, segundo descrição da época –, com intensificação das medidas de combate ao vetor no domicílio do caso afetado e também nas áreas próximas. O objetivo declarado do programa foi extinguir a

febre amarela do município do Rio de Janeiro, então capital do país, em 4 anos.

Com seu sucesso, novamente escassearam os recursos para a manutenção dos programas de controle, permitindo a reinfestação do vetor e a eclosão de novos surtos epidêmicos de febre amarela nos grandes centros urbanos, sendo no Rio de Janeiro, entre os anos de 1928 e 1929, a última grande epidemia de febre amarela urbana registrada no país. Na ocasião, Clementino Fraga, então Diretor Geral de Saúde Pública, repetiu com igual sucesso as campanhas que Oswaldo Cruz conduzira aproximadamente 25 anos antes. O último caso de febre amarela urbana no Brasil foi notificado em 1942, no Acre.

Também na transição do século 19 para o século 20 foi reconhecido, pelos microbiologistas da Comissão Walter Reed, um “agente filtrável” como provável agente etiológico da doença que, contudo, só foi identificado em 1927, simultaneamente por pesquisadores da Fundação Rockefeller (A. Stoke e H. Smith) e do Instituto Pasteur de Senegal (C. Mathis e J. Laigret). Nessa época, iniciou-se também grande colaboração científica da Fundação Rockefeller com o Brasil, que permitiu vários avanços no combate à febre amarela.

Em 1929, Adolfo Lutz suspeitou pela primeira vez da ocorrência de “febre amarela sem *Aedes*”. Porém, apenas em 1932, no estado do Espírito Santo, foi descrito pela primeira vez, no Brasil e no mundo, o ciclo silvestre da febre amarela, ao qual foi atribuída maior importância epidemiológica para a manutenção da doença que ao ciclo urbano. Em 1936, pesquisadores da Fundação Rockefeller e do Instituto Pasteur desenvolveram simultânea e independentemente vacinas contra o vírus amarílico.

A vacina do Instituto Rockefeller e a tecnologia para a sua produção foram cedidos ao Brasil, e já em 1937, logrou-se a produção comercial da primeira vacina contra a febre amarela, de vírus vivo atenuado em embriões de galinha, com base na cepa 17D, até hoje utilizada. Em março do mesmo ano, a vacina passou a ser produzida no Instituto Oswaldo Cruz, hoje Bio-Manguinhos, a partir de cepa oriunda da Fundação Rockefeller e trazida ao Rio de Janeiro por Hugh Smith, um dos descobridores do vírus amarílico, e usada em larga escala no município de Varginha, Minas Gerais, e cercanias. Em 6 meses foram

vacinadas mais de 38 mil pessoas, em campanha considerada marco de saúde pública em termos de logística, controle, registro e emprego de vacinação em larga escala.

Assim, iniciou-se nova prática no controle da febre amarela, com base na vacinação das populações suscetíveis e, secundariamente, no controle dos vetores urbanos, prática que se mantém até os dias atuais. A ação se concentrava no interior do país, nas áreas suspeitas de circulação do vírus amarílico. À época, praticavam-se a viscerotomia, em casos de óbitos suspeitos, e a vigilância, através de primatas sentinelas, para a detecção de atividade amarílica. A ocorrência de enzootias e epizootias permanece até hoje como um dos pilares da vigilância amarílica, junto com o monitoramento da infestação vetora e a notificação compulsória de casos humanos suspeitos.

Agente etiológico

O vírus amarílico é vírus RNA de fita única, sentido positivo, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, sendo considerado o vírus prototípico do gênero. Seu genoma contém 10.233 nucleotídeos que codificam uma poliproteína que se cliva em três proteínas estruturais – C (*core*), PrM/M (membrana) e Env (envelope) – e sete proteínas não estruturais – NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. É um vírus envelopado, de simetria icosaédrica e aproximadamente 40 nm de diâmetro. Existem sete genótipos principais do vírus amarílico, cinco deles encontrados na África e dois nas Américas.

A Figura 55.2 ilustra a estrutura do genoma do vírus amarílico e os genes que codificam as principais proteínas virais.

O nucleocapsídeo, composto por subunidades da proteína C (que induzem a formação de anticorpos neutralizantes), envolve o genoma viral. O vírion imaturo (intracelular) é composto de envelope de camada lipídica dupla, derivada do hospedeiro e de dímeros das proteínas prM/M e Env. A proteína prM/M é clivada na proteína M no momento da liberação dos vírions, provocando o dobramento da glicoproteína E, que forma dímeros com a proteína

M, formando assim a partícula viral madura (extracelular). A proteína M auxilia a penetração do vírion nas células, sendo a glicoproteína E, maior proteína do envelope e responsável pela ligação e fusão com a superfície celular, maior antígeno viral (aglutinina) e indutor de anticorpos inibidores da hemaglutinação.

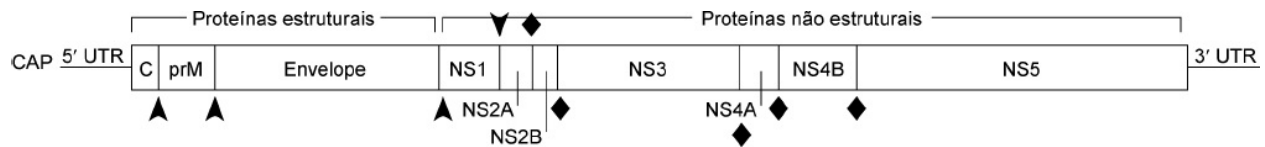


Figura 55.2 Representação gráfica do genoma do vírus amarelo. As proteínas C, PrM/M e Env (envelope) situam-se na extremidade 5' da região de codificação viral (translação). As proteínas não estruturais situam-se na porção final 3' do genoma viral. Ambas as terminações 5' e 3' são finalizadas por regiões não codificantes (UTR – abreviatura do termo em inglês *untranslated region*), mas importantes para a replicação viral. A terminação 5' contém a estrutura CAP (capuz), que protege o RNA viral e auxilia no seu transporte do núcleo para o citoplasma. As pontas de setas representam pontos de clivagem das proteases do hospedeiro e os losangos, pontos de clivagem das proteases virais.

As proteínas não estruturais codificam as várias enzimas necessárias à replicação do vírus amarelo e têm interesse na prospecção de fármacos terapêuticos. A proteína NS1 é associada à membrana, auxilia na maturação viral e é o antígeno fixador de complemento, participando da indução da formação de anticorpos protetores. As proteínas NS1A e NS2B são hidrofóbicas, pouco conservadas e provavelmente participam da formação de componentes do capsídeo durante a maturação viral, sendo associada à maturação da proteína NS1. Também participa, provavelmente, como componente da protease/replicase viral. Já a NS3 é proteína altamente conservada e multifuncional, e participa da clivagem da poliproteína original e, por ser provavelmente uma helicase, também da replicação do RNA viral. As proteínas NS4a e NS4b também são hidrofóbicas, pouco conservadas, associadas à membrana, sendo provavelmente componentes da replicase viral. A última das proteínas não estruturais é a NS5, polimerase altamente conservada, associada ao RNA viral e que participa da replicação do mesmo.

Epidemiologia

A febre amarela é enzootia que acomete humanos por acidente. Periodicamente, podem ocorrer surtos epidêmicos de transmissão inter-humana em cidades, mediada pelo *Aedes aegypti*, denominada ciclo urbano. Esse modo de transmissão foi o responsável pelas grandes epidemias de febre amarela do passado, que levaram ao reconhecimento da doença como entidade nosológica de grande repercussão em saúde pública. Para a manutenção do ciclo enzoótico natural, é necessário que haja uma população de hospedeiros suscetíveis e fontes de infecção (principalmente primatas não humanos), e uma população vetora grande o suficiente para manter a cadeia de transmissão. A transmissão vertical (ou transovariana) do vírus nos vetores também é importante fator na manutenção da infecção no ambiente natural.

O comportamento da enzootia amarílica é bastante diverso entre a África, local de origem da doença, e as Américas do Sul e Central, onde a doença se instalou bem mais recentemente, com o tráfico negreiro e comercial implantado a partir do século 16.

África

Na África reconhecem-se três padrões de ciclos de transmissão da febre amarela: silvestre (ou florestal), intermediário e urbano. Por ser o continente de origem da febre amarela, com suas populações vetora e de hospedeiros vertebrados expostos ao vírus há milênios, desenvolveu-se grande complexidade nos ciclos enzoóticos, envolvendo grande número de vetores e de primatas não humanos. Apesar disso, deve-se destacar que o reconhecimento e a descrição do ciclo enzoótico da febre amarela aconteceu pela primeira vez no Brasil, em 1932. Seu reconhecimento na África deu-se apenas 2 anos após.

O ciclo silvestre (florestal) da febre amarela na África envolve a participação de várias espécies de vetores do gênero *Aedes* spp., sendo as principais o *Aedes africanus* e o *Aedes opok*, e ocorre principalmente nas regiões de florestas tropicais da África Central, local presumido de origem do vírus amarílico. Os vetores habitam as copas altas das florestas densas, têm hábitos predominantemente noturnos e são muito pouco antropofílicos, o que torna a

exposição humana pouco provável. De fato, há poucos casos de infecção humana dependente do ciclo silvestre/florestal na África.

No ciclo intermediário (savana), que ocorre nas áreas mais secas de savana e cobertura florestal rasa e baixa, principalmente na África Ocidental, mas também em certas localidades da África Oriental, múltiplas espécies do gênero *Aedes* spp. participam da transmissão, sendo as mais importantes o *Aedes simpsoni*, o *Aedes furcifer* e o *Aedes luteocephalus*. Essas espécies têm hábitos diurnos e noturnos, habitam matas baixas e vegetação seca próximo ao chão, e são igualmente zoofílicas e antropofílicas, o que as torna vetores quase ideais da febre amarela humana, devido à facilidade com que fazem a ponte entre os ciclos enzoóticos e humano. Outra distinção importante é que os primatas não humanos da África apresentam resistência inata ao vírus amarelo, devido à longa convivência evolucionária com o mesmo e, portanto, quase não desenvolvem doença, podendo ser portadores assintomáticos do vírus. Assim, lá não se reconhecem epizootias como as que ocorrem nas Américas, caracterizadas pelo aumento na mortalidade de populações de primatas não humanos e úteis como instrumento de vigilância da atividade enzoótica do vírus. Sendo assim, esse ciclo responde hoje pela quase totalidade de casos de febre amarela na África, que ocorrem endemicamente ou em surtos epidêmicos, afetando principalmente as crianças e os mais jovens, nas diversas aldeias e comunidades humanas de pequeno e médio portes inseridas no ambiente de savana natural da África Ocidental e Oriental.

Finalmente, esporadicamente também ocorrem na África grandes epidemias urbanas mediadas pelo *Aedes aegypti*, como a recentemente verificada em Angola (2016), com 4.436 casos suspeitos (ainda em investigação) e 884 casos (381 óbitos) confirmados e notificados. A ocorrência não foi maior devido principalmente ao grande esforço de vacinação realizado precocemente, com a aplicação de mais de 18 milhões de doses da vacina em campanhas de alcance nacional, abrangendo aproximadamente 70% da população do país.

Américas do Sul e Central

Nas Américas do Sul e Central reconhecem-se apenas dois ciclos da febre amarela.

O silvestre ou florestal ocorre principalmente na região amazônica, porém pode ocorrer em qualquer região de matas ciliares e mesmo bosques isolados de todas as regiões do Brasil. Seus vetores principais são os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* spp., com as espécies *H. janthinomys*, *H. leucocelaenus* e *H. albomaculatus*, e do gênero *Sabethes* spp., com a espécie *S. chloropterus*. Afeta o ser humano quando este penetra o ambiente natural sem estar devidamente protegido pela vacinação. Os casos concentram-se em homens adultos jovens e se relacionam a atividades profissionais que os expõem aos ambientes de mata ou ao turismo ecológico, que vem crescendo em importância epidemiológica nos casos de febre amarela no país.

O ciclo urbano, à semelhança da África, implica a transmissão inter-humanos, sem o concurso de primatas não humanos, mediada pelo *Aedes aegypti* nas cidades, e provocou grandes morbidade e letalidade nas Américas até meados do século 20, como já referido. Contudo, as intensas campanhas de combate à febre amarela do final do século 19 e início do século 20, associadas à ampla vacinação das populações vulneráveis a partir da década de 1930, levaram ao controle da forma urbana de transmissão da doença nas Américas.

O último caso de febre amarela urbana reconhecido no Brasil ocorreu em 1942, em Sena Madureira, no Acre. Nas Américas, a febre amarela urbana foi considerada erradicada em 1954, com os últimos casos notificados em Trinidad e Tobago. Porém, entre 1997 e 1998 pequeno surto com seis casos comprovados e 16 casos com IgM (imunoglobulina) positiva dentre 281 suspeitos foi relatado na província de Santa Cruz de La Sierra, na Bolívia. Foi aventada a hipótese, não confirmada, de ser um surto de febre amarela urbana, sendo o último descrito nas Américas.

A Figura 55.3 ilustra os diversos padrões do ciclo epidemiológico da febre amarela, conforme ocorram na África ou nas Américas do Sul e Central.

Brasil

No Brasil, as formas silvestres persistem ocorrendo principalmente nos estados do Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais e São Paulo, mas em número limitado a poucas dezenas de casos ao ano, por conta da cobertura vacinal oferecida às populações das regiões com recomendação de vacinação. Contudo, a partir do ano 2000 verificou-se aumento da ocorrência de epizootias e sua migração para as regiões do Brasil Central e regiões Sudeste e Sul, afetando os estados de Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. A migração da atividade amarílica em direção ao sul-sudeste aumenta o risco de urbanização da febre amarela, devido à maior proximidade com os grandes centros urbanos do sudeste brasileiro, onde a presença do *Aedes aegypti* está amplamente difundida.

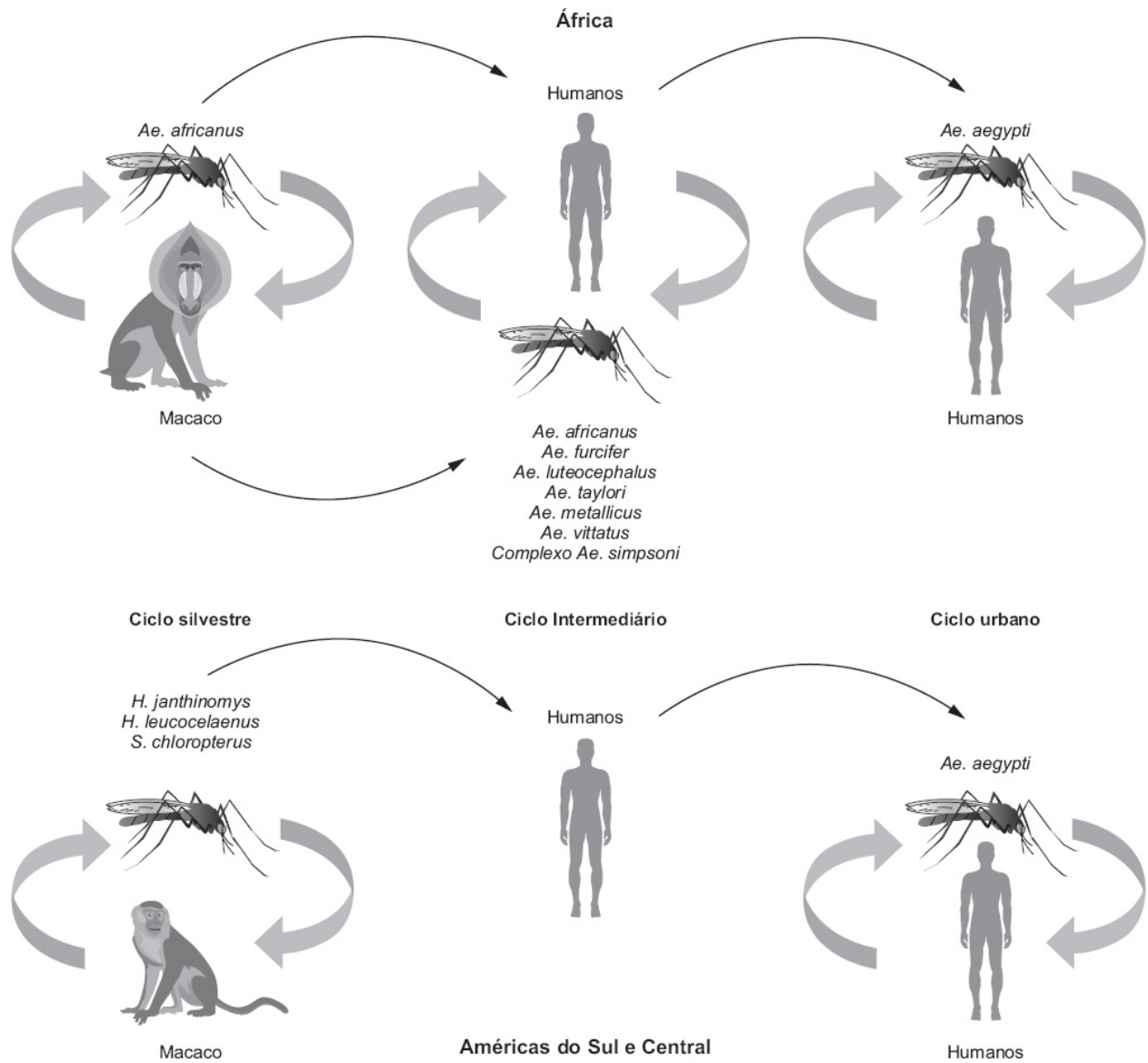


Figura 55.3 Diferentes ciclos epidemiológicos da febre amarela na África e nas Américas do Sul e Central.

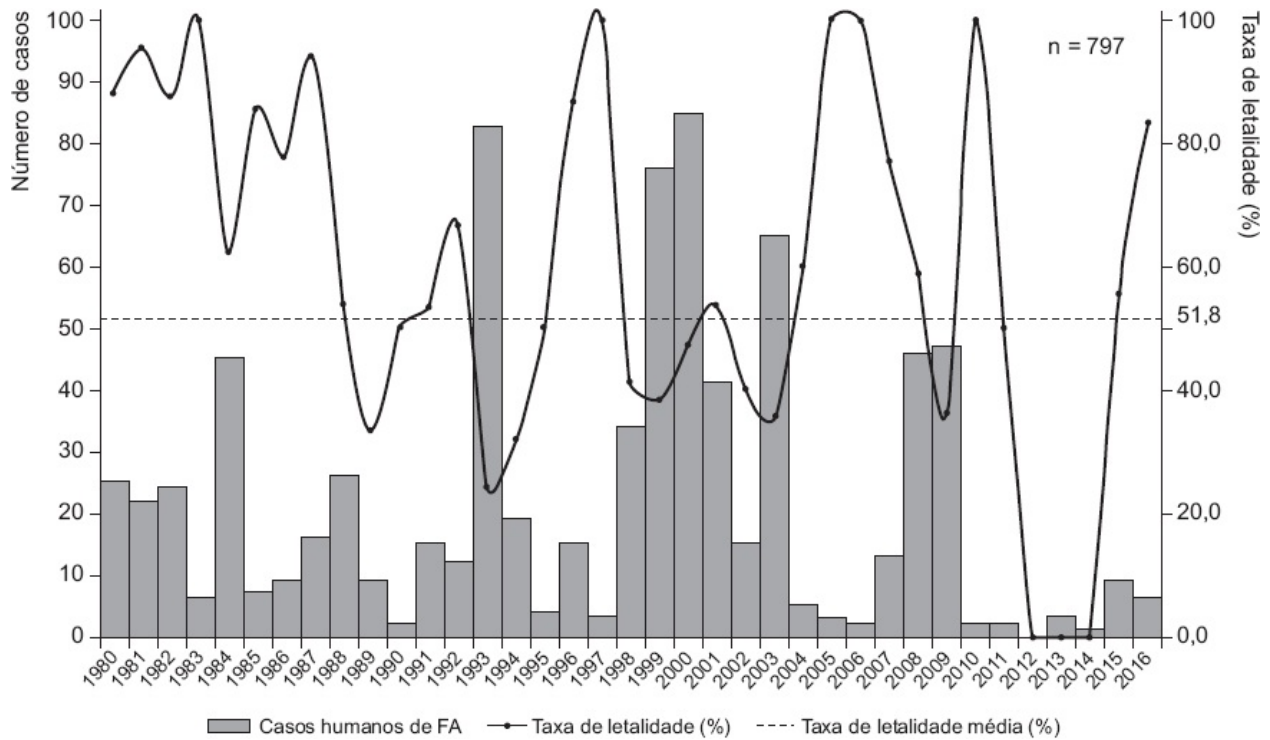


Figura 55.4 Ocorrência de casos e letalidade por febre amarela no Brasil desde 1980.

Em decorrência, no ano 2000 houve a notificação dos dois primeiros casos autóctones de febre amarela no estado de São Paulo desde os anos 1950. Os dois casos ocorreram no noroeste do estado, em municípios fronteiriços com Minas Gerais e Goiás, altamente infestados com *Aedes aegypti*. Entre 2008 e 2010, vários surtos de febre amarela afetaram as regiões sul de Goiás e os estados de Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul, motivando a declaração, por parte das autoridades sanitárias brasileiras, de dois Eventos de Saúde Pública de Interesse Nacional (ESPIN) e Internacional (ESPIIN), conforme preconizado pela OMS. São Paulo vivenciou grande surto de febre amarela silvestre no verão de 2009 e 2010, com 45 casos e 27 óbitos confirmados, o maior em muitas décadas.

A Figura 55.4 demonstra a ocorrência de casos e a letalidade por febre amarela no Brasil desde 1980.

Contudo, a partir de dezembro de 2016 teve início surto de febre amarela silvestre na região leste de Minas Gerais, expandindo-se rapidamente para os estados do Espírito Santo e São Paulo, com ocorrências confirmadas em mais de

155 municípios, principalmente dos estados de Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo. Até o dia 3 de março de 2017, foram notificados ao Ministério da Saúde 1.457 casos suspeitos, dos quais 361 foram confirmados e 942 ainda estão em investigação, além de 234 óbitos suspeitos, com 114 confirmados e 111 ainda em investigação. Essa ocorrência pode ser caracterizada como o maior surto de febre amarela registrado no país desde os anos 1930, com aproximadamente três vezes mais casos que as maiores ocorrências dos anos de 1980 a 2011. Em consequência, ampliou-se a área com recomendação de vacinação.

Patogenia e fisiopatologia

O vírus amarelo selvagem é viscerotrópico e muito pouco ou quase nada neurotrópico, sendo a encefalite ausente mesmo no curso de infecções graves. Após a inoculação pelo vetor, as partículas virais são fagocitadas pelas células dendríticas da pele e transportadas pelo sistema linfático até o linfonodo adjacente, onde se multiplica inicialmente e ganha acesso à corrente sanguínea. A viremia aumenta rapidamente até 96 h, declinando também rapidamente a seguir, sendo praticamente indetectável após 120 h da infecção.

O fígado é o órgão primariamente afetado na febre amarela. O vírus chega às células de Kupffer em menos de 24 h após a infecção original, lá se multiplicando e voltando à corrente sanguínea, através da qual infecta e afeta também o baço, o coração e os rins, principalmente. O vírus amarelo, à semelhança do vírus da dengue, provoca intensa vasculite infecciosa, caracterizada por dano na microcirculação, que resulta em lesão tecidual por hipoxia de baixo fluxo, agravada pelas alterações hemodinâmicas e extravasamento de plasma observados.

A lesão hepatocítica propriamente dita ocorre apenas mais tardiamente e se caracteriza por necrose eosinofílica, mediozonal, poupando relativamente as regiões centrolobular e periportal, com significativa degeneração gordurosa, caracterizando micro e macroesteatose e apoptose. Os corpúsculos de Councilman, característicos da febre amarela, correspondem à apoptose de hepatócitos. A lesão por apoptose é mais importante que a necrose de liquefação

dos hepatócitos, também encontrada na febre amarela. Ocorre moderado infiltrado inflamatório, constituído por linfócitos T CD4+ e CD8+, células *natural killer* (NK), com raros plasmócitos e neutrófilos. O infiltrado é mais intenso na região periportal, porém desproporcional à intensidade da lesão centroacinar. O predomínio de apoptose sobre a necrose de liquefação parece explicar a relativa ausência de infiltrado inflamatório e a preservação do arcabouço de reticulina, permitindo a recuperação praticamente sem o desenvolvimento de fibrose. Assim, a natureza da lesão hepatocítica é bastante distinta entre a febre amarela e outras hepatites virais.

A patologia renal também se caracteriza por necrose eosinofílica, apoptose, degeneração gordurosa das células do epitélio tubular renal e relativa ausência de infiltrado inflamatório. A imuno-histoquímica demonstra a existência de antígenos virais nas células epiteliais afetadas. Oligúria secundária à necrose tubular aguda pré-renal é achado terminal. Ocorre albuminúria significativa, provavelmente secundária a alteração da função glomerular.

Hipotensão e choque são eventos tardios e provavelmente relacionados à desregulação da resposta inflamatória humoral, também vista em sepse, leptospirose, malária grave e outras condições. Na febre amarela, as citocinas pró-inflamatórias – como interleucinas 2 e 6 (IL-2, IL-6), interferonas α e γ (IFN- α e IFN- γ), fator de necrose tumoral α e β (TNF- α e TNF- β) e fator de transformação do crescimento β (TGF- β) – contribuem com as lesões celulares, a formação de radicais livres de oxigênio, as alterações hemodinâmicas, com o dano endotelial e com microtromboses, levando a hipoxia tecidual ou agravando-a e promovendo coagulação intravascular disseminada, oligúria e choque. É digno de nota que essas lesões aparecem predominantemente no momento em que o sistema imune consegue o clareamento da viremia. Finalmente, lesão direta da célula miocárdica, dependente do vírus, e caracterizada por apoptose com imuno-histoquímica positiva para antígenos virais também parece contribuir para o choque e a falência dos múltiplos órgãos e sistemas.

A resposta imune humoral (RIH) parece ser a mais importante para a

proteção. Anticorpos neutralizantes específicos desenvolvem-se rapidamente, encontrando-se anticorpos da classe IgM já na primeira semana após a infecção. A resposta imune protetora é permanente, e a infecção prévia por alguns flavivírus, como dengue, Zika e Wesselsbron, parece conferir proteção parcial contra a febre amarela.

A Figura 55.5 sintetiza o ciclo biológico do vírus amarelo no hospedeiro humano, apontando os principais eventos patogênicos associados à doença.

Quadro clínico

A febre amarela apresenta-se com amplo espectro de manifestações clínicas, desde as formas oligossintomáticas ou assintomáticas até as graves, ictericas, com manifestações de coagulação intravascular disseminada, choque e oligúria, que podem levar ao óbito. Admite-se que a proporção de casos graves para oligo/assintomáticos varia entre 1:7 e 1:12.

Após período de incubação de 3 a 6 dias, que pode eventualmente se estender para até 10 dias, surge a primeira fase da doença, denominada fase de infecção ou virêmica, caracterizada por febre alta, de início súbito, com cefaleia, mal-estar geral, tonturas, prostração e mialgia, principalmente lombossacral. Após algumas horas, podem aparecer náuseas, vômitos e hiperemia conjuntival com taquipneia, porém com frequência cardíaca baixa, caracterizando sinal de Faget, ou seja, a dissociação pulso-temperatura. Após 2 a 3 dias, ocorre regressão espontânea dos sintomas, e aproximadamente 70 a 80% dos casos evoluem para recuperação e cura, caracterizando as formas leves ou benignas da doença. As alterações laboratoriais também são inespecíficas, com leucopenia, neutropenia, aumento de transaminases, proteinúria e viremia positiva (técnicas moleculares ou de isolamento viral positivas).

Nas formas graves, após período de 2 a 48 h de remissão ou melhora parcial do quadro inicial, ocorre recrudescimento dos sintomas, rapidamente progressivo, com retorno da febre ainda mais elevada, toxemia, cefaleia e prostração intensas, acompanhadas por icterícia e vômitos, em geral, incoercíveis. Trata-se da fase denominada de intoxicação, toxemia ou de

localização, em que não se detecta o vírus amarelo no sangue periférico, embora o mesmo ainda possa ser detectado no fígado, baço, coração, nos rins e linfonodos, principalmente. A seguir, ocorre oligúria-anúria, com insuficiência pré-renal e manifestações hemorrágicas, principalmente do trato gastrointestinal, como hematêmese e melena, que denotam o aparecimento de coagulação intravascular disseminada. Choque, rebaixamento do nível de consciência, com evolução para coma profundo, advém a seguir em até 50 a 70% dos casos que evoluem para essas formas graves da doença.

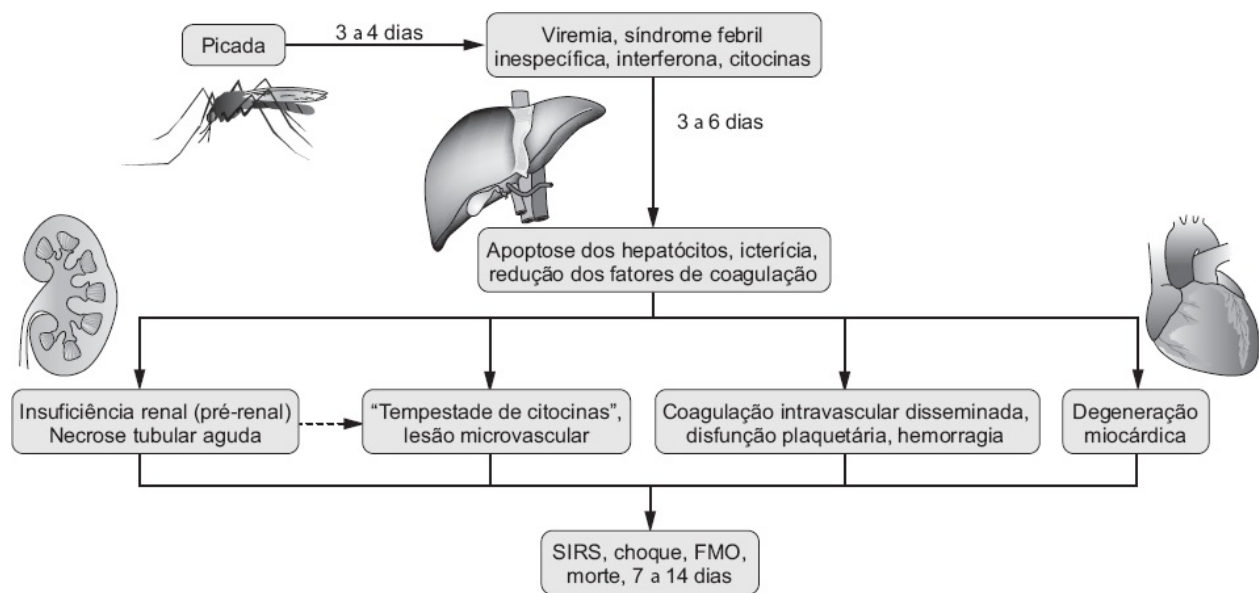


Figura 55.5 Principais eventos relacionados à patogênese da febre amarela em humanos e em modelos animais. Os sítios prováveis de replicação do vírus amarelo são as células dendríticas da pele no local da inoculação, os linfonodos regionais e mesentéricos, baço e macrófagos do fígado e outros órgãos. À semelhança da sepse, a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que leva a vasculite generalizada e falência de múltiplos órgãos (FMO) na febre amarela, é causada pela ativação de diversas células inflamatórias (células de Kupffer, células dendríticas, células NK, macrófagos, linfócitos T CD4+, CD8+ e CD45RO+), mediada por uma série de citocinas e fatores pró-inflamatórios, como: TNF- α , TNF- β , TGF- β , IFN- α e - γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, NO, O₂⁻, fator ativador plaquetário (PAF), complemento, elastases, proteases e leucotrienos, peroxinitratos e lipídios bioativos.

O óbito ocorre entre o sétimo e o oitavo dia, por hemorragias incontroláveis seguidas de colapso circulatório e choque. Nos casos não letais, a convalescença é demorada, sendo frequentes as infecções bacterianas secundárias.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico deve ser sempre suspeitado quando os quadros descritos anteriormente envolverem paciente que esteve em área endêmica ou com sinais de circulação ativa do vírus amarelíco, detectada principalmente pela ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou por casos clínicos com diagnóstico confirmado anteriormente em laboratório.

Para fins de vigilância epidemiológica, o Ministério da Saúde adota as seguintes definições de casos de febre amarela:

- Caso humano suspeito: “Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores nos últimos 15 dias, não vacinado ou com estado vacinal ignorado para febre amarela”
- Caso humano provável: “Indivíduo com critério de caso suspeito e com exame laboratorial preliminar reagente, aguardando conclusão da investigação e contraprova laboratorial.”

Diagnóstico laboratorial

Inespecífico

O hemograma apresenta leucopenia com neutropenia, eosinopenia e linfocitose. Nas formas graves, no período de intoxicação observam-se leucocitose, trombocitopenia, aumento de transaminases, da ureia e creatinina plasmáticas, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e acidose. A trombocitopenia ocorre principalmente após alguns dias, com aumento do tempo de protrombina e diminuição do fibrinogênio sérico, que sugerem coagulação intravascular disseminada. Pode haver alteração dos fatores séricos de coagulação, sendo os mais alterados os fatores II, V, VII, VIII, IX e X. As alterações nos fatores séricos da coagulação podem explicar casos de sangramento intenso sem trombocitopenia importante. O exame de urina do tipo I mostra proteinúria

importante, que pode chegar a 40 g/ℓ em amostra isolada, hematúria e cilindrúria.

Específico

A comprovação laboratorial fundamenta-se na identificação do vírus amarelíco ou de seus componentes por meio de técnicas diretas ou indiretas. Os principais exames para a confirmação da febre amarela são:

- Isolamento do vírus: em amostras de sangue ou soro nos primeiros 3 a 5 dias de doença e nos tecidos, principalmente o hepático, em período mais dilatado (geralmente obtidas *post mortem*). As biopsias hepáticas não são realizadas *in vivo* pela alta taxa de complicações, devido ao quadro de grave comprometimento hepatorenal que ocorre na maioria dos casos de formas graves. O ideal é que o sangue para o isolamento viral seja obtido nos primeiros 4 dias de doença, quando a viremia ainda é alta, e transportado a -4°C ao laboratório de referência. O isolamento é feito pela inoculação do material em cérebros de camundongos recém-nascidos ou em cultura de células (Vero, LLC-MK2, *Aedes pseudocutellaris*)
- Testes moleculares: a técnica de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) em amostras de sangue, soro ou tecido é a mais utilizada. A coleta do sangue deve ser feita preferencialmente do terceiro ao quinto dia após o início dos sintomas, mas a rede de laboratórios de referência brasileiros aceita materiais coletados até 7 dias após o início dos sintomas. As amostras de tecido, principalmente biopsia hepática, são geralmente realizadas *post mortem*, devido à alta probabilidade de complicações do procedimento realizado em vida na fase aguda de doença
- Testes sorológicos: o teste padrão para a demonstração da infecção atual é o MAC-ELISA, ou reação imunoenzimática por método de captura, para anticorpos da classe IgM. Deve-se sempre considerar a possibilidade de reações falso-positivas devido a reações cruzadas e inespecíficas, e se fazer a correlação clinicolaboratorial para a definição diagnóstica. Outros testes sorológicos podem ser empregados, como reações de ELISA para classe

IgG e de inibição da hemaglutinação. A reação de neutralização normalmente é utilizada para efeitos de confirmação laboratorial em casos duvidosos e para fins de pesquisa, e a reação de fixação do complemento está em desuso. Amostras pareadas com 2 semanas de intervalo são necessárias para se observar a ascensão nos títulos dos anticorpos da classe IgG específicos. Os anticorpos da classe IgG em geral aparecem na segunda semana de infecção e atingem seu valor máximo em 1 a 2 meses

- Histopatologia: a biopsia *post mortem* das vísceras ou necropsia são importantes recursos diagnósticos. Pode ser feito exame anatomopatológico com as colorações habituais ou também recorrer ao uso de técnicas imunohistoquímicas, desde que disponíveis nos laboratórios de referência para o diagnóstico. As principais técnicas para detecção de antígenos virais no tecido hepático são imunofluorescência direta em tecido, com o material previamente tratado com tripsina, e imunoperoxidase indireta, para a detecção de antígenos virais nas células hepáticas.

A Tabela 55.1 resume os materiais e procedimentos de coleta e transporte do material para as diversas técnicas disponíveis para diagnóstico específico, padronizados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das formas leves ou benignas da febre amarela inclui qualquer processo infeccioso agudo inespecífico, como infecções respiratórias agudas, infecções intestinais de etiologia viral, hepatites virais, além de outras viroses como dengue, Zika, enterovirose ou outras arboviroses.

Os diagnósticos diferenciais das formas graves incluem processos infecciosos agudos graves, com coagulação intravascular disseminada, icterícia, insuficiência renal e choque. Os principais são leptospirose, febre recorrente, septicemias por bactérias Gram-negativas e as hepatites virais (principalmente hepatites E ou B e D, nas formas fulminantes). Outros diagnósticos diferenciais incluem malária grave por *Plasmodium falciparum* com insuficiência renal,

dengue hemorrágica e outras febres hemorrágicas virais.

Tratamento

Não existe tratamento antiviral específico para febre amarela ou outros flavivírus, à exceção do vírus da hepatite C (VHC). Assim, o tratamento é sintomático e de suporte geral, dependendo da gravidade do quadro clínico e das disfunções ou insuficiências orgânicas encontradas.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) podem ser usados para controle da febre, mialgia e do mal-estar geral observado nas formas leves e moderadas. Porém, os salicilatos devem ser evitados, por aumentarem o risco de hemorragias potencialmente fatais. Para o controle de hipertermia e cefaleia, pode-se usar dipirona. A metoclopramida pode ser usada por via oral (VO) nos casos mais leves, e por via parenteral (VP) ou por supositórios nos casos de vômitos incoercíveis.

Tabela 55.1 Técnicas diagnósticas, procedimentos de coleta e transporte do material.

Tipo de diagnóstico (humano)	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte	Observações
Sorologia	Soro	Coletar o sangue sem anticoagulante até 7 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 1 mL do soro para sorologia	Tubo plástico estéril com tampa de rosca devidamente identificado e conservado em freezer a -20°C	Colocar a amostra em saco plástico individualizado, dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostra biológica, com gelo comum ou reciclável	Acompanhar ficha com dados do paciente

Isolamento viral	Sangue/soro	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 7 dias (ideal 3 a 5) após o início dos sintomas. Reservar 1 mL de sangue ou separar 1 mL de soro para isolamento viral	Tubo resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C	Colocar em saco plástico individualizado, dentro de canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido	Acompanhar ficha com dados do paciente. No caso de óbito, puncionar o sangue diretamente na coração
	Visceras	Coletar fragmentos pequenos (1 cm^3) do fígado, baço, pulmão e cérebro, até 24 h após o óbito	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente a temperatura ultrabaixa. Conservar em freezer a -70°C	Colocar em saco plástico individualizado, dentro de canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido	Colocar o fragmento de cérebro em frascos separados de fragmentos
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	Soro	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 7 dias (ideal 3 a 5) após o início dos sintomas. Separar no	Tubo resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, tampa de rosca e anel de vedação, devidamente	Colocar em saco plástico individualizado, dentro de canaleta identificada no botijão de	Acompanhar ficha com dados do paciente

		mínimo 1 mL de soro para PCR	identificado. Conservar em freezer a -70°C	nitrogênio líquido	
Histopatológico Imuno- histoquímica	Visceras	Coletar fragmentos pequenos (2 a 3 cm ³) do fígado, baço, pulmão e cérebro, até 24 h após o óbito	Colocar os fragmentos de víscera em frasco estéril com tampa de rosca contendo formalina tamponada	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica sem gelo. Conservar em temperatura ambiente	Usar formol a 10% em volumes adequados

Adaptada de Orientação para Profissionais de Saúde para Febre Amarela Silvestre – Nota Informativa nº 02/2017 – DEVIT/SVS/MS. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/13/NOTA-INFORMATIVA-N-02a2017-FA-FINAL.pdf>.

Nos casos graves, deve-se manter oferta adequada de oxigênio e controle estrito das condições hemodinâmicas, com reanimação volêmica conforme necessário. Também se devem monitorar cuidadosamente as condições de hidratação, diurese, equilíbrio hidreletrolítico e os gases arteriais. Para a reanimação volêmica, a reidratação parenteral deve ser feita com soluções cristaloides ou soro glicofisiológico de preferência, de modo intenso e criterioso. Deve-se considerar o uso de soluções coloidais e sangue fresco, de modo a manter concentrações de hemoglobina aceitáveis, monitorando a recuperação hemodinâmica. A proteção de mucosa gástrica deve ser feita com antiácidos sistêmicos, como os bloqueadores de bomba de prótons mais recentes.

O uso de vitamina K permanece controverso. Poderia ser indicada sua reposição nos casos de elevação pronunciada do tempo de protrombina, mas não há comprovação de redução da mortalidade ou do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) ou mesmo de internação hospitalar. O uso de heparina para a coagulação intravascular disseminada também é controverso,

pois ainda não se demonstrou efeito significativo na sobrevivência. Os métodos dialíticos devem ser indicados nos casos de insuficiência renal aguda.

Como discutido anteriormente, comprometimento neurológico é muito raro na febre amarela, mas podem ocorrer quadros de agitação, com delírios ou não e convulsões, afetando principalmente crianças menores de 1 ano de idade. Para o controle dessas manifestações, pode-se utilizar benzodiazepínicos, como diazepam, na dose de 0,1 mg/kg/dia. Essas manifestações clínicas ocorrem principalmente na infância, sendo incomuns em adultos.

Tratamento específico

Não existe tratamento antiviral específico aprovado para a febre amarela, nem para qualquer outro flavivírus, à exceção do VHC. Porém, o desenvolvimento de tratamentos específicos para flavivírus, de preferência eficazes contra uma série deles (denominados tratamentos panflavivírus) é uma das atuais prioridades mundiais da pesquisa em novos fármacos.

A concomitância de fatores diversos, como a importância crescente das doenças causadas por flavivírus em termos de morbiletalidade (encefalites, dengue, febre amarela e Zika, para mencionar algumas); o conhecimento do ciclo biológico desses vírus, com o reconhecimento do papel da proteína C e das proteínas não estruturantes como potenciais alvos terapêuticos, assim como a grande homologia desse ciclo entre os diferentes vírus da família; e, finalmente, o desenvolvimento recente de antivirais efetivos para o VHC são aspectos que norteiam a pesquisa da terapia específica.

Discutiremos a seguir algumas perspectivas futuras no desenvolvimento de fármacos considerados promissores. Em modelos animais, o emprego de gamaglobulina hiperimune ou IFN- α parece proteger da doença grave se administrados em até 24 h após a infecção. Poderiam ser, portanto, boas alternativas para a profilaxia pós-exposição de trabalhadores da área de saúde ou de laboratórios de pesquisa acidentalmente expostos, desde que administrados nesse tempo. Contudo, não há demonstração convincente da eficácia de seu emprego em humanos.

A ribavirina, análogo nucleosídeo utilizado como terapia antiviral em outras doenças hemorrágicas virais, demonstra atividade *in vitro* contra o vírus amarelo. Porém, o uso experimental em primatas não humanos e em hamsters apresenta resultados discrepantes, havendo certo efeito protetor em doses elevadas, de 40 a 80 mg/kg/dia. Não há, contudo, experiência do uso dessa medicação na febre amarela em humanos.

Vários sistemas de rastreamento de alto rendimento (*high-throughput screening* – HTS) *in vitro* e *in vivo* foram desenvolvidos recentemente para pesquisa de tratamentos para outros flavivírus que não o VHC. Uma das estratégias promissoras é testar os compostos aprovados para o tratamento da hepatite C em outras doenças por diferentes flavivírus. Estes modelos têm permitido a avaliação de ampla gama de compostos promissores, mas ainda não há nenhum aprovado para uso clínico.

Um anticorpo monoclonal (MAb 2A10 G6) dirigido contra a alça de fusão da proteína do envelope mostrou potente atividade neutralizante contra vários flavivírus, como o vírus amarelo (YFV), da dengue (DENV), e das encefalites do Nilo ocidental (WNV), japonesa (JEV) e da encefalite transmitida por carrapato (TBEV). Compostos que se ligam à proteína do envelope também podem demonstrar atividade neutralizante. Vários compostos derivados de tiazólicos têm sido testados e se mostrado bastante promissores em ensaios *in vitro*. O composto 16 ([5-metil-4-(dibromometil)-2-(4-clorofenil)-tiazol-5-carbotioato]) é um dos mais promissores, por ser relativamente não tóxico e apresentar alta relação CC50/EC50 (dose tóxica/dose terapêutica).

A ivermectina, anti-helmíntico largamente utilizado em medicina humana e veterinária, apresenta atividade de inibição de replicação por interferir na helicase (NS3) dos flavivírus. Outros agentes promissores incluem o Favipiravir®, potente inibidor da RNA-polimerase dos vírus influenza. Anticorpos monoclonais dirigidos contra a NS1 também apresentam resultados promissores na inibição da replicação viral.

Compostos que inibem a proteína C, por interferirem nos processos de encapsulação e liberação das partículas virais durante seu ciclo biológico,

também têm se mostrado muito promissores. O inibidor da ligação da proteína C com seu domínio de ligação (*LD-protein*), o ácido nordi-hidro-guaiarético (NDGA), apresentou resultados promissores em modelos *in vitro* contra dengue e outros flavivírus. O composto ST-148, pequena molécula inibidora da proteína C (capsídeo viral), foi selecionado como o mais promissor entre 200 mil candidatos, através de sistema de triagem de alto rendimento para pesquisa de compostos dirigidos contra o vírus da dengue.

Alguns compostos que inibem a replicase viral NS4b também têm demonstrado resultados promissores na inibição viral nos vírus WNV, DENV2 e YFV, como os compostos CCG-4088 e CCG-3394, e a licorina, alcaloide natural derivado de plantas do gênero *Lycoris* spp. e *Narcissus* spp. – como *Clivia miniata* e *Amaryllis belladonna* – conhecido por ser altamente tóxico e ter atividades anti-inflamatórias e antitumorais. Há evidências também de atividade contra o *Plasmodium* spp. e alguns vírus, como o da poliomielite e o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SRAG – *severe acute respiratory syndrome*).

Finalmente, um derivado benzodiazepínico, o ácido acético benzodiazepínico, o 2-(*S*)-3-[(*S*)-*sec*-butil]-7-cloro-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-benzo[*e*](1,4)diazepam-1-ácido ilacético (BDAA), inibe de maneira dose-dependente a replicação do vírus da dengue tipo 2 (DENV2) e do vírus da febre amarela, inibindo a expressão da proteína do envelope, a replicação do RNA e a produção de pró-vírus em modelos *in vitro* para testes da eficácia de compostos antivirais.

Vacinação e controle

As medidas profiláticas para a febre amarela baseiam-se no combate ao vetor e na proteção da população humana exposta pela vacinação. As medidas de combate ao vetor nas áreas urbanas estão descritas na seção sobre Dengue e, resumidamente, consistem na eliminação de criadouros (coleções de águas paradas – latas velhas, pneus, vasos de plantas etc.) e no uso de inseticidas organofosforados, como o temefós, ou biológicos, como o *Bacillus thuringiensis israelensis*, aplicados aos criadouros de alto rendimento (p. ex., cisternas, caixas

d'água comunitárias e outros grandes reservatórios). Excepcionalmente, em situações epidêmicas de dengue – ou na eventualidade ainda remota de uma epidemia urbana por febre amarela – técnicas de aspersão ambiental de baixo volume com inseticidas organofosforados de baixa toxicidade, como o uso do Malathion® em aspersão por ultrabaixo volume (UBV), podem ser adotadas.

A vacinação é a principal medida de proteção individual e de populações expostas à febre amarela. Atualmente, as vacinas de febre amarela são vacinas de vírus vivo atenuado em embriões de galinha. A cepa 17D é a cepa atualmente utilizada pelos dois maiores produtores mundiais da vacina amarílica. A empresa Sanofi Pasteur utiliza a cepa 17D204 e fornece vacina para a Europa, Ásia e partes da África. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, utiliza a cepa 17DD e fornece vacinas para as Américas e parte da África. As duas cepas têm homologia de 99,9% e divergem da cepa Asibi original em 20 aminoácidos. A vacina é altamente eficaz, sendo atualmente reconhecidos apenas 18 casos de falha vacinal em mais de 540 milhões de doses aplicadas.

No Brasil, seu uso está indicado dos 9 meses aos 60 anos de idade, para residentes em áreas com recomendação de vacinação – desde que não portadores de doenças ou condições que acarretem imunossupressão – e viajantes que se dirijam a essas regiões ou para países que exigem a certificação internacional de vacina de febre amarela (devendo, neste caso, ser realizada com 10 dias de antecedência, nos casos de primovacinação). Seu uso também deve ser evitado durante a gestação e a lactação. Na eventualidade de surtos epidêmicos com necessidade de vacinação de bloqueio, as contraindicações mencionadas antes devem ser relativizadas, ficando a critério médico, em bases individuais, a definição da aplicação da vacina mediante cuidadosa análise de risco-benefício para cada caso em questão.

Classicamente, recomendava-se revacinação a cada 10 anos. Contudo, em julho de 2013 a OMS publicou as recomendações de um grupo de trabalho constituído para rever as normas de vacinação para febre amarela, denominado WHO Position Paper – June 2013, recomendando que uma única dose da vacina

confere imunidade protetora por toda a vida. O Regulamento Sanitário Internacional (RSI) foi modificado em maio de 2014 para se adequar a essa nova orientação.

Contudo, ainda há divergência na literatura especializada sobre a duração da resposta protetora após a aplicação de uma única dose da vacina amarílica, e alguns países relutam em acatar as novas orientações. Revisão recente (2016) acerca do assunto concluiu que há evidência de perda da imunidade para o vírus amarílico entre 1:3 a 1:5 indivíduos vacinados uma única vez após 5 a 10 anos da vacinação, e que essa perda é mais significativa em crianças. A conclusão dessa revisão é que a recomendação do grupo de especialistas da OMS sobre a não necessidade de vacinação de reforço seja reanalisada.

O Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (PNI/SVS) recomenda a aplicação de duas doses da vacina – ao menos uma em maiores de 5 anos de idade –, com intervalo de até 10 anos, como necessárias para se garantir imunidade protetora por toda a vida. A Tabela 55.2 ilustra as recomendações para vacinação de febre amarela vigentes no Brasil.

Tabela 55.2 Indicações e esquemas para vacinação de febre amarela.

Indicação	Esquema
Crianças de 6 a 9 meses de idade incompletos	A vacina está indicada somente em situações de emergência epidemiológica: vigência de surtos, epidemias ou viagem inadiável para área com alto risco de contrair a doença
Crianças de 9 meses até 4 anos, 11 meses e 29 dias de idade	Administrar uma dose aos 9 meses e uma dose de reforço aos 4 anos de idade, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses, se a primeira dose tiver sido administrada após os 9 meses
Pessoas a partir de 5 anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes de completar 5 anos	Administrar uma única dose de reforço, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses

de idade	
Pessoas a partir de 5 anos de idade que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Administrar a primeira dose da vacina e, 10 anos depois, uma dose de reforço
Pessoas a partir dos 5 anos de idade que receberam duas doses da vacina	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose
Pessoas com 60 anos ou mais que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	O médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação, levando em conta o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária ou decorrentes de comorbidades
Gestantes, independentemente do estado vacinal	A vacinação está contraindicada. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, independentemente do estado vacinal	A vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 15 dias)
Viajantes	Viagens internacionais: seguir as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) Viagens para áreas com recomendação de vacina no Brasil: vacinar, pelo

menos 10 dias antes da viagem, no caso de primeira vacinação. O prazo de 10 dias não se aplica no caso de revacinação

Adaptada de Nota Informativa nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

Desde os anos 2000 tem-se verificado expansão progressiva das regiões com atividade amarílica no país, além da migração dos focos de enzootias e ocorrência de casos humanos da região Norte para as regiões Centro-Oeste e Sudeste, principalmente. Esse movimento tem levado a seguidas expansões das áreas com recomendação de vacinação, que atualmente correspondem a 3.624 municípios em 21 estados brasileiros, à exceção do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe. A Figura 55.6 ilustra a atual área com recomendação de vacina no Brasil, já contemplada a última expansão, embora temporária, decorrente do recente surto no leste de Minas Gerais.

Finalmente, deve-se lembrar que a vacina da febre amarela é uma vacina de vírus vivo atenuado, bastante segura e eficaz. Contudo, existem efeitos adversos que variam de leves/moderados a graves, podendo inclusive levar ao óbito. Os efeitos leves e moderados ocorrem de 2 a 11 dias após a vacinação e incluem dor no local da injeção, febre com temperatura axilar em geral inferior a 38° C, cefaleia, lombalgia, mal-estar geral e outros sintomas inespecíficos.

Os efeitos adversos graves (EAG) principais incluem manifestações alérgicas/anafiláticas, manifestações neurológicas e doença viscerotrópica (que mimetiza quadro de febre amarela grave). A incidência global estimada de EAG em revisão coordenada pelos Centers for Disease Control (CDC) foi de 3,76 EAG para cada milhão de doses aplicadas. Estudos apontam diferenças nas incidências de EAG entre populações de países não endêmicos e aquelas de países endêmicos para febre amarela que podem chegar a 10:1 em alguns estudos. A explicação para esse achado tende a se concentrar na limitação da capacidade de vigilância epidemiológica nos países endêmicos, o que pode parecer um pouco simplista, uma vez que a imensa maioria dos EAG notificados (~ 80%) refere-se a reações alérgicas, com exantema frustro que pode ser mais facilmente percebido nas populações brancas da Europa, Austrália e EUA.



Figura 55.6 Área com recomendação de vacina no Brasil. Adaptada de COES – Febre Amarela. Informe nº 26/2017 de 03/03/2017.

Os EAG neurológicos foram primeiramente descritos na década de 1950, com a vacina DAKAR, vacina de vírus 17D vivo atenuada em cérebros de camundongos recém-nascidos, conhecida como vacina neuropática francesa, que teve seu uso descontinuado em 1982. A incidência estimada de encefalites em crianças menores de 1 ano chegou a ser da ordem de 2.800 casos por milhão de doses aplicadas. Atualmente, incluem ampla gama de condições, variando de

meningoencefalites em crianças pequenas a quadros de síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite aguda disseminada e paralisia bulbar. A incidência global estimada é da ordem de 0,5 caso por milhão de doses aplicadas, sendo igualmente maior nos países não endêmicos do que nos endêmicos. Nesse caso, porém, a diferença nas incidências notificadas entre os dois conjuntos de países é da ordem de apenas 3 a 5 vezes. Porém, em coortes específicas, e quando se incluem casos de meningite asséptica como EAG pós-vacinal, as taxas variam de 1,3 a 38,7 casos por milhão de doses aplicadas.

No ano de 2000, ocorreram quatro episódios de doença febril hemorrágica, com icterícia e falência renal, com dois óbitos, associados ao vírus vacinal, após intensa campanha de vacinação no estado de São Paulo. Esse efeito não havia sido previamente descrito na literatura, e apesar de ocorrência bastante rara, com incidência global estimada em 0,16 caso por milhão de doses aplicadas, sua letalidade pode chegar a 65%. Porém, novamente, ao se compararem as incidências em países não endêmicos, encontra-se incidência média estimada em 1,3 caso por milhão de doses aplicadas, variando entre 0,7 e 4 casos por milhão de doses aplicadas, com 0,1 a 2,6 mortes por milhão de doses. Novamente, verifica-se grande discrepância entre as incidências notificadas em países não endêmicos e endêmicos, discrepância que tem sido atribuída prioritariamente a sistemas de vigilância e notificação deficientes. Contudo, também nesse caso a explicação parece um tanto quanto superficial, pois negligencia o fato de em países endêmicos a população ser mais exposta a infecções por flavivírus, dentre outros agentes, fator que já se demonstrou relacionado a aumento de proteção para as formas graves da doença natural.

No Brasil, a taxa global de EAG notificados entre os anos de 2005 e 2015, incluindo reações alérgicas e anafiláticas, é de 4,2 por milhão de doses aplicadas. Portanto, a vacina é segura e seu uso deve ser considerado sempre que epidemiologicamente indicado.

■ Febres hemorrágicas da América do Sul

As febres hemorrágicas virais causadas por arenavírus estão entre as mais

devastadoras doenças emergentes humanas, representando sérias ameaças para a saúde pública. Contudo, apenas dois vírus têm se associado com epidemias recorrentes em humanos, o vírus Lassa, na África Ocidental, e o vírus Junin, na Argentina. A família Arenaviridae é caracterizada por vírus pequenos, arredondados, com envelope lipídico e hélice única de RNA de sentido negativo. À microscopia eletrônica, mostram pequenos grânulos, ribossomos adquiridos das células hospedeiras, o que constitui padrão morfológico único. Daí o nome da família, que faz menção ao termo latim *arena* ou areia.

O vírus da coriomeningite linfocitária, de ocorrência mundial e descrito em 1933, é considerado o prototípico da família Arenaviridae, apesar de não estar relacionado às febres hemorrágicas e sim a meningoencefalites. O restante da família divide-se entre arenavírus do Velho Mundo, dos quais os vírus Lassa (descrito em 1969) e Lujo (recentemente descrito em surto hospitalar de febre hemorrágica na África do Sul, em 2008) estão relacionados à ocorrência de febres hemorrágicas virais.

Várias febres hemorrágicas virais ocorrem na América do Sul, tendo como agentes etiológicos principalmente os arenavírus do grupo B, pertencentes ao complexo Tacaribe. No Novo Mundo, os vírus do complexo Tacaribe (1956), genética e antígenicamente relacionados, provocam casos de febres hemorrágicas virais. Fazem parte desse complexo os vírus Guanarito (1989) – prototípico do complexo Tacaribe, ocorrendo na Venezuela –, Machupo (1963) e Chaparo (2004) – na Bolívia –, Junin (1958, na Argentina) e Sabiá (1993, no Brasil).

Os reservatórios naturais dos arenavírus são roedores silvestres. O ser humano adquire a infecção provavelmente por via inalatória, ao inalar poeira contaminada com partículas virais excretadas na urina dos roedores, seus hospedeiros naturais. A ocorrência da doença geralmente se dá na forma de surtos epidêmicos relacionados a condições ambientais que propiciem a expansão da população desses roedores. Os mais afetados são trabalhadores agrícolas e/ou trabalhadores de depósitos agrícolas de grãos.

Os aerossóis contendo as partículas infectantes se depositam nos bronquíolos

terminais, onde são fagocitados por macrófagos ou células dendríticas pulmonares; o vírus então ganha o sistema linfático e se espalha sistemicamente. Os arenavírus do grupo B usam o receptor de transferrina 1 (TFR1) como ligante celular. O vírus se multiplica essencialmente no tecido linfoide, com os maiores títulos virais encontrados no baço, nos linfonodos, pulmões, no fígado e nos macrófagos teciduais ou monócitos do sangue periférico. Achado importante na patogenia das febres hemorrágicas por arenavírus é a imunossupressão marcante que ocorre logo após a infecção, principalmente mediada pela proteína Z e afetando as células dendríticas, os macrófagos e linfócitos T. A patogenia não está totalmente esclarecida, mas achados marcantes incluem vasculite generalizada, com edema tecidual e hemorragias na mucosa gastrintestinal e em múltiplos órgãos, como fígado, rins, pulmões e tecido celular subcutâneo. Nos rins ocorrem necroses tubular e papilar, e no fígado a necrose afeta poucos hepatócitos. Não há alteração patológica significativa no sistema nervoso, apesar da frequência e da intensidade dos sintomas neurológicos.

Achado marcante é a desproporção entre as alterações patológicas e a expressão sistêmica das citocinas pró-inflamatórias, da IFN- α e do TNF- α , muito elevada. A elevação das citocinas pró-inflamatórias acontece mais tardiamente, após 10 a 15 dias de doença, e coincide com a deflagração das manifestações hemorrágicas, o agravamento do quadro clínico e o óbito. As manifestações hemorrágicas coincidem com alterações nos fatores de coagulação, trombocitopenia e lesão nas células endoteliais, mediada pelas citocinas inflamatórias. Essa característica marcante é atribuída à ativação macrofágica intensa, com a conseqüente liberação de citocinas pró-inflamatórias, e difere da febre hemorrágica por filovírus por não apresentar coagulação vascular disseminada.

Após período de incubação que varia entre 7 e 12 dias, com extremos aceitos entre 5 e 20 dias, a doença inicia-se com sintomas gerais e inespecíficos. As manifestações clínicas iniciais são insidiosas com febre, astenia, mal-estar geral e mialgias, principalmente da musculatura extensora. Dor epigástrica e retro-orbitária, tontura, fotofobia e obstipação, erupção cutânea frustra, com duração de 24 a 36 h, hiperemia conjuntival e hipotensão postural são sintomas comuns.

Podem ocorrer também enantema petequial e linfadenopatia generalizada.

A febre é elevada e contínua, e o estado geral se deteriora progressivamente à medida que a doença progride. Após 10 a 15 dias, a apresentação clínica se define entre síndromes características de doença vascular hemorrágica ou neurológica. São manifestações da primeira o aumento progressivo da permeabilidade capilar, com edema intersticial e manifestações hemorrágicas diversas e localizadas, como gengivorragias, epistaxes e sangramento digestivo. Ocorre estreitamento da pressão arterial, com vasoconstrição sistêmica e periférica e choque. A síndrome do desconforto respiratório do adulto é complicação frequente.

As manifestações neurológicas mais marcantes são hiporreflexia, sinais de ataxia cerebelar, como marcha atáxica, alteração das provas índice-índice e índice-nariz, tremores de extremidades e desequilíbrio. Quando ocorrem convulsões generalizadas e coma, o óbito é frequente, mesmo na ausência de manifestações hemorrágicas. A patogenia das alterações neurológicas vista nas febres hemorrágicas americanas ainda é praticamente desconhecida.

A recuperação ocorre sem sequelas, mas a convalescença é demorada, levando de 6 a 8 semanas. A perda de peso corporal é manifestação característica dos sobreviventes das febres hemorrágicas da América do Sul, podendo chegar a 30% do peso corpóreo no espaço de 4 a 6 semanas de doença e convalescença. Atribui-se essa sarcopenia e perda ponderal maciças à elevada atividade do TNF- α .

O diagnóstico diferencial inclui quadros sépticos, febre recorrente, malária grave, dengue hemorrágica, febre amarela, leptospirose e hepatites fulminantes. A confirmação diagnóstica é feita por isolamento do agente viral em cultura de células ou por técnicas moleculares, como RT-PCR. O isolamento viral deve ser tentado na primeira semana de doença, quando a viremia é máxima, porém pode ser positivo até 20 dias após o início dos sintomas. Imuno-histoquímica, hibridização ou isolamento viral podem ser tentados nos órgãos (principalmente rins, fígado e pulmões) dos pacientes que evoluem a óbito, uma vez que as biopsias são contraindicadas, devido à possibilidade de agravamento do quadro.

Também pode haver confirmação diagnóstica por sorologia, com a técnica de ELISA de captura com antígenos específicos, detectando anticorpos das classes IgG e IgM.

O tratamento é inespecífico, de suporte geral em terapia intensiva e dirigido ao controle das condições decorrentes da falência de múltiplos órgãos, à semelhança do que ocorre na febre amarela e na SCD.

Não existe tratamento antiviral específico, contudo, há evidência razoável para o uso de gamaglobulina humana hiperimune, derivada do plasma de pacientes convalescentes, desde que administrada na primeira semana de doença e se houver altos títulos de anticorpos neutralizantes no plasma utilizado. Demonstrou-se em séries de casos de infecção pelo vírus Junin que a terapia com plasma hiperimune pode reduzir a mortalidade de 25 a 30% para menos de 1% em casos selecionados, contudo, cerca de 10% dos pacientes assim tratados desenvolvem a síndrome neurológica, geralmente com boa evolução, com fisiopatogenia ainda totalmente desconhecida.

Também existe evidência, embora ainda não conclusiva, que suporta o uso terapêutico da ribavirina em casos de vírus Lassa, podendo ser utilizada por via intravenosa (IV), na dose de ataque de 30 a 50 mg/kg, seguindo-se com doses de 15 mg/kg a cada 6 h durante 4 dias, e de 7,5 mg/kg 3 vezes/dia durante mais 6 dias. A eficácia do tratamento é máxima quando instituído na primeira semana de doença, porém existe efeito demonstrável na sobrevida mesmo em tratamentos tardios. O efeito colateral mais importante é anemia, que geralmente não requer hemotransfusão.

Não há vacinas licenciadas para as febres hemorrágicas por arenavírus, à exceção da febre hemorrágica argentina, vírus Junin, para o qual uma vacina está licenciada em Buenos Aires desde 1996. Existe evidência da eficácia dessa vacina, pois após o início da vacinação houve redução significativa da prevalência da ocorrência de epidemias, além de redução considerável nas taxas de ataque dessas epidemias após o início da vacinação.

Febre Chikungunya

■ Introdução

Tem sido detectada expansão geográfica do vírus Chikungunya (CHKV) e da infecção por ele causada, a febre Chikungunya. Até o final do século passado, a maior parte dos especialistas considerava essa doença peculiaridade regional e não se atinha demais a ela. Entretanto, isso mudou a partir do ano de 2005, em decorrência da grande disseminação geográfica, que inclui o Brasil.

■ Patogênese

A doença foi descrita pela primeira vez em 1952, na Tanzânia, leste da África, recebendo seu nome devido à sua característica clínica marcante: provocar dor articular tão intensa que força o paciente a dobrar o seu corpo (em língua maconde, chikungunya significa “aquele que se dobra com a dor”).

Após a descrição clínica inicial nos anos 1950, o agente etiológico foi isolado e caracterizado como vírus da família Togaviridae, gênero alfavírus. Do ponto de vista epidemiológico, são considerados arbovírus, uma vez que o ser humano se infecta após picada de mosquitos do gênero *Aedes* (*A. aegypti* e *A. albopictus*, principalmente). São vírus constituídos por RNA de hélice simples, positivamente orientada e que codificam para nove proteínas, sendo quatro não estruturais e uma poliproteína que se cinde em cinco outras estruturais. Sua célula-alvo mais relevante parece ser o fibroblasto, embora outros tipos celulares possam ser infectados, tanto *in vivo* (células epiteliais, endotélio), como *in vitro* (Vero, HeLa).

Nas décadas de 1950 e 1960, a doença era descrita apenas no leste da África, e a partir dos anos 1970 passou a ter distribuição um pouco mais ampla, atingindo países do sul africano e ao redor do oceano Índico. Em 2005, causou grande epidemia na Índia, acometendo mais de 1.200.000 pessoas. Esporadicamente, tem havido casos de pacientes europeus que, em sua maioria, adquiriram a infecção em viagens turísticas à Ásia, embora haja relatos de casos

adquiridos na própria Europa (autóctones).

No continente americano, os primeiros casos autóctones foram descritos no final de 2013, na Ilha de São Martinho (Saint Martin ou Sint Maarten), disseminando-se por várias outras ilhas caribenhas e atingindo a América do Sul (Guiana). No Brasil, os primeiros casos autóctones foram descritos no inverno de 2014, principalmente no Amapá, em Feira de Santana (Bahia), Minas Gerais, Pernambuco e Mato Grosso do Sul. Embora não se saibam exatamente as razões para essa disseminação, foi detectada nos últimos anos uma mutação no gene que codifica para a glicoproteína de envelope (E1) do tipo A226V. Essa mutação permitiu ao CHKV maior facilidade para transmissão pelo *A. albopictus*, muito embora, nas Américas, o principal vetor seja mesmo o *A. aegypti*.

Após a picada do mosquito infectado, existe um período de incubação que se estende por 2 a 12 dias (comumente entre 4 e 7 dias). Considera-se que as infecções assintomáticas sejam relativamente incomuns em relação às demais arboviroses, ocorrendo em 3,8 e 27,7% do total de casos. O início da doença costuma ser abrupto, com temperatura elevada (38,5°C), dor lombar, cefaleia, fadiga, mialgia e poliartralgia (87 a 98% dos pacientes, sendo mais frequentemente bilateral, simétrica, acometendo pulsos, tornozelos e falanges; mais raramente, acomete ombros, cotovelos e joelhos). Também é comum ocorrer edema articular (27 a 42% dos pacientes).

Pode ocorrer ainda acometimento cutâneo, com *rash* macular ou maculopapular em cerca de metade dos casos (membros superiores e inferiores, tronco e face), prurido e descamação. Além disso, podem ocorrer diarreia e vômitos (menos frequentes), desânimo intenso e impossibilidade de realizar as tarefas comuns do dia a dia. Durante o período de surtos, febre e poliartralgia tiveram sensibilidade de 80% para o diagnóstico, valor preditivo positivo de 74% e negativo de 83%.

A morte é evento raro (inferior a 1%) e as causas mais comuns são insuficiência cardíaca, hepática, renal e sepse.

A fase inicial ou aguda dura aproximadamente 1 semana. A partir desse momento, a doença pode evoluir para fase de convalescença ou mesmo crônica,

que pode se estender por anos. Nessa fase, predominam a artralgia e dores musculoesqueléticas, que podem durar meses ou até anos. Esse quadro pode preencher os critérios estabelecidos para o diagnóstico de artrite reumatoide e espondiloartrite. Podem ainda ocorrer surtos de febre, fadiga, cefaleia, dor neuropática, distúrbios cerebrais e sensorineurais, disestesias e parestesias. Mais raramente, são descritos distúrbios digestivos, alterações cutâneas, *rash*, alopecia, prurido, fenômeno de Raynaud, rigidez matinal, bursite e tenossinovite, com ou sem derrame. Cerca de 30% dos pacientes relataram sintomas por 1 a 3 meses, e 50% por mais de 4 meses, resultando em perdas econômicas pessoais e comunitárias relevantes.

Em crianças, as manifestações clínicas podem ser um pouco distintas, com menor incidência de manifestações reumatológicas e maior ocorrência de manifestações cutâneas (hiperpigmentação, eritema, *rash*, lesões vesicobolhosas), e há maior incidência de manifestações neurológicas (encefalite, convulsões e síndromes meníngeas).

Em gestantes, embora não sejam descritos efeitos teratogênicos, a transmissão materno-fetal foi descrita em mães ao final da gestação, com graves consequências para o recém-nascido.

■ Fisiopatologia

Apesar do elevado número de pacientes ainda há poucas informações disponíveis a respeito da fisiopatologia da doença, sendo a maior parte derivada de estudos em modelos animais. No entanto, há trabalhos em seres humanos demonstrando, por imuno-histoquímica, a existência do vírus em fibroblastos e macrófagos sinoviais perivascularares, tanto na fase aguda, como na fase crônica da infecção, sugerindo ação direta do vírus na patogenia da doença. Por outro lado, refere-se na literatura que a existência de vírus no líquido cefalorraquidiano não indica forçosamente doença no SNC.

A Figura 55.7 apresenta a curva da carga viral ao longo da história natural da infecção, bem como a produção de IFN e anticorpos desencadeados pela existência do CHKV e que tentam debelar a infecção.

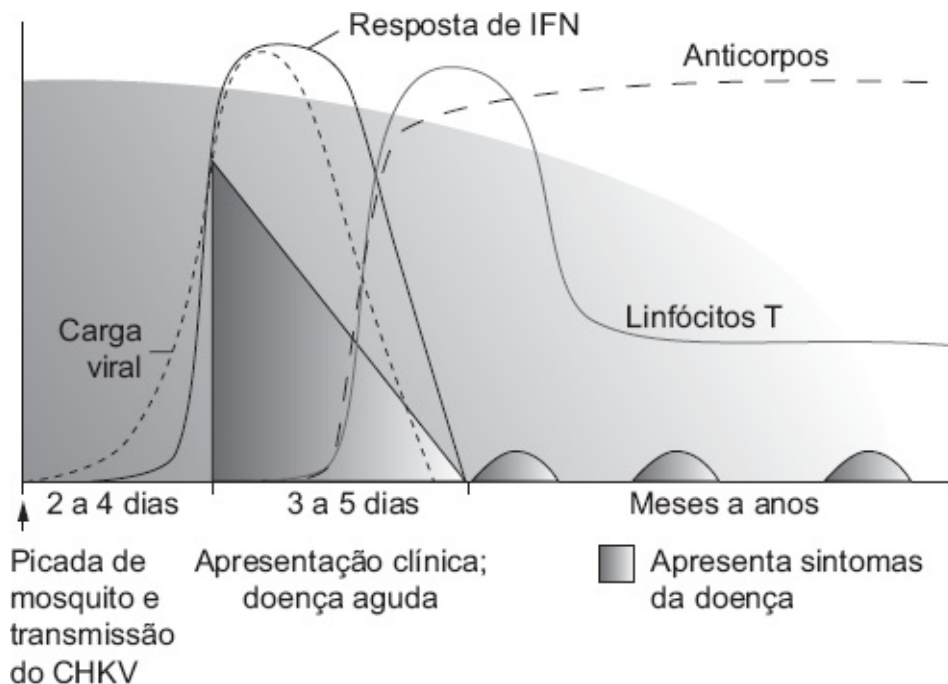


Figura 55.7 Carga viral, produção de IFN e anticorpos na febre Chikungunya. Adaptada de Schwartz e Albert, 2010.

■ Diagnóstico

O diagnóstico é laboratorial. Inicialmente, é feita avaliação com exames gerais, mais inespecíficos, mas que já fornecem indícios da infecção pelo CHKV e procuram estabelecer diferenças entre essa infecção e a dengue, uma vez que ambas as viroses costumam ter circulação simultânea em várias localidades.

Assim, o hemograma da febre chikungunya costuma cursar com linfopenia e contagem normal de plaquetas. Por outro lado, a dengue mais comumente cursa com neutropenia e plaquetopenia. As provas de fase aguda (PCR, alfa-1-glicoproteína ácida, ferritina, velocidade de hemossedimentação [VHS]) costumam apresentar alterações semelhantes em ambas as doenças. A dosagem das enzimas hepáticas também não permite diferenciação apurada entre as duas viroses.

Assim, o diagnóstico específico pode ser feito pela detecção do RNA viral, em plasma ou soro, onde se encontra em níveis bastante elevados na primeira semana da doença, caindo ao longo do tempo, quando passa a ser possível

detectar anticorpos, inicialmente da classe IgM e, a seguir, da classe IgG. Esses últimos perduram por muitos anos após a infecção. Assim, o comportamento sorológico, na dinâmica do tempo, não difere daquilo que costumamos observar na dengue.

Do ponto de vista clínico, o diagnóstico diferencial deve ser estabelecido frente a leptospirose, malária, riquetsiose, infecção pelo estreptococo do grupo A, rubéola, sarampo, parvovírus (eritrovírus), enterovírus, adenovírus, infecções por outros alfavírus (Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong ou Síndbis), artrite pós-infecciosa, bem como outras doenças reumatológicas e, naturalmente, a dengue.

A Tabela 55.3 auxilia na diferenciação clínica entre dengue e febre chikungunya.

Tabela 55.3. Características clínicas e laboratoriais da dengue e da febre chikungunya.

Características	Chikungunya	Dengue
Febre (> 39°C)	+++	++
Artralgia	+++	+/-
Artrite	+	-
Cefaleia	++	++
Erupção cutânea	++	+
Mialgia	+	++
Hemorragia	+/-	++
Choque	-	+
Linfopenia	+++	++

Neutropenia	+	+++
Trombocitopenia	+	+++
Hemoconcentração	-	++

■ Tratamento

Com relação à terapêutica, ainda não existem tratamentos específicos, apesar das várias tentativas já realizadas.

Verifique a seguir, na Tabela 55.4, as substâncias específicas testadas e os resultados mais relevantes. São usados vários medicamentos na tentativa de reduzir o processo inflamatório e a dor intensa resultante.

Em resumo, não há fármacos minimamente bem avaliados em seres humanos. Usar ribavirina eventualmente, muito embora as doses e o tempo de tratamento ainda não estejam definidos.

Tabela 55.4 Tratamento sintomático e específico para febre Chikungunya.

Tratamento sintomático
Paracetamol e fármacos AINH
Evitar ácido acetilsalicílico e corticoides sistêmicos
Metotrexato, cloroquina, sulfasalazina e Ac anti-TNF já foram usados na fase crônica, mas com sucesso apenas relativo
Tratamento específico
Anticorpos monoclonais: teoricamente benéficos, porém sem dados disponíveis em humanos
Interferona tipo I (IFN-1): só teve algum efeito <i>in vitro</i> se aplicada antes da inoculação viral
Ribavirina: tem ação <i>in vitro</i> contra vários alfavírus (inclusive CHKV); apenas um estudo em humanos, não

randomizado e com pequeno número de pacientes, não conseguiu conclusões estatisticamente significativas; descrito efeito sinérgico IFN + ribavirina

Cloroquina (ou hidroxi-): não apresentou efeito superior ao placebo e pode até piorar a evolução

Arbidol: tem ação contra alguns vírus RNA (RSV, flu); apenas resultados *in vitro*

Inibidores de furina: idem a Arbidol

Inibidores de protease: idem a Arbidol

RNA de interferência: idem a Arbidol

AINH: anti-inflamatórios não hormonais; CHKV: vírus Chikungunya; TNF: fator de necrose tumoral.

■ Prevenção

Com relação à profilaxia com vacinas, as tentativas que foram realizadas até agora resultaram na produção de baixos níveis de anticorpos, exceto em alguns animais de experimentação. Assim, não há vacinas comercialmente disponíveis. Até o momento, as vacinas experimentais obtiveram os seguintes resultados:

- Vírus vivos atenuados em fibroblastos: experimento interrompido
- Vírus vivos atenuados em outras linhagens: sem conclusões definitivas
- Antígenos recombinantes ou vírus adaptados a células Vero: testadas em camundongos BALBc geraram altos títulos de Ac – em avaliação
- Vacinas VLP: envelope CHKV + baculovírus ou lentivírus e cultivados em células de epitélio renal – geraram baixos níveis de anticorpos.

■ Considerações finais

Recomenda-se a não exposição à picada de mosquitos, evitando sair nos horários do começo da manhã e final da tarde, quando os mosquitos estão mais ativos, e reduzir as áreas expostas de pele, utilizando camisas e calças compridas. O uso

de repelentes químicos, nas situações em que não houver risco (para crianças abaixo de 2 anos) também é indicado.

Zika Vírus e Manifestações Clínicas Correlatas

Marcelo N. Burattini

■ Introdução

O *Zika virus* (ZIKV) é um arbovírus (*arthropod borne virus*) do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, filogeneticamente relacionado aos vírus de Spondweni, febre amarela, dengue e encefalites japonesa e do Nilo ocidental. Foi descoberto em 1947 na floresta de Zika, próxima a Entebbe em Uganda.

A floresta de Zika é uma reserva florestal de aproximadamente 25 hectares, localizada às margens do Lago Vitória e comprada pela Fundação Rockefeller, que em 1936 estabeleceu o Instituto de Pesquisa em Febre Amarela (posteriormente renomeado como Uganda Virus Research Institute (UVRI) – Instituto de Pesquisa Viroológica de Uganda). Por ser área de fácil acesso, compreender sete ecossistemas distintos e grande variedade de artrópodes, foi considerada uma localidade ideal para a pesquisa de arbovírus, seus vetores e outros agentes desconhecidos de doenças tropicais.

É, assim, uma reserva florestal dedicada à pesquisa de artrópodes e arbovírus desde 1937, como parte dos programas de estudos para identificação dos vetores silvestres da febre amarela desenvolvidos pela Fundação Rockefeller através do UVRI entre 1937-1947. Nesse período, dez novos vírus foram descobertos na região, incluindo quatro novos flavivírus: vírus do Nilo ocidental em 1937, Ntaya vírus em 1943 e os vírus Uganda S e Zika em 1947, isolado de um macaco *rhesus* sentinela durante pesquisa para identificar os vetores silvestres da febre amarela.

O ZIKV é um vírus RNA de fita única, sentido positivo, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Seu genoma contém 10.794 nucleotídeos

com duas regiões não codificantes (5'NCR e 3'NCR) que flanqueiam uma única sequência codificante, organizada como em outros flavivírus: 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'. Codifica uma única poliproteína que se cliva em 3 proteínas estruturais: C (*core*), PrM/M (membrana) e E (envelope); e 7 proteínas não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. É um vírus envelopado, de simetria icosaédrica e aproximadamente 40 nanômetros de diâmetro. Existem 2 genótipos principais do ZIKV, o africano e o asiático.

A glicoproteína E compõe a maioria da superfície do vírion e está envolvida em várias etapas da replicação viral, como ligação na célula hospedeira e fusão das membranas do vírus e da célula. As proteínas NS1, NS3 e NS5 são proteínas grandes e altamente conservadas, enquanto as demais proteínas não estruturantes são pequenas e hidrofóbicas. A porção 3'NCR contém 428 nucleotídeos que podem estar envolvidos em partes do ciclo biológico do ZIKV, participando da translação, empacotamento do RNA, na ciclização e na estabilização e reconhecimento do genoma viral. A porção 3'NCR forma uma alça e a porção 5'NCR também participa da translação através de um capuz nucleotídeo metilado ou de uma proteína ligada ao genoma.

A evolução do ZIKV, à semelhança do observado na dengue e na febre amarela, foi facilitada pela disseminação mundial do *Aedes aegypti*, pelo aumento da população humana em cidades infestadas e pelo aumento da mobilidade humana e da expansão do comércio e turismo internacionais. A cepa prototípica do ZIKV foi isolada em 1947, mas análises filogenéticas sugerem que o antecessor das cepas atuais emergiu próximo a 1900 em Uganda. De lá disseminou-se rapidamente por toda a África Subsaariana, atingindo também o continente asiático.

Atualmente, acredita-se que existam duas linhagens principais do ZIKV: a africana e a asiática/americana. As cepas africanas distribuem-se em dois agrupamentos principais, o de Uganda (ou africana oriental) que contempla a cepa MR766 originalmente isolada em 1947 e cepas isoladas entre o Senegal e a República Centro-Africana entre 1947-2001. O segundo agrupamento é o da Nigéria (ou africana ocidental), que inclui cepas isoladas na Nigéria e Senegal

entre 1968-1997. Análises filogenéticas sugerem a coexistência de duas linhagens distintas no Senegal, indicando provável introdução múltipla do vírus ao longo do tempo.

Já o protótipo da linhagem asiática é a cepa P6-740, isolada na Malásia em 1966 e, posteriormente, com cepas isoladas no Camboja, na Micronésia e na Polinésia Francesa entre 2005-2014. Dentro desta linhagem encontram-se as cepas americanas, com isolados no Brasil, Porto Rico, Haiti, Guatemala, Suriname e Colômbia, dentre outros, com homologia superior a 99% em relação à cepa prototípica. Uma característica da variante americana é a sua rápida dispersão consistente com um padrão de intensa diversificação das mesmas. Recentemente, trabalhos de campo sugeriram o encontro de cepas recombinantes. Contudo, mesmo após intensos esforços experimentais, não se logrou obter recombinantes viáveis, sugerindo assim cautela na interpretação dos achados de campo.

■ Epidemiologia

Em 1947 foi descoberto o ZIKV em um macaco *rhesus* sentinela e em 1948 isolado em *Aedes africanus*. Evidências sorológicas decorrentes de um inquérito soroepidemiológico em diferentes regiões de Uganda e Tanzânia em 1952 demonstraram circulação do vírus nas populações humanas, com soroprevalência de até 6,1% naquelas regiões. Contudo, os primeiros casos de doença humana por ZIKV foram descritos apenas em 1953, na Nigéria, com a confirmação de infecção por ZIKV em três adultos com doença febril aguda sem complicações.

A despeito de numerosos inquéritos soroepidemiológicos demonstrarem ampla circulação do ZIKV em populações humanas da África e da Ásia, afetando Egito, Nigéria e África Ocidental, África Oriental, Índia, Tailândia, Vietnã, Filipinas e Malásia, até 2004 menos de vinte casos de doença humana confirmada foram relatados na literatura, principalmente em localidades da África tropical e Sudeste Asiático. Assim, a infecção por Zika era considerada uma doença tropical exótica e rara, sem maiores consequências até 2007.

Com a eclosão, naquele ano, da epidemia na ilha de Yap, na Micronésia, com aproximadamente 5.000 casos descritos em uma população de 11.250 habitantes e taxa de ataque estimada em 73%, pela primeira vez caracterizou-se o potencial epidêmico do ZIKV. Deve-se destacar que, apesar da magnitude da epidemia em Yap, não foram descritos casos graves ou com comprometimento neurológico ou fetal, como viriam a ser posteriormente descritos.

Em 2008, outro fato epidemiologicamente significativo trouxe mais informação a respeito das peculiaridades desse novo agente infeccioso. Um entomologista americano adoeceu após retornar aos EUA de uma temporada de pesquisa de campo no Senegal. Foi então diagnosticado com infecção aguda por ZIKV e infectou sua esposa, que adoeceu aproximadamente 11 dias após o início de seus sintomas. Como moravam no Colorado, a esposa não havia viajado e não havia populações expressivas de *Aedes* spp. na região, o caso foi considerado a primeira evidência sugerindo transmissão sexual de um arbovírus da família Flaviviridae. Esta suspeita foi posteriormente confirmada com numerosos trabalhos mostrando a presença de ZIKV em fluido seminal e urina, mesmo após o término da viremia. Transmissão sexual também foi posteriormente confirmada de homens assintomáticos tanto em relações hetero quanto homossexuais e provavelmente também por sexo oral. Atualmente a recomendação dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e da Organização Mundial da Saúde é de evitar contato sexual desprotegido até pelo menos 28 dias após a infecção pelo vírus, apesar de ter sido descrito isolamento em sêmen até 188 dias após o quadro agudo da doença.

Em 2013-2014 nova epidemia foi relatada nas ilhas do Pacífico, afetando agora a Polinésia Francesa, sendo estimada a ocorrência de aproximadamente 32.000 casos, na maioria semelhantes aos descritos anteriormente em Yap e aos casos esporádicos relatados na literatura. Foi neste surto, porém, descrita pela primeira vez a ocorrência de doença neurológica (síndrome de Guillain-Barré) associada à infecção pelo ZIKV. Subsequentemente, epidemias sucederam-se em outras ilhas do Pacífico, afetando Nova Caledônia (2014), Ilha de Páscoa (2014), Ilhas Cook (2014) e Samoa (2015).

Em marcante contraste com essas epidemias, apenas poucos casos de doença relacionada ao ZIKV foram descritos na Tailândia, Índia, Camboja e Indonésia nos 6 anos entre 2008 e 2014. Várias hipóteses estão ainda em investigação para explicar a disparidade de apresentação clínica da doença por ZIKV verificada nos continentes africano e asiático – doença com comportamento endêmico, com exposição populacional antiga e intensa ao Zika, poucos casos graves, sem doença neurológica e sem comprometimento fetal reconhecido – e a forma epidêmica verificada nas ilhas do Pacífico e nas Américas, agora com casos graves, doença neurológica e comprometimento fetal importante. Dentre elas, variação genética das cepas virais, imunidade populacional modulando a apresentação clínica da infecção por Zika – decorrente de ampla exposição durante décadas ao ZIKV –, coinfeção com outros arbovírus e falhas nos sistemas de identificação e notificação de casos foram aventadas, mas nenhuma ainda confirmada.

Apenas no início de 2015 foram descritos os primeiros casos da doença no hemisfério ocidental, com a epidemia de doença exantemática que afetou o nordeste brasileiro, principalmente o estado da Bahia. Essa ocorrência caracterizou a maior e mais explosiva epidemia de ZIKV descrita até o momento. Expandiu-se rapidamente e em menos de 15 meses afetou mais de 30 países das Américas, com número estimado de mais de 1,5 milhão de casos. Além disso, essa ocorrência epidêmica demonstrou duas outras consequências da infecção por Zika: a ocorrência de casos graves e óbitos em adultos e a ocorrência de graves malformações fetais, com comprometimento neurológico importante e microcefalia. Esses aspectos levaram a Organização Mundial da Saúde a decretar, em fevereiro de 2016, a epidemia de Zika como uma “Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional”, estado que persistiu até novembro de 2016.

Brasil

No Brasil, os primeiros casos de uma nova doença exantemática foram descritos no final de fevereiro de 2015 na Bahia. Logo se deflagrou grande epidemia

afetando outros estados do Nordeste, principalmente Pernambuco e Paraíba, e alastrando-se por outras regiões do país. Em outubro de 2015, 14 estados brasileiros relataram casos autóctones de infecção pelo ZIKV. No total foram relatados aproximadamente 27.000 em todo o Brasil no ano de 2015 (não considerados oficialmente pelo Ministério da Saúde, por não ter havido uma definição de caso adequada e por não ser então doença de notificação compulsória no território nacional) e aproximadamente 215.000 casos em 2016. A doença pelo vírus Zika somente se tornou doença de notificação compulsória no Brasil em meados de fevereiro de 2016.

Até o final de abril de 2016 pouco mais de 120.000 casos já haviam sido notificados ao MS, com aproximadamente 40.000 casos confirmados laboratorialmente. Distribuídos em 1.605 municípios das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, com a maior incidência registrada na região Centro-Oeste com 130 casos/100.000 habitantes. Entre os estados brasileiros, destacavam-se os estados de Mato Grosso (533 casos/100.000), Bahia (227 casos/100.000), Rio de Janeiro (195 casos por 100.000) e Tocantins com 95 casos por 100.000 habitantes cada.

Até o final de março de 2017 haviam sido notificados à Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil pouco mais de 220.000 casos suspeitos, sendo cerca de 215.000 em 2016 e cerca de 5.000 em 2017. Em 2016, as regiões de maior incidência foram: Centro-Oeste com 167 casos/100.000 habitantes, Nordeste com 85, Sudeste com 71, Norte com 38 e Sul com apenas 2 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Entre os estados, destacaram-se Mato Grosso com 608, Rio de Janeiro com 277, Bahia com 255 e Tocantins com 238 casos por 100.000 habitantes cada.

Já em 2017 as regiões de maior incidência foram: Norte com 7,6 casos/100.000 habitantes e Centro-Oeste com 6,5 casos/100.000, seguindo-se as regiões Nordeste, Sudeste e Sul com 2,2, 1,4 e 0,3 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Os estados com a maior incidência notificada em 2017 são Tocantins com 30, Roraima com 15, Goiás com 12 e Acre com 9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. É nítida a redução no número de casos

notificados em 2017 quando comparado ao mesmo período de 2016. A Figura 55.8 ilustra a diferença na ocorrência de casos notificados de Zika ao Ministério da Saúde por semana epidemiológica nos anos de 2016 e 2017, respectivamente.

Microcefalia

Em meados de 2015, começa a chamar a atenção um aumento no número de crianças nascidas com microcefalia nos estados da Bahia e Pernambuco. Apesar de ter notificado apenas 33 casos de infecção por Zika ao Ministério da Saúde, em outubro de 2015 Pernambuco relatou a ocorrência anormal de microcefalia em recém-nascidos, com aproximadamente 1.000 casos suspeitos, levantando a hipótese de associação com a infecção congênita pelo vírus Zika.

Foi então desencadeada investigação conjunta por profissionais de Pernambuco e do MS que levou à declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) à Organização Mundial da Saúde, pelo Ministério da Saúde do Brasil no final de novembro de 2015 conforme o protocolo internacional de vigilância sanitária vigente.

No período desde o início da ESPIN, entre a SE 45/2015 (8/11/2015) e a SE 16/2017 (22/04/2017) (data do último Boletim Epidemiológico divulgado), um total de 13.603 casos suspeitos de “alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados ao vírus Zika e outras etiologias infecciosas” (conforme denominação oficial adotada) foram notificados ao Ministério da Saúde do Brasil. Destes, 5.748 (42%) foram descartados e 1.806 (13%) excluídos, após criteriosa investigação. Dos remanescentes, 3.234 (24% do total) permaneciam em investigação, 2.698 (20%) foram considerados confirmados e 117 (1%) considerados prováveis.

A Tabela 55.5, adaptada do Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo vírus Zika do Ministério da Saúde do Brasil, resume os critérios de casos suspeito, confirmado e descartado para fins de vigilância epidemiológica, adotados oficialmente no Brasil para as diversas subpopulações afetadas pelo ZIKV. Existem várias versões deste protocolo, editadas à medida que se incorporavam novos conhecimentos sobre

essa nova ocorrência entre o final de 2015 e 2016 (relacionadas ao final deste capítulo).

A Figura 55.9 ilustra o registro de casos de crianças com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente ligados ao ZIKV no período da ESPIN, entre outubro de 2015 e abril de 2016.

Devido à grande redução no número de casos de infecção pelo ZIKV e também nos casos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente associados a essas infecções em 2017, no início de maio o Ministério da Saúde decretou o final da ESPIN, acompanhando a decisão da OMS de novembro de 2016. A Figura 55.10 ilustra a sequência de eventos relacionada às decretações das Emergências de Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional Relacionadas ao vírus Zika.

■ Patogenia e fisiopatologia

Seu ciclo reprodutivo é semelhante ao de outros flavivírus. Resumidamente, primeiro o vírion se liga à célula hospedeira através da glicoproteína E, o que induz a endocitose da partícula viral. A seguir, a membrana viral se funde com a membrana do endossoma e o ssRNA do genoma viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira. Inicia-se então a translação da poliproteína viral que é subsequentemente quebrada nas proteínas estruturais e não estruturais. A replicação inicia-se então no retículo endoplasmático, em compartimentos intracelulares conhecidos como “fábricas virais citoplasmáticas”, resultando em um genoma dsRNA. O genoma dsRNA é então transcrito em novas cópias do genoma ssRNA. A assembleia final (organização e montagem do vírion com o genoma ssRNA e suas proteínas estruturais) ocorre no retículo endoplasmático e os novos vírions são então transportados para o complexo de Golgi, de onde são excretados para o meio intracelular, onde podem infectar novas células.

A viremia está presente entre os dias 1 a 4 e a RT-PCR pode ser positiva até o 11º dia, porém mais frequentemente apenas entre os dias 3 a 7. O vírus é encontrado na urina e no líquido seminal, podendo ser detectado na primeira por até 3 semanas e no último por até 6 meses.

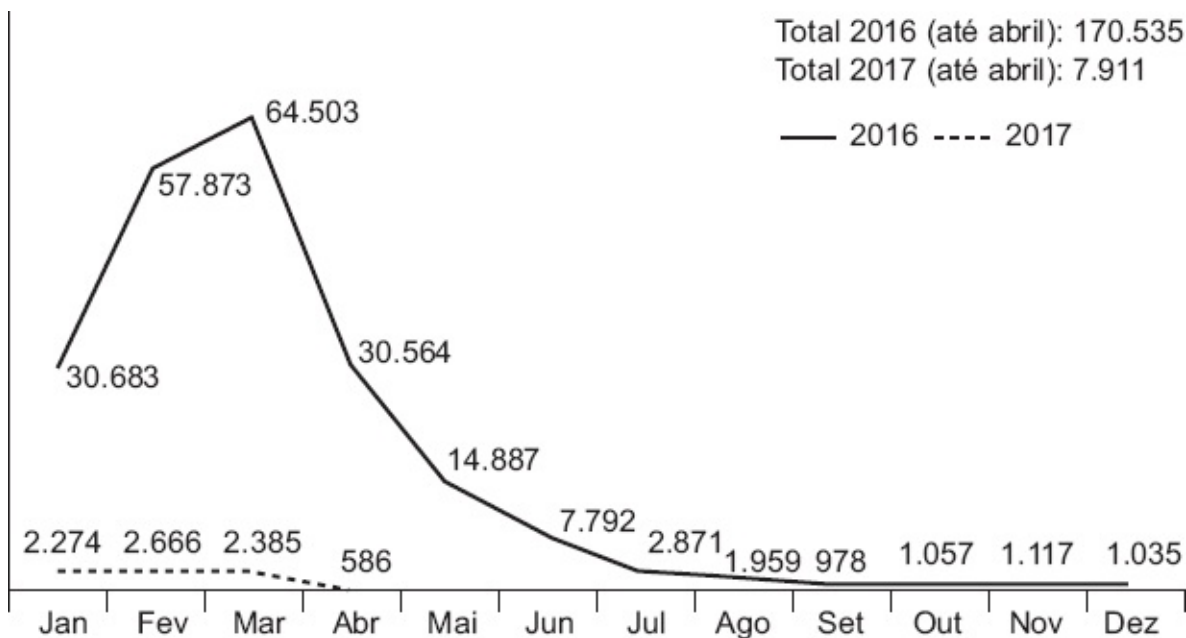


Figura 55.8 Casos notificados de Zika ao Ministério da Saúde entre 2016 e 2017. Adaptada de Boletim Epidemiológico 48 (14), até SE 15/2017. SVS, MS.

Tabela 55.5 Critérios de casos suspeito, confirmado e descartado para fins de vigilância epidemiológica, adotados oficialmente no Brasil para as diversas subpopulações afetadas pelo ZIKV.

População-alvo	Caso suspeito	Caso confirmado	Caso de diagnóstico descartado para vigilância
Gestante com possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação	Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas	Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas, com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus	Caso registrado de grávida, em qualquer idade gestacional, suspeita de infecção pelo vírus Zika, com identificação da origem do exantema que não seja a infecção por vírus Zika

		Zika	
Feto com alterações do sistema nervoso central (SNC) possivelmente relacionada a infecção pelo vírus Zika durante a gestação	Achado ultrassonográfico de feto com circunferência craniana (CC) aferida menor que dois desvios padrão (< 2 dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do SNC	Achado ultrassonográfico de feto com circunferência craniana (CC) aferida menor que dois desvios padrão (< 2 dp) abaixo da média para a idade gestacional acompanhada ou não de outras alterações do SNC, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika	Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que na investigação não apresente informações de alterações no SNC; OU Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que apresente padrões normais ao nascimento, caso não tenha sido possível descartar durante a gestação; OU Caso registrado de feto com suspeita de alterações do SNC que tenha confirmação de outra causa de microcefalia, que não seja a infecção por vírus Zika
Aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus Zika, durante a gestação	Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas identificadas	Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas constatadas, com identificação do vírus Zika em tecido fetal ou na mãe	Caso registrado de aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, com outras causas identificadas, sendo excluída a infecção por vírus Zika na mãe e no tecido fetal

<p>Natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação</p>	<p>Natimorto de qualquer idade gestacional, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação</p>	<p>Natimorto de qualquer idade gestacional, apresentando microcefalia ou outras alterações do SNC, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação, com identificação do vírus Zika na mãe ou no tecido fetal</p>	<p>Caso registrado de natimorto de qualquer idade gestacional, de gestante com relato de doença exantemática durante a gestação, com identificação de outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas na mãe e no tecido fetal, sendo excluída a infecção por vírus Zika na mãe e no tecido fetal</p>
<p>Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus Zika, durante a gestação</p>	<p>RNV com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro encefálico abaixo do percentil 3, segundo a curva de Fenton, para o sexo</p> <p>RNV com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 32 cm, segundo as referências da Organização Mundial</p>	<p>RNV de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia possivelmente associada com infecção pelo vírus Zika em que tenha sido identificado o vírus Zika em amostras do RNV ou da mãe (durante a gestação)</p>	<p>Caso registrado de RNV de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia possivelmente associada com infecção pelo vírus Zika, com confirmação de causa específica, infecciosa ou não, que não seja a infecção pelo vírus Zika no recém-nascido e na mãe</p>

	da Saúde (OMS), para		
	sexo		

Adaptada de Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo vírus Zika.

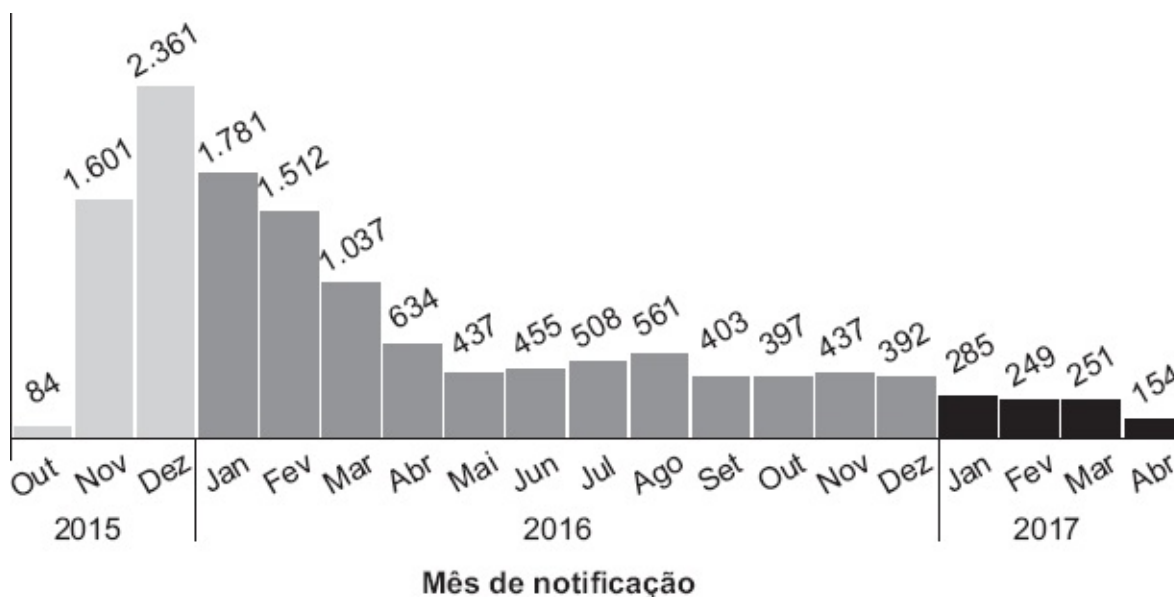


Figura 55.9 Registro de casos de crianças infectadas com o ZIKV no período da ESPIN.

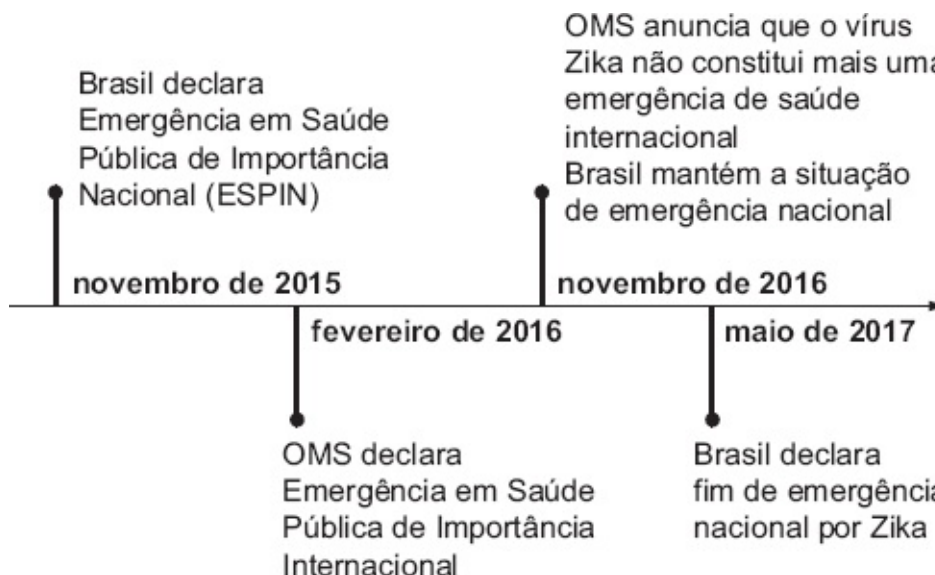


Figura 55.10 Ocorrência epidêmica do vírus Zika de novembro de 2015 a maio de 2017 no Brasil.

Dados sobre a patogenia da doença por ZIKV ainda são infrequentes, mas fibroblastos, queratinócitos, células de Langerhans e células dendríticas imaturas da pele são permissivos ao vírus, podendo ser as células inicialmente infectadas. Os fibroblastos e queratinócitos contêm Tyro3, AXL e TM-1, que podem servir como receptores ao ZIKV, assim como DC-SIGN nas células de Langerhans. A infecção primária dos fibroblastos da pele está ligada à superexpressão de TLR3 mRNA, com transcrição aumentada de RIG-I e MDA-5, que são fatores bem conhecidos da resposta imune inata a vírus RNA. A esta fase segue-se maior expressão de interferona- α e β e da subsequente cadeia de ativação imune. Tanto a interferona do tipo I quanto a do tipo II podem restringir a replicação viral nas células infectadas. O vírus também induz apoptose e ativa linfócitos T na fase aguda da doença (Th1, Th2, Th9 e Th17, principalmente).

Como o ZIKV aumenta sua replicação pela indução de autofagia nas células hospedeiras, a carga viral das células infectadas pode também ser reduzida pela presença de inibidores da autofagia celular. As células infectadas da pele humana apresentam núcleos picnóticos, vacuolização citoplasmática e ocorre edema da camada granulosa da derme. Após replicação nas células cutâneas e nos linfonodos regionais, o ZIKV se dissemina por via linfática e sanguínea para outros tecidos e órgãos, incluindo sistema nervoso central, miocárdio, músculos esqueléticos. Material genético (RNA) do ZIKV já foi detectado no plasma, no sêmen, na urina, na saliva, no líquido cerebrospinal, em secreções vaginais e cervicais e em outros fluidos corpóreos, sugerindo infecção sistêmica e disseminada, podendo atingir o feto através da placenta.

A quebra da barreira placentária se dá por placentite crônica, com partículas virais detectadas nas células de Hofbauer e em histiócitos dos espaços entre as vilosidades coriônicas. Uma vez ultrapassada a barreira placentária, e devido ao seu neurotropismo, o ZIKV atinge rapidamente o tecido encefálico do feto em formação. Os dados fisiopatogênicos em humanos são escassos, porém, em modelos animais de neuropatologia embrionária, foi verificado que o ZIKV pode provocar interrupção do ciclo de desenvolvimento celular, apoptose e inibição das células gliais da região dorsoventricular, precursores neurais de diferenciação celular levando ao desenvolvimento cortical, provocando atrofia

cortical e microcefalia. Super-regulação dos receptores de entrada do ZIKV e dos genes associados à resposta imune primária, descritos anteriormente, também foram evidenciados nos cérebros infectados.

Este modelo resulta em cérebros com alterações bastante semelhantes aos achados da doença em fetos humanos, incluindo cérebros de menor tamanho, ventrículos laterais alargados, fina camada cortical e ventricular/subventricular. Outros autores propõem outros mecanismos para a redução da formação cerebral, incluindo autofagia, e alterações na estabilidade cromossômica e na separação dos centríolos. Desta forma, a inibição do aparelho adequado à divisão mitótica poderia explicar os efeitos teratogênicos da infecção por ZIKV.

A resposta imune e as manifestações autoimunes também podem estar implicadas nas alterações cerebrais, tanto intraútero quanto na idade adulta. Alguns autores acreditam que durante sua replicação o ZIKV possa induzir resposta autoimune contra os gangliosídeos, abundantes na substância cinzenta e cuja expressão influencia neurogênese, sinaptogênese, transmissão sináptica e proliferação celular. Também há evidência em modelos experimentais que a ativação do TLR3 pode aumentar a apoptose e afetar a neurogênese, causando microcefalia.

■ Quadro clínico

A infecção por ZIKV tem um período de incubação de 3 a 12 dias, após o qual iniciam-se as manifestações clínicas. Acredita-se que aproximadamente 80% das infecções sejam assintomáticas. Os achados clínicos principais são febre baixa e de curta duração, erupção cutânea maculopapular e pruriginosa, conjuntivite não purulenta, artralgia e edema de pequenas articulações de pés e mãos, cefaleia, mialgia, astenia. Sintomas menos frequentes incluem anorexia, náuseas e vômitos, dores abdominais, diarreia, vertigem e sensação de queimação nas regiões palmo-plantares. Raramente podem ocorrer dor retro-orbital, surdez transitória e zumbidos, além de sangramento subcutâneo. Também raramente pode ocorrer hematospermia, que quando presente está positivamente associada à transmissão sexual do ZIKV. Nos primeiros casos descritos na Nigéria, foram

evidenciadas icterícia, dor abdominal, hematúria e obstipação, porém estes sinais e sintomas foram infreqüentemente descritos nas epidemias da Polinésia e das Américas.

O sintoma principal é a erupção cutânea intensamente pruriginosa, de distribuição centrifuga, originando-se em geral na face e atingindo todo o corpo em poucos dias. Sinal característico é a presença de áreas epiteliais preservadas, sem exantema, que aparecem como zonas esbranquiçadas ao exame. Os sintomas são autolimitados e em geral não perduram por mais de 4 a 7 dias. Poucos quadros graves foram descritos, inclusive com formas hemorrágicas, semelhantes à síndrome do choque da dengue, que podem evoluir para o óbito. No Brasil foram descritos até o momento 8 casos de infecção em adultos que evoluíram para o óbito.

Manifestações neurológicas no adulto incluem um caso descrito de meningoencefalite aguda em adulto idoso e casos da síndrome de Guillain-Barré. A última é uma condição aguda, caracterizada por polirradiculoneuropatia imunomediada, que ocorre tipicamente após infecções virais ou bacterianas brandas. A função motora é afetada, iniciando-se nas extremidades e progredindo proximalmente em até 4 semanas. Os pacientes apresentam fraqueza generalizada, arreflexia e alterações neurosensoriais e envolvimento de pares cranianos em graus variados. Existem dois subtipos principais, o envolvimento agudo do neurônio motor periférico (AMAN) e a polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (AIDP).

Na infecção por ZIKV é de aparecimento rápido, freqüentemente em até 7 dias do início dos sintomas. A progressão também é rápida, sendo de 6 dias a mediana entre o início dos sintomas neurológicos e o quadro plenamente instalado. Também a duração da fase de estado é curta, com mediana de 4 dias até o início da recuperação. Na infecção por ZIKV a apresentação clínica foi diferente entre os quadros descritos inicialmente na Polinésia Francesa e aqueles que ocorreram posteriormente na Colômbia, as duas situações epidêmicas em que mais se descreveram quadros de Guillain-Barré pós-infecção pelo ZIKV.

Na Polinésia Francesa a doença manifestou-se predominantemente na forma

AMAN, com progressão rápida e fraqueza muscular generalizada (74%), incapacidade de deambular (44%) e paralisia facial (64%). Quase todos os pacientes (93%) apresentavam proteína aumentada no liquor na punção lombar. Trinta e oito por cento deles foram internados em unidades de terapia intensiva e 30% necessitaram assistência ventilatória mecânica. Todos foram tratados com imunoglobulina e um necessitou plasmaférese. A mediana do tempo de hospitalização foi de 11 dias, nenhum paciente faleceu e, após 3 meses da alta hospitalar 60% foram capazes de deambular sem auxílio mecânico externo. Nos estudos eletrofisiológicos na primeira semana de sintomas demonstraram alteração da condução nos nervos motores com tempo de latência distal prolongado e acentuada redução do CMAP (*compound muscle action potential*), ou potencial de ação muscular composto, indicativos de alteração grave das porções distais dos nervos periféricos. Em contraste a estes achados, não se demonstrou alteração substancial nos segmentos motores intermediários e nos potenciais sensitivos dos nervos periféricos.

Na Colômbia, a apresentação e a progressão clínica foram igualmente rápidas, porém as alterações eletrofisiológicas indicavam o subtipo AIDP em 78% dos casos e o subtipo AMAN em apenas 2%. Na apresentação clínica apresentavam fraqueza nas pernas (97%), parestesias (76%), e paralisia facial (32%). Aproximadamente 80% dos pacientes referiram fraqueza ascendente, neuropatia em nervos cranianos (50%) e disfunção autonômica (31%). Sessenta por cento deles foram admitidos em unidades de terapia intensiva e 31% necessitaram assistência ventilatória mecânica. Imunoglobulina intravenosa foi utilizada em apenas 62% dos casos. Ocorreram três mortes por insuficiência respiratória, pneumonia e sepse.

Em relação ao comprometimento fetal, o risco de desenvolver microcefalia é maior no primeiro trimestre gestacional, apesar de presente por toda a gestação. Os achados característicos da infecção congênita por ZIKV incluem dobras cutâneas no crânio, baixo peso ao nascer, poli-hidrânio, anasarca e artrogripose. Clinicamente, todos os recém-nascidos apresentam sequelas neurológicas, com retardo mental, sequelas motoras ou alterações auditivas ou visuais.

Os achados de imagem intrauterinos indicam microcefalia com redução do volume cerebral, agiria, dilatação ventricular sem hidrocefalia, hipoplasia do verme cerebelar e do cerebelo, lissencefalia e artrogripose. Hipoplasia ou agenesia do corpo caloso e do tálamo também podem estar presentes. Calcificações corticais e periventriculares grosseiras e confluentes são comuns. Também são frequentes os achados de retardo de crescimento fetal com poli ou hipoidrâmnio. Alterações oculares foram encontradas em 40% dos recém-nascidos com ou sem microcefalia. As mais frequentes foram pigmento moteado focal, atrofia coriorretiniana, hipoplasia do nervo óptico, perda do reflexo foveal, atrofia neuroretinal da mácula, subluxação do cristalino e da coloboma íris.

■ Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico deve ser sempre suspeitado na presença dos quadros descritos anteriormente se o paciente esteve em área endêmica ou com evidência de circulação ativa do vírus.

Para fins de vigilância epidemiológica, o Ministério da Saúde adota as seguintes definições de casos:

- Caso humano suspeito: pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas:
 - Febre ou
 - Hiperemia conjuntival sem secreção e prurido ou
 - Poliartralgia ou
 - Edema periarticular
- Caso humano confirmado: caso suspeito com um dos seguintes testes positivos/reagentes específicos para diagnóstico de Zika:
 - Isolamento viral
 - Detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR)
 - Sorologia IgM.

Após a confirmação de circulação autóctone, os demais casos agudos de Zika

devem ser confirmados por critério clinicoepidemiológico, exceto gestantes, manifestações neurológicas e óbitos.

■ Diagnóstico laboratorial

Inespecífico

Os parâmetros bioquímicos e hematológicos são em geral normais, porém alguns pacientes podem apresentar leucopenia com neutropenia, linfocitose com atipias e monocitose transientes. A velocidade de hemossedimentação pode estar aumentada e pode também ocorrer elevação dos níveis de gamaglutamil transferase, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, ferritina, fibrinogênio e proteína C reativa durante a fase de viremia.

Específico

A comprovação laboratorial fundamenta-se na identificação do ZIKV ou de seus componentes por técnicas diretas ou indiretas. Os principais exames para a confirmação da infecção por ZIKV são:

- Isolamento do vírus: em amostras de sangue ou soro nos primeiros 3 a 5 dias de doença. O sangue para o isolamento viral deve ser obtido idealmente nos primeiros 4 dias de doença, quando a viremia ainda é alta, e transportado a -4°C ao laboratório de referência
- Testes moleculares: a técnica de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) em amostras de sangue, soro, urina, líquido seminal ou outros fluidos corpóreos é a mais utilizada. A coleta do sangue deve ser feita preferencialmente entre os dias 3 a 5 após o início dos sintomas, mas a rede de laboratórios de referência brasileiros aceita materiais colhidos até 7 dias após o início dos sintomas
- Testes sorológicos: o teste padrão para a demonstração da infecção atual é o MAC-ELISA, ou reação imunoenzimática por método de captura, para anticorpos da classe IgM. Deve-se sempre considerar a possibilidade de reações falso-positivas por reações cruzadas e inespecíficas e se fazer a

correlação clinicolaboratorial para a definição diagnóstica. A reação de neutralização em placa (PRNT) normalmente é utilizada para efeitos de confirmação laboratorial em casos duvidosos e para fins de pesquisa. Amostras pareadas com 2 semanas de intervalo são necessárias para se observar a ascensão nos títulos dos anticorpos da classe IgG específicos. Os anticorpos da classe IgG em geral aparecem na 2ª semana de infecção e atingem seu valor máximo em 1 a 2 meses.

O grande desafio do diagnóstico sorológico da infecção por ZIKV é a reatividade cruzada decorrente do “pecado antigênico original” dos flavivírus. Em pacientes previamente expostos a infecções por outros flavivírus a resposta anticórpica à infecção pregressa (seja infecção natural ou vacinação) é em geral mais vigorosa que a resposta à infecção atual. Esta situação pode trazer dificuldades de interpretação mesmo quando se emprega a PRNT. Este efeito pode ser particularmente importante em áreas endêmicas para dengue e onde os vírus da dengue e Zika circulem simultaneamente, como é o caso brasileiro.

■ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das formas sintomáticas inclui qualquer processo infeccioso agudo inespecífico, como infecções respiratórias agudas, infecções intestinais de etiologia viral, hepatites virais, além de outras viroses como dengue, enterovirose, outras arboviroses ou outras doenças exantemáticas preveníveis por vacinação.

■ Tratamento

Não existe tratamento antiviral específico para ZIKV ou outros flavivírus, à exceção do vírus da hepatite C. Assim, o tratamento é sintomático e de suporte geral, dependendo da gravidade do quadro clínico e disfunções ou insuficiências orgânicas presentes (felizmente bastante raras no caso de infecções por ZIKV). Favor verificar as seções sobre dengue e febre amarela para discussão mais pormenorizada do tratamento sintomático.

■ Profilaxia, controle e vacinação

As medidas profiláticas baseiam-se no combate ao vetor e na proteção da transmissão sexual para as mulheres (particularmente gestantes) pela prática de sexo protegido por pelo menos 28 dias com parceiro que teve a infecção ou esteve em área com circulação ativa do vírus, uma vez que 80% das infecções em adultos podem ser assintomáticas. As medidas de combate ao vetor nas áreas urbanas estão descritas na seção sobre dengue e, resumidamente, consistem na eliminação de criadouros (coleções de águas paradas – latas velhas, pneus, vasos de plantas etc.) e no uso de inseticidas organofosforados, como o temefós, ou biológicos, como o *Bacillus thuringiensis israelensis*, aplicados aos criadouros de alto rendimento, como cisternas, caixas d'água comunitárias e outros grandes reservatórios. Excepcionalmente, em situações epidêmicas de dengue – ou na eventualidade ainda remota de uma epidemia urbana por febre amarela – técnicas de aspersão ambiental de baixo volume com inseticidas organofosforados de baixa toxicidade, como o uso do Malathion[®] em aspersão por ultrabaixo volume (UBV), podem ser adotadas.

■ Bibliografia

Dengue

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504-7.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS and the CYD14 Study Group. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo controlled trial. *Lancet*. 2014; 384:1358-65.

Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J et al. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):906-19.

De Paula SO, Fonseca BAL. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *The Brazilian Journal of Infectious*

Diseases 2004;8(6):394-402.

De Paula SO, Malta Lima D, Clotteau M et al. Improved detection of dengue-1 virus from IgM-positive serum samples using C6/36 cell cultures in association with RT-PCR. *Intervirology*. 2003;46(4):227-31.

Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015 Jan 31; 385(9966):453-65.

Kao CL, King CC, Chao DY et al. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005 Feb;38(1):5-16.

Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *Journal of Infectious Diseases*. Oct 15 2002b;186(8):1165-8.

Lindenbach BD, Murray CL, Thiel HJ et al. Flaviviruses. In: *Fields virology*. 6. ed., vol. 1. p. 712-46; 2013.

Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:300-13.

McBride WJ. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 May;64(1):31-6.

Messina JP, Brady OJ, Pigott DM et al. The many projected futures of dengue. *Nat Rev Microbiol*. Apr 2015;13(4):230-9.

Miranda CH, Borges MC, Matsuno AK et al. Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(6):812-9.

Plano de Contingência Nacional para Epidemias de Dengue [online]. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2015. Disponível no site: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/20/plano-contingencia-dengue-19jan15-web.pdf>>.

Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health*. 2008 Nov;13(11):1328-40.

Siqueira JB et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. In: *Brasil. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília, 2011.

Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr

12;366(15):1423-32.

Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2520.

Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2(1):3-9.

Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jul;5(7): 518-28.

WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. 148 páginas. Disponível em <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.

Febre amarela e outras febres hemorrágicas da América do Sul

Agampodi SB, Wickramage K. Is there a risk of yellow fever transmission in South Asian countries with hyperendemic dengue? *BioMed Res Inter*. Article ID 905043. 9 pp. 2013.

Amanna IJ, Slifka MK. Questions regarding the safety and duration of immunity after living yellow fever vaccination. *Exp Rev Vaccines*. In press: <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1198259.2016>

Andrade GO. Origem da febre amarela urbana na América do Sul. *Ci & Trop*. (Recife). 1976;4(2):189-202.

Aragão MB, Amaral RS, Lima MM. Aplicação especial de inseticidas em Saúde Pública. *Cad Saúde Pub*. (RJ) 1988;2(4):147-66.

Baldacchino F, Bertagnoli S. Histoire de l'epidemiologie de lafièvrejaune. *Revue Med Vet*. 2002;153(12):779-84.

Barret ADT, Higgs S. Yellow Fever: a disease that has yet to be conquered. *Annual Rev Entomol*. 2007;52:209-29.

Barrett ADT, Teuwen DE. Yellow Fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol*. 2009;21:308-13.

Bennett KL, Shija F, Linton Y-M et al. Historical environmental change in Africa drives divergence and admixture os *Aedes aegypti* mosquitoes: a precursor to successful worldwide colonization? *Mol Ecol*. 2016;25:4337-54.

- Bollati M, Alvarez K, Assenberg R et al. Structure and functionality in flaviviruses NS-proteins: Perspectives for drug design. *Antiviral Research* 2010;87:125-48.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde Ed, Brasília: DF. 812 pp. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela. Ministério da Saúde Ed, Brasília: DF. 40 pp. 2016.
- Bustamante ME. La Fiebre amarilla em Mexico y origen en America. *Gaceta Medica de Mexico*. 1957;87(5):357-76.
- Campi-Azevedo AC, Costa-Pereira C, Antonelli LR et al. Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YFprimary vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(2):491-502.
- Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Febre Amarela (COES – Febre Amarela). Monitoramento dos Casos e Óbitos de Febre Amarela no Brasil. Informe Nº 26/2017. 6 páginas. 2017. Acessado em 04/03/2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME26.pdf>
- Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine*. 2014;32:4977-84.
- Costa ZGA, Elkhoury ANM, Romano APM et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2011;2(1):11-26.
- Der Stuyft PV, Gianella A, Pirard M et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *The Lancet*. 1999;353:1558-62.
- Furuta YF, Gowen BB, Takahashi K et al. Favipiravir (T-705), a novel antiviral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research*. 2013;100:446-54.
- Guo F, Wu S, Julander JG et al. A novel benzodiazepine compound inhibits yellow fever virus infection by specifically targeting NS4B protein. *J. Virol*. 2016;90:10744-88.
- Hanley KA, Monath TP, Weaver SC et al. Fever versus fever: The role of the

- host and vector susceptibility and interspecific competition in shaping the current and future distributions of the sylvatic cycles of dengue virus and yellow fever virus. *Infect Gen Evol.* 2013;19:292-311.
- Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine? *Vaccine.* 2010;28:8073-76.
- Julander JG. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Research.* 2013;97:169-79.
- Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KS et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Scientific Data* 2: 150035. 8 pp. 2015.
- Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Research.* 2008;78: 116-24.
- Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet ID.* 2001;1:11-20.
- Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin. Virol.* 2015;64:160-73.
- Monath TP, Woodall JP, Gubler DJ et al. Yellow fever vaccine supply: a possible solution. *The Lancet.* 2016;387:1599-600.
- Moraz ML, Kunz S. Pathogenesis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):49-59.
- Oliveira ERA, Mohana-Borges R, Alencastro RB et al. The flavivirus capsid protein: Structure, function and perspectives towards drug design. *Virus Research.* 2017;227:115-23.
- Paweska JT, Sewlall NH, Ksiazek TZ et al. Nosocomial outbreak of novel Arenavirus infection, Southern Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(10):1598-602.
- Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz (RJ).* 2013;108 (Suppl. 1):11-7.
- Quaresma JAS, Pagliari C, Medeiros DBA et al. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol.* 2013;23:305-18.
- Ribeiro AF, Tengan C, Sato HK et al. A public health risk assessment for yellow fever vaccination: a model exemplified by an outbreak in the State of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz (RJ).* 2015;110(2):230-34.
- Rogers DJ, Wilson AJ, Hay SI et al. The global distribution of yellow fever and Dengue. *Adv Parasitol.* 2006;62:181-220.
- Schieffelin J. Treatment of Arenavirus Infections. *Curr. Treat. Options Infect.*

Dis. 2015;7:261-70.

Valadão ALC, Aguiar RS, Arruda LB. Interplay between inflammation and cellular stress triggered by Flaviviridae virus. *Frontiers in Microbiol.* 7: article 1233. 19 pp. 2016.

World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever – WHO Position Paper June 2013. *Weekly Epidemiological Record.* 2013;27(88):269-84.

Febre Chikungunya

Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A et al. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* 2013 Nov;138(5): 762-5.

Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE et al. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet.* 2012 Feb 18;379(9816):662-71.

Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya vírus. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Jul;8(7):491-500.

Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013 Sep;99(3):345-70.

Zika vírus e manifestações clínicas correlatas

Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection.* 2016. 44:695-705.

Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – Preliminary Report. *NEJM.* doi: 10.1056/NEJMoa1602412.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 16/2017. *Boletim epidemiológico* 48(15), 2017. ISSN 2358-9450.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015,

versão 1,2 de 09/12/2015.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015, versão 2 de 10/03/2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. ISBN 978-85-334-2489-0.
- Broutet N, Krauer F, Riesen M et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. *NEJM*. 2016. 374(16): 1506-9.
- Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF et al. Potential exposure to Zika virus for foreign tourists during the 2016 Carnival and Olympic Games in Rio de Janeiro, Brazil. *Epidemiol Infect*. 2016; 144:1904-6.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with zika virus infection in french polynesia: a case-control study. *The Lancet*. Published online February 29, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6).
- Carteaux G, Maquart M, Bedet A et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *NEJM*. 2016. 374(16). DOI: 10.1056/NEJMc1602964.
- Cauchemez S, Besnard M, Bompard P et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *The Lancet*. Published online March 15, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6).
- Dogan AC, Wayne S, Bauer S et al. The Zika virus and pregnancy: evidence, management, and prevention. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(4): 386-96.
- Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016; 352(6283): 345-9.
- Faye O, Freire CCM, Iamarino A et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014;

8(1):e2636.

- Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M et al. Update: interim guidelines for health care providers caring for infants and children with possible Zika virus infection – United States, February 2016. *MMWR*. 65(7): 182-87.
- Freitas BP, Dias JRO, Prazeres J et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.0267.
- Grubaugh ND, Andersen KG. Navigating the Zika panic. *F1000Research* 2016, 5:1914. doi: 10.12688/f1000research.9370.1.
- Honein MA, Jamieson DJ. Monitoring and preventing congenital zika syndrome. *NEJM*. 2016; 375(24): 2393-4.
- Melo ASO, Aguiar RS, Amorim MMR et al. Congenital zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2016.3720.
- Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly. *NEJM*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Mo Y, Salada BMA, Tambyah PA. Zika virus – a review for clinicians. *British Medical Bulletin*, 2016, 1-12. doi: 10.1093/bmb/ldw023.
- Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *CMI*. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.027.
- Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(3): 487-524.
- Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA et al. Guillain-Barré syndrome associated with zika virus infection in Colombia. *NEJM*. 2016; 375(16): 1513-23.
- Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K et al. Persistence of zika virus in body fluids – preliminary report. *NEJM*. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1613108.
- Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *NEJM*. 2016. 374(16):1552-63.
- van Hemert J, Berkhout B. Nucleotide composition of the Zika virus RNA genome and its codon usage. *Virology Journal*. 2016; 13(95). DOI 10.1186/s12985-016-0551-1.
- Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA et al. Zika virus: history, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Research*. 2016; 130: 69-80.

PARTE

5

Infecção no Paciente Imunocomprometido



Luis Fernando Aranha Camargo ■ Vinicius Ponzio

■ Introdução

Hoje, os transplantes de órgãos sólidos são alternativas eficazes para doenças de curso crônico. Com o domínio e o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas eficazes, o grande desafio ao longo dos anos tem sido o emprego de fármacos imunodepressores seletivos e potentes para prevenção de rejeição ao enxerto. Fármacos mais potentes vêm sendo progressivamente empregados, resultando em taxas cada vez mais baixas de rejeição e proporcionando maior sobrevida. A consequência, entretanto, é um hospedeiro mais imunodeprimido e, portanto, mais sujeito a infecções.

As infecções no período pós-transplante estão relacionadas a fatores de risco específicos, obedecem a cronologia mais ou menos previsível e dependem do tipo de órgão transplantado.

■ Fatores de risco

O risco de evento infeccioso em paciente transplantado depende de algumas variáveis, sendo heterogêneo entre as diversas modalidades de transplante e também dentro de um mesmo grupo de transplantados. O risco de infecção está relacionado a três grandes variáveis: exposição epidemiológica, estado de imunodepressão e técnica cirúrgica.

Exposição epidemiológica

Condições que agregam risco infeccioso encontradas antes e depois do transplante.

Antes do transplante

Condições ambientais e história pregressa de infecções que fazem parte da história epidemiológica, tanto do receptor como do doador. Incluem-se variáveis como *status* sorológico para algumas doenças (citomegalovírus [CMV] e outros vírus da família herpes, toxoplasmose, localização geográfica do centro transplantador e do domicílio do receptor, contatantes, época do ano da realização do transplante, entre outras. Alguns exemplos são: infecções mais frequentes e graves por CMV em pacientes previamente soronegativos pré-transplante e pacientes que moram ou moravam em zonas rurais ou zonas de alta prevalência de certas endemias apresentam frequentemente doenças como estrogiloidíase, leishmaniose, histoplasmose, criptococose e outras com distribuição geográfica definida. O risco de reativação dessas infecções é de 50 vezes, se comparado à população geral. Situações como essa indicam a necessidade de cuidadosa e completa anamnese e triagem sorológica antes do transplante, tanto com relação ao doador, como ao receptor. Os dados dessa avaliação devem estar disponíveis e ser conhecidos quando existe suspeita ou se está investigando qualquer evento infeccioso.

Após o transplante

Embora as variáveis anteriores permaneçam após o transplante, a exposição ao ambiente hospitalar nos primeiros meses pós-transplante também determina padrões de infecção de natureza e intensidade peculiares. Transplantados pulmonares, hepáticos e cardíacos são os que apresentam maior exposição ao ambiente hospitalar, devido à internação prolongada, à necessidade de unidade de tratamento intensivo (UTI) e ao uso de invasivos e antimicrobianos, apresentando maior ocorrência de pneumonia hospitalar, infecção da corrente sanguínea e candidíase invasiva. Por outro lado, a necessidade de uso às vezes mais prolongado de cateterismo vesical, a manipulação de vias urinárias e a ocorrência de fístulas e linfoceles colocam o transplantado renal sob risco infeccioso maior para infecções do trato urinário, em relação aos demais transplantados. Deve-se estudar continuamente os dados epidemiológicos

relacionados ao risco de exposição a patógenos, mesmo após o transplante, já que muitos pacientes o mantêm ou são inadvertidamente expostos a atividade de risco para algumas infecções.

Estado de imunodepressão

O esquema básico de imunossupressão consiste em três imunossupressores: corticosteroide, inibidor de calcineurina e um fármaco antiproliferativo. Entretanto, pacientes com alto risco de rejeição podem receber indução antes do transplante com fármacos adicionais, como depletors de linfócitos ou inibidores de receptores de interleucina-2 (IL-2). O estado de imunodepressão determina maior ou menor risco de infecção, ocasionado pela interferência no sistema imune, responsável pelo combate aos agentes infecciosos. Em transplantados, é difícil estimar o estado de imunodepressão, uma vez que o mesmo é complexo e não pode ser mensurado com os meios de que se dispõe hoje. Os principais fatores envolvidos na determinação do estado de imunodepressão pós-transplante são o esquema de fármacos imunossupressores, os danos em mecanismos inespecíficos de defesa, efeitos metabólicos e vírus imunomoduladores.

Esquema de fármacos imunossupressores

É o grande determinante do estado de imunodepressão em transplante, reduzindo primeiramente a eficácia da imunidade celular, embora a deficiência na produção de anticorpos ocorra simultaneamente em maior ou menor grau. É consenso que, quanto maior a intensidade de imunossupressão (dose, frequência, tipo e duração), linearmente maiores serão as taxas de infecção. São exemplos de fármacos imunossupressores:

- Corticosteroides: têm papel central na imunodepressão, e doses mais elevadas têm clara relação com maior risco de infecção. Embora tenham ação imunodepressora variada em relação à inibição de produção/liberação de citocinas, redução de polimorfonucleares em sítios de infecção e intensa

atividade inflamatória, exercem efeito imunodepressor principalmente reduzindo a ativação e a proliferação de linfócitos T

- Antiproliferativos – ácido micofenólico (micofenolato mofetila [MMF] e micofenolato sódico): parece estar associado a risco maior de infecções virais, incluindo CMV, vírus varicela-zóster (VZV) e herpes-vírus simples (HSV), principalmente em pacientes em uso de doses elevadas (3 g/dia) e infecção do sítio cirúrgico. Descreve-se menor risco de pneumocistose em pacientes que utilizam este fármaco
- Citotóxicos (azatioprina): fator de risco para nocardiose; aumentam o risco de infecção bacteriana quando causam neutropenia como evento adverso
- Inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimo): não está claro se há maior risco infeccioso de um desses fármacos em relação ao outro, embora grande estudo multicêntrico americano em transplante renal tenha mostrado o tacrolimo como fator de risco independente para infecções fúngicas graves, se comparado à ciclosporina; descritos como fatores protetores de neurocriptococose e estrogiloidíase
- Rapamicinas (sirolimo e everolimo): há relatos isolados de maior incidência de infecções por *Pneumocystis jirovecii* e menor incidência de infecções por CMV
- Anticorpos depletos (antilinfócitos – OKT3/timócitos – timoglobulina): a intensa liberação de interleucinas (capazes de ativar CMV em sítios de latência), combinada à depleção por complexa internalização do receptor de linfócito T, deixa o hospedeiro suscetível a qualquer evento infeccioso, em particular agentes que dependam de reposição imune celular (p. ex., aumento das taxas de doença por CMV de 21 para 59% em pacientes que receberam anticorpo monoclonal OKT3)
- Anticorpos não depletos inibidores da interleucina 2R (daclizumabe e basiliximabe), alentuzumabe e rituximabe: esses imunomoduladores não parecem estar associados a grande aumento de infecções, em comparação aos anticorpos antilinfócitos/timócitos, uma vez que não há liberação de interleucinas pró-inflamatórias.

Danos em mecanismos inespecíficos de defesa

Neutropenia, linfopenia, hipogamaglobulinemia e lesão de barreiras (pele e mucosas) são variáveis importantes na determinação do estado de imunodepressão, embora sejam mais evidentes em transplantados de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e pacientes oncológicos sob quimioterapia.

Efeitos metabólicos

São variáveis pouco estudadas, com impacto não estabelecido, mas certamente têm algum papel na ocorrência de infecções, a exemplo de uremia, hiperglicemia, hipoalbuminemia, desnutrição proteico-calórica, cirrose, e de fatores como etnia e idade avançada (p. ex., hipoalbuminemia está diretamente associada ao aumento de infecções pós-transplante de fígado, e transplantados renais diabéticos com creatinina sérica maior que 2,5 mg/ml têm maior risco de infecção oportunista tardia, após o sexto mês de transplante).

Vírus imunomoduladores

Infecção crônica ou aguda por vírus imunomoduladores – CMV, vírus Epstein-Barr (EBV), vírus das hepatites B e C, HIV e herpes-vírus 6 e 7 – tem papel destacado na determinação do estado de imunodepressão. É conhecido o aumento do risco de óbito por eventos infecciosos em pacientes transplantados com infecção crônica por vírus B e C, e o aumento de infecções graves após doença por CMV, embora esta associação seja hoje menos evidente, em virtude de o tratamento anti-CMV ser precoce e eficaz.

Cirurgia

O sucesso do ato cirúrgico é fundamental para a boa evolução do enxerto e para evitar infecções nos primeiros meses após a cirurgia. Fístulas anastomóticas, hematomas, estenoses, sangramentos e linfocelos podem impactar negativamente a evolução do enxerto, aumentando o risco de infecção e, conseqüentemente, diminuindo a sobrevida do paciente transplantado.

■ Infecções no período pós-transplante

O estado de imunodepressão acarreta infecções pós-transplante, obedecendo a padrão temporal mais ou menos homogêneo após o transplante de órgãos sólidos (TOS). Ao longo do período pós-transplante, há variações na exposição a determinantes de risco de infecção, particularmente no que diz respeito a procedimentos médicos invasivos, exposição ambiental a patógenos, utilização de diferentes doses de imunossuppressores e rejeição do enxerto, variações que interferem significativamente no perfil de infecções documentadas ao longo do período de transplante. Todavia, mudanças no esquema de imunossupressão, estratégias profiláticas e melhora na sobrevida do enxerto são fatores que têm promovido mudanças nesse padrão de infecção. De modo geral, as infecções podem ser divididas em três períodos pós-transplante:

- **Precoce (primeiro mês pós-transplante):** 90% das infecções deste período são infecções hospitalares comuns relacionadas ao ato cirúrgico ou a procedimentos invasivos. Também incidem algumas doenças anteriores ao transplante, que se manifestam como resultado da imunodepressão (p. ex., infecções por HSV e estrogiloidíse). Considere-se ainda infecções hospitalares ou oportunistas provenientes do doador (p. ex., Chagas, infecção por bactérias multirresistentes, raiva, infecção pelo vírus da coriomeningite linfocitária e vírus do oeste do Nilo). Neste período, registram-se taxas de infecção maiores e mais graves em grupos de transplante de técnica cirúrgica mais complexa, com períodos pós-operatórios mais críticos que necessitam de internação em UTI. Transplantados de pulmão, coração e fígado apresentam taxas de infecções relacionadas aos cuidados em saúde mais elevadas e mais graves
- **Intermediário (entre o segundo e o sexto meses pós-transplante):** neste período, predominam as infecções oportunistas, mais frequentemente aquelas dependentes de imunidade celular, que correspondem à reativação de infecção latente. A predominância dessas infecções oportunistas, neste período, deve-se ao pico de concentração sérica dos fármacos imunodepressores e ao tempo necessário para reativação das principais

infecções latentes

- Tardio (após o sexto mês pós-transplante): neste período, há redução da imunossupressão em cerca de 80% dos pacientes (com boa evolução do enxerto), observando-se infecções comunitárias, principalmente bacterianas. Podem ocorrer algumas infecções oportunistas (p. ex., tuberculose, criptococose, listeriose e nocardiose), em caso de exposição ambiental intensa, e rejeição aguda ou crônica, em pacientes que tenham recebido quantidade excessiva de imunossupressão secundária. Em 10 a 15% dos pacientes, são descritas complicações secundárias à imunomodulação viral, com aumento do risco de neoplasias e disfunção do enxerto (Tabela 56.1).

Essa divisão é importante para o diagnóstico diferencial, auxiliando na assistência de pacientes com episódios infecciosos, na epidemiologia (na redução do risco de infecção no ambiente hospitalar) e na definição da estratégia profilática ou preemptiva na abordagem de pacientes transplantados.

É importante ressaltar que pacientes que tenham recebido tratamento para rejeição, modificações ou intensificação da imunossupressão, independentemente do momento após o transplante, podem tornar a apresentar aumento do risco de infecções consideradas oportunistas (p. ex., infecções oportunistas tardias, como o CMV). Além de mudanças em esquemas de imunodepressão, pacientes que atingem o sexto mês apresentando condições imunodebilitantes (insuficiência renal, uremia, hiperglicemia e desnutrição) também têm risco de infecções oportunistas, que normalmente ocorrem entre o segundo e o sexto mês.

■ Infecções mais frequentes

As infecções respiratórias são as mais frequentes complicações infecciosas que levam o paciente à reinternação após o transplante. Nessas infecções, sempre se deve considerar o diagnóstico diferencial para tuberculose, legionelose, infecções fúngicas, strongiloidíase, infecções por vírus respiratórios e

nocardiose.

Em pacientes submetidos a transplante renal, destaca-se a infecção do trato urinário (ITU). Cerca de 70% dos pacientes submetidos a transplante renal terão algum evento infeccioso relevante dentro do primeiro ano pós-transplante (ITU em 61% dos casos e infecções respiratórias em 8%). A experiência no Brasil mostra que até 91% dos pacientes apresentam algum evento infeccioso nos primeiros meses de pós-operatório, a maioria infecções respiratórias, com taxas semelhantes em transplantados de fígado e rim-pâncreas.

Outras infecções comumente encontradas são as infecções pelo grupo herpes (CMV, HSV e VZV), tuberculose e síndromes diarreicas. Estas, frequentes em pacientes submetidos a TOS, apresentam enorme lista de diagnóstico diferencial, na qual constam ITU, causas medicamentosas (micofenolato) e neoplasias; 72% delas, porém, são causadas por agentes infecciosos.

A distribuição das infecções depende ainda do tipo de órgão recebido (ver Tabela 56.2).

■ Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico e o tratamento das infecções nesse grupo de pacientes são desafiadores, já que geralmente os sinais e sintomas são frustrados. Além disso, o paciente pode não apresentar febre no quadro inicial, ou esta pode estar ligada a outras causas (p. ex., rejeição do enxerto, trombose ou isquemia do enxerto, embolia pulmonar, neoplasias e fármacos como os imunomoduladores). Essas variantes dificultam o diagnóstico clinicolaboratorial das infecções, atrasando a instituição do tratamento. As ferramentas diagnósticas utilizadas dependem do tipo de comprometimento, e o diagnóstico precoce e específico é essencial, sendo muitas vezes necessários procedimentos invasivos.

Mais recentemente, métodos diagnósticos utilizando detecção precoce de ácidos nucleicos ou proteínas de potenciais patógenos vêm sendo desenvolvidos e incluídos na prática clínica.

Tabela 56.1 Infecções mais frequentes após o transplante de órgãos (período pós-transplante e tipo de infecção).

--	--	--

Tempo pós-transplante	Tipo de infecção	Infecções mais frequentes
1º mês (precoce)	<p>Infecções nosocomiais</p> <p>Relacionadas ao ato cirúrgico</p> <p>Infecções do doador</p> <p>Infecções latentes do receptor</p>	<p>Pneumonia hospitalar</p> <p>Infecção do trato urinário</p> <p>Infecção na corrente sanguínea relacionada ao cateter</p> <p>Infecção do sítio cirúrgico</p> <p>Candidíase invasiva</p> <p>Colite por <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Legionelose</p> <p>Abscessos pulmonares e intra-abdominais</p> <p>HSV</p> <p>Aspergilose e infecções por outros fungos filamentosos (transplante pulmonar e hepático)</p> <p>Chagas</p> <p>Aspergilose invasiva</p> <p>Raiva</p>
		<p>BK vírus</p> <p>Herpes-vírus: HSV, CMV, VZV e EBV</p> <p>Reativação da hepatite C e B</p> <p>Infecção por influenza e adenovírus</p>

<p>1º ao 6º mês (intermediário)</p>	<p>Infecções oportunistas (ativação de infecção latente)</p> <p>Vírus imunomoduladores</p>	<p>Criptococose</p> <p>Aspergilose</p> <p>Tuberculose</p> <p>Pneumocistose (caso sem profilaxia)</p> <p>Chagas</p> <p>Estrongiloidíase</p> <p>Leishmaniose</p> <p>Histoplasmose e coccidioomicose</p> <p>Nocardiose</p> <p>Listeriose</p>
<p>> 6 meses (tardio)</p>	<p>Infecções comunitárias</p> <p>Raras infecções oportunistas</p>	<p>Pneumonia comunitária</p> <p>Infecção do trato urinário</p> <p>Colecistite e diverticulite</p> <p>Colite e retinite por CMV tardio</p> <p>Reativação da hepatite C e B</p> <p>Encefalite por HSV</p> <p>Encefalopatia pelo vírus JC</p> <p>Infecção por <i>Rhodococcus</i> spp.</p> <p>Aspergilose e infecções por outros fungos filamentosos</p>

	Complicações secundárias aos vírus imunomoduladores	Zigomicose Nocardiose Listeriose Criptococose Tuberculose Câncer de pele e anorretal Doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) Disfunção do enxerto secundária a infecções virais crônicas
--	---	--

CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; HSV: vírus herpes-simples; VZV: vírus varicela-zóster.

Tabela 56.2 Infecções mais frequentes após transplante de órgãos categorizadas pelo tipo de transplante.

Tipo de transplante	Fatores associados	Infecções mais frequentes (ordem de frequência)
Renal	Cateterismo vesical	Infecção do trato urinário
	Uso de duplo J	CMV e outros herpes-vírus
	Diabetes melito	Infecção do sítio cirúrgico
	Obesidade	Pneumonia
	Rejeição aguda	Criptococose
	Complicações urinárias	Tuberculose

	Doador falecido	Nocardiose
Hepático	Anastomose coledocojejunal Tempo cirúrgico prolongado Hipoalbuminemia Fístulas Retransplante Disfunção de órgãos Uso de antimicrobiano prévio Rejeição aguda	Infecção do sítio cirúrgico Infecção da corrente sanguínea CMV e outros herpes-vírus Pneumonia Candidíase invasiva Aspergilose Colangite Peritonite
Pancreático	Fístulas Disfunção de órgãos Diabetes melito Rejeição aguda Drenagem entérica	Infecção do sítio cirúrgico CMV e outros herpes-vírus Candidíase invasiva Infecção do trato urinário Infecções intra-abdominais
	Disfunção de órgãos Rejeição aguda Diabetes melito Exposição ambiental	Pneumonia hospitalar Infecção da corrente sanguínea CMV e outros herpes-vírus Mediastinite Endocardite

Cardíaco	Uso de membrana de oxigenação extracorpórea Dispositivos de assistência ventricular esquerda	Aspergilose e outros fungos filamentosos Criptococose Chagas Toxoplasmose Nocardiose
Pulmonar	Colonização prévia Uso de antimicrobiano prévio Disfunção de órgãos Rejeição aguda Exposição ambiental Transplante unilateral Lesão do órgão perienxerto	Pneumonia hospitalar Infecção da corrente sanguínea Mediastinite Aspergilose e outros fungos filamentosos CMV e outros herpes-vírus Vírus respiratórios

CMV: citomegalovírus.

Embora o tratamento empírico de amplo espectro seja inevitável, é fundamental estabelecer a etiologia, devido à ampla gama de agentes envolvidos. O tratamento deve ser amplo, mas direcionado para grupos de agentes mais prováveis e ajustado após resultados dos métodos diagnósticos. As variáveis que indicam o tratamento empírico e o método diagnóstico são: padrão radiológico, apresentação clínica, gravidade da apresentação clínica, grau de imunodepressão e período pós-transplante.

O tratamento deve ser cuidadosamente avaliado, devido ao risco de toxicidade e à interação com imunossuppressores. Além da toxicidade e do custo

associados ao tratamento com múltiplos fármacos, a identificação do agente etiológico permite reduzir o espectro do tratamento amplo. O médico deve estar alerta para ajustar a dose de imunossuppressores antes e após o uso de antimicrobianos.

A redução da intensidade da imunossupressão é útil até o controle do processo infeccioso, mas controversa, dependendo do tipo de infecção e da gravidade da doença, já que pode desencadear a rejeição do enxerto.

■ Prevenção

Uma das principais estratégias preventivas de infecção nos primeiros meses após o transplante é uma boa avaliação pré-transplante do receptor e do potencial doador. História epidemiológica minuciosa é essencial para nortear a triagem laboratorial a ser acrescentada ao quadro sorológico padrão (CMV, HIV, hepatites B e C, EBV, Chagas, VDRL, HSV, VZV, *Legionella* spp. e *Toxoplasma gondii*, para transplante cardíaco) na avaliação pré-transplante. Outros exames também são imprescindíveis: hemocultura, urocultura, radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD).

Deve-se investigar a história vacinal nas consultas pré-transplante, já que a proteção e a extensão da imunização são menos eficientes durante a imunossupressão. A vacinação pós-transplante deve ser ministrada após 3 a 6 meses do transplante, e vacinas com vírus vivo são contraindicadas. Geralmente, recomenda-se a vacina contra a influenza anualmente e a antipneumocócica a cada 3 a 5 anos.

Mudanças de hábito também ajudam a diminuir o risco de exposição: cuidados com a higiene, evitar contato com pessoas com doenças respiratórias ou tuberculose, evitar áreas de construção, cuidados com alimentos e líquidos, evitar contato com pássaros e gatos, e consultar um infectologista antes de viajar.

Tem-se discutido amplamente a prevenção da infecção por CMV, realizada na maioria dos centros com valganciclovir durante 3 a 6 meses. Outros antivirais podem ser utilizados, e o tratamento preemptivo com dosagem sistemática de antigenemia ou reação em cadeia da polimerase (PCR) para CMV, para detectar

a infecção antes dos sintomas, tem sido adotado por alguns centros, em pacientes de alto risco para a doença.

Outras medidas essenciais são: antibioticoprofilaxia cirúrgica apropriada para cada tipo de transplante, profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima durante 3 a 6 meses (prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmose, nocardiose, isosporidiose, ciclosporidiose, listeriose e patógenos comuns de ITU, infecção respiratória e gastrintestinal) e profilaxia com ivermectina pré-transplante, em pacientes de risco para estrogiloidíase.

Estratégias profiláticas ou preemptivas com base em fatores de alto risco para infecções fúngicas são amplamente utilizadas, principalmente em transplantes hepático, pulmonar e pancreático.

Perspectivas futuras apontam para a análise da dinâmica dos fatores de risco pós-transplante, utilizando-se ferramentas que meçam a função imunológica não específica ou específica para um patógeno, possibilitando redesenhar novas estratégias profiláticas ou preemptivas nos pacientes submetidos a TOS.

■ Bibliografia

- Dummer JS, Singh N. Infection in solid-organ transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010. Chapter 312.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Eng Jour Med 2007;357:2601-14.
- Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: Infection in solid organ transplant. Amer Jour Transpl 2009;9(Suppl 4):S3-S6.
- Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microb Rev 1997;10(1):86-124.
- Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. Clinical approach to infection in the compromised host. 4. ed. New York: Plenum Publishing, 2000. p. 629-705.
- Rubin RH, Schaffner A, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host Society consensus conference on epideiology, prevention, diagnosis and

management of infections in solid-organ transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S1-4.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Maria Daniela Bergamasco ▪ Paola Cappellano ▪
José Salvador Rodrigues de Oliveira

■ Introdução e patogênese

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode ser utilizado para o tratamento de pacientes com neoplasias e algumas doenças não malignas. Envolve depressão das diferentes respostas imunes do hospedeiro e, portanto, os receptores de TCTH são indivíduos de risco particular para a aquisição de diferentes infecções. As infecções que ocorrem após o TCTH podem decorrer de reativação de infecção prévia latente ou secundárias a nova exposição a agentes infecciosos durante a fase de imunodepressão.

O risco infeccioso relacionado ao TCTH depende da interação de quatro fatores:

- Modalidade de TCTH realizada pelo paciente
- Período de tempo após o transplante
- Exposição epidemiológica
- Uso de antimicrobianos profiláticos.

O transplante pode ser feito a partir de células progenitoras do próprio paciente (transplante autólogo) ou doadas por outro indivíduo (transplante alogênico), aparentado ou não, ou em situações de compatibilidade parcial do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen* – HLA). As três fontes possíveis de células progenitoras hematopoéticas são: células-tronco periféricas, de

medula óssea e de cordão (umbilical).

► **TCTH autólogo.** Neste caso, o paciente tem suas células progenitoras coletadas e criopreservadas. Em seguida, recebe quimioterapia intensiva, e as células progenitoras são descongeladas e infundidas. Segue-se período de neutropenia profunda e, após 7 a 15 dias, ocorre a recuperação medular. Após a recuperação medular, ocorre a reconstituição imunológica, que depende da doença de base e do sucesso do transplante, e leva, em média, 6 meses.

► **TCTH alogênico.** Neste caso, além da quimioterapia intensiva, a infusão de células progenitoras de um doador requer a administração de imunossupressão, para diminuir o risco de rejeição e principalmente de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Ocorre um período inicial de neutropenia profunda, em geral mais prolongado (10 a 21 dias) se comparado ao TCTH autólogo. Após a recuperação medular, o tempo para reconstituição imunológica também é mais longo (em média 1 ano), podendo ser ainda mais lento, de acordo com o controle ou não da doença de base e a ocorrência de DECH.

Nos pacientes submetidos a TCTH autólogo, o risco de complicações infecciosas é menor e limitado predominantemente à fase de neutropenia. Já no TCTH alogênico, no qual o tempo para reconstituição imunológica é mais longo e ocorre imunodepressão prolongada, o risco de complicações infecciosas pode perdurar por meses.

Didaticamente, pode-se dividir o risco infeccioso dos pacientes submetidos ao TCTH em três períodos distintos:

- Pré-enxertia (fase de neutropenia e mucosite): os padrões de infecção são semelhantes aos de outros pacientes neutropênicos de alto risco
- Pós-enxertia precoce (de 3 semanas a 3 meses após TCTH): a ocorrência de DECH aguda é a principal determinante do risco infeccioso, devido à imunodepressão associada à própria DECH e decorrente de seu tratamento, em geral com doses elevadas de corticoides
- Pós-enxertia tardio (após 3 meses): a ocorrência de DECH crônica e a imunossupressão associada são as principais determinantes do risco de

complicações infecciosas.

A Figura 57.1 resume os principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções pós-transplante e os fatores de risco associados em cada um desses três períodos. Além dessas infecções mais frequentes, muitas outras podem ocorrer, e a suspeita clínica dependerá das manifestações apresentadas pelo paciente, de exposições e antecedentes de risco.

■ Epidemiologia, quadro clínico e diagnóstico

No período pré-enxertia, a manifestação clínica mais frequentemente associada à infecção é a neutropenia febril, os sinais localizatórios são raros e prevalecem as infecções da corrente sanguínea (ICS) por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Portanto, a chave para o diagnóstico é a coleta de hemoculturas (periférica e a partir do cateter venoso central), além de culturas de qualquer outro sítio suspeito de estar infectado.

A prevalência das diferentes bactérias causadoras de ICS após o transplante varia de acordo com o centro médico avaliado, porém, destacam-se as bactérias encontradas no trato gastrointestinal (TGI), que podem sofrer translocação secundariamente aos danos causados à barreira mucosa pela quimioterapia (mucosite) e agentes relacionados à colonização da pele e de cateteres vasculares. São eles: *Staphylococcus* coagulase-negativos, *Enterococcus* spp., *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) e Gram-negativos não fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).

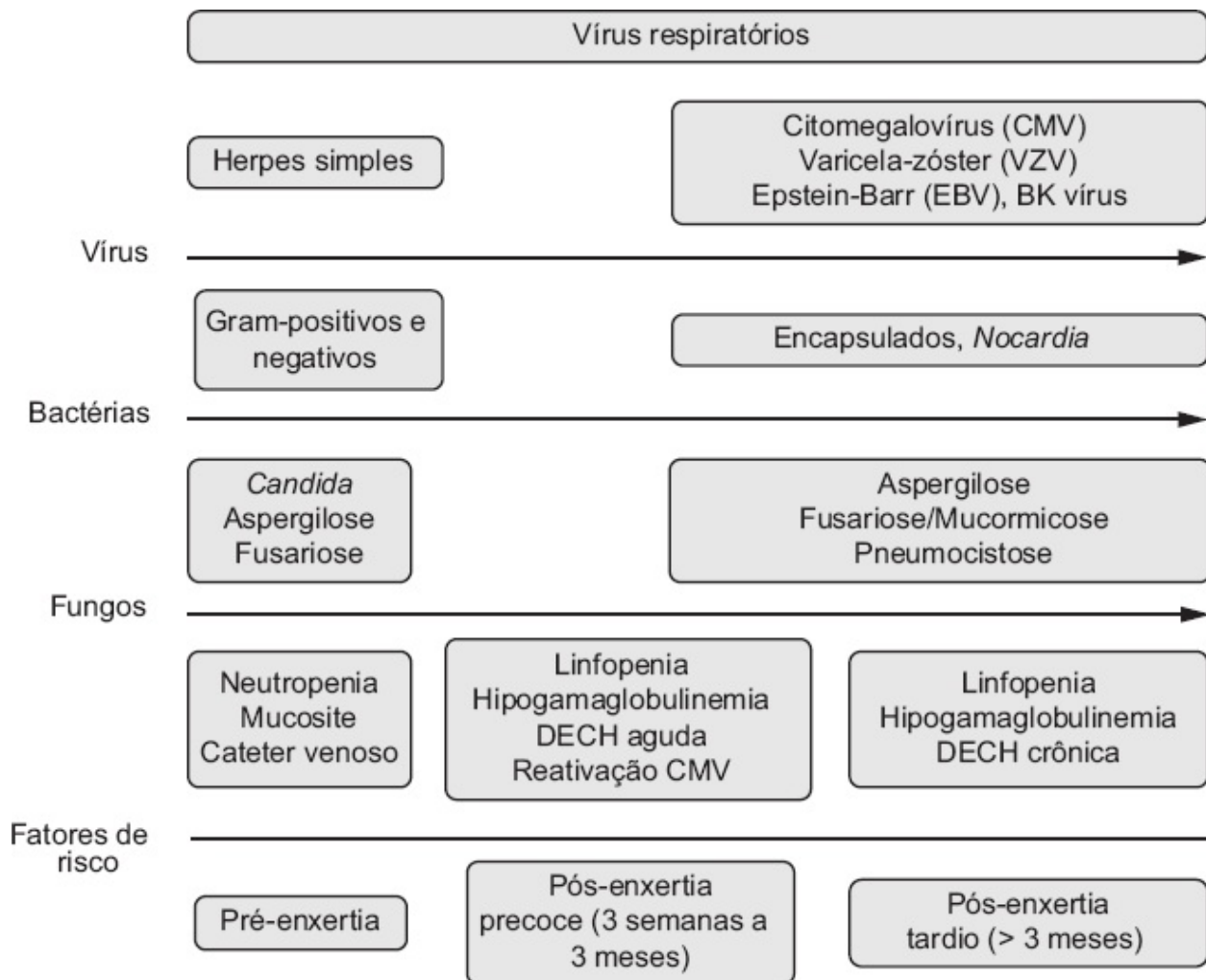


Figura 57.1 Infecções mais frequentes após TCTH e fatores de risco relacionados. DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro.

Nos pacientes com DECH crônica, a imunidade mediada por anticorpos e complemento fica comprometida por meses, e podem ocorrer infecções respiratórias por bactérias encapsuladas no período pós-enxertia.

Infecções fúngicas por *Candida* se tornaram pouco frequentes nos pacientes sob profilaxia antifúngica (Tabela 57.1), com taxas de incidência menores do que 5%. Quando ocorrem, são mais frequentes no período pré-enxertia (fase de neutropenia), e a forma clínica mais comum é a candidíase hematogênica ou candidemia. As manifestações clínicas são inespecíficas, sendo a principal delas febre. A presença de mucosite aumenta o risco de translocação de *Candida* para a corrente sanguínea a partir do TGI colonizado. O diagnóstico de candidemia

também se baseia na coleta de hemoculturas.

Atualmente, a aspergilose invasiva (AI) é a doença fúngica invasiva mais frequente nos pacientes submetidos a TCTH, com taxas de incidência de até 15%/ano, a depender do centro médico, das características do transplante e da compatibilidade do HLA. As formas de apresentação clínica mais frequentes são a doença pulmonar, seguida de sinusite por *Aspergillus*. Ocorrem mais frequentemente na fase pós-enxertia precoce, sendo a neutropenia e o déficit imune celular decorrente de DECH e do uso de corticoides os principais fatores associados.

O *Aspergillus* e outros fungos filamentosos têm tropismo vascular e podem causar áreas de infarto hemorrágico nos sítios comprometidos. Assim, a tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução é ferramenta fundamental para a investigação diagnóstica inicial. Os achados, principalmente na fase de neutropenia, são infiltrados pulmonares focais, e a lesão típica é o sinal do halo, que consiste em lesão nodular com 1 cm de diâmetro ou mais, circundada por halo de vidro fosco (correspondente à área de infarto pulmonar com halo hemorrágico ao redor). No período pós-enxertia, deve-se ter muita cautela na suspeita de AI, já que o sinal do halo é menos evidente, e a apresentação clínica pode mimetizar infecção pulmonar bacteriana comum.

Além da TC, deve-se obter material do sítio comprometido para pesquisa direta e cultura para fungos. Assim, escarro, lavado broncoalveolar (LBA) e amostras de aspirado de seios da face são amostras clínicas que podem ser submetidas à análise, em busca de estruturas fúngicas. A realização de biopsia para a confirmação do diagnóstico é extremamente desejável e deve ser realizada se possível, porém muitos pacientes apresentam plaquetopenia no momento da suspeita clínica de aspergilose, podendo não tolerar os procedimentos invasivos para obtenção de amostras de tecido para análise histopatológica.

Nesse contexto, a galactomanana, polissacarídeo constituinte da parede celular de *Aspergillus* que pode ser dosado no sangue e no LBA de pacientes com suspeita de AI, tem papel importante no diagnóstico precoce e não invasivo nessa população.

Outros fungos, menos prevalentes, mas que podem causar infecção no TCTH, são o *Fusarium spp.* e agentes de mucormicose.

Entre os vírus, a infecção pelo citomegalovírus (CMV) é a prevalente e mais ameaçadora após o TCTH. Pode ocorrer tanto pela reativação do vírus latente (mais frequente), quanto pela transmissão através do enxerto (células progenitoras) ou de hemoderivados. Além disso, a reativação da infecção por CMV se associa à ocorrência de outras infecções, particularmente fúngicas, após o TCTH.

No TCTH alogênico, a reativação do CMV acomete cerca de 20 a 80% dos pacientes, de acordo com o *status* sorológico prévio do receptor e do doador. Ocorre tipicamente após a recuperação medular (após a enxertia) e até o D+100 pós-transplante, ou até mais tardiamente nos pacientes que desenvolvem DECH crônica.

A excreção do CMV é muitas vezes assintomática ou acompanhada de febre, podendo evoluir para a doença invasiva em órgãos-alvo: o pulmão, com pneumonia intersticial, é o sítio de maior letalidade nesta população; o fígado, causando hepatite; o trato gastrointestinal, com manifestações como diarreia, dor abdominal e úlceras em cólon/esôfago.

Tabela 57.1 Profilaxias recomendadas no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

TCTH	Antiviral	Antibacteriana	Antifúngica
Autólogo	<p>Anti-HSV e VZV: durante a neutropenia e até no mínimo D+30</p> <p>Aciclovir 400 a 800 mg, 2 vezes/dia ou 250 mg/m² IV, 2 vezes/dia</p> <p>Alternativas: valaciclovir 500 mg, 2 a 3 vezes/dia ou fanciclovir</p>	<p>Considerar fluoroquinolona durante a neutropenia</p> <p>Ciprofloxacino 500 mg VO, 2 vezes/dia, ou 400 mg IV, 2 vezes/dia, ou levofloxacino 500 mg</p>	<p>Considerar durante a fase de neutropenia, principalmente se houver mucosite</p> <p>Fluconazol 400 mg VO/IV, 1 vez/dia</p> <p>Alternativa: micafungina</p>

		VO/IV, 1 vez/dia	
Alogênico	Anti-HSV e VZV: durante a neutropenia e até no mínimo D+30 Aciclovir 400 a 800 mg, 2 vezes/dia, ou 250 mg/m ² IV, 2 vezes/dia, ou 800 mg, 4 vezes/dia, se anti-CMV Alternativas: valaciclovir 500 mg, 2 a 3 vezes/dia, ou fanciclovir Monitoramento CMV para tratamento preemptivo	Considerar fluoroquinolona durante a neutropenia Citrofloxacino 500 mg VO, 2 vezes/dia, ou 400 mg IV, 2 vezes/dia, ou levofloxacino 500 mg VO/IV, 1 vez/dia	Durante a neutropenia e no mínimo D+75 após TCTH, ou mais em caso de DECH Fluconazol 400 mg VO/IV, 1 vez/dia Alternativas: micafungina, posaconazol, voriconazol

Profilaxia anti-*Pneumocystis jirovecii* e anti-*Toxoplasma gondii*: sulfametoxazol-trimetoprima 400/80 mg, 1 a 2 comp./dia para autólogo (3 a 6 meses) e alogênico (6 meses). Iniciar após a recuperação medular. DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV: citomegalovírus; HSV: herpes-vírus simples; IV: intravenoso; VO: via oral; VZV: vírus varicela-zóster.

O monitoramento sanguíneo da infecção pelo CMV, para detecção precoce e tratamento preemptivo (antes da instalação de doença em órgãos-alvo) é indicado para todos os pacientes submetidos a TCTH alogênico. A técnica de antigenemia para CMV (com base na detecção do antígeno pp65 em neutrófilos) é de fácil execução, amplamente utilizada e apresenta valores preditivos (positivo e negativo) elevados. Técnicas moleculares, particularmente a reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa, também podem ser utilizadas, sendo mais sensíveis do que a antigenemia para a detecção viral nos pacientes neutropênicos. Em geral, o monitoramento é mantido até o D+100 ou além, em caso de imunossupressão tardia ou reativação documentada do CMV. A frequência de monitoramento deve ser de pelo menos 1 vez/semana durante o período de risco.

As infecções por herpes simples (HSV-1 e 2) e vírus varicela-zóster (VZV) são raras nos pacientes em profilaxia com aciclovir. Em doses elevadas, como

recomendado no TCTH, o aciclovir profilático pode apresentar algum efeito protetor contra a reativação do CMV, apesar de esse fármaco não apresentar efeito antiviral terapêutico contra o CMV.

As viroses respiratórias e entéricas podem ocorrer ao longo de todo o período pré e pós-enxertia, dependendo da exposição epidemiológica. Destacam-se entre os vírus respiratórios as infecções por influenza e vírus sincicial respiratório (VSR), que podem ter curso mais grave, com maior taxa de progressão para infecção de vias respiratórias inferiores e maior letalidade no paciente transplantado, se comparado à população geral. Havendo suspeita clínica de virose respiratória, deve-se solicitar pesquisa de vírus respiratórios em amostras clínicas. As técnicas laboratoriais mais empregadas na atualidade para a detecção de vírus respiratórios são imunofluorescência e PCR.

Outras doenças virais menos prevalentes, mas que podem ocorrer após o TCTH, particularmente no alogênico não aparentado ou no alogênico com compatibilidade parcial do HLA, são: infecção pelo EBV (Epstein-Barr); infecção pelo HHV-6; e cistite hemorrágica associada ao BK vírus ou ao adenovírus. Em todos esses casos, tem-se utilizado técnicas moleculares para a detecção viral, mas são necessários mais estudos prospectivos que validem adequadamente as melhores estratégias diagnósticas e terapêuticas nesses cenários.

■ Tratamento

O tratamento antimicrobiano deve ser indicado de acordo com o agente etiológico identificado. Na fase pré-enxertia, a antibioticoterapia empírica deve seguir os mesmos princípios do tratamento empírico da neutropenia febril em pacientes de alto risco, devendo ser posteriormente ajustada de acordo com os resultados de culturas.

No caso de aspergilose invasiva, o tratamento de escolha é o voriconazol: 6 mg/kg, 12/12 h no D1 e 4 mg/kg, 12/12 h nos dias subsequentes, intravenoso (IV); após estabilização do paciente, pode ser trocado para formulação oral.

Já nos casos de candidemia, as equinocandinas (anidulafungina,

casposfungina ou micafungina) são os fármacos de escolha. As doses podem ser verificadas no Capítulo 58.

Para o tratamento de fusariose, pode-se utilizar o voriconazol e/ou a anfotericina B lipossomal, inclusive concomitantemente, conforme a gravidade clínica do paciente. Nos casos de mucormicose, o fármaco de escolha é a anfotericina B lipossomal.

Nos pacientes que apresentam infecção ou doença pelo CMV, o tratamento de escolha é o ganciclovir (5 mg/kg/dia, 12/12 h). A antigenemia ou a PCR devem ser repetidas 2 vezes/semana para acompanhar a resposta ao tratamento, e o tempo mínimo recomendado é de 14 dias no tratamento preemptivo e na doença do TGI. Em caso de pneumonia pelo CMV, indica-se tratamento mais longo (21 dias), associado à imunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin* – IVIG).

Como determinadas infecções podem ser muito frequentes após o TCTH, e suas consequências são potencialmente catastróficas, certas profilaxias antimicrobianas (resumidas na Tabela 57.1) são recomendadas por diretrizes nacionais e internacionais para os receptores de TCTH durante o período de maior risco.

■ Bibliografia

Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23):5711-9.

Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Reprint of: recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2 Suppl):S19-24.

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN). Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2014. Disponível em: <<https://www.nccn.org/>>.

Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood*. 2014;124(26):3859-69.

Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantations: an

overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):257-72.

Young JH, Weisdorf DJ. Infections in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

■ Introdução

Neutropenia é a queda da contagem do número de neutrófilos no sangue periférico secundária ao tratamento; se acompanhada de febre, é denominada neutropenia febril (NF). Trata-se da contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³, ou entre 500 e 1.000 células/mm³, com tendência de queda em 48 h. Caracteriza-se a febre por temperatura axilar superior a 37,5°C, verificada três vezes em 24 h, com intervalo superior a 4 h entre cada verificação, ou uma verificação isolada superior a 38°C. Deve-se excluir outras causas de febre (p. ex., transfusão de hemoderivados ou uso de anfotericina B). A NF deve ser considerada emergência médica e tratada rápida e precocemente.

Neutropenia é frequente em pacientes recebendo quimioterapia citotóxica para o tratamento de neoplasias hematológicas ou tumores sólidos. Contudo, o risco infeccioso nesses pacientes e o esquema quimioterápico empregado diferem consideravelmente de acordo com o tipo de neoplasia de base.

É considerada o principal fator de risco para infecção, risco este que aumenta quando a contagem de neutrófilos está abaixo de 100 células/mm³ por período maior que 7 a 10 dias. Assim, o risco de complicações infecciosas está diretamente relacionado ao grau e à duração da neutropenia. Nesse contexto, apresentam maior risco de infecções graves pacientes com diagnósticos de leucemias agudas, em tratamento de indução de remissão ou receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), principalmente o alogênico, variando o risco de acordo com a modalidade empregada e sua relação direta com o tempo até a pega da medula.

■ Epidemiologia

A febre é complicação frequentemente observada em pacientes com neutropenia secundária à quimioterapia, ocorrendo em mais de 80% daqueles com neoplasias hematológicas, dos quais na grande maioria não será possível documentar um foco infeccioso.

A etiologia dos episódios de NF costumava ser atribuída a bacilos Gram-negativos, sobretudo *Pseudomonas aeruginosa*. Entretanto, após a década de 1980, ocorreu predomínio dos cocos Gram-positivos, entre eles *Staphylococci* coagulase-negativos, *S. aureus*, *Enterococcus* sp. e *Streptococcus* sp. Essa mudança foi atribuída ao maior uso de cateteres centrais de longa permanência, a mucosites mais graves (decorrentes de esquemas quimioterápicos mais agressivos) e ao uso de quinolonas para profilaxia do episódio de NF.

Na última década, tem-se observado novo aumento no número de infecções por bacilos Gram-negativos, relacionado, sobretudo, à emergência da multirresistência, com aumento da frequência de Enterobacteriaceae produtoras de betalactamases com espectro estendido (ESBL) e de carbapenemases, além dos Gram-negativos não fermentadores (p. ex., *P. aeruginosa* e *A. baumannii*) com resistência aos carbapenêmicos.

■ Patogênese

A maioria das infecções encontradas no paciente neutropênico febril decorre de agentes da própria flora do trato gastrintestinal. Entretanto, vale ressaltar que, após alguns dias de internação (geralmente mais que 2 ou 3 dias), ocorre colonização por organismos hospitalares, normalmente resistentes a antimicrobianos, sendo alguns considerados multirresistentes.

Os principais fatores associados ao alto risco de complicações são neutropenia profunda (neutrófilos ≤ 100 células/mm³), com expectativa de duração maior que 7 dias, e comorbidades como: instabilidade hemodinâmica, mucosite, alterações neurológicas, entre outras.

Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam risco elevado de aquisição e desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde

(IRAS), devido à gravidade da doença de base, à necessidade de terapias agressivas e ao uso frequente de dispositivos invasivos (o uso de cateteres venosos centrais é fator importante na patogênese das infecções de corrente sanguínea nesses pacientes, principalmente de etiologia bacteriana).

As infecções fúngicas também devem ser consideradas nesses pacientes, sobretudo naqueles que recebem antibióticos de amplo espectro sem apresentarem melhora clínica, e principalmente nos casos de febre persistente por mais de 5 a 7 dias com neutropenia grave (granulócitos ≤ 100 células/mm³). Atualmente, com o uso de antifúngicos profiláticos (fluconazol), principalmente nas leucoses agudas, a incidência de *Candida* sp. vem se reduzindo. Entretanto, agentes como *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. e outros fungos filamentosos têm se tornado cada vez mais frequentes. Além dos fungos filamentosos, são considerados agentes emergentes nesse cenário outras leveduras, como *Trichosporon* sp., e outras espécies de *Candida* não *albicans*.

Entre as infecções virais, as mais comuns são as causadas por herpes simples, herpes-zóster e por citomegalovírus (CMV), embora qualquer agente viral possa ser responsável por infecções nessa população (p. ex., vírus sincicial respiratório, adenovírus, vírus influenza e H1N1, mais recentemente).

■ Quadro clínico

Devido à própria condição de base e ao tratamento realizado, esses pacientes são incapazes de elaborar respostas imune e inflamatória adequadas; portanto, a febre pode ser o único sinal de infecção ativa. Outros possíveis sinais e sintomas observados são: diarreia, dor abdominal, dispneia, coriza, dor e hiperemia no sítio de inserção do cateter venoso central (CVC). Quando encontrados, além de sugerirem possível foco infeccioso, podem atuar como preditores de gravidade. Por outro lado, é importante ressaltar que indivíduos neutropênicos, e principalmente aqueles que fizeram uso de corticosteroides durante a quimioterapia, podem apresentar alterações clínicas como hipotensão ou hipotermia relacionadas a processos infecciosos, apesar da ausência do quadro febril.

■ Diagnóstico

Diante de paciente com diagnóstico de febre e neutropenia, deve-se realizar anamnese e exame clínico cuidadoso. A anamnese deve incluir a doença de base, a quimioterapia recebida, antecedentes epidemiológicos familiares e de infecção, incluindo o número de episódios anteriores de NF, os tratamentos antimicrobianos realizados, os agentes isolados nesses episódios, sobretudo os multirresistentes, e as profilaxias antimicrobianas recebidas. A partir do conhecimento da doença de base do paciente e da quimioterapia recebida, é fundamental estimar o tempo de neutropenia que o paciente pode apresentar, a fim de avaliar o risco de complicações infecciosas (risco infeccioso) e otimizar o tratamento.

O exame físico do paciente deve ser cuidadoso, a fim de identificar algum foco de infecção. Não esquecer de examinar os sítios de inserção dos cateteres, a pele (incluindo as regiões interdigital, axilar e perineal) e a orofaringe.

Uma vez que a imunodepressão impede que o paciente localize o foco infeccioso, os exames laboratoriais, microbiológicos e de imagem têm importante papel no auxílio diagnóstico.

Quanto aos exames laboratoriais, devem ser coletados inicialmente:

- Hemograma completo
- Provas de função renal e hepática
- Provas inflamatórias (proteína C reativa [PC-R], velocidade de hemossedimentação [VHS]).

Em relação às culturas:

- Coletar dois frascos de hemocultura periférica, se o paciente não tiver cateter central
- Coletar uma hemocultura periférica e uma de cateter central, se o paciente o tiver. Em casos de cateter de duplo lúmen, coletar uma hemocultura de cada via
- Urina tipo I e urocultura

- Cultura de qualquer lesão suspeita de infecção
- Realizar culturas de vigilância nos pacientes que apresentarem fatores de risco para colonização ou infecção por agentes multirresistentes, em concordância com as recomendações da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CIHI)
- Coprocultura em pacientes com diarreia (uma amostra) e pesquisa de toxinas para *Clostridium difficile* em pacientes com diarreia importante associada a dor abdominal e uso recente de antibioticoterapia de amplo espectro
- Cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR) em todo paciente com suspeita forte de infecção do sistema nervoso central (SNC)
- Havendo suspeita de infecção viral, coletar exames específicos para pesquisa viral logo na admissão.

Alguns exames de imagem também devem ser solicitados na admissão:

- Radiografia de tórax (baixa sensibilidade em pacientes neutropênicos)
- Tomografias de tórax e seios da face (exames de escolha para diagnóstico de infecções do trato respiratório inferior), em pacientes neutropênicos com febre persistente apesar do uso de antibioticoterapia de amplo espectro, sem sinais aparentes de infecção
- Tomografia de abdome, nos casos com suspeita de enterocolite neutropênica (tiflíte) ou candidíase hepatoesplênica.

As características individuais de cada paciente, os antecedentes relacionados a processos infecciosos anteriormente apresentados e a possível localização de algum sítio infeccioso podem influir nessas decisões. Em pacientes com tumores sólidos, o próprio *efeito de massa*, levando a obstrução ou quebras das barreiras de defesa do organismo, pode facilitar a infecção em determinado sítio.

■ Tratamento

Avaliação de risco infeccioso e conduta terapêutica inicial

Após a avaliação clínica inicial, deve-se estratificar o risco infeccioso do paciente neutropênico com base em fatores que alterem o prognóstico e orientem a antibioticoterapia inicial.

As principais características relacionadas aos pacientes com baixo risco de complicações infecciosas durante episódio de NF são:

- Neutrófilos > 100 células/mm³
- Monócitos > 100 células/mm³
- Radiografia de tórax sem alterações
- Funções hepática e renal preservadas
- Duração da neutropenia < 7 dias
- Ausência de infecção relacionada ao CVC
- Evidência precoce de recuperação medular
- Remissão da doença neoplásica
- Temperatura $< 39^{\circ}\text{C}$
- Ausência de alterações neurológicas, dor abdominal ou comorbidades.

Com a finalidade de tornar essa avaliação menos subjetiva, desenvolveu-se o escore MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), que resume os principais fatores relacionados ao risco infeccioso: idade do paciente, doença de base, paciente em cuidados ambulatoriais ou internado, sinais clínicos presentes à admissão e comorbidades. Pacientes com pontuação ≥ 21 pontos podem ser considerados com baixo risco infeccioso; no entanto, como esse escore não contempla a duração da neutropenia como critério de risco, não deve ser aplicado em pacientes com expectativa de neutropenia superior a 7 a 10 dias (p. ex., em caso de leucemia mieloide aguda e TCTH).

Pacientes com tumores sólidos sem comorbidades ou linfomas em remissão sem comorbidades, considerados de baixo risco e com pontuação MASCC ≥ 21 pontos, podem receber tratamento empírico inicial intravenoso (IV) com cefepima e realizar descalonamento precoce para tratamento oral (VO), se estiverem clinicamente estáveis, ou tratamento VO inicial com ciprofloxacino e

amoxicilina/ácido clavulânico ou moxifloxacino, conforme sua estabilidade, o treinamento do médico em diagnosticar baixo risco de complicações e a infraestrutura da instituição que recebe o paciente.

Pacientes portadores de leucemias agudas em atividade ou remissão, linfomas ou tumores sólidos com comorbidades, que tenham recebido altas doses de quimioterapia e sido submetidos a TCTH são considerados de alto risco para complicações infecciosas. Além das características clínicas já descritas, outros fatores são importantes na definição do alto risco infeccioso. São eles:

- Doença de base em atividade com invasão medular
- Vômitos, diarreia importante ou mucosite graus 3 e 4
- Hipotensão ou hipotensão ortostática com necessidade de reposição de líquidos IV
- História de quimioterapia intensiva recente, que produz potencial toxicidade para a mucosa do trato digestório
- Evidência de sepse, incluindo choque, hipotensão, hipotermia, confusão mental, calafrios, êmbolos sépticos, desconforto respiratório, hipoxemia ou perfusão periférica ruim, alteração metabólica
- Infecção relacionada a cateter, partes moles ou calafrios relacionados à manipulação de cateter
- Suspeita de meningite
- Evidência de pneumonia
- Dor abdominal grave, distensão abdominal importante ou achados radiológicos sugestivos de tiflíte.

Não são considerados fatores de risco, mas podem alterar a conduta antimicrobiana e devem ser procurados no prontuário dos pacientes:

- Colonização ou infecção prévia documentada por agente de difícil tratamento (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Candida albicans* ou não *albicans*, *S. aureus* resistente à meticilina (oxacilina), enterobactérias produtoras de betalactamase, ESBL

ou *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase [KPC])

- Bacteriemia prévia durante episódio de neutropenia anterior
- Número de episódios anteriores de NF tratados com antimicrobianos.

Recomenda-se que o intervalo máximo entre a admissão do paciente neutropênico febril ao hospital e o início do tratamento antimicrobiano deva ser de 30 min.

O tratamento empírico inicial pode incluir um ou dois fármacos, dependendo da experiência de cada instituição. Entretanto, o mais utilizado é a monoterapia com cefepima. A monoterapia piperacilina + tazobactam também é aprovada para uso empírico inicial, e a monoterapia com carbapenêmico (imipeném ou meropeném), apesar de aprovada, deve ser reservada para o tratamento de possíveis infecções ao longo do tratamento empírico (*breakthrough infections*) ou episódios de NF subsequentes.

Os seguintes fatores de risco para infecção por bacilos Gram-negativos multirresistentes devem ser considerados na escolha da antibioticoterapia:

- Uso prévio de cefalosporinas de terceira ou quarta geração nos últimos 30 dias
- Tempo prolongado de internação (14 dias)
- Internação prévia em unidade de terapia intensiva (UTI) e procedimentos invasivos.

Nesses casos, recomenda-se o uso de carbapenêmicos e/ou associações com polimixina B e/ou aminoglicosídeos, para obter tratamento adequado o mais precocemente possível.

Devido à emergência de microrganismos resistentes (p. ex., *Enterococcus* sp.), a administração de glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) no início do episódio febril é indicada quando houver:

- Quadro séptico evidente
- Infecção anterior documentada por *Staphylococcus* sp. resistente à

metecilina (oxacilina) ou pneumococo resistente à penicilina

- Infecção de pele ou de cateter documentada
- Infecção pulmonar
- Infecção (ou suspeita) no SNC (incluindo *shunts*).

Modificações e suspensão do tratamento

Após o início do tratamento e da observação hospitalar, alguns pacientes podem receber alta precoce, tendo seu esquema antimicrobiano modificado para tratamento VO ou IV 1 vez/dia, em instituições com infraestrutura adequada para isso. Esses pacientes apresentam bom estado geral e estão afebris há pelo menos 48 h; sem evidências de infecção pulmonar ou em outro sítio, com hemoculturas negativas, sem hipotensão, necessidade de reposição de líquidos ou fármacos vasoativos, ausência de vômitos, mucosite grave ou diarreia, e com boa aceitação oral de medicamentos.

Os antimicrobianos usados para o tratamento empírico do episódio de NF podem ser suspensos após 5 dias de uso se o paciente estiver afebril > 48 h, apresentar contagem absoluta de neutrófilos > 500 células/mm³ e culturas sem crescimento (hemocultura e urocultura), sem foco infeccioso definido, ou seja, com diagnóstico de febre de origem indeterminada (FOI).

Casos de infecção microbiológica e clinicamente documentada devem ser tratados pelo tempo correspondente ao agente e ao sítio do processo infeccioso. Nos casos de FOI, quando não ocorrer recuperação da neutropenia, o antimicrobiano empírico poderá ser suspenso depois de 10 a 14 dias de tratamento, desde que o paciente esteja em bom estado geral e afebril há mais de 5 dias. Nesses casos, avaliar a manutenção da profilaxia antibacteriana.

No tratamento do episódio de NF, existe a possibilidade de se modificar ou adicionar outros fármacos, de acordo com as características clínicas mencionadas a seguir.

Glicopeptídeo | Vancomicina ou teicoplanina

Deve ser usado nas seguintes situações:

- Persistência da febre por mais de 72 h (exceto se clinicamente estável)
- Isolamento em hemocultura ou outro sítio de coco Gram-positivo
- Piora clínica significativa (hipotensão, choque, insuficiência respiratória)
- Suspeita ou diagnóstico de pneumonia
- Colite por *Clostridium difficile* sem resposta ao tratamento com metronidazol (nesses casos, administrar vancomicina VO).

Caso a persistência da febre no início ou durante o episódio de NF leve à utilização empírica do glicopeptídeo, sem que haja confirmação posterior da sua real necessidade, deve-se suspender o fármaco, a fim de minimizar efeitos colaterais e evitar o surgimento de bactérias resistentes. Normalmente, não se usa vancomicina em pacientes de baixo risco infeccioso.

Aminoglicosídeo

Usar em caso de piora clínica evidente ou evidência de sepse e isolamento em hemocultura de bacilo Gram-negativo, e para tratamento de bactérias Gram-negativas multirresistentes, conforme o antibiograma.

Carbapenêmicos

Devem ser usados nas seguintes situações:

- Infecções documentadas por agente somente sensível a esses antimicrobianos
- Ausência de resposta ao tratamento inicial do episódio de NF após 4 dias
- Piora clínica significativa, dor abdominal e evidência de sepse (incluindo choque, hipotensão e insuficiência respiratória).

Polimixinas

Usar em caso de piora clínica ou de sepse e isolamento em hemocultura de bacilo Gram-negativo, em pacientes que tenham utilizado carbapenêmicos em episódios anteriores de neutropenia.

Em serviços com elevada endemicidade de Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos, a utilização das polimixinas pode ser precoce em pacientes com risco de infecção por esses agentes, sendo utilizadas em associação com carbapenêmicos e/ou aminoglicosídeos.

Metronidazol

Usar se houver suspeita ou confirmação de colite pseudomembranosa e abscesso perineal, ou infecções intra-abdominais (p. ex., enterocolite neutropênica, apendicite).

Antifúngicos

A incidência de doença fúngica invasiva (DFI), tanto por *Candida* sp. quanto por fungos filamentosos como *Aspergillus* sp., aumenta à medida que o paciente persiste com neutropenia por mais de 5 a 7 dias, principalmente nos pacientes com leucemias agudas e TCTH.

Atualmente, o tratamento antifúngico no episódio de NF pode ser empírico ou preemptivo. O tratamento empírico foi utilizado amplamente nas últimas décadas, porém, com o advento de novas ferramentas diagnósticas, há possibilidade de introduzir o antifúngico apenas para pacientes com evidência clínica, radiológica ou laboratorial de DFI.

Para o tratamento preemptivo, é necessário ter à disposição do paciente biomarcadores de DFI, como galactomanana para aspergilose, (1-3) β -D-glucana para *Candida* spp. ou *Fusarium* spp., e exames de imagem de alta resolução. Assim, pacientes de alto risco devem: realizar curva de galactomanana sérica 2 a 3 vezes e tomografia computadorizada (TC) seriada de seios da face e tórax, além de coletar espécimes dos possíveis sítios comprometidos para pesquisa e cultura de fungos. Deve-se iniciar tratamento antifúngico se qualquer um desses exames evidenciar infecção fúngica.

Pode-se realizar tratamento antifúngico empírico em pacientes neutropênicos de alto risco quando houver piora clínica evidente e suspeita de DFI. Apesar do início empírico do fármaco antifúngico, é necessário continuar a investigação

diagnóstica, para confirmar ou descartar a DFI, realizando culturas, biomarcadores, tomografias e, dependendo de cada caso, complementar a investigação com nasofibrosopia e broncosopia, com coleta de material para pesquisa e cultura de fungos. A galactomanana deve ser realizada no lavado broncoalveolar (LBA), que apresenta alto rendimento para o diagnóstico de aspergilose invasiva.

A escolha do antifúngico depende do fungo a ser tratado: *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp, zigomicoses e outros (ver Capítulo sobre Terapia antifúngica).

Os antifúngicos mais utilizados no tratamento empírico de pacientes neutropênicos com evidências de infecções fúngicas são a anfotericina lipossomal, o voriconazol e as equinocandinas.

Antiviral | Aciclovir ou outro

Indica-se o uso de fármacos antivirais somente quando houver evidência clínica ou laboratorial dessas infecções. No caso de lesão de pele ou mucosa decorrente de herpes simples ou varicela-zóster, deve-se adicionar aciclovir ao esquema de tratamento. Infecções sistêmicas por citomegalovírus são pouco frequentes nos pacientes neutropênicos, exceto naqueles submetidos previamente a TCTH, e seu tratamento deve ser feito com ganciclovir ou foscarnet (em casos de mielotoxicidade do ganciclovir).

Outros antibióticos

Pode-se empregar linezolida, daptomicina e tigeciclina em pacientes com documentação ou suspeita de infecção por bactérias multirresistentes.

Posologia

A Tabela 58.1 apresenta a posologia recomendada dos principais antimicrobianos utilizados no tratamento dos episódios de NF. Essas são doses preconizadas e aplicáveis à maior parte dos pacientes. Há situações, porém, nas quais pode ser necessário corrigir a dose de acordo com o peso e principalmente frente a alterações de função renal dos pacientes.

Tabela 58.1 Posologia recomendada dos principais antimicrobianos utilizados no tratamento dos episódios de neutropenia febril.

Classe	Fármaco	Posologia
Betalactâmicos	Cefepima	2 g IV, 8/8 h
	Piperacilina-tazobactam	4,5 g IV, 6/6 h
	Imipeném	1 g IV, 6/6 h
	Meropeném	2 g IV, 8/8 h
Glicopeptídeos	Teicoplanina	400 mg IV, 12/12 h (não reduzir após 48 h)
	Vancomicina	30 mg/kg IV (dose de ataque), seguida por 15 a 20 mg/kg IV, 12/12 h (em casos selecionados: monitorar níveis séricos de vancomicina conforme protocolo institucional vigente)
Aminoglicosídeos	Amicacina	15 mg/kg/dia IV (dose única diária; dose máxima de 1 g/dia)
	Gentamicina	5 mg/kg/dia IV (dose única diária)
Polimixinas	Polimixina B	25.000 a 30.000 UI/kg/dia IV, divididos 12/12 h (não corrigir para função renal)
Antifúngicos	Anfotericina B lipossomal	3 a 5 mg/kg/dia IV (dose única diária)
	Anfotericina B	0,7 a 1 mg/kg/dia IV (dose única diária)
	Micafungina	100 mg/dia IV (dose única diária)
	Caspofungina	Dose inicial de 70 mg IV, seguida de 50 mg/dia IV

	Anidulafungina	Dose inicial de 200 mg, seguida de 100 mg/dia
	Fluconazol (tratamento)	10 a 12 mg/kg/dia IV ou VO
	Voriconazol	400 a 600 mg/dia IV ou VO (divididos em 2 a 3 doses diárias)
Antivirais	Aciclovir (tratamento de infecção herpética)	10 mg/kg IV 8/8 h
	Ganciclovir	5 mg/kg IV, 12/12 h
Outros antimicrobianos	Metronidazol	500 mg IV ou VO, 8/8 h
	Vancomicina (oral)	125 mg, 6/6 h
	Sulfametoxazol-trimetoprima	15 a 20 mg/kg/dia de trimetoprima IV (divididos em 3 a 4 doses diárias)
	Linezolida	600 mg IV ou VO, 12/12 h
	Tigeciclina	Dose de ataque de 200 mg, seguida de 100 mg IV, 12/12 h
	Daptomicina	6 a 8 mg/kg/dia IV (dose única diária)

IV: via intravenosa; VO: via oral.

■ Bibliografia

De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 5):v252-6.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;8(16):3038-51.

Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood.* 2014;124(26):3859-69.

Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 1):S25-31.

Beatriz Tavares Costa Carvalho

■ Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são conhecidas como doenças que aumentam a suscetibilidade a infecções decorrentes de sistema imunológico incapaz de montar resposta efetiva a um ou vários microrganismos. Pacientes com IDP são mais suscetíveis a doenças infecciosas, autoimunes, alérgicas e neoplásicas. O reconhecimento de um número cada vez maior dessas doenças – hoje já somam cerca de 300, e estima-se que esse número chegue a 3 mil em 2021 – faz com que o diagnóstico desses pacientes se torne realidade para quem atende pacientes com infecção. Embora individualmente sejam consideradas raras, a frequência estimada das IDP como grupo varia de 1:2.000 a 1:10.000.

Didaticamente, a International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases (IUIS) classifica as IDP de acordo com o setor do sistema imunológico mais afetado por elas ou a síndrome genética a ele associada: (a) imunodeficiências combinadas de linfócitos B e T; (b) deficiências predominantemente de anticorpos; (c) imunodeficiências com síndromes bem definidas; (d) doenças de imunodesregulação; (e) defeitos do número e/ou função dos fagócitos; (f) defeitos da imunidade inata; (g) doenças autoinflamatórias; (h) deficiências do sistema complemento e (i) fenocópias de IDP. O defeito do sistema imunológico está relacionado à etiologia da infecção (p. ex., infecções respiratórias de repetição por bactérias piogênicas são forte indício de deficiência de anticorpo; infecção por microrganismo oportunista sugere defeito da imunidade celular). Por outro lado, tem-se descrito cada vez mais IDP que levam à suscetibilidade a grupo restrito de patógenos (p. ex.,

defeitos micobactericidas dos leucócitos, em que há alta suscetibilidade a micobactérias do meio ambiente).

A apresentação clínica é muito ampla, variando desde pacientes quase assintomáticos àqueles com defeitos graves que, se não diagnosticados e tratados imediatamente, podem evoluir para óbito. Essa variedade do quadro clínico é responsável pelo diferente padrão de suscetibilidade a microrganismos. Como a maioria das IDP é congênita, os pacientes desse grupo de enfermidades são predominantemente crianças, ainda que um número cada vez maior de adultos venha sendo diagnosticado.

De acordo com a classificação das IDP, as deficiências de anticorpo são as mais frequentes (50 a 60%) em praticamente todos os registros do mundo, incluindo a América Latina, seguidas pelas deficiências combinadas/celulares (15 a 20%), de fagócitos (5 a 10%) e outras (1 a 3%).

De acordo com a Jeffrey Modell Foundation e a American Red Cross, são fortes indícios de IDP os seguintes sinais e sintomas:

- Na criança:
 - Duas ou mais pneumonias no último ano
 - Quatro ou mais novas otites no último ano
 - Estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 meses
 - Abscessos de repetição ou ectima
 - Episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
 - Infecções intestinais de repetição/diarreia crônica
 - Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune (DAI)
 - Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
 - Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
 - História familiar de imunodeficiência
- No adulto:
 - Duas ou mais novas otites no período de 1 ano
 - Duas ou mais novas sinusites no período de 1 ano na ausência de

alergia

- Uma pneumonia por ano por mais que 1 ano
- Diarreia crônica com perda de peso
- Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma)
- Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção
- Abscessos profundos de repetição na pele ou qualquer lugar
- Monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou qualquer lugar
- Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ou atípica
- Historia familiar de imunodeficiência.

Este capítulo considera a frequência das IDP para discorrer sobre algumas delas e os microrganismos causadores das respectivas infecções, sem se deter nas IDP que cursam predominantemente com DAI.

■ Deficiências de anticorpos

Deficiências associadas a infecção por bactérias extracelulares (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), vírus (enterovírus, *Echovirus*), e protozoários (*Giardia lamblia*).

Deficiências predominantes de anticorpos apresentam comprometimento da produção de imunoglobulinas, predispondo o paciente a infecção por bactérias extracelulares. Pode haver deficiência da produção de apenas um isótipo (p. ex., deficiência de imunoglobulina A – IgA, cuja manifestação clínica é mais branda), até deficiências em que há comprometimento grave da produção de todas as classes de imunoglobulinas, levando a infecções graves (p. ex., pacientes com agamaglobulinemia congênita ligada ao X – XLA).

A XLA é causada por mutações no gene da tirosinoquinase de Bruton (BTK), levando a bloqueio na maturação dos linfócitos B. Essas células estão em número muito reduzido em sangue periférico, resultando em concentrações muito baixas de todas as imunoglobulinas. Na falta de anticorpos, os pacientes apresentam maior suscetibilidade a bactérias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *P. aeruginosa*), para as quais o anticorpo desempenha papel

especialmente importante na defesa do hospedeiro.

Em geral, as manifestações clínicas têm início nos primeiros anos de vida, e predominam infecções respiratórias (otite, pneumonia e sinusite), que acometem cerca de 50% dos pacientes diagnosticados e costumam ser graves, necessitando de uso de antibiótico por tempo prolongado e, não raro, internação hospitalar. A diarreia acomete cerca de 30% dos pacientes, e *Giardia lamblia* é o agente etiológico que mais frequentemente causa sintomas gastrintestinais. Há relatos de pacientes com poliomielite pelo vírus vacinal; felizmente, houve a mudança da vacina de pólio oral pela Salk, o que reduz o risco de infecção nesses pacientes.

Atualmente no Brasil, a vacina para *H. influenzae* tipo B (HiB) é recomendada para todos os lactentes; assim, infecção invasiva por essa bactéria é forte indício de deficiência grave de anticorpos. Deve-se atentar ainda para a infecção por sorotipos do pneumococos encontrados na vacina.

Embora o defeito na XLA seja restrito aos linfócitos B, com comprometimento da produção de anticorpos, esses pacientes apresentam suscetibilidade a infecção por enterovírus, *Echovirus*, poliovírus selvagem ou poliovírus derivado da vacina que evolui para encefalite com prognóstico muito sombrio.

A imunodeficiência comum variável (ICV) engloba um grupo heterogêneo de doenças, apresentando-se em qualquer idade, sendo a IDP mais diagnosticada na idade adulta, geralmente entre a segunda e quarta décadas de vida. Os pacientes apresentam alteração na função imunológica envolvendo linfócitos T e B. Tem como características principais níveis séricos reduzidos de imunoglobulinas (Ig) e resposta anormal de anticorpos, resultando em infecções bacterianas de repetição, com predominância de infecções respiratórias. Número expressivo de pacientes apresentam bronquiectasias já no momento do diagnóstico, devido a pneumonias de repetição, aliadas ao diagnóstico tardio. A doença pulmonar crônica acomete cerca de 20 a 35% dos casos, sendo responsável por sintomas crônicos, redução na qualidade de vida, uso frequente de antibióticos, internações e alterações pulmonares anatômicas, configurando-

se uma das principais causas de morte nesses pacientes. Cerca de 10% dos pacientes apresentam fibrose pulmonar com granuloma e doença granulomatosa linfocítica intersticial pulmonar (GLILD), sendo que em uma pequena proporção de pacientes o herpes-vírus 8 foi encontrado. Na maioria dos casos, nenhum agente etiológico é identificado e o uso de imunossupressor está indicado. A análise de 30 pacientes (22 do sexo masculino com mais de 6 anos de idade) com diagnóstico de XLA e ICV, que apresentaram infecção respiratória, demonstrou média de cinco episódios de pneumonia por paciente. Tomografia computadorizada de tórax (TCT) em todos os 30 pacientes revelou que 53% (16) apresentaram pelo menos uma anormalidade (sete pacientes foram diagnosticados com mais de uma anormalidade): bronquiectasias (12/16), espessamento peribrônquico (3/16); aprisionamento aéreo (5/16); redução de volume pulmonar (4/16); atelectasia (2/16); bronquiolite folicular e alterações em vidro fosco (2/16) e nódulos no parênquima (1/16). Bronquiectasias no lobo médio direito (66,7%) foram as alterações mais frequentes.

Apesar de não produzirem anticorpos a microrganismos infecciosos, cerca de 20 a 40% desses pacientes desenvolvem DAI (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia) e proporção semelhante pode ter o trato gastrointestinal (TGI) afetado com manifestações de má absorção e diarreia crônica, muitas vezes causadas por superinfecção do intestino delgado por agentes das espécies *Giardia lamblia*, *Campylobacter* e *Yersinia*. Esses pacientes também podem apresentar gastrite atrófica, hiperplasia nodular linfoide, doença intestinal inflamatória (colite ulcerativa, proctite ulcerativa e doença de Crohn), infiltrado linfoide difuso e perda das vilosidades intestinais. Além disso, há risco aumentado de malignidade, particularmente linfoma.

Para confirmar o diagnóstico de ICV, é obrigatório excluir outras síndromes de deficiência de anticorpos primários e causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Tabela 59.1).

Diferentemente da XLA e da ICV, a deficiência de IgA cursa com sintomas bem mais brandos e sua prevalência varia de 1:200 a 1:3.000. No Brasil, a frequência é de aproximadamente 1:1.000 entre doadores de sangue e 1:50 entre

pacientes asmáticos graves. A deficiência de IgA tem como critério diagnóstico nível sérico inferior a 7 mg/dℓ em crianças com mais de 4 anos de idade com IgG e IgM em níveis normais. Apesar de a maioria dos indivíduos ser assintomática, a deficiência de IgA tem sido associada a doenças específicas. Quando associada à deficiência de IgG2 e à falta de resposta a antígenos polissacarídeos, como pneumococos, as manifestações clínicas mais prováveis e frequentes são infecções sinopulmonares. Nesses pacientes, a autoimunidade pode representar a associação mais comum, em especial a artrite idiopática juvenil, o vitiligo, a anemia hemolítica, a púrpura trombocitopênica idiopática, entre outras. A deficiência de IgA também tem sido associada a quadros alérgicos mais graves.

Tabela 59.1 Diagnóstico diferencial das hipogamaglobulinemias.

Induzida por fármacos	Antimaláricos, captopril, carbamazepina, glicocorticoides, fenclofenaco, sais de ouro, penicilamina, fenitoína, sulfassalazina
Distúrbios genéticos	Ataxia-telangiectasia, formas autossômicas de IDCG, síndrome de hiper-IgM, deficiência de transcobalamina II e hipogamaglobulinemia, agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome linfoproliferativa ligada ao X (associada ao vírus Epstein-Barr), IDCG ligada ao X, alterações metabólicas específicas
Anomalias cromossômicas	Síndrome do cromossomo 18q2, monossomia do cromossomo 22, trissomia do cromossomo 8, trissomia do cromossomo 21
Doenças infecciosas	Vírus da imunodeficiência humana (HIV), rubéola congênita, infecção congênita por citomegalovírus (CMV), infecção congênita por <i>Toxoplasma gondii</i> , vírus Epstein-Barr
Doenças neoplásicas	Leucemia linfocítica crônica (LLC), imunodeficiência com timoma, linfoma não Hodgkin, linfoma de linfócitos B

Doenças sistêmicas

Doenças que cursam com hipercatabolismo ou perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, queimadura grave, linfangiectasia, diarreia grave)

IDCG: imunodeficiência combinada grave; IgM: imunoglobulina M.

■ Síndrome de hiper-IgM

Atualmente mais conhecidas como “defeitos de mudança de isótipo”, esse grupo de doenças se caracteriza por infecções bacterianas de repetição e níveis muito reduzidos de IgG e IgA, com níveis normais ou elevados de IgM. Cinco doenças distintas já foram descritas: (a) síndrome de hiper-IgM ligada ao X (XHIM) ou deficiência do ligante do CD40 (CD40L); (b) deficiência do CD40; (c) deficiência de AID (*activation-induced cytidine deaminase gene*); (d) deficiência de UNG (*uracil DNA glycosylase*); (e) hiper-IgM associada a displasia ectodérmica. As manifestações clínicas mais frequentes são as respiratórias e gastrintestinais, muito semelhantes às dos pacientes com ICV. No caso da hiper-IgM ligada ao X ou deficiência do ligante do CD40 (CD40L), ocorrem infecções por microrganismos oportunistas, não sendo rara pneumonia por *P. jirovecii*. Cerca de 50% destes pacientes apresentam neutropenia crônica ou intermitente e infecção por *Cryptosporidium* pode causar doença do ducto biliar e câncer hepático. Os níveis de imunoglobulinas, de acordo com a imunodeficiência primária são apresentados na Tabela 59.2.

■ Deficiências de linfócitos T

Quando há comprometimento dos linfócitos T, caracterizando as imunodeficiências celulares, ocorre suscetibilidade a qualquer microrganismo, incluindo os oportunistas: *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e micobactéria não tuberculosa (MNT), *Staphylococcus aureus*, varicela-zóster, citomegalovírus (CMV), vírus sincicial respiratório (VSR) e parainfluenza. Dentro desse grupo, temos as imunodeficiências combinadas graves (IDCG; do inglês, *severe combined*

immunodeficiency [SCID]), que são as doenças mais graves do sistema imunológico, com ausência total ou parcial dos linfócitos T e/ou B. Lactentes com IDCG apresentam número de linfócitos em sangue periférico muito reduzido ou sem função. As manifestações clínicas iniciam-se nos primeiros meses de vida, com diarreia crônica, pneumonia intersticial, otite, septicemia, infecções cutâneas e retardo no desenvolvimento ponderoestatural. Não é rara infecção disseminada pelo BCG, acometendo cerca de 50% dos pacientes com IDCG em nosso meio. A evolução das SCID é muito grave, e o paciente evolui para óbito se não for realizada a reconstituição do sistema imunológico a curto prazo.

O diagnóstico precoce dessas deficiências pode ser feito determinando-se o número de linfócitos T (CD3) e subpopulações (CD4 e CD8), o número de linfócitos B (CD19) e células *natural killer* (CD16/56) (Figura 59.2). O valor normal da contagem absoluta de linfócitos periféricos está em torno de $4.000/\text{mm}^3$ nos primeiros meses de vida. Mesmo quando há linfócitos B, não há produção normal de anticorpos, uma vez que os linfócitos T são necessários nesse processo. É típico de pacientes com SCID apresentar timo muito pequeno e, ao exame de radiografia de tórax, ausência da sombra tímica. No entanto, o epitélio do timo é normal, e os resultados dos transplantes com células-tronco hematopoéticas mostram que esses timos pequenos são capazes de suportar o desenvolvimento normal de linfócitos T.

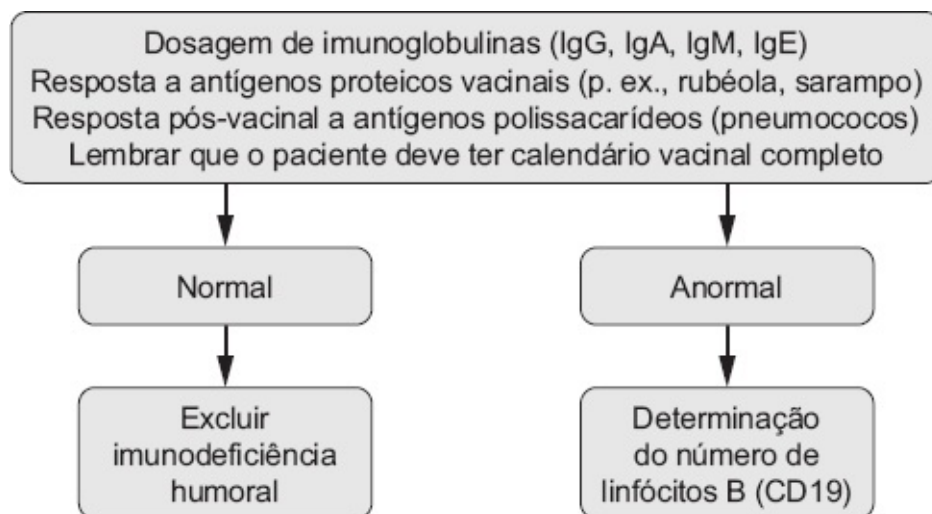


Figura 59.1 Diagnóstico das deficiências humorais. Importante: comparar valores de normalidade, de acordo com a idade do paciente.

Tabela 59.2 Níveis de imunoglobulinas, de acordo com a imunodeficiência primária

Imunoglobulinas	Def. IgA	XLA	ICV	HIM
IgA	< 7 mg/dℓ	↓	↓	↓
IgG	Normal	↓	↓	↓
IgM	Normal	↓	↓ ou normal	↑ ou normal

↓: valores abaixo do percentil 3 para a idade; ↑: valores acima do percentil 97 para a idade. HIM: síndrome de hiper-IgM; ICV: imunodeficiência comum variável; XLA: agamaglobulinemia congênita ligada ao X.

■ Defeitos de fagócitos

Os defeitos de fagócitos podem ser quantitativos (neutropenias) ou qualitativos. Identificação de patógenos Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Serratia*) ou infecções por *Staphylococcus* ou *Pseudomonas* sugerem disfunção de fagócitos. As IDP de fagócitos mais frequentes são as neutropenias, definidas quando os valores da redução da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) são menores que 1.500 células/mm³. Na neutropenia leve, a CAN varia de 1.000 a 1.500 células/mm³; na neutropenia moderada, de 500 a 1.000 células/mm³; e na neutropenia grave, a CAN é menor que 500 células/mm³. Manifestações clínicas frequentes ocorrem quando a CAN é menor que 1.000 células/mm³, e há risco de infecções graves quando a CAN é menor que 500 células/mm³. Pacientes neutropênicos são geralmente infectados por microrganismos da flora endógena, bactérias residentes na boca, orofaringe, TGI e pele, sendo o *S. aureus* e organismos Gram-negativos os patógenos mais frequentemente isolados.

A doença granulomatosa crônica (DGC) decorre de um defeito qualitativo do neutrófilo em que há alteração no sistema NADPH oxidase fagocítico humano, responsável pela explosão respiratória e a produção de reativos intermediários do oxigênio. Alteração nesse mecanismo acarreta defeito microbicida e,

consequentemente, a permanência dos microrganismos nos fagolisossomas que não são erradicados, formando o granuloma. Assim, o paciente apresenta infecções graves e recidivantes na pele, nas vias respiratórias, no TGI e nos respectivos linfonodos que drenam essas áreas. Os principais microrganismos responsáveis pelas infecções são os catalase-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*).

A maioria dos pacientes com DGC apresenta infecções graves desde o primeiro ano de vida, com diferenças em relação ao padrão genético da doença, uma vez que pacientes com a forma autossômica recessiva tendem a apresentar quadro clínico menos grave, com início dos sintomas um pouco mais tardiamente.

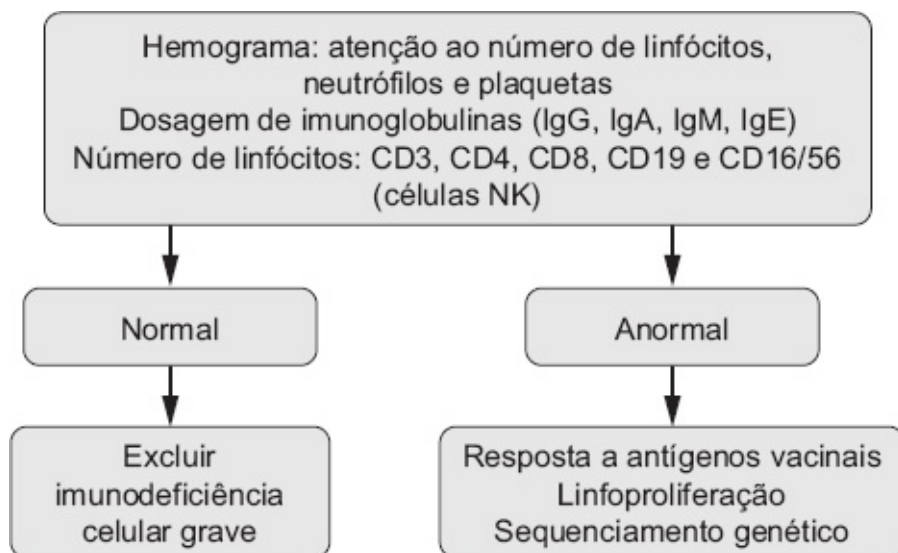


Figura 59.2 Diagnóstico de deficiências de linfócitos. Importante: comparar valores de normalidade, de acordo com a idade do paciente.

O diagnóstico da DGC se baseia nos aspectos clínicos da doença, na comprovação laboratorial da falha na produção de reativos intermediários do oxigênio e, quando possível, na identificação do defeito genético. Ensaio por citometria de fluxo para avaliação da atividade NADPH oxidase utilizam a 123 di-hidrorrodamina (DHR) aderida às membranas dos granulócitos, avaliando a capacidade de emissão de fluorescência pela DHR em contato com os reativos intermediários do oxigênio. Esse teste propicia não só medidas simultâneas da

liberação de superóxido, mas dados sobre sua distribuição no interior das células.

Apesar de a bactéria *Staphylococcus aureus* ser frequentemente encontrada nos defeitos de fagócitos, o abscesso pulmonar é fator característico de síndrome de hiper-IgE ou deficiência do STAT3. Por se tratar de síndrome, a suspeita de diagnóstico deve se pautar também em características como eczema, hipermobilidade articular, fácies grosseira, retardo da queda da dentição primária, fraturas aos pequenos traumas, entre outros.

■ Defeito micobactericida do leucócito

A suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias (MSMD) é uma síndrome congênita na qual há maior suscetibilidade a infecções por BCG, micobactérias não tuberculosas e *Salmonella*, microrganismos de baixa virulência comumente encontrados no meio ambiente. Enfermidades por esses agentes são forte indício de defeito da imunidade do hospedeiro. Geralmente, esses pacientes não apresentam suscetibilidade a infecções por bactérias extracelulares.

Esses defeitos envolvem mecanismos efetores dos macrófagos, dos linfócitos T e NK, enquanto mantêm intacta a produção de anticorpo. Afetam as vias das citocinas do eixo interferona-gama-interleucina 12 (IFN- γ -IL-12), já tendo sido descritos defeitos genéticos dos receptores de IFN- γ , do transdutor de sinal e do ativador de transcrição 1 (STAT1), subunidades do receptor da IL-12 e do modulador essencial do fator nuclear-kappa B (NF- κ B NEMO). Os defeitos podem ser de herança autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X, com dependência parcial ou total do gene afetado.

A IL-12 é o maior estímulo para produção de IFN- γ pelos linfócitos T (Th1) e NK. Uma vez produzido, o IFN- γ inicia ativação dos mecanismos citotóxicos celulares. Quando o eixo IFN- γ -IL-12 não funciona adequadamente, o indivíduo fica muito suscetível a infecções por organismos intracelulares, principalmente micobactérias e *Salmonella*. Recentemente, descreveu-se novo mecanismo imunológico em pacientes adultos com infecção por micobactéria não

tuberculosa disseminada. Observaram-se níveis elevados de autoanticorpo a IFN- γ . Embora os pacientes fossem capazes de produzir IFN- γ , essa citocina não exercia função plena, sendo neutralizada pelos anticorpos existentes. A Figura 59.3 esquematiza a investigação diagnóstica de defeitos dos fagócitos.

■ Deficiências de complemento

Deficiências dos componentes iniciais desse sistema estão associadas a doenças autoimunes, embora a deficiência de C3 possa causar infecções graves como septicemia, principalmente por Gram-negativos, devido à falta de opsonização adequada. Defeitos dos últimos componentes do sistema complemento, C5 a C9, que formam o complexo de ataque à membrana (MAC) costumam ser associados a infecções causadas pela *Neisseria*, como meningite (*Neisseria meningitidis*) ou artrite séptica (*Neisseria gonorrhoeae*). Já foram descritos defeitos em componentes da via alternativa, como properdina e fator H. Avaliações das vias clássica e alternativa são necessárias na investigação das deficiências de complemento (Figura 59.4).

■ Infecções por microrganismos específicos

Embora tradicionalmente as IDP tenham sido reconhecidas como predisposição a elevado número de patógenos, mais e mais doenças têm sido identificadas nas quais ocorre suscetibilidade a número muito restrito de microrganismos (Tabela 59.3).

A suscetibilidade a bactérias extracelulares é característica das deficiências de anticorpos e fagócitos. Já foram identificadas IDP mais específicas, como deficiência do IRAK4 (receptor da IL-1 associado à quinase 4) e MYD88 (moléculas adaptadoras da ativação celular pelos TLR – *Toll-like receptors*). A clássica sinalização dos TLR leva à síntese de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), constituindo os passos iniciais da resposta inflamatória. Pacientes com mutação no IRAK4 ou MYD88 apresentam predisposição a infecção invasiva (meningite e septicemia) por bactérias extracelulares (*S. pneumoniae*, seguida por *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa, *Salmonella enteritidis* e *Shigella*), com redução de inflamação e sem febre. Geralmente, esses quadros ocorrem na infância, e as infecções se tornam mais raras com o crescimento, praticamente desaparecendo após a adolescência. São IDP autossômicas recessivas, de modo que o portador heterozigoto é assintomático.

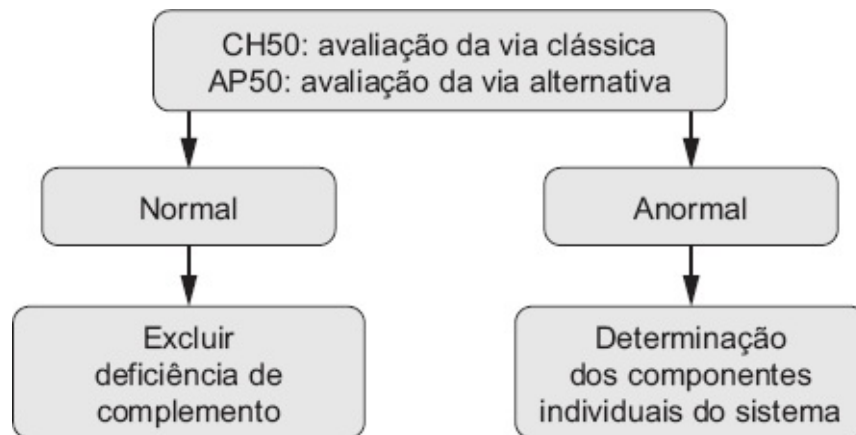


Figura 59.3 Protocolo de investigação para diagnóstico dos defeitos de fagócitos. IFN: interferona; IL: interleucina.

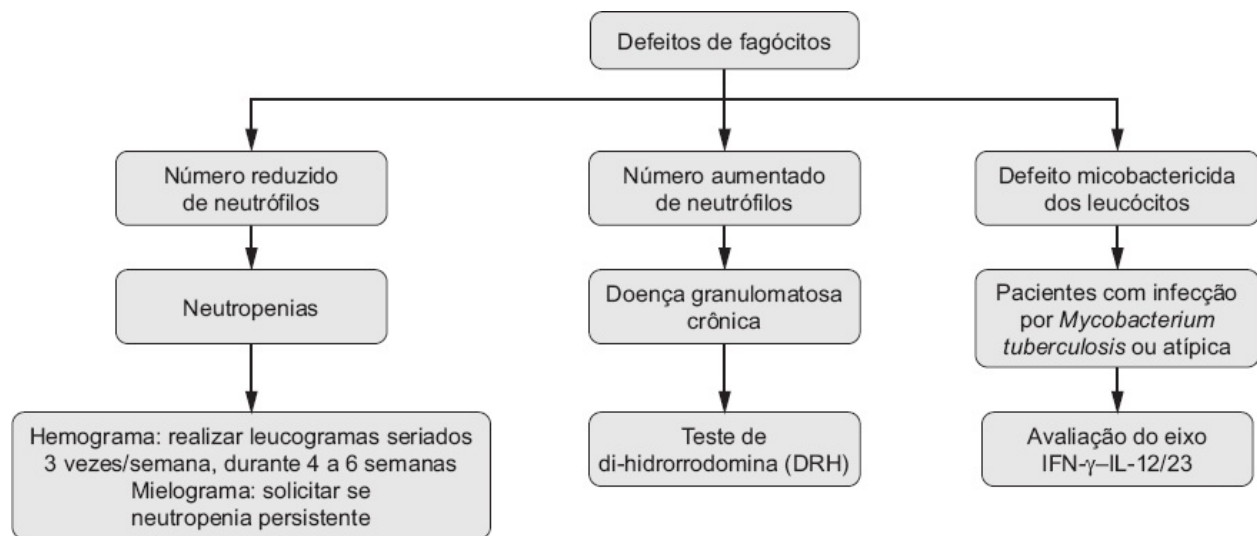


Figura 59.4 Diagnóstico das deficiências de complemento.

■ Infecção por fungos

A candidíase mucocutânea crônica é caracterizada por infecção crônica ou de

repetição por fungo (geralmente *Candida albicans*), afetando narinas, pele e mucosa genital. Pacientes com IDP que apresentem comprometimento dos linfócitos T são suscetíveis a esse fungo e geralmente apresentam infecção também por outros microrganismos.

A síndrome de hiper-IgE ou deficiência do STAT3 também cursa como suscetibilidade a *Candida albicans*, associada à alta suscetibilidade a infecção grave pelo estafilococo, sendo abscesso pulmonar a infecção mais característica. Por outro lado, pacientes com a síndrome da poliendocrinopatia autoimune tipo 1 (APS-1) ou APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) ou síndrome de Whitaker devido à mutação do gene AIRE (*autoimmune regulator* – regulador autoimune) são sensíveis a *Candida albicans*, mas não apresentam outras infecções, predominando as manifestações autoimunes. Recentemente, níveis elevados de autoanticorpos a IL-17A, IL-17F e IL-22 foram encontrados no soro de pacientes com APS-1, justificando a ocorrência crônica do fungo.

Outras IDP têm sido relacionadas à suscetibilidade a *Candida albicans*, como deficiência do CARD9 (*caspase-associated recruitment domain-9*), deficiência do CD25, deficiência de TYK2, NEMO (modulador essencial do NF- κ B), deficiência de DOCK8 e deficiência da produção de IL-17. Em comum, esses pacientes secretam pequena quantidade de IL-17 e IL-22, citocinas essenciais para a defesa contra o fungo.

Além de infecção fúngica por *Candida albicans* e *Aspergillus*, agentes clássicos de pacientes com IDP, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Pneumocystis jirovecii*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Penicillium* e *Paracoccidioides brasiliensis* podem causar infecções em pacientes com: imunodeficiência combinada; DGC; síndrome de hiper-IgE; defeitos do eixo IFN- γ -IL-12; deficiência de mieloperoxidase; deficiência do CD40L; síndrome de DiGeorge (SDG); síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS); deficiência de adesão dos leucócitos (LAD); e deficiência de DOCK8 – todas com características distintas e outras manifestações clínicas além da infecção fúngica.

■ Infecção por vírus

Os vírus (CMV, adenovírus, enterovírus, parainfluenza, VSR, herpes simples, vírus Epstein-Barr – EBV) são particularmente virulentos em todas as formas de SCID devido à ausência de imunidade adaptativa, e nas IDP em que há redução do número de linfócitos T CD4+ e células NK.

A síndrome linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) em crianças é caracterizada por febre persistente, esplenomegalia com citopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia. A infiltração de histiócitos com atividade hemofagocítica inclui a medula óssea e o sistema nervoso central. É classificada em primária e secundária. A HLH primária inclui a linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL) e muitas IDP com herança genética já identificadas: defeitos na perforina, Munc13-4 (UNC13D) sintaxina 11 e Munc18-2 (STXBP2). A secundária está associada com infecções, principalmente pelo EBV, doenças autoimunes ou neoplasias.

Alguns destes pacientes necessitam de transplante de células-tronco hematopoéticas para recuperação do sistema imunológico.

Recentemente, identificou-se a mutação responsável pela encefalite causada pelo herpes simples. Pacientes com mutação no UNC93B1 e no TLR3, no primeiro contato com HSV-1, evoluem para encefalite herpética, por volta dos 3 meses aos 6 anos de idade, devido à produção inadequada de IFN no sistema nervoso central (SNC). Normalmente, esses pacientes são resistentes a outros microrganismos.

Tabela 59.3 Sinais de alerta para o diagnóstico de imunodeficiência primária com possíveis diagnósticos e testes laboratoriais a serem realizados (excluir sempre infecção pelo HIV).

Infecções	Imunodeficiências	Laboratório
Bactérias extracelulares	Defeitos de anticorpos	Dosagem de IgG, IgA, IgM
	Defeitos do complemento	CH50
	Neutropenias	Hemograma

<i>Staphylococcus aureus</i>	Doença granulomatosa crônica (DGC)	Teste da DHR
	Síndrome de hiper-IgE Características: pneumonia por <i>S. aureus</i> , eczema, infecção fúngica, hipermobilidade articular, fácies grosseira	Dosagem de IgE
	Defeitos de anticorpos	Dosagem de IgG, IgA, IgM
Fungos	Defeitos de linfócitos T	CD3, CD4, CD8
	Deficiência do CD40L (hiper-IgM ligada ao X)	Dosagem do CD40L
	Síndrome de hiper-IgE	Dosagem de IgE
	DGC	Teste da DHR
	Candidíase mucocutânea crônica (CMC)	Linfoproliferação para <i>Candida</i>
Micobactérias atípicas, <i>Salmonella</i> e/ou complicações por BCG	Deficiências de linfócitos T	CD3, CD4, CD8
	Imunodeficiência combinada grave (IDCG)	CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56
	Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias	Avaliação do eixo IL-12/23–IFN- γ , NEMO
Vírus	Defeitos de linfócitos T e NK	CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56
	Defeitos de anticorpos	Dosagem de IgG, IgA, IgM

■ Tratamento

Diagnóstico preciso e precoce das IDP é primordial para o sucesso do tratamento. Esses pacientes necessitam de cuidados especiais para prevenir e tratar infecções, doenças associadas, estado nutricional e problemas emocionais relacionados à enfermidade. Na investigação diagnóstica é fundamental considerar os valores de referência de normalidade de imunoglobulinas (Tabela 59.4) e de população de linfócitos (Tabela 59.5) na população brasileira.

Recomendam-se algumas medidas gerais a todo paciente com IDP: evitar creches e contato com pessoas doentes; evitar viajar para locais em que esteja havendo epidemias de doenças infecciosas; usar apenas água potável; evitar verduras cruas fora da residência e comidas de procedência não adequada. Deve-se estimular a prática de exercícios físicos, respeitando as limitações individuais.

O uso de antibióticos deve ser iniciado precocemente, ao menor sinal de infecção, e não raro se estenderá por mais tempo que o habitual. Em caso de infecção aguda, tentar isolar o agente infeccioso. Deve-se utilizar corticosteroide ou outro imunossupressor para controle de doenças autoimunes.

Deve-se evitar vacinas de vírus vivos na maioria dos pacientes com IDP, incluindo a poliovírus oral (Sabin), que também deve ser evitada em pessoas com contato muito próximo dos pacientes (p. ex., irmãos). A BCG, aplicada muito precocemente em nosso meio, pode causar reações adversas graves no lactente com SCID e sérias consequências em pacientes com defeitos no eixo IL-12–IFN- γ , devido à suscetibilidade aumentada a infecções por micobactérias, e com DGC. Vacinas para microrganismos encapsulados (*S. pneumoniae*, meningococo, *Haemophilus influenzae* B – HiB) são recomendadas para pacientes com IDP com capacidade de produzir anticorpo.

■ Tratamento específico

Imunodeficiências humorais

A terapia de reposição com imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) é indicada para enfermidades em que haja defeito significativo na produção de anticorpos da classe IgG. A dose recomendada é de 400 a 600 mg/kg de IgIV a

cada 3 a 4 semanas, de modo que o nível sérico de IgG se mantenha acima de 500 mg/dl. Importante lembrar que se deve aferir a IgG no dia anterior ou no mesmo dia da infusão do medicamento. A dose recomendada pode chegar a 700 a 800 mg/kg conforme o quadro clínico do paciente.

O tratamento com infusão regular de IgIV aumentou significativamente a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes, sendo raros os casos de infecções graves como septicemia e meningite diante do uso adequado dessa medicação.

Imunodeficiências celulares

A imunodeficiência combinada grave (IDCG/SCID) é uma emergência pediátrica, e a terapia de reposição intravenosa de imunoglobulina (IVIG) não impede o curso de má evolução clínica dessas crianças, a menos que se faça o transplante de células-tronco de doadores HLA idênticos ou haploidênticos. Sem a reconstituição do sistema imunológico por transplante, é comum ocorrer óbito antes do primeiro ano de vida e quase que invariavelmente até o segundo ano. O tratamento de suporte se baseia na reposição periódica de imunoglobulina IV, possivelmente com doses maiores que o habitual, também no combate às infecções oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, para a qual se recomenda profilaxia com cotrimoxazol, e tratamento de infecções específicas.

Deficiências de fagócitos

Neutropenias

Na neutropenia congênita, os microrganismos que mais frequentemente acometem os pacientes são: *S. aureus*, *Pseudomonas*, *Candida*, *Aspergillus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* e *Burkholderia cepacia*, de modo que a escolha do antimicrobiano dependerá do agente etiológico envolvido na infecção. O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos humano recombinante (rHuG-CSF) apresenta bons resultados, com aumento do número de células circulantes até cerca de $1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tem-se administrado dose de 5 a 10 µg/kg, embora

alguns autores recomendem dose de até 100 µg/kg, conforme a resposta do paciente. O uso dessa medicação resultou em melhora drástica dos quadros infecciosos e sobrevida desses pacientes.

Doença granulomatosa crônica

O uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) (5 mg/kg/dia VO, uma ou duas doses, até o máximo de 160 mg de TMP) para reduzir a frequência de infecções reduziu significativamente a morbidade e a mortalidade desses pacientes. Indica-se também a associação com itraconazol, para prevenir infecção fúngica (100 mg/dia para crianças com até 13 anos ou 50 kg e 200 mg/dia para aquelas com mais de 13 anos ou mais de 50 kg). Para o tratamento de infecções agudas ou subagudas, considerar a maior suscetibilidade desses pacientes a *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Aspergillus*, valendo-se de antimicrobianos específicos para esses microrganismos.

O transplante de células-tronco hematopoéticas é uma alternativa de cura para a DGC. Além do transplante convencional, com mieloablação, tem-se realizado para esses pacientes o chamado “minitransplante”, no qual a imunossupressão não acarreta mieloablação. Entretanto, nenhum dos métodos está isento de complicações, tanto na fase de indução de imunossupressão, quanto após o transplante.

Deficiências de complemento

Para o controle de infecções nesses pacientes, indica-se o uso de antibióticos ao primeiro sinal de infecção bacteriana; para a prevenção de infecções, recomenda-se esquema vacinal que abranja também a imunização com vacinas conjugadas para *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e meningococo, mesmo com o número de cepas limitado de cada vacina. Quando em pacientes com deficiência de complemento, abordar as doenças reumatológicas do mesmo modo que para pacientes sem a imunodeficiência: fármacos anti-inflamatórios ou imunossupressores e monitoramento do risco potencial de infecções e modificação da terapêutica.

Transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes portadores de IDP

Para vários pacientes portadores de imunodeficiências graves, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), altamente complexo e associado a complicações precoces e tardias, é o único procedimento curativo, cujo sucesso depende do diagnóstico da doença, da situação do paciente no momento do transplante e das sequelas das complicações prévias. O número de IDP com indicação para transplante vem aumentando nos últimos anos graças aos melhores resultados dessa terapêutica.

Tabela 59.4 Níveis séricos de imunoglobulinas e subclasses de IgG (mg/dl) em população brasileira.

Idade	Percentil	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
3 a 6 meses	Percentil 3	338	4	25	119	9	1	2
	P10	338	4	29	147	10	3	2
	P25	406	7	32	192	16	17	3
	P50	491	16	38	249	32	22	6
	P75	589	22	42	369	43	42	9
	P97	698	27	52	426	58	55	12
6 a 9 meses	Percentil 3	338	4	30	192	4	1	2
	P10	365	7	35	239	9	3	2
	P25	428	14	47	274	26	23	3
	P50	540	30	61	319	43	33	5
	P75	693	42	73	406	65	47	7

	P97	1.318	215	176	857	247	118	67
5 a 5,9 anos	Percentil 3	564	50	59	306	27	19	10
	P10	616	64	74	410	37	22	11
	P25	799	88	86	530	90	29	13
	P50	892	124	114	628	151	53	20
	P75	1.116	155	133	760	227	90	25
	P97	1.318	191	166	834	242	140	30
	6 a 7,9 anos	Percentil 3	665	47	49	204	89	19
P10		680	66	54	347	102	26	22
P25		799	85	75	496	112	50	28
P50		892	127	86	597	173	62	38
P75		1.100	174	120	791	217	86	49
P97		1.465	267	218	1.065	261	110	63
8 a 9,9 anos		Percentil 3	672	70	67	439	95	28
	P10	680	98	69	482	112	28	10
	P25	799	112	80	531	180	41	21
	P50	892	153	91	619	189	65	43
	P75	1.166	203	114	799	242	81	59

	P97	1.390	354	167	877	372	92	78
--	-----	-------	-----	-----	-----	-----	----	----

Adaptada de Fujimura (1991).

Tabela 59.5 Valores de referência de linfócitos/mm³ em população brasileira saudável.

Linfócitos	Cordão	0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses	1 a 2 anos	2 a 6 anos	6 a 12 anos	12 a 18 anos	19 a 44 anos	
CD3	p10	798	2.438	1.919	2.156	1.969	1.515	1.280	1.161	844
	p50	1.532	3.352	3.404	3.413	3.209	2.180	1.845	1.505	1.331
	p90	2.994	5.247	5.368	5.004	4.392	3.701	2.413	2.077	1.943
CD4	p10	485	1.686	1.358	1.360	957	780	618	630	476
	p50	1.115	2.282	2.248	2.064	1.620	1.178	907	837	813
	p90	2.263	3.417	3.375	3.066	2.727	2.086	1.348	1.182	1.136
CD8	p10	264	486	523	560	563	453	390	332	248
	p50	421	877	881	1.108	1.030	730	612	449	418
	p90	982	1.615	1.798	1.803	1.753	1.700	1.024	776	724
CD19	p10	278	395	955	811	711	631	471	460	138
	p50	548	1.053	1.795	1.278	1.184	962	728	690	234
	p90	1.228	1.697	2.596	1.792	1.553	1.283	1.031	1.143	544
NK	p10	279	239	199	164	153	135	127	114	134
	p50	674	499	379	416	318	269	236	228	235

	p90	2.151	1.020	731	801	703	601	515	446	545
--	-----	-------	-------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Adaptada de Moraes-Pinto *et al.*, 2014.

■ Bibliografia

- Agudelo-Flórez P, Prando-Andrade CC, López JA et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):243-52.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
- Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166(11):1099-117.
- Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals Allergy*. 2005;94:S1-S63.
- Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2 Suppl):S435-41.
- Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol*. 2002;39(2):75-81.
- Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol*. 2010; 135(2):204-9.
- Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med*. 2012;367(8):725-34.
- Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):747-57.
- Carneiro-Sampaio MMS, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun*. 2007;75(4):1545-55.
- Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.
- Conley ME, Notarangelo LD, Casanova JL. Definition of primary

- immunodeficiency in 2011: a “trialogue” among friends. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1238:1-6.
- Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Solé D et al. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010;33(3):104-16.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92(1):34-48.
- Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008;112(2):277-86.
- de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multistage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(2):204-14.
- Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças normais e nefróticas. São Paulo. Tese [Doutorado em Pediatria] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1991.
- Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(1):89-99.
- Holland SM. Immune deficiency presenting as mycobacterial infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2001;20(1):121-37.
- Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, Santos AM, Salomão R. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(8):989-98.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
- Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):855-64.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2002;104(3):221-30.
- Puel A, Cypowj S, Maródi L et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin*

Immunol. 2012; 12(6):616-22.

Seitz AE, Prevots DR, Holland SM. Hospitalizations associated with disseminated coccidioidomycosis, Arizona and California, USA. Emerg Infect Dis 2012;18(9):1476-9.

Webster ADB. Common variable immunodeficiency. Immunol Allergy Clin N A. 2001;21(1):1-22.

Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore). 2000;79:155-69.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore). 2006;85(4): 193-202.

Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. Clin Vaccine Immunol. 2006;13(3):329-32.

■ Sites de interesse

BRAGID – Brazilian Group for Immunodeficiency: www.bragid.org.br / www.imunopediatria.org.br

European Society for Immunodeficiencies: www.esid.org

Immune Deficiency Foundation: www.primaryimmune.org

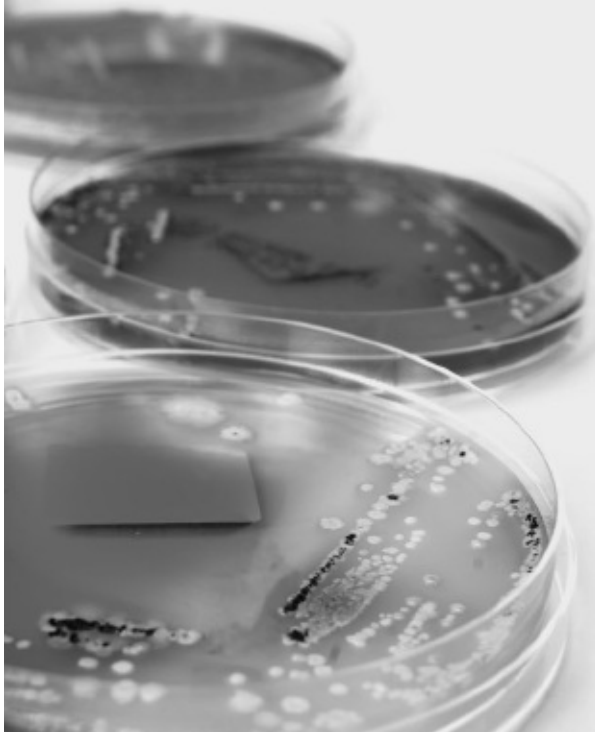
Jeffrey Modell Foundation: www.info4pi.org

Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias: www.lasid.org

PARTE

6

Infecções Sexualmente Transmissíveis





60

Infecções Sexualmente Transmissíveis

Mauricio Mendonça do Nascimento ■ Jade Cury-Martins

■ Introdução

Infecções sexualmente transmissíveis (IST) são causadas por patógenos que podem ser adquiridos ou transmitidos por via sexual. Representam problema de saúde pública em países em desenvolvimento e já desenvolvidos. Além disso, a inflamação decorrente de IST facilita a infecção pelo HIV. Portanto, o tratamento precoce dos pacientes, por vezes em fase subclínica da doença, minimiza os danos, elimina a cadeia de transmissão e dificulta a transmissão do HIV.

O Ministério da Saúde tem se esforçado em implantar a abordagem sindrômica das IST, dividindo-as em úlceras genitais, corrimentos vaginais, corrimentos uretrais e infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Tratando-se todos os agentes possíveis em cada síndrome, atinge-se o tratamento correto mais rapidamente e se quebra a cadeia de transmissão. Essa abordagem é útil em áreas sem recursos diagnósticos e auxilia no raciocínio diagnóstico a partir das síndromes clínicas. Neste capítulo, abordaremos a diagnose e o tratamento etiológico das IST clássicas: sífilis, cancro mole, donovanose, linfogranuloma venéreo, herpes genital, condiloma acuminado, corrimentos vaginais e uretrites. A infecção pelo HIV será abordada em seção específica.

Importante ressaltar que, segundo o *Manual de Controle da IST*, do Ministério da Saúde (disponível gratuitamente na internet), todo paciente portador ou suspeito de IST deve:

- Ter o(a) parceiro(a) também examinado(a)
- Ser avaliado e aconselhado quanto à adoção de práticas mais seguras para a redução do risco de contrair IST
- Ter oferecidos a realização de teste para infecção pelo HIV (com aconselhamento pré e pós-teste) e, se possível, para hepatites B e C.

■ Úlceras genitais

Frente ao paciente que se apresenta com quadro de úlcera genital, anal ou perianal, deve-se implementar tratamento empírico, antes mesmo de testes confirmatórios, de acordo com quadro clínico e história. Os principais agentes causais estão resumidos na Tabela 60.1, e o fluxograma de tratamento sugerido pelo Ministério da Saúde na Figura 60.1. Sífilis, cancro mole e herpes genital estão associados a maior risco de transmissão do HIV.

Sífilis

A sífilis, doença sistêmica de evolução crônica, sujeita a surtos de agudização e períodos de latência quando não tratada, é causada pelo *Treponema pallidum*, espiroqueta de transmissão sexual e vertical. O risco de infecção em intercurso sexual é de 60% nas lesões de cancro duro e condiloma plano. Indicava-se notificação compulsória nos casos de sífilis congênita e sífilis em gestante, e em 2010 a sífilis adquirida foi incluída nos agravos de notificação compulsória (portaria nº 2.472, 31 de agosto de 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa da incidência da sífilis no mundo foi de 10,6 milhões de casos em 2008. No sexo masculino, as taxas de incidência variaram de 0,3 a 94,4/100.000 casos; no sexo feminino, de 0,1 a 70,7/100.000 casos.

Pode-se classificar a sífilis de acordo com a sua manifestação clínica e o tempo de evolução:

- Recente (menos de 1 ano de evolução): primária, secundária e latente recente

- Tardia (com mais de 1 ano de evolução): latente tardia e terciária.

Primária

Caracteriza-se por cancro duro, exulceração ou ulceração não dolorosa, geralmente única, com borda regular, elevada e bem delimitada, de fundo limpo, que ocorre de 10 a 90 dias (média 21 dias) após o contato infectante. O quadro é acompanhado por adenomegalia regional não supurativa. Se não tratada, a sífilis involui espontaneamente em 3 a 6 semanas. É altamente infectante e rica em treponemas, que podem ser visualizados por meio de pesquisa direta em campo escuro. Vinte e cinco por cento dos casos não apresentam cancro (sífilis decapitada).

Tabela 60.1 Agentes causadores de úlceras genitais.

IST	Agente	Tipo	Curável	Tratar parceiros
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Bactéria	Sim	Sim (últimos 90 dias)
Cancro mole	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Bactéria	Sim	Sim (últimos 10 dias)
Herpes	Herpes-vírus simples (HSV-2)	Vírus	Não	Não
Donovanose	<i>Klebsiella granulomatis</i>	Bactéria	Sim	Não
Linfogranuloma	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Bactéria	Sim	Sim (últimos 60 dias)

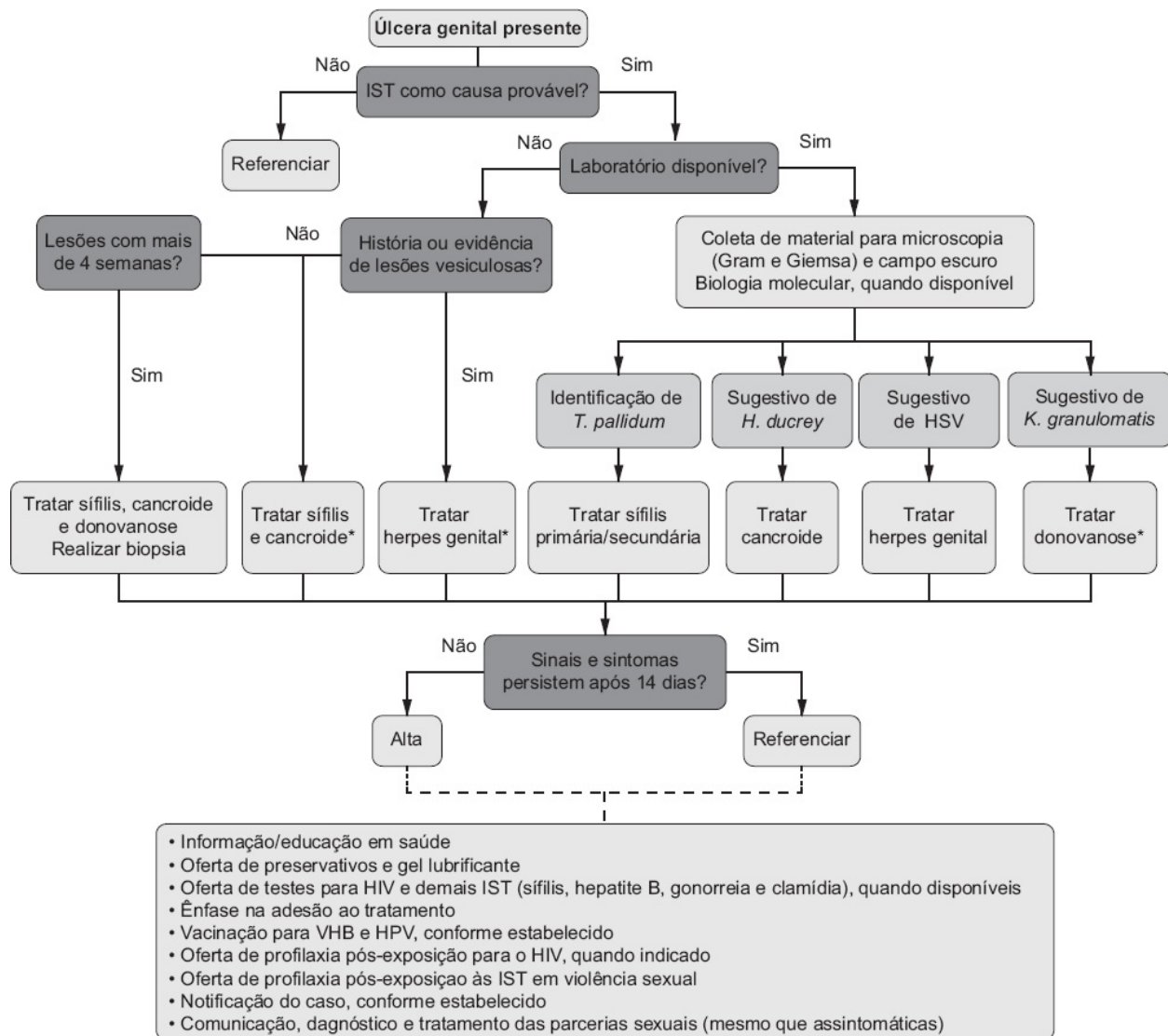


Figura 60.1 Fluxograma da abordagem das úlceras genitais, segundo recomendação do Ministério da Saúde.

Secundária

Em geral, ocorre de 6 a 8 semanas após o surgimento da lesão primária. Seus achados clínicos são:

- Micropoliadenopatia generalizada: atenção especial aos linfonodos epitocleares, fortes indicadores dessa infecção
- Roséola sífilítica: lesões eritemato-róseas, disseminadas pelo tegumento, em geral não pruriginosas e levemente descamativas; é comum o

acometimento palmoplantar de lesões de roséola na sífilis

- Lesões mucosas brancas: placas brancas de superfície lisa nas mucosas
- Alopecia em clareira: com perda linear de fios, conferindo aspecto rarefeito aos cabelos e sobrancelhas
- Condiloma plano: placas de 1 ou 2 cm, brancas e úmidas (maceradas), nas áreas de dobras, principalmente perianais e vulvares, mas também axilas.

Latente

Sífilis adquirida que não apresenta sinais e sintomas clínicos. A sífilis latente pode ser classificada, de acordo com o tempo de infecção, em sífilis latente recente (até um ano de infecção) e sífilis latente tardia (mais de um ano de infecção). Para o tratamento em casos de dúvida quanto ao tempo de evolução (sífilis latente de tempo indeterminado), considerá-la tardia.

Terciária

Ocorre de 3 a 12 anos após a fase de latência, podendo apresentar sintomas neurológicos (*tabes dorsalis* e demência), cardiovasculares (aneurisma de aorta) e cutâneos (gomas).

Diagnóstico

Pesquisa em campo escuro

Visualização direta dos espiroquetas no material coletado da secreção da lesão do cancro duro ou nas placas e lesões cutâneas da fase secundária, ao microscópio com luz polarizada (campo escuro).

Exames não treponêmicos

Provas sorológicas mais fáceis e disponíveis, são métodos quantitativos inespecíficos (reação do soro do paciente com sífilis a antígenos cardiolipina-colesterol-lecitina) usados para triagem e seguimento sorológicos de pessoas tratadas. Podem ser falso-positivos em situações como: gestação, doenças autoimunes, usuários de substâncias intravenosas, HIV, entre outros, devendo,

portanto, ser confirmados por um teste treponêmico. Podem também ser falso-negativos em situações como: exame precoce (20 a 30% dos pacientes com cancro duro podem ter sorologia negativa); fenômeno prozona (o excesso de anticorpos dificulta a aglutinação do complexo Ag-Ac, embora o paciente tenha anticorpos antitreponema) e em casos de imunossupressão avançada (HIV). Um dos testes mais utilizados é o VDRL (*venereal diseases research laboratories*) ou o RPR (*rapid plasma reagin*) – uma modificação do VDRL que visa aumentar a estabilidade da suspensão antigênica e permitir a leitura do resultado a olho nu. Positiva-se a partir da segunda semana após o cancro e, em geral, está mais elevado na segunda fase da doença. Seus resultados são expressos em titulações. Após o tratamento, seu título diminui duas diluições a cada 3 meses, podendo permanecer baixo indefinidamente (cicatriz sorológica). Subidas repentinas e para títulos altos, como 1/256 ou 1/512, podem indicar reinfecção. Títulos baixos sem tratamento ou com história incerta podem indicar doença antiga não tratada ou tratamento inadequado, sugerindo-se o retratamento. Para o seguimento sorológico, deve-se, sempre que possível, comparar títulos de um mesmo exame e de um mesmo laboratório, visto que entre testes diferentes pode haver variação de até dois títulos.

Exames treponêmicos

São as provas sorológicas mais específicas (anticorpos contra antígenos treponêmicos), capazes de dizer se o paciente teve contato algum dia com o treponema. Tornam-se positivos 15 dias após a infecção. Não se prestam ao seguimento de tratamento, e na grande maioria dos casos permanecem positivos por toda a vida. Os principais testes são FTA-ABS (*fluorescent treponemal antigen – absorption*) e mais recentemente ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ensaio de imunoabsorção enzimática). Seu resultado é expresso em positivo ou negativo.

Liquor

Indica-se punção líquórica em caso de falha do tratamento, sintomas neurológicos ou oftalmológicos, qualquer outra manifestação de sífilis terciária

ou em pacientes HIV-positivos (os Centers for Disease Control and Prevention – CDC não consideram sorologia positiva para HIV indicação de punção liquórica). O VDRL no liquor é pouco sensível, mas muito específico; já o teste treponêmico é menos específico, mas muito sensível. Outros achados que devem ser avaliados são manifestações clínicas, celularidade (aumento no número de linfócitos) e proteína no liquor. Pode ocorrer neurosífilis em qualquer estágio da doença.

O perfil sorológico e as manifestações clínicas da sífilis estão representados na Figura 60.2.

Tratamento

A penicilina é o medicamento de escolha no tratamento da sífilis, sendo a doxiciclina e a ceftriaxona alternativas. As doses e vias de administração dependem do estadiamento e do comprometimento do sistema nervoso central.

- Sífilis primária (cancro duro): penicilina benzatina 2.400.000 UI, em dose única (1.200.000 UI em cada nádega). Total de 2.400.000 UI
- Sífilis secundária e latente recente (menos de 1 ano): penicilina benzatina 2.400.000 UI/semana, por 2 semanas (Ministério da Saúde – Brasil, 2005). Total de 4.800.000 UI segundo o Ministério da Saúde. O *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR – CDC, 2015) recomenda a mesma dose da sífilis primária (penicilina benzatina 2.400.000 UI, em dose única)
- Sífilis terciária, latente de tempo indeterminado e latente tardia (mais de 1 ano): penicilina benzatina 2.400.000 UI/semana, por 3 semanas (total de 7.200.000 UI)
- Neurosífilis: penicilina cristalina 3 a 4 milhões de unidades por dose intravenosa (IV), 4/4 h, por 10 a 14 dias (total de 18 a 24 milhões de unidades/dia). Como alternativa, penicilina procaína 2.400.000 UI IM ao dia, associada à probenecida 500 mg 6/6 h, por 10 a 14 dias. A penicilina benzatina não ultrapassa a barreira hematencefálica. O seguimento é feito com punção liquórica semestral, até que a celularidade esteja normal

- Gestantes: usar penicilina benzatina nos mesmos esquemas, com seguimento sorológico (VDRL) mensal. Retratar caso o título não caia duas diluições
- Alergia à penicilina: evento raro (1:100.000 pessoas). O Ministério da Saúde orienta que, em caso de reação, deve-se tentar a dessensibilização à penicilina, e, só em último caso, substituir a penicilina por eritromicina ou tetraciclina, 500 mg a cada 6 h VO, por 15 dias para sífilis recente e por 30 dias para sífilis tardia. Gestantes alérgicas a penicilina devem ser dessensibilizadas
- Reação febril de Jarisch-Herxheimer: após o tratamento, principalmente nos casos de doença mais recente, pode ocorrer uma piora das lesões cutâneas, geralmente acompanhado de sintomas sistêmicos como febre e cefaleia. O quadro involui espontaneamente em 12 a 48 h e não representa reação de hipersensibilidade, não devendo ser indicação de interrupção do tratamento. Os pacientes devem ser orientados e o uso de sintomáticos pode ser feito para alívio dos sintomas
- Parceiros: devem ser convocados e tratados independentemente do resultado da sorologia.

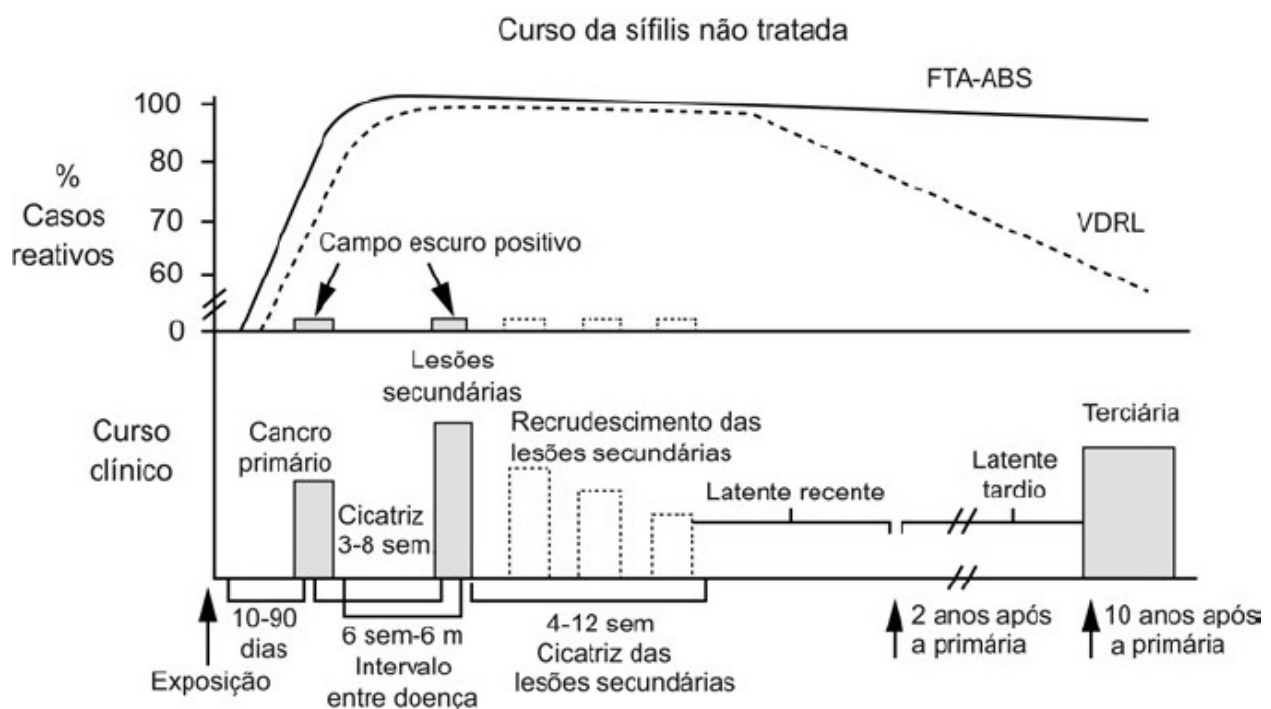


Figura 60.2 Perfil sorológico e manifestações clínicas e laboratoriais da sífilis. Adaptada de Ministério da Saúde, 2005.

Seguimento

Segundo o Ministério da Saúde, deve ser feito por meio de métodos quantitativos (VDRL), a cada 3 meses no primeiro ano e a cada 6 meses no segundo ano; para os CDC, o seguimento sorológico deve ser feito 6 e 12 meses após o tratamento, exceto nos casos de pacientes HIV-positivos, para os quais é sugerido seguimento aos 3, 6, 9, 12 e 24 meses. Nas gestantes, o seguimento deve ser mensal.

Após 6 a 12 meses do tratamento, espera-se a negatificação dos títulos, mas alguns casos podem permanecer com títulos baixos e estáveis por toda a vida, ao que se denomina cicatriz sorológica. Estabilidade, sem queda dos títulos, pode indicar reservatório no sistema nervoso central (SNC), o que deve ser pesquisado. Aumento de 2 títulos pode indicar falha no tratamento ou reinfecção, sendo indicado retratamento.

Cancro mole

Também conhecido como cancroide, é causado pelo *Haemophilus ducreyi*, bacilo Gram-negativo intracelular. Sua prevalência no mundo vem diminuindo, mas ainda é frequente em algumas regiões da África e do Caribe.

Quadro clínico

Após período de incubação de 3 a 5 dias, ocorre uma ou mais úlceras dolorosas, de fundo sujo (purulento), com bordas irregulares edematosas e eritematosas, que variam de 0,5 a 2 cm, e com odor fétido. A infecção não se resolve sozinha, ocorrendo linfadenomegalia regional associada em 2/3 dos casos, podendo se formar bubão com drenagem por orifício único. A chance de contágio por relação sexual é de 80%.

Diagnóstico

Coloração de Gram de esfregaço do fundo da úlcera, realizada após limpeza leve com soro, revela bacilos Gram-negativos intracelulares aos pares ou em cadeias. Pode-se realizar o método também no aspirado do bubão.

Tratamento

Azitromicina 1 g por via oral (VO), em dose única; ciprofloxacino 500 mg, a cada 12 h VO, por 3 dias (contraindicado para gestantes); eritromicina 500 mg VO, a cada 6 h, por 7 dias; ceftriaxona 250 mg intramuscular (IM), em dose única. Recomenda-se às gestantes o uso de ceftriaxona IM ou eritromicina (estearato) VO, 500 mg, de 6/6 h, por 7 dias.

Deve-se avaliar e tratar os parceiros dos últimos 10 dias antes do início dos sintomas, independentemente de apresentarem ou não lesões ativas.

Cancro misto de Rollet

Ocorrência conjunta dos cancros mole e duro. Lesões típicas de cancro mole podem ser mistas em cerca de 5% dos casos, devendo-se solicitar VDRL no momento do diagnóstico e repeti-lo após 1 mês.

Nos casos de cancro mole e duro, deve-se repetir o teste sorológico para HIV após 3 meses, devido à possível janela sorológica.

Donovanose

Infecção crônica da região genital que progressivamente adquire caráter granulomatoso e destrutivo, causada por *Klebsiella granulomatis*, parasito intracitoplasmático obrigatório, Gram-negativo, de contagiosidade baixa. Atualmente rara no Brasil, mas ainda endêmica em alguns países tropicais e subtropicais, como Índia, Nova Guiné, Austrália Central, Caribe e Sudeste da África. O período de incubação é de 30 dias a 6 meses.

Quadro clínico

Apresenta-se como ulceração bem delimitada, de fundo granuloso, vermelho-

vivo, com sangramento fácil, que evolui lenta e progressivamente para lesão vegetante ou ulcerovegetante, ou mesmo elefantíase dos genitais. Lesões em espelho são frequentes, geralmente indolores e sem linfadenopatia associada.

Diagnóstico

Pode-se identificar corpúsculos de Donovan no material de biopsia por meio das colorações de Wright, Giemsa ou Leishman.

Deve-se realizar a biopsia de úlceras genitais com mais de 4 semanas de duração, tendo como diferenciais: sífilis, cancro mole, tuberculose cutânea, amebíase cutânea, neoplasias ulceradas, leishmaniose tegumentar americana e outras doenças cutâneas ulcerativas e granulomatosas.

Tratamento

Por no mínimo 3 semanas ou até a cura clínica, usar: doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h; eritromicina (estearato) 500 mg VO, de 6/6 h; sulfametoxazol/trimetoprima (800 mg e 160 mg) VO, 12/12 h; tetraciclina 500 mg, de 6/6 h. Quando utilizar azitromicina, fazê-lo em dose única de 1 g VO, seguida por 500 mg/dia VO, por 3 semanas ou até a cura clínica. Deve-se proceder com a checagem do resultado da biopsia e seguimento semanal, podendo-se associar um aminoglicosídeo, caso o paciente não apresente melhora nos primeiros dias de tratamento.

Os parceiros dos últimos 60 dias antes do início dos sintomas devem ser convocados e avaliados, mas não precisam ser tratados se assintomáticos.

Linfogranuloma venéreo

Doença infecciosa de transmissão exclusivamente sexual, caracterizada por bubão inguinal, com período de incubação entre 3 e 30 dias. O agente causal é a *Chlamydia trachomatis* – sorotipos L1, L2 e L3. É mais frequente no Norte e Nordeste do país.

Quadro clínico

A evolução da doença ocorre em três fases:

- Lesão de inoculação: inicia-se por pápula, pústula ou exulceração indolor, que desaparece sem deixar sequelas em menos de 7 dias. É comum o paciente não notá-la, e raramente é observada pelo médico
- Disseminação linfática regional: desenvolve-se entre 1 e 6 semanas após a lesão inicial, com intumescimento, dor, supuração e fistulização por orifícios múltiplos dos linfonodos regionais ao local da lesão de inoculação. No homem, geralmente é unilateral (em 70% dos casos); na mulher, a localização da adenopatia varia de acordo com o local da lesão de inoculação. A lesão da região anal pode levar à proctite. Pode haver sintomas gerais
- Sequelas: mais frequentes em mulheres e homossexuais masculinos, devido ao acometimento do reto, podendo levar a fístulas retais, vaginais, vesicais, estenose retal e obstrução linfática crônica, causando elefantíase genital (na mulher, denominada estiomene).

Diagnóstico

É clínico e pode ser considerado em todos os casos de adenite inguinal, elefantíase genital, estenose uretral ou retal. Sorologia identifica anticorpos contra todas as infecções por clamídia (uretrite, cervicite, conjuntivite, tracoma), não sendo, portanto, específica. O exame se torna positivo após 4 semanas.

Pode-se utilizar cultura, imunofluorescência indireta e pesquisa de ácidos. Há métodos moleculares para detectar o sorotipo da clamídia, mas estes não são utilizados na prática clínica.

Tratamento

Doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h, por 21 dias ou eritromicina 500 mg VO, 6/6 h, por 21 dias.

Não se deve drenar o bubão diretamente, sob o risco de retardar a cicatrização, mas realizar punção lateral por agulha a partir de pele sã.

Avaliar parceiros dos últimos 60 dias antes do início dos sintomas e tratá-los com azitromicina 1 g em dose única ou doxiciclina 100 mg 12/12 h por 7 dias.

Herpes genital

Infecção crônica e por toda a vida, causada mais frequentemente pelo herpes-vírus simples (HSV) tipo 2, ou pelo HSV tipo 1. Nos EUA, estima-se que mais de 50 milhões de pessoas são infectadas pelo HSV-2; no entanto, a proporção de casos relacionados ao HSV-1 vem aumentando.

Os vírus da família Herpesviridae têm em comum o neurotropismo e a tendência a se alojarem permanentemente em gânglios do sistema nervoso periférico (SNP), tendo episódios de latência e reativação ao longo da vida. A doença, transmitida sexualmente, pode ocorrer não só na vigência de lesões, mas também através do contato com indivíduos assintomáticos previamente infectados. As recorrências e a transmissão nas fases latentes parecem menos frequentes nas infecções relacionadas ao tipo 1.

Quadro clínico

A primoinfecção ocorre de 4 a 7 dias após a exposição, em indivíduos não expostos previamente ao herpes-vírus. Surge grande número de vesículas, por vezes acometendo toda a área dos genitais, com febre, mialgia, prostração e linfonodos palpáveis e dolorosos. Quando não tratado, o quadro todo pode durar 20 ou 30 dias até a resolução completa. Nem todos os expostos desenvolverão manifestação clínica exuberante, podendo haver infecção subclínica com evolução para a fase de portador.

A recorrência se dá com a migração do vírus, em indivíduo portador, pelo nervo sensitivo, com sensação de formigamento ou ardência (pródromo), seguida de surgimento de vesículas, em geral agrupadas, sobre base eritematosa. Em 2 dias as vesículas se rompem, originando erosões de fundo limpo, dolorosas, que evoluem com a formação de crostas que cicatrizam em 7 a 10 dias. Alguns fatores podem predispor à recorrência: febre, radiação ultravioleta (UV), traumatismos, menstruação, estresse físico ou emocional,

antibioticoterapia e imunodeficiência.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por meio de:

- Avaliação clínica
- Citologia de Tzanck: encontradas células gigantes multinucleadas. Não diferencia infecção pelos variados tipos de herpes (simples 1, 2 ou zóster), tem sensibilidade e especificidade baixas
- Sorologia: tem papel na identificação da soroprevalência ou confirmação de soroconversão, mas não se aplica na rotina. Hoje, há testes sorológicos tipo-específicos para HSV-1 ou HSV-2
- Testes virológicos: cultura e reação em cadeia da polimerase (PCR).

A cultura é pouco sensível, e esta sensibilidade diminui rapidamente, à medida que as lesões vão se reepitelizando. A pesquisa do DNA viral por PCR é mais sensível, mas ainda pouco utilizada no Brasil. Os CDC já colocam esses métodos como os de preferência no caso de lesões ulceradas genitais.

Tratamento

Utilizam-se três antivirais orais: aciclovir, valaciclovir (melhor absorção pós administração oral) e fanciclovir (também com melhor biodisponibilidade). O uso de antiviral tópico é pouco eficaz e não é preconizado. O tratamento não erradica o vírus, mas pode diminuir a intensidade e a duração das lesões.

Na primoinfecção, utilizar:

- Aciclovir 200 mg VO, 4/4 h, 5 vezes/dia (dose da madrugada é excluída), por 7 a 10 dias (ou 400 mg VO, 8/8 h, por 7 dias)
- Valaciclovir 1 g VO, 12/12 h, por 7 a 10 dias
- Fanciclovir 250 mg VO, 8/8 h, por 7 a 10 dias.

Nos casos de recorrência, a eficácia do tratamento está diretamente

relacionada ao uso de medicação no dia do surgimento da lesão ou durante o pródromo. Orientar o paciente a iniciar a medicação tão logo surjam os sintomas. As doses utilizadas são:

- Aciclovir 400 mg VO, 8/8 h, por 5 dias (ou 200 mg VO, 4/4 h, 5 vezes/dia, por 5 dias)
- Valaciclovir 500 mg VO, 12/12 h, por 5 dias (ou 1 g VO, dose única diária, por 5 dias)
- Fanciclovir 125 mg VO, 12/12 h, por 5 dias.

Os CDC ainda colocam como opções o uso de aciclovir 800 mg VO, 12/12 h, por 5 dias ou 800 mg VO, 8/8 h, por 2 dias, e de fanciclovir 1 g VO, 12/12 h, por 1 dia.

Casos recorrentes (seis ou mais episódios por ano) pedem terapia supressiva, também preconizada pelos CDC para indivíduos infectados cujos parceiros apresentam sorologia negativa para o HSV-2 e indivíduos infectados que têm múltiplos parceiros, para diminuir o risco de transmissão. O fanciclovir, no entanto, parece menos eficaz em diminuir a disseminação viral. As doses utilizadas são:

- Aciclovir 400 mg VO, 12/12 h, por até 6 anos
- Valaciclovir 500 mg ou 1 g VO, dose diária, por até 1 ano (1 g parece mais eficaz em pacientes com recidivas muito frequentes)
- Fanciclovir 250 mg VO, 12/12 h, por até 1 ano.

Casos extensos e graves podem ser tratados com aciclovir 5 a 10 mg/kg/dose IV, 8/8 h, por 7 dias ou até a cura clínica, seguido de manutenção com terapia VO por pelo menos 10 dias.

■ Uretrites

Inflamações uretrais, que podem ou não ser infecciosas. Os sintomas, quando ocorrem, podem ser disúria, corrimento uretral purulento ou mucopurulento e

prurido.

As uretrites infecciosas se dividem em gonocócicas (UG) – causadas por *Neisseria gonorrhoeae* – e não gonocócicas (UNG) – causadas por *Chlamydia trachomatis* (30 a 50%), *Ureaplasma urealyticum* (20 a 50%) e outros agentes menos comuns (*Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, herpes simples), representando 5% das uretrites. Uretrite (UG e UNG) pode facilitar a transmissão do HIV.

Uretrite gonocócica

Causadas pela *Neisseria gonorrhoeae*, a uretrite gonocócica inicia-se com quadro de ardor e descarga uretral purulenta e dolorosa, 3 dias após a infecção, cuja intensidade geralmente leva o paciente a procurar ajuda. Ocorre inflamação do meato uretral, podendo haver urgência miccional e polaciúria. Nas mulheres e mais raramente nos homens, a infecção pode ser assintomática, e em 0,5% dos casos pode haver disseminação hematogênica, com artrite, peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) e lesões pustulosas.

Uretrite não gonocócica

As uretrites não gonocócicas podem ser causadas pela *Chlamydia trachomatis* (30 a 50%), *Ureaplasma urealyticum* (20 a 50%) e outros agentes menos comuns, como *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, herpes simples (representando 5% das uretrites). Iniciam-se com um quadro de descarga uretral discreta e pouco ou nada dolorosa, 7 a 14 dias após a infecção, podendo passar despercebido pelo paciente. Muitos sequer procuram ajuda para tratamento.

Diagnóstico

É feito com o material coletado diretamente da uretra, por meio de *swab* apropriado, procedendo-se com a análise do sedimento dos jatos inicial e final.

Exame citobacterioscópico corado pelo método de Gram

Nos casos de UG, observam-se diplococos Gram-negativos, intracelulares e extracelulares; nas UNG, a ausência desses achados exclui infecção por *N. gonorrhoeae*. Pode-se utilizar teste de amplificação de ácidos nucleicos para detectar a infecção por clamídia.

Sedimentos urinários inicial e final

Utilizados para caracterizar o processo da uretrite, pois a contagem de neutrófilos diminui no sedimento final, devido à lavagem da uretra pela urina não contaminada. Serve para excluir processos infecciosos das vias urinárias altas (cistites e nefrites), pois nesses casos a contagem de neutrófilos não diminuiria no jato final de urina. Nas uretrites são encontrados mais de 15 neutrófilos por campo no jato inicial (400 vezes de aumento).

Tratamento

Diante da queixa de corrimento uretral, o Ministério da Saúde sugere abordagem sintromica:

- Bacterioscopia indisponível no momento da consulta: tratar clamídia e gonorreia
- Bacterioscopia disponível, com diplococos Gram-negativos intracelulares: tratar clamídia e gonorreia
- Bacterioscopia disponível, com ausência de diplococos Gram-negativos intracelulares: tratar apenas clamídia.

Para o tratamento da clamídia, indicam-se:

- Azitromicina 1 g VO, em dose única
- Doxicilina 100 mg VO, 12/12 h, durante 7 dias.

Para o tratamento da gonorreia, utilizar:

- Ciprofloxacino 500 mg VO, dose única

- Ceftriaxona 250 mg IM, dose única
- Azitromicina 1 g VO, dose única (CDC, 2015).

No retorno (7 a 10 dias), caso ainda exista corrimento ou em caso de recidiva, oferecer tratamento para agentes menos frequentes (micoplasma, ureaplasma, *Trichomonas vaginalis*).

Convocar e avaliar parceiros dos últimos 60 dias e, nos casos de UNG, tratá-los mesmo sem evidência de enfermidade.

■ Corrimentos vaginais | Cervicites e vulvovaginites

Caracterizados por corrimento vaginal e/ou sintomas de diferentes características. Incluem-se neste grupo: candidíase, vaginose bacteriana, tricomoníase e cervicites por clamídia e gonococo. Vaginose bacteriana e candidíase são infecções endógenas, não sendo consideradas IST, dispensando o tratamento do parceiro.

Candidíase vulvovaginal

Causada por fungo comensal que habita a mucosa vaginal, com aumento do crescimento em algumas condições favoráveis (gravidez, diabetes descompensado, obesidade, uso de contraceptivos orais, uso de antibióticos, corticoides ou imunossupressores, hábitos de higiene e vestuário inadequados, entre outras). Pode se manifestar por prurido vulvovaginal (principal queixa), ardor ou dor à micção, corrimento branco, grumoso, inodoro e com aspecto caseoso (“leite coalhado”), hiperemia, edema vulvar, fissuras e maceração da vulva.

O tratamento pode ser tópico, com agentes como miconazol creme a 2% (via vaginal, uma aplicação à noite, ao se deitar, por 7 dias) ou clotrimazol creme a 1% (via vaginal, uma aplicação à noite, ao se deitar, durante 6 a 12 dias). No caso de tratamento VO, pode-se optar pelo fluconazol 150 mg, dose única, ou pelo itraconazol 200 mg, 12/12 h, por 1 dia.

Vaginose bacteriana

Caracterizada por desequilíbrio da flora vaginal normal, com aumento exagerado de bactérias, em especial as anaeróbias (principalmente *Gardnerella vaginalis*), não sendo considerada IST, dispensando o tratamento do parceiro. Caracteriza-se por corrimento cinza-esbranquiçado, fétido, com odor peculiar de peixe cru devido à liberação de aminas voláteis.

O tratamento é feito com metronidazol 500 mg VO, 12/12 h, por 7 dias.

Tricomoníase

Causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis*, apresenta risco de transmissão por ato sexual de 60 a 80%. Geralmente assintomática no homem, causa, excepcionalmente, corrimento uretral masculino. Caracteriza-se por corrimento abundante, amarelado ou amarelo-esverdeado, bolhoso, podendo apresentar prurido ou irritação vulvar.

O tratamento é feito com metronidazol 2 g VO, dose única, ou metronidazol 500 mg VO, 12/12 h, por 7 dias. Sempre tratar o parceiro.

Cervicites

Sua etiologia está relacionada com *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Se houver mucopus endocervical (teste do cotonete positivo), colo friável, dor à mobilização do colo ou algum critério de risco (p. ex., parceiro com sintomas), recomenda-se o tratamento da cervicite (por gonorreia e clamídia), semelhante ao descrito no tópico de “Uretrites”.

■ Condiloma acuminado

O papilomavírus humano (HPV) é DNA-vírus com mais de 100 genótipos, sendo que cerca de 40 tipos podem infectar o trato anogenital (vulva, colo uterino, vagina, pênis, escroto, uretra e ânus), podendo ainda ser classificados em subtipos de alto e baixo risco, de acordo com o seu potencial de oncogenicidade, sendo os principais subtipos de baixo risco os HPV 6, 11, 42, 43

e 44 (6 e 11 sendo responsáveis por 90% das verrugas genitais), e os de alto risco os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (16 e 18 relacionados a 70% dos casos de câncer de colo uterino).

Quadro clínico

A infecção pode ser subclínica, detectável somente a partir de uso de magnificação de imagem (colpo ou peniscopia) ou aplicação de reagentes (iodo, ácido acético), ou se manifestar na forma de verrugas genitais (condiloma acuminado). A maioria dos casos se apresenta como infecção latente, na qual o DNA viral está incorporado aos queratinócitos sem manifestação clínica, detectáveis apenas por meio de técnicas moleculares.

O condiloma acuminado é caracterizado por pápulas verrucosas de poucos milímetros a muitos centímetros (placas), de superfície áspera e cores variando do vermelho-vivo ao castanho e marrom.

Diagnóstico

O diagnóstico de condiloma acuminado é feito por meio de:

- Avaliação clínica
- Visualização sob ácido acético: útil nas áreas de mucosa e semimucosa. Branqueamento das lesões aparentes, e mesmo das inaparentes, é visível a olho nu, mas o método é pouco específico
- Exame anatomopatológico: indicado em casos de dúvida diagnóstica, na ausência de resposta ao tratamento ou para afastar malignidades associadas (papulose bowenoide, eritroplasia de Queyrat, doença de Bowen e carcinoma invasivo)
- Colposcopia e peniscopia: exames realizados sob aumento de 20 ou 40 vezes e aplicação de reagentes, útil no seguimento de pacientes com tipos virais oncogênicos, detecção de lesões subclínicas ou para seguimento pós-tratamento
- Hibridização *in situ* e PCR: técnicas realizadas em blocos parafinados de

biopsias prévias e em tecido fresco, respectivamente. Identificam o DNA viral e podem classificar o HPV do paciente como de alto ou baixo risco de oncogenicidade, de acordo com o genótipo encontrado. Seu valor na prática clínica e o seu uso para guiar decisões em relação à conduta ainda não estão bem estabelecidos. Podem ser úteis para qualificar o risco envolvido, mas sua pesquisa ainda não é recomendada na rotina.

Tratamento

Tem como principal objetivo a remoção das verrugas sintomáticas, ainda que não haja evidência de que isso afete o curso clínico natural da infecção ou a erradique, tampouco altere o risco de malignização. Se não tratadas, as lesões condilomatosas podem involuir espontaneamente, permanecer estáveis ou aumentar em número e tamanho. Em raríssimos casos, podem evoluir pra lesões pré-malignas ou malignas.

As opções de tratamento são:

- Podofilina de 10 a 25%: tem propriedades antimitóticas. Aplicar sobre as lesões e deixar quatro horas, lavando a lesão após esse período. Pode ser aplicada semanalmente. Utilizada apenas para os genitais externos e contraindicada para gestantes. Pode causar irritação local e ser tóxica se aplicada e absorvida em grandes quantidades, levando a efeitos sistêmicos (restringir a aplicação a menos que 0,5 ml de podofilina ou área tratada < 10 cm²)
- Podofilotoxina 0,15%: creme comercial com purificado ativo da podofilina. Tem a vantagem de ser aplicado pelo paciente, minimizando visitas ao médico. Deve-se aplicar apenas nas verrugas visíveis, 2 vezes/dia, por 3 dias consecutivos, descansando nos 4 dias seguintes da semana. O ciclo semanal pode ser repetido até quatro vezes. A ausência de resolução em 4 semanas obriga nova visita ao médico. Não pode ser usado na vagina, no colo e em gestantes
- Crioterapia com nitrogênio líquido: visa à destruição física das verrugas

pelos ciclos de congelamento e descongelamento. São feitas aplicações semanais em jato aberto de 20 a 30 s. O pós-operatório pode ter edema, ulceração e alguma dor

- Eletrocoagulação e *laser* ablativo: destruição física pela cauterização das células infectadas, sob anestesia infiltrativa. Feita quinzenalmente, seu pós-operatório é doloroso e cursa com ulceração e dor
- Ácido tricloroacético (ATA): utilizado em solução aquosa a 80 a 90%, visando à cauterização química. Também de aplicação semanal, deve-se evitar que a solução escorra, a fim de não lesar a pele sã. Também cursa com ulceração no pós-operatório
- Imiquimode 5% creme: mecanismo de ação por liberação de citocinas e ativação da imunidade contra o vírus. Aplicar 3 vezes/semana, em dias alternados, por até 12 semanas.

Orientações e seguimento

Não é possível determinar o momento da infecção quando da detecção das lesões, visto que o período de latência pode durar anos. Portanto, o diagnóstico de HPV não significa necessariamente infidelidade de um dos parceiros.

A recorrência das lesões é bastante frequente, principalmente nos três primeiros meses pós-tratamento. Os pacientes devem ser orientados a retornar, caso haja novas lesões.

Prevenção

O uso de preservativos diminui o risco, mas não impede a transmissão do vírus, visto que pode haver lesões em áreas não cobertas.

Vacinação

No Brasil, foram aprovadas duas vacinas profiláticas contra o HPV, sendo elas a bivalente, que previne infecção pelos subtipos 16 e 18 (relacionados a 70% dos casos de câncer de colo uterino), e a quadrivalente que, além desses dois

subtipos de alto risco, previne também contra os subtipos 6 e 11 (responsáveis por 90% das verrugas genitais). As duas vacinas são indicadas em três doses, sendo que a quadrivalente é indicada com 0, 60 e 180 dias, para homens e mulheres de 9 a 26 anos e a bivalente, indicada com 0, 30 e 180 dias, para mulheres de 10 a 25 anos.

Em 2014, o Sistema Único de Saúde (SUS) lançou campanha nacional para imunizar meninas de 11 a 13 anos contra o HPV. A vacina aplicada é a quadrivalente, em esquema de três doses com 6 meses e dose de reforço após 5 anos.

A Austrália foi um dos primeiros países a implementar a vacinação anti-HPV gratuita para a população feminina, e os resultados foram muito promissores. A vacina quadrivalente passou a ser utilizada a partir de 2007, para mulheres de 12 a 26 anos; a partir de 2010, a vacina passou a ser usada somente para meninas de 12 a 13 anos. Após o início do programa, notou-se rápida e significativa redução na prevalência de verruga genital, não só nas mulheres vacinadas, mas também nos homens que se relacionavam com essas mulheres (proteção de rebanho), devido à diminuição da transmissão heterossexual.

■ Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 142 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Estudo de prevalência das DST no Brasil. Mimeo. 2004a.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the laboratory diagnosis of gonorrhea, chlamydia and syphilis. MMWR Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/stdtestingguidelines.a>

Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2010;59(20):626-9.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease

surveillance, 2008. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009, 180 p. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats08/surv2008-complete.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. [Internet] MMWR 2015;64(RR3):1-137. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

Corey L, Ashley R, Valaciclovir HSV Transmission Study Group. Prevention of herpes simplex virus type 2 transmission with antiviral therapy. Herpes. 2004; Suppl 3:170A-4.

Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. Clin Ther. 2014;36(1):17-23.

Leone P. Asymptomatic shedding in the transmission, prevention, and treatment of genital herpes. Medscape Infectious Diseases. 2004;6(1).

Public Health Agency of Canada. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. 2006 ed. Centre for Communicable Diseases and Infection Control; 2010. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/>.

Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac”, Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS – CRT-DST/AIDS-SP. Boletim epidemiológico de DST/AIDS. [Internet] São Paulo: Coordenação do Programa Estadual de DST/AIDS; 2013, 116p. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim2013.pdf>

World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. [Internet] Geneva, World Health Organization; 2012, 28p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf?ua=1

World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Global strategy for STI prevention and control meeting. Geneva, nov 2004.

World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. [Internet] Geneva, WHO; 2005, 193 p. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43116/1/9241592656.pdf>

PARTE

7

Medicina do Viajante



61

Infecções do Viajante

Gustavo Henrique Johanson

■ Introdução

Viajar sempre foi importante atividade humana, seja por lazer, seja por motivos econômicos. Com o recente processo de globalização, as viagens ganharam maior projeção e se tornaram hábito cada vez mais comum entre as pessoas no mundo inteiro. Em 1995, aproximadamente 500 milhões de chegadas turísticas internacionais foram registradas, ao passo que, atualmente, os números já ultrapassam 1 bilhão (Figura 61.1), sendo o transporte aéreo o mais utilizado para esse deslocamento (Figura 61.2).

Apesar de regiões tradicionais, consideradas economicamente desenvolvidas e com baixo risco para o surgimento de doenças em viajantes, ainda recebem a maior parte dos viajantes (p. ex., Europa), regiões inóspitas, consideradas “exóticas”, ou com problemas socioeconômicos mais pronunciados (p. ex., África Subsaariana) vêm recebendo cada vez mais turistas ao longo dos anos (Figura 61.3).

Com esse processo em expansão, as doenças, principalmente as infectocontagiosas, também apresentam crescimento gradativo e preocupante padrão de disseminação, sobretudo, no que se refere à saúde pública. Por isso, hoje é indispensável ao médico conhecer a epidemiologia das doenças infecciosas das mais variadas partes do mundo e reconhecer doenças que acometem viajantes.

O destino do viajante e o propósito da viagem têm forte influência sobre o risco de aquisição de doenças. A grande proporção de viagens de lazer, em

relação às viagens de negócios (Figura 61.4), indica exposição dos viajantes a grande número de afecções (p. ex., viajar para Nova York, para reuniões de trabalho, faz-nos considerar, intuitivamente, menor risco para a saúde do viajante do que em uma viagem de aventura para o continente africano).

O indivíduo que apresenta sinais e sintomas relacionados às doenças infecciosas é avaliado por médicos generalistas ou especialistas em doenças infecciosas e tropicais. Os viajantes podem apresentar queixas comuns e típicas, de fácil diagnóstico, como afecções respiratórias, infecção urinária e diarreia aguda. No entanto, doenças exóticas, pouco prevalentes e raramente vistas no país de origem do viajante podem representar grande desafio diagnóstico. Assim, conhecer o risco de cada região visitada é fundamental para o raciocínio diagnóstico, para orientar a solicitação de exames confirmatórios e dinamizar o processo de tratamento. Igualmente importantes, as intervenções no âmbito da saúde pública são favorecidas pela detecção precoce de doenças contagiosas; nesse sentido, em diversas ocasiões os viajantes servem de sentinelas, ao retornarem para seus países de origem.

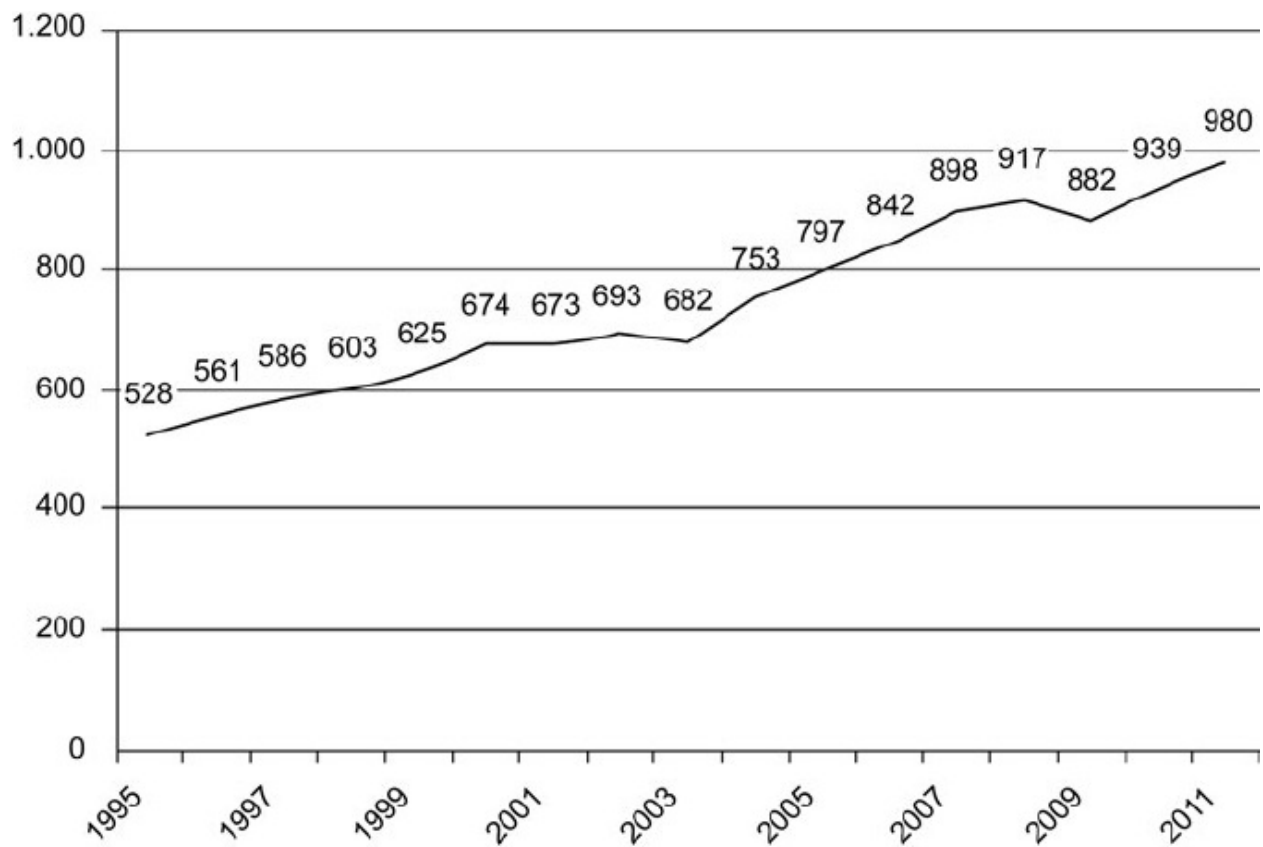


Figura 61.1 Chegadas turísticas internacionais 1995-2011 (em milhões). Adaptada de World Tourism Organization, 2012.

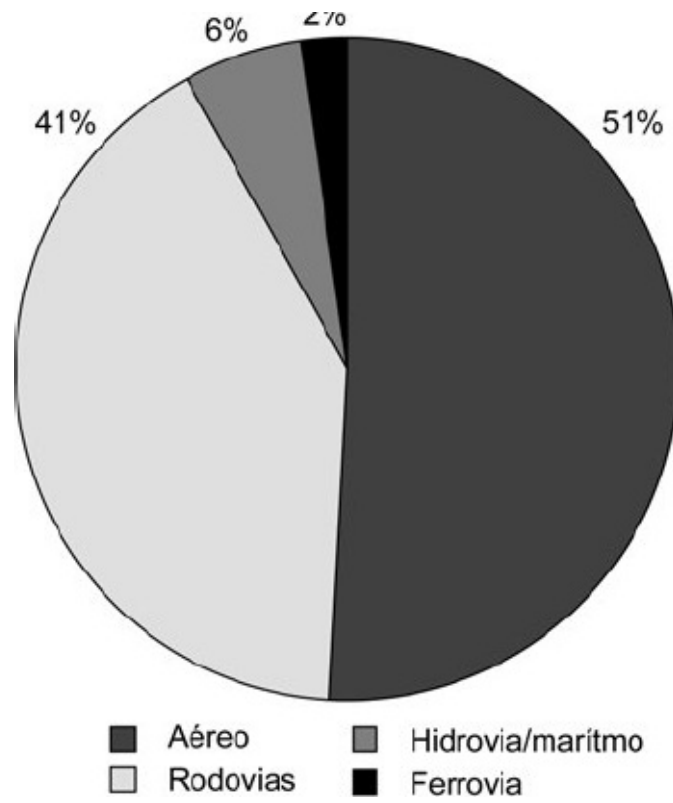


Figura 61.2 Chegadas turísticas internacionais: meio de transporte (2011). Adaptada de World Tourism Organization, 2012.

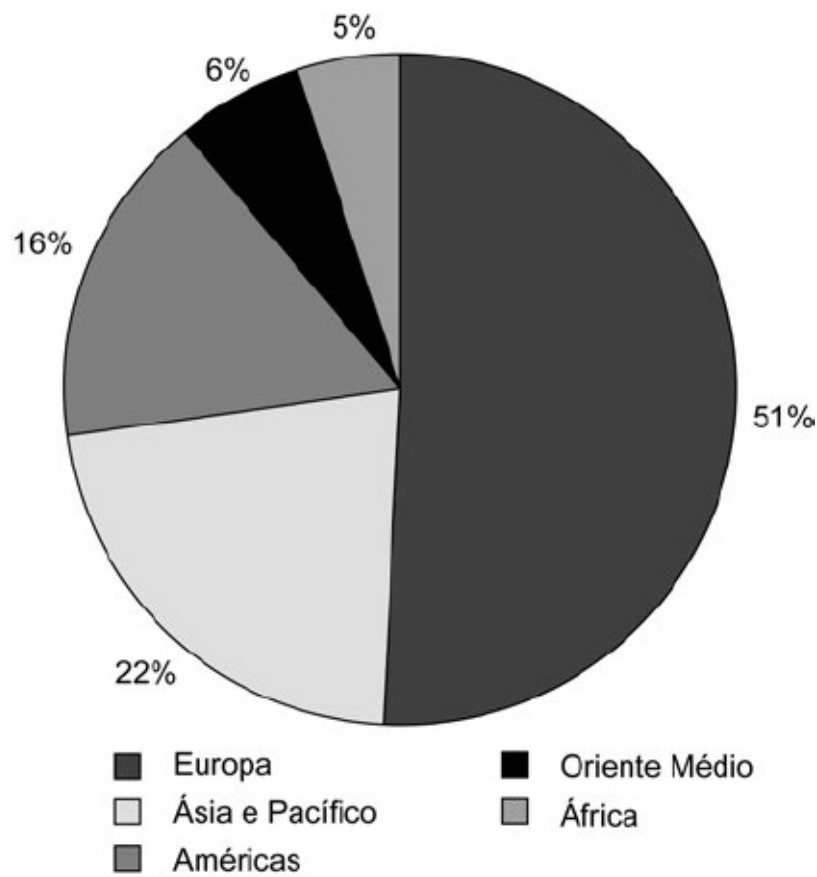


Figura 61.3 Chegadas turísticas internacionais por regiões. Adaptada de World Tourism Organization, 2012.

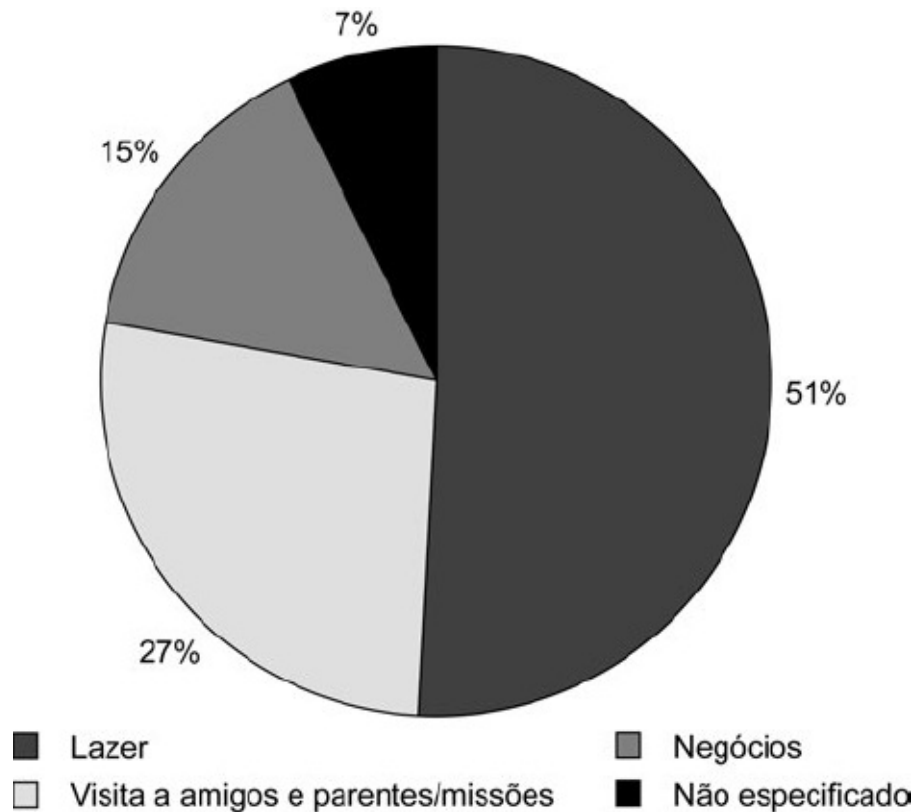


Figura 61.4 Chegadas turísticas internacionais: propósito da viagem (2011). Adaptada de World Tourism Organization, 2012.

Viajar, se comparado à permanência em domicílio, aumenta a morbidade e a mortalidade do indivíduo (Figura 61.5). Cerca de 22 a 64% dos viajantes relatam algum problema de saúde durante a viagem, tomam medicamentos, ou se sentem subjetivamente doentes, sendo que aproximadamente 8% deles (entre os mais de 50 milhões de viajantes anuais) procuram atendimento médico no próprio destino ou após retornarem ao local onde residem.

Os riscos de adoecer variam de acordo com múltiplos fatores, sendo ampliados por: viagens de expatriados que retornam aos seus países de origem para visitar amigos e parentes; viagens de missionários e “mochileiros” para países em desenvolvimento e regiões tropicais (na época da estação chuvosa), com estadia mais longa; viagens de aventura (p. ex., escaladas, montanhismo, mergulho, caçadas), que colocam o viajante sob risco de lesões e adoecimento. No entanto, a mortalidade em viajantes é baixa (cerca de 0,001% dos viajantes morre no decorrer, ou por causa da viagem) (Figura 61.5).

Parte das afecções às quais os viajantes se expõem é representada por doenças infecciosas (abaixo dos acidentes com veículos automotores e afogamentos como principais causas de morte em viajantes). Doenças cardiovasculares, geralmente preexistentes, são as principais causas de mortalidade em viajantes (assim como na população geral ocidental), particularmente quando analisadas em viagens para países desenvolvidos (Tabela 61.1); entre as doenças infecciosas, a malária por *Plasmodium falciparum* cursa como a maior causa de mortalidade em viajantes, principalmente naqueles em visita à África Subsaariana.

No período pré-viagem, recomenda-se ao viajante prevenir doenças infecciosas e avaliar outras condições orgânicas (p. ex., doenças cardiovasculares preexistentes). Esforços devem ser realizados para a compensação clínica antes do embarque, na tentativa de se minimizarem os riscos ao paciente-viajante.

A literatura médica reúne diversos estudos sobre doenças infecciosas em viajantes desde a década de 1980. Os primeiros trabalhos descrevem enfermidades prevalentes apenas em determinados grupos de viajantes, ou naqueles provenientes de instituição ou região específica, o que compromete a generalização dos resultados para a totalidade dos viajantes internacionais. Contudo, estudos atuais apresentam ampla visão da prevalência de doenças infecciosas em viajantes. A constante atualização de estudos desse tipo é fundamental, pois o padrão das viagens, os destinos e a epidemiologia das doenças infecciosas são processos dinâmicos, com ampla variabilidade, e o surgimento de novas vacinas contribui para as diferenças de prevalência de doenças infecciosas nos viajantes no passado e atualmente.

Os grandes estudos atuais sobre doenças infecciosas nos viajantes utilizam dados da GeoSentinel, rede mundial composta por mais de 30 locais (“sentinelas”), distribuídos pelos cinco continentes, em geral clínicas de atendimento a doenças infecciosas cujos especialistas têm conhecimento em medicina do viajante e estão capacitados a atender indivíduos com doenças infecciosas, tropicais e qualquer afecção decorrente de atividades relacionadas à

viagem. Os viajantes doentes incluídos na base de dados devem ter atravessado pelo menos uma fronteira internacional nos últimos 10 anos e apresentar quadro clínico presumivelmente relacionado à viagem. A área geográfica de aquisição da(s) enfermidade(s) é definida com base no período de incubação das infecções, epidemiologia do(s) local(ais) (caso não seja apenas uma região) ou país(es) visitado(s) pelo viajante. Apesar de essa rede de clínicas resumir dados de todas as afecções relacionadas à viagem, apenas as causas infecciosas serão consideradas neste capítulo.

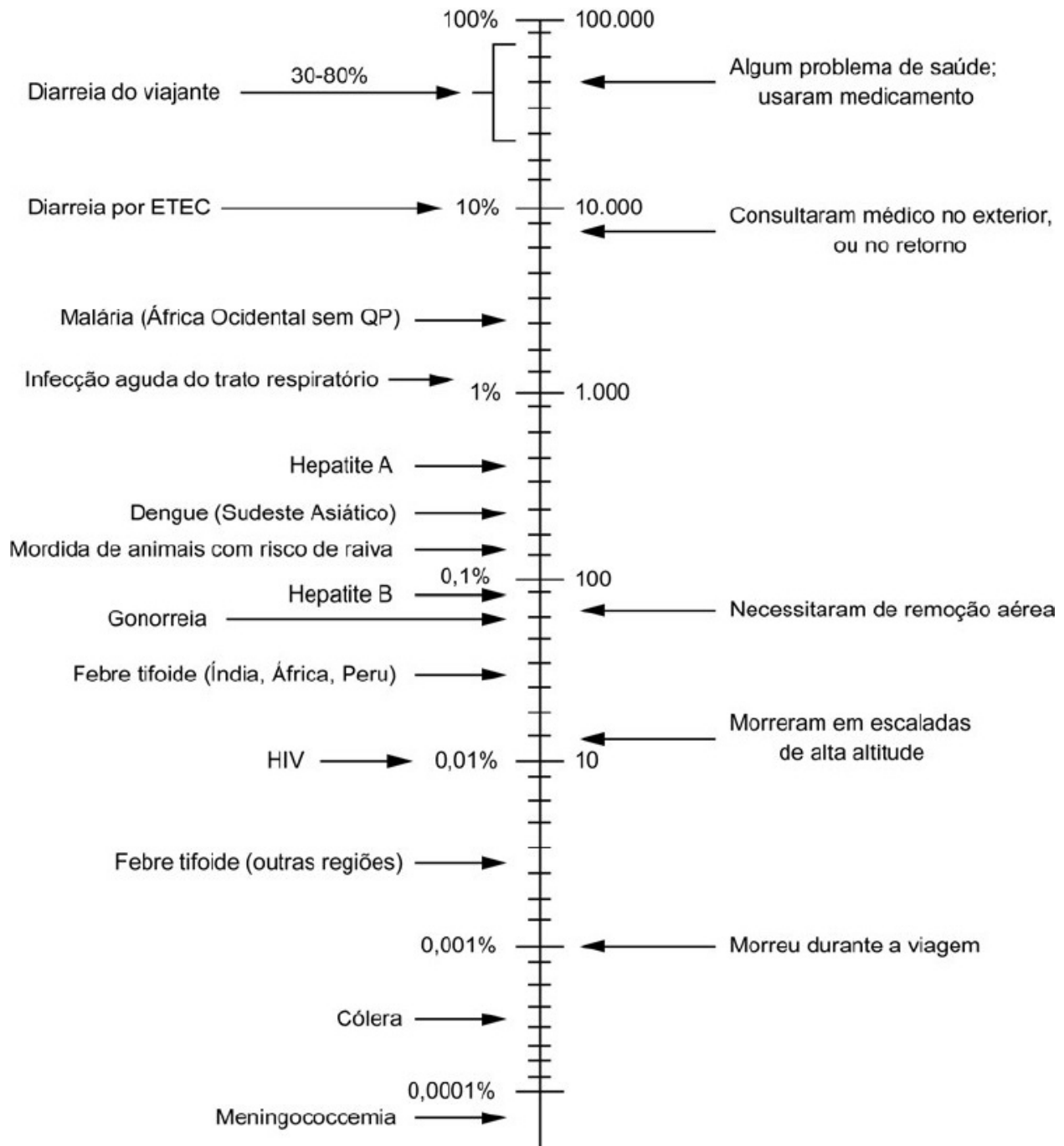


Figura 61.5 Taxas mensais de incidência de problemas de saúde durante estadia em países em desenvolvimento. Adaptada de Liese *et al.*, 1997.

Tabela 61.1 Causas de morte em diferentes populações de viajantes.

Origem do viajante	EUA (voluntários ajuda humanitária)	EUA	Suíça	Estrangeiros

Destino do viajante	Países em desenvolvimento	Qualquer destino	Europa	EUA
Ano da viagem	1962-1983	1975-1984	1987	1991
Total de mortes	185	2.463	247	17.988
Cardiovascular (%)	8	49	14	45
Infecção (%)	5	1	-	-
Outras doenças (%)	8	?	2	-
Acidentes (%)				
Automobilístico	36	7	13	37
Aéreo	5	2	4	7
Afogamento	14	4	4	15
Outros	23	12	2	23
Desconhecido (%)	-	25	58	-

Adaptada de Hagarten *et al.*, 1991.

■ Características dos viajantes que retornam com doenças infecciosas

Estudos realizados com viajantes doentes (particularmente os que apresentam febre como um dos sintomas principais) que procuram um dos centros da GeoSentinel apontam discreta prevalência de indivíduos do sexo masculino, sendo a faixa etária mais acometida entre os 20 e 60 anos de idade. Esses números representam apenas a parcela de indivíduos que mais realizam viagens internacionais e não podem ser interpretados como variáveis que colocam o

viajante sob maior risco de aquisição de doenças infecciosas. Em geral, o propósito principal da viagem é visitar amigos e parentes – muito comum entre os viajantes expatriados e com grande significado em relação à aquisição de doenças infecciosas –, seguido das viagens turísticas, a negócios e de cunho humanitário (p. ex., missões religiosas e de assistência à saúde da população local).

O tempo entre a viagem e o início dos sintomas é bastante variável, mas a grande maioria dos viajantes doentes se apresenta às clínicas sentinelas em até 6 semanas após a partida. Quanto maior o tempo entre o retorno e o início dos sintomas, menores as chances de o viajante apresentar febre como um dos sintomas; viagens com duração menor que 30 dias são as mais comuns. Em geral, apenas 27% dos viajantes com doenças infecciosas realizaram consulta de orientação sobre os riscos com especialista antes da viagem. Entre os que mais apresentam doenças infecciosas e febre como um dos sintomas principais, destacam-se os expatriados que viajam para seus países natais para visitarem amigos e parentes – fato particularmente relevante para os que viajam para a América Latina, África Subsaariana e o Sudeste Asiático, áreas tropicais onde se concentra boa parte dos países em desenvolvimento.

■ Doenças infecciosas dos viajantes

Estudos recentes apontam distribuição bastante ampla de doenças infecciosas nos viajantes. Entre os viajantes doentes, cerca de 35% apresentam doença febril com comprometimento sistêmico, 15% com síndromes diarreicas, 14% com afecções respiratórias, 4% com infecções geniturinárias, 4% com afecções dermatológicas, 4% com doenças gastrintestinais não diarreicas e 3% com doenças infecciosas em que há vacina para a prevenção (Tabela 61.2). Vale lembrar que em até 22% das vezes nenhum diagnóstico etiológico é obtido entre as doenças febris.

Entre as afecções sistêmicas, a malária é a doença infecciosa mais comum, com taxas de mais de 20% entre todas as infecções, e responsável por mais de 50% das internações em viajantes. Prevalece a malária causada pelo *Plasmodium*

falciparum, com maiores potenciais de morbidade e mortalidade, diagnosticada em até 66% de todas as causas de malárias. Em até 90% dos casos o tempo entre o regresso e a apresentação dos sintomas da malária por *P. falciparum* recai dentro dos primeiros 30 dias; já nos casos por *P. vivax*, em aproximadamente 50% das vezes os sintomas podem levar mais de 1 mês para se apresentar, principalmente se o viajante estava em uso de quimioprofilaxia, uma vez que os medicamentos comumente prescritos para esse fim, por não possuírem ação contra os hipnozoítas hepáticos, não impedem posterior recaída. As áreas de maior risco são a África Subsaariana e as Ilhas do Pacífico, na Oceania. A malária por *P. falciparum* contribui, em média, com 30 a 35% do total de óbitos por infecção nos viajantes, sendo a maior causa de mortalidade em viajantes por doença infecciosa. A Tabela 61.3 resume as principais infecções em viajantes e os locais de maior ocorrência.

Outras afecções sistêmicas como dengue, riquetsioses e febre tifoide também acometem viajantes. A dengue segue como uma das principais infecções em destinos do Sudeste Asiático e da América Latina. Os índices totais em torno de 6% são subestimados, já que o número de casos assintomáticos e oligossintomáticos entre todos os acometidos é grande. Além disso, devido ao curto período de incubação, a maioria dos viajantes apresenta os sintomas da dengue ainda na área visitada, portanto, os números reais em viajantes podem ser maiores do que realmente computado nas estatísticas internacionais. A febre tifoide, doença cuja vacina confere proteção parcial (aproximadamente 70 a 80%), é pouco frequente (até 2% de acometimento) entre viajantes, com maior incidência entre aqueles em visita a regiões da Ásia (p. ex., Índia, país com maior risco para essa infecção), e acarreta grande número de internações (Tabela 61.2). Em geral, o agente mais isolado nos viajantes é a *Salmonella* Paratyphi. Riquetsioses são infecções com maior incidência em destinos da África, particularmente países situados abaixo do deserto do Saara e mais ao sul do continente (p. ex., África do Sul). O vetor desse tipo de infecção é o carrapato, amplamente distribuído pelas áreas rurais do continente, particularmente nos parques nacionais para safári, muito visitados por turistas do mundo inteiro.

A doença diarreica aguda (DDA), como a diarreia do viajante, tem incidência

geral de 4%. Entretanto, por se tratar de enfermidade com curto período de incubação e caráter benigno e autolimitado, a real incidência em viajantes pode ser enormemente subestimada. As áreas de maior ocorrência são o Sudeste Asiático, o continente africano (principalmente a África Subsaariana) e a América Latina.

As doenças com acometimento da pele são frequentes, sendo os locais de maior aquisição a América do Sul e o Caribe, regiões visitadas principalmente pelo clima tropical e o litoral bastante extenso e atrativo.

A malária por *P. falciparum* é uma condição muito comum em grande parte das regiões tropicais do planeta, particularmente na África Subsaariana. Na avaliação do viajante febril proveniente de área malarígena, mesmo que se tenha utilizado quimioprofilaxia, é prioridade descartar tal infecção, ainda que repetidas vezes no mesmo paciente.

Preveníveis por vacinas

Doenças infecciosas que podem ser prevenidas por vacina também contribuem para a morbidade dos viajantes, e o seu surgimento no paciente viajante pode refletir a falta de busca ao aconselhamento especializado antes da viagem. Apesar de representarem apenas 3% do total das infecções em viajantes, as doenças em que há prevenção por vacina têm alto índice de necessidade de hospitalização (em torno de 60% dos acometidos; média de 4 a 5 dias) (Tabela 61.2).

O acometimento do viajante por doenças em que há vacina para a prevenção varia de acordo com múltiplos fatores: idade do viajante, destino, propósito da viagem, se houve aconselhamento pré-viagem com especialista, *status* vacinal prévio e, no caso de viajante vacinado, a eficácia da vacina (Tabela 61.4), que pode ser diferente entre as diversas possibilidades existentes.

Tabela 61.2 Síndromes infecciosas e proporção de enfermidades encontradas entre viajantes com febre que retornam de destinos nos cinco continentes.

			Viajantes

Síndrome infecciosa	Diagnóstico	Viajantes doentes (%)	hospitalizados (%)
Doença febril com comprometimento sistêmico	Todas	35	46
	Malária	21	52
	Malária por <i>Plasmodium falciparum</i>	14	56
	Malária por <i>Plasmodium vivax</i>	6	51
	Malária por outras espécies	2	27
	Dengue	6	29
	<i>Salmonella enterica</i> sorotipo Typhi ou Paratyphi	2	57
	<i>Rickettsia</i>	2	20
Diarreia aguda	Todas	15	15
	Diarreia do viajante	4	5
	Diarreia bacteriana presumida	3	12
	<i>Campylobacter</i> spp.	2	12
	Gastrenterite	2	36

	<i>Salmonella</i> spp. não tifoide	1	32
	<i>Shigella</i> spp.		17
Doenças respiratórias	Todas	14	24
	Infecção respiratória aguda não especificada	5	8
	Bronquite	1	11
	Pneumonia bacteriana	1	60
	Tonsilite	1	10
	Síndrome gripal		47
	Sinusite aguda	1	5
Infecções geniturinárias	Todas	4	29
	Infecção do trato urinário	2	24
Infecções dermatológicas		4	21
Síndromes gastrointestinais não diarreicas	Todas	4	45
	Hepatite aguda	1	59
Doença febril inespecífica		22	10
Doenças com prevenção por vacina		3	60

Outros diagnósticos	10	20
Total	100	26

Adaptada de Wilson *et al.*, 2007.

Tabela 61.3 Doenças infecciosas febris e distribuição por área provável de aquisição entre viajantes que retornam doentes.

Área visitada	Proporção (%) de viajantes doentes, por doença febril						
	Doença febril sistêmica (DFS)	Malária	Dengue	Doença respiratória	Diarreia	Doenças com prevenção por vacina	Doença febril não identificada
Ilhas do Pacífico	69	59	6	10	4	1,9	12
África Subsaariana	49	42	1	10	10	1,0	19
Sudeste Asiático	34	7	18	17	17	2,1	22
Ásia Centro-Sul	32	7	9	14	22	9,9	20
Norte da Ásia	8	1	0	39	11	7,5	26
Europa Oriental	14	1	0	29	25	10,8	14
Norte da África	12	5	1	13	38	4,4	13
América Latina	25	8	9	13	15	2,2	26

Ásia Ocidental	12	1	0	16	16	2,3	31
EUA, Canadá, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia	14	0	0	25	9	5,7	29
Exposições em múltiplas áreas	12	4	1	17	15	3,9	28
Total	35	21	6	14	15	3,4	22

Adaptada de Wilson *et al.*, 2007.

Tabela 61.4 Exemplos de doenças com prevenção por vacinas e percentual de eficácia.

Doenças com prevenção por vacinas	Eficácia da vacina
Cólera	85 a 86%
Difteria	99%
Encefalite japonesa	91% (2 doses) 99% (3 doses)
Encefalite centro-europeia	> 95%
Hepatite A aguda	85 a 99%
Hepatite B aguda	95%
	70 a 90% (crianças e adultos saudáveis)

Influenza	Idoso: 56% efetiva para prevenção de sintomas 50% efetiva para prevenção de hospitalização 68% efetiva para prevenção de mortalidade
Sarampo	95 a 100%
Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> , meningococo ou pneumococo	Meningocócica: conjugada, 87 a 98%; polissacáride, 85 a 100% Pneumocócica: conjugada, 89 a 97%; polissacáride, 50 a 80%
Meningococemia	Meningocócica: conjugada, 87 a 98%; polissacáride, 85 a 100%
Caxumba	80 a 95%
Coqueluche	85 a 92%
Raiva	100% (3 doses)
Rubéola	97%
Febre tifoide (<i>Salmonella enterica</i> , sorotipo Typhi ou Paratyphi)	Ty21a: 53 a 67% para <i>Salmonella</i> Typhi; 49% para <i>Salmonella</i> Paratyphi B; Vi: 55% para <i>Salmonella</i> Typhi
Tétano	100%
Varicela	80 a 98%
Febre amarela	> 90%

Estudo recente utilizando dados das clínicas do GeoSentinel avaliou 37.542 viajantes doentes por mais de 10 anos, sendo que 580 deles (1,5%) tiveram doenças em que há prevenção por vacina provável (77) ou confirmada (503). As maiores taxas de confirmação diagnóstica ocorreram com hepatite viral (99%), influenza (96%), varicela (87%), coqueluche (80%) e meningite bacteriana (80%). As doenças mais comumente encontradas nos viajantes foram febre tifoide, hepatite viral aguda, influenza, varicela, sarampo, coqueluche e meningite bacteriana (Figura 61.6).

Os viajantes mais acometidos são adultos jovens, do sexo masculino, expatriados, que retornam para visitar parentes e amigos. Apenas 30% dos viajantes realizaram aconselhamento pré-viagem, e infecções como hepatite A, sarampo e varicela foram prevalentes mesmo naqueles que realizaram consulta pré-viagem, o que reflete oportunidade perdida para atualização do calendário vacinal, visto a alta eficácia dessas vacinas. A Tabela 61.5 demonstra os preditores demográficos de algumas doenças que podem ser prevenidas por vacinas.

A infecção mais comum foi febre tifoide, seja por *Salmonella* Typhi (68%) ou Paratyphi (32%), e a região mais frequentemente associada à viagem foi a Ásia Centro-Sul. Tal fato pode ser explicado não só pelo alto risco que a região impõe aos viajantes ou pela falta de imunização para essa doença, mas também pelo tipo de vacina (quando usada), se inativada, ou oral, uma vez que aquela não confere proteção para *Salmonella* sorotipo Paratyphi e esta oferece proteção apenas parcial (Tabela 61.4).

A teoria de que viagens de negócios trazem riscos reduzidos ao viajante é genericamente válida, mas não quando a infecção é causada pelo vírus influenza, que mostrou prevalência em pacientes que realizaram viagens de negócios, população que perde apenas para os expatriados no que diz respeito à não realização de consulta pré-viagem. Por se tratar de viagens com duração média mais curta do que as de lazer, as doenças com período de incubação mais curto são mais representadas nesses viajantes.

Hepatite B aguda ainda representa boa parcela das doenças adquiridas em

viagens, atingindo principalmente homens acima dos 30 anos. Deve-se considerar a possibilidade de aquisição de outras doenças sexualmente transmitidas, conjuntamente à aquisição de hepatite B. Apenas 10% dos viajantes infectados realizaram aconselhamento pré-viagem, e estudos recentes apontam que europeus, americanos e australianos frequentemente são expostos a atividades que os colocam sob risco de aquisição dessa infecção, além da falta de imunização com a vacina (altamente eficaz).

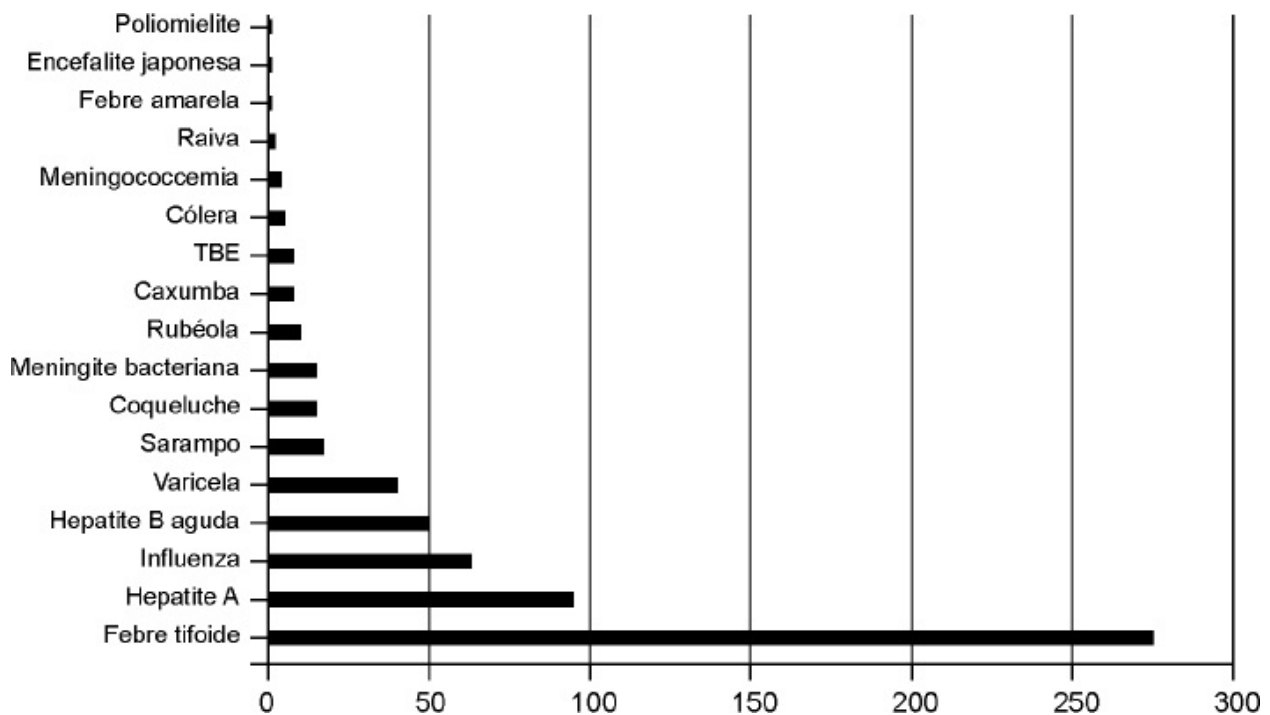


Figura 61.6 Magnitude das doenças com prevenção por vacina em coorte de 37.542 viajantes que retornaram doentes. TBE: *tick-borne encephalitis* (encefalite centro-europeia). Adaptada de Boggild *et al.*, 2010.

Tabela 61.5 Preditores demográficos e risco para aquisição de doenças que podem ser prevenidas por vacina.

Doenças com prevenção por vacina	Preditor independente	OR [95% IC]
Febre tifoide por <i>Salmonella Typhi</i>	Visita a parentes e amigos	3,3 [2,3; 4.6]

	Viagem para Ásia Centro-sul	6,5 [4,8; 8,9]
	Nascimento na Índia	9,8 [5,9; 16,1]
Hepatite A aguda	Sexo masculino	1,9 [1,3; 3,0]
	Viagens mais longas (> 30 dias)	5,6 [3,5; 8,9]
Hepatite B aguda	Sexo masculino	3,9 [2; 7,8]
	Idade acima de 30 anos	2,3 [1,2; 4,4]
Influenza	Sexo masculino	1,5 [1; 2,3]
	Viagens de negócios	3,1 [1,8; 5,3]
	Viagem para o norte da Ásia	9,9 [5,6; 17,3]
	Viagem para o Sudeste Asiático	3,7 [2,3; 5,9]
Varicela	Idade abaixo de 25 anos	2 [1; 4]

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Adaptada de Boggild *et al.*, 2010.

Não houve casos de febre amarela, encefalite japonesa ou poliomielite nos viajantes desse estudo, o que reflete baixíssima probabilidade de aquisição dessas infecções na população de viajantes, seja pela imunização prévia, seja por causa de itinerários que os colocam sob baixíssimo risco de adoecimento.

Entre as doenças infecciosas encontradas nos trópicos, as infecções comuns, bastante frequentes em países desenvolvidos, como as que atingem o trato respiratório (pneumonia, rinosinusite e traqueobronquite) e o urinário (cistite, pielonefrite) também acometem viajantes. Por isso, ao avaliar um viajante que retorna doente o especialista não deve excluir tais infecções do diagnóstico diferencial simplesmente pelo fato de a viagem ter ocorrido em país ou área endêmica para doenças tropicais.

Se comparados a outros grupos de viajantes (turistas comuns, missionários, executivos), expatriados que voltam aos seus países de origem para visitar amigos e parentes apresentam maiores taxas de adoecimento por infecção (principalmente aqueles que se dirigem para a América Latina, o Sudeste Asiático e a África Subsaariana), o dobro da chance de adquirir doenças em que há prevenção por vacina (particularmente febre tifoide) e risco aumentado de aquisição de malária. Isso pode ser explicado pelo fato de esses viajantes julgarem menos necessário o aconselhamento de especialistas antes da viagem, pela falta de atualização da carteira vacinal e pela sensação de já estarem protegidos contra doenças locais, visto que estão voltando para área conhecida. Porém, não se justifica, principalmente em relação a enfermidades transmitidas por água ou alimentos (p. ex., febre tifoide) e insetos (p. ex., malária).

Estudos sobre doenças infecciosas no regresso do viajante não são totalmente abrangentes, pois grande parte delas tem período de incubação curto e se desenvolvem ainda no local de destino, o que faz com que o indivíduo acometido procure assistência local em clínicas não comprometidas com o armazenamento de informações para pesquisa. Outras infecções têm caráter benigno e evolução autolimitada, podendo não levar o viajante a consulta médica especializada. Entretanto, a análise correta das informações e o conhecimento epidemiológico e das características das regiões e das viagens fornecem ferramentas indispensáveis para o correto diagnóstico e o bom manejo das doenças dos viajantes.

■ Bibliografia

Boggild AK, Castelli F, Gautret P et al. Vaccine preventable diseases in returned international travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Vaccine*. 2010;28(46):7389-95.

Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fevers in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005;5(10):623-8.

Freedman DO, Kozarsky PE, Weld LH et al. GeoSentinel: the global emerging infections sentinel network of the International Society of Travel Medicine. *J Travel Med*. 1999;6(2):94-8.

- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354(2):119-30.
- Hagarten SW, Baker TD, Guptill K. Overseas fatalities of United States citizen travelers: an analysis of deaths related to international travel. *Ann Emerg Med* 1991; 20(6):622-6.
- Leder K, Tong S, Weld L et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1185-93.
- Liese B, Mundt KA, Dell LD et al. Medical insurance claims associated with international business travel. *Occup Environ Med*. 1997;54(7):499-503.
- Schwartz E, Shlim DR, Eaton M et al. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* among foreigners in Nepal. *Arch Intern Med*. 1990;150(2):349-51.
- Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(5):449-53.
- Wilson ME, Weld LH, Boggild A et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1560-8.
- World Tourism Organization. World Tourism Barometer. v. 12. 2012.

PARTE

8

Terapia Antimicrobiana



Arnaldo Lopes Colombo ■ Flavio de Queiroz Telles Filho

■ Introdução

Nas últimas décadas, houve substancial aumento na incidência e número de espécies de fungos associados a infecções invasivas. Esse novo cenário epidemiológico marca uma fase de transição no contexto da micologia médica, na qual micoses causadas por agentes oportunistas adquirem grande relevância, impondo ao tratamento desafios muito diversos daqueles associados à abordagem clínica de pacientes portadores de dermatomicoses ou micoses endêmicas.

O aumento da população suscetível a infecções por fungos oportunistas envolve a combinação de múltiplos fatores, como: o envelhecimento da população mundial, o aumento de ocorrência e sobrevida de pacientes portadores de doenças neoplásicas e degenerativas, a ampla utilização de imunodepressores e antibióticos de amplo espectro, o grande número de procedimentos médicos invasivos realizados (em especial relacionados à medicina de transplantes e de cuidados intensivos).

Na década atual, apesar da redução de casos de micoses relacionadas à AIDS nos países com políticas de saúde pública bem estruturadas, novo cenário epidemiológico desponta, com a documentação de grande número de doenças fúngicas entre pacientes com câncer, submetidos a transplantes de órgãos, usuários de corticoterapia e inibidores de fatores de necrose tumoral ou anti-TNF.

Esses dados ilustram como as doenças fúngicas têm sofrido constantes

mudanças epidemiológicas, que imprimem novos desafios ao tratamento dessas moléstias, ilustrando a importância da atualização médica em micologia clínica, a fim de que profissionais de diferentes especialidades possam oferecer atendimento adequado a seus pacientes.

■ Antifúngicos de uso sistêmico

Tendo em vista que células fúngicas apresentam muita semelhança estrutural e funcional com células de mamíferos, convivemos por longo tempo com poucas alternativas de tratamento. A principal delas é a anfotericina B convencional (D-Anfo B), poliênico de amplo espectro e rápida ação fungicida, mas pouca seletividade em seu mecanismo de ação, que atua indistintamente em membranas celulares do fungo e de células do hospedeiro, causando muitos eventos adversos, às vezes graves, como sua nefrotoxicidade. Felizmente, nos últimos 15 anos o número de fármacos antifúngicos liberados para uso clínico aumentou substancialmente.

Os principais alvos celulares dos fármacos antifúngicos atualmente disponíveis incluem a membrana celular da célula fúngica – que contém ergosterol, éster análogo ao colesterol de mamíferos – e a parede celular (Figura 62.1). Antifúngicos poliênicos, que incluem as formulações em deoxicolato e lipídicas de anfotericina B (L-Anfo B), ligam-se ao ergosterol e formam poros na membrana citoplasmática dos fungos, alterando sua permeabilidade e causando perda de elementos essenciais para a homeostasia celular. Derivados azólicos atuam mais seletivamente na célula fúngica, inibindo a síntese do ergosterol, sendo, portanto, mais seguros que a anfotericina B deoxicolato. Os principais antifúngicos azólicos são: cetoconazol (hoje, indicado apenas para uso tópico), fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol. O isavuconazol (indisponível no Brasil), o voriconazol e o posaconazol são triazólicos de segunda geração com amplo espectro de ação e grande utilidade em micoses invasivas.

Equinocandinas, fármacos de grande utilidade no tratamento de candidíases invasivas, inibem a síntese da parede celular (componente exclusivo da célula fúngica), estando disponíveis no Brasil em três moléculas: anidulafungina,

caspofungina e micafungina.

Por fim, a 5-fluorocitosina (atualmente indisponível no Brasil) é antifúngico que atua inibindo a síntese de ácidos nucleicos, indicado principalmente na terapia combinada com anfotericina B, para formas graves de criptococose.

Anfotericina B

A anfotericina B, antifúngico natural de amplo espectro e potencial ação fungicida descoberto em 1956, liga-se à membrana fúngica de maneira reversível e aumenta a permeabilidade da membrana celular, causando perda de elementos importantes para a homeostasia do fungo e acarretando morte celular. A D-Anfo B é produto natural da fermentação do actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Apesar das limitações impostas por sua administração unicamente intravenosa (IV) e toxicidade, a D-Anfo B ainda é muito utilizada para o tratamento de micoses graves, por ser fármaco considerado barato. Entretanto, em países desenvolvidos essa formulação de anfotericina B vem sendo removida dos formulários terapêuticos devido à sua toxicidade e, sobretudo, ao comprometimento da função renal, que, em pacientes de terapia intensiva, receptores de transplantes de órgãos e usuários de outros fármacos nefrotóxicos, aumenta a mortalidade e os custos na hospitalização, em decorrência da lesão renal e de outros efeitos adversos.

Espectro de ação de fármacos antifúngicos

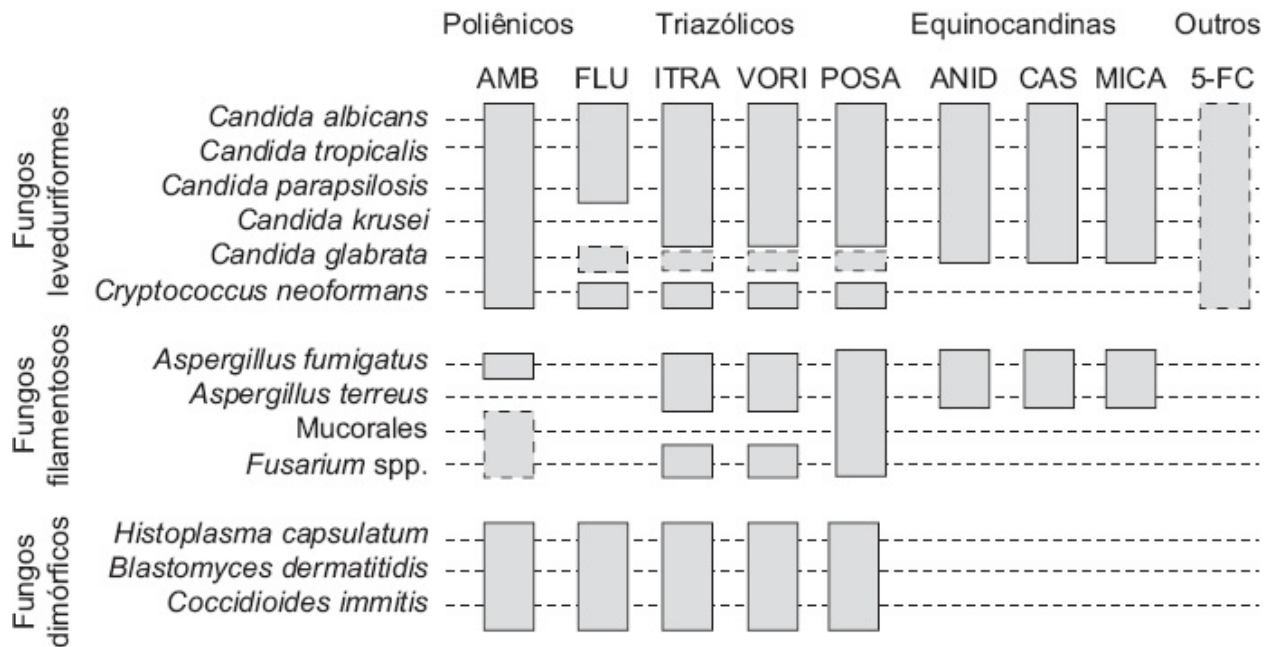


Figura 62.1 Alvos terapêuticos dos antifúngicos sistêmicos. Adaptada de Lewis, 2011. AMB: anfotericina B; FLU: fluconazol; ITRA: itraconazol; VORI: voriconazol; POSA: posaconazol; ANID: anidulafungina; CAS: caspofungina; MICA: micafungina; 5-FC: 5-fluorocitosina.

Farmacocinética

Não é absorvida por via oral (VO), sendo utilizada exclusivamente IV. Uma vez em circulação, liga-se a proteínas (91 a 95%) e se distribui amplamente pelo organismo. Apresenta altas concentrações nos pulmões, no fígado e no baço, mas, à exceção de nos neonatos, tem pouca penetração no sistema nervoso central (SNC), onde atinge concentrações no líquido cefalorraquidiano de apenas 2 a 4% daquelas observadas em nível sérico.

Não é metabolizada no fígado, e a eliminação renal é insignificante. Consequentemente, os níveis séricos são pouco modificados em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. A D-Anfo B não é dialisável. Sua meia-vida inicial é de 24 a 48 h, com meia-vida terminal de 15 dias, refletindo a liberação do fármaco de compartimentos periféricos para a circulação. Quanto à sua excreção, 3% são encontrados na urina após 24 h, com eliminação de 40% em cerca de 1 semana. A eliminação dos outros 60% é desconhecida.

Formulações

Além da D-Anfo B, temos atualmente três formulações lipídicas desse poliênico: anfotericina B em complexo lipídico (ABLCL), anfotericina B em dispersão coloidal (ABCD) e anfotericina B lipossomal. A principal vantagem das formulações lipídicas sobre a anfotericina B convencional é justamente diminuir os efeitos adversos durante sua administração, bem como a nefrotoxicidade. A formulação lipídica de anfotericina B que apresenta menores índices de toxicidade (particularmente nefrotoxicidade) e maiores níveis séricos do fármaco é a anfotericina B lipossomal. Lamentavelmente, por serem consideradas de alto custo, o uso de formulações lipídicas de anfotericina B é limitado na rotina de grande número de hospitais, em especial instituições públicas.

Administração

Na sua formulação convencional, está disponível comercialmente em frascos contendo mistura de 50 mg de D-Anfo B liofilizada, desoxicolato (veículo) e tampão fosfato. O conteúdo deve ser diluído em 10 ml de água, agitado e posteriormente adicionado em solução glicosada. Não pode ser utilizada em solução salina, pois acarreta precipitação do sal.

O fármaco é normalmente infundido em períodos de 2 a 4 h. Número substancial (> 50%) de pacientes adultos que fazem uso desse poliênico em dosagem adequada por mais de 10 dias desenvolve perda de função renal, além do desconforto ao longo da infusão, comumente acompanhado de febre, calafrios, náuseas e eventual broncospasmo. Infusão de 500 a 1.000 ml de solução salina diariamente antes do uso da anfotericina B pode reduzir sua nefrotoxicidade, sobretudo a diminuição de filtração glomerular, mas não interfere na lesão tubular induzida pelo fármaco. Deve-se monitorar a creatinina e os eletrólitos no mínimo 2 vezes/semana (sendo esta frequência maior nos casos de pacientes com hiper ou hipopotassemia grave, bem como naqueles com histórico de insuficiência coronariana ou arritmias), controlar semanalmente os níveis de hemoglobina de pacientes que utilizem o fármaco por mais de 2 semanas e realizar eletrocardiograma (ECG) em indivíduos com cardiopatia

prévia ou distúrbios eletrolíticos graves.

As formulações lipídicas de anfotericina B constituem alternativa menos tóxica, mas ainda assim podem levar a lesão renal residual. No caso de anfotericina B lipossomal, formulação menos tóxica desses fármacos, a medicação pode ser infundida em 1 h, sendo indicada a dose de 3 mg/kg/dia, regime estabelecido com base em estudos multicêntricos e randomizados comparativos de diferentes doses. A formulação em complexo lipídico (ABLC) deve ser infundida em ao menos 2 h, não havendo estudos randomizados comparativos disponíveis avaliando a eficácia e a segurança de diferentes doses. A maioria dos estudos abertos com ABLC utilizou doses de 5 mg/kg/dia, posologia recomendada para o tratamento de micoses invasivas.

Indicações clínicas

Anfotericina B é o protótipo do antifúngico de amplo espectro, sendo ativa contra a maioria dos agentes fúngicos relevantes, incluindo fungos filamentosos, leveduriformes e dimórficos. Age contra alguns protozoários, sendo indicada em leishmanioses e no tratamento de infecções graves causadas por amebas de vida livre. Lamentavelmente, apesar de sua atividade rapidamente fungicida e do seu amplo espectro de ação, a anfotericina B em sua formulação convencional é extremamente tóxica.

Apesar de seu uso clínico ainda ser muito grande em boa parte dos centros médicos brasileiros, em especial em serviços públicos, esse fármaco tem sido quase que abandonado na maioria dos hospitais nos EUA e Europa devido à sua toxicidade. No nosso meio, sua utilização mais segura ocorre em pacientes adultos jovens, sem lesão renal prévia ou uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, que desenvolvam formas graves de paracoccidiodomicose, histoplasmose ou coccidiodomicose. Vale ressaltar que anfotericina B é fármaco de escolha para o tratamento de indução de neurocriptococose, incluindo doenças por *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, preferencialmente associada a 5-fluorocitosina ou fluconazol em dose alta, para a negatificação mais rápida e o controle de hipertensão intracraniana. Pacientes portadores de

fusariose, aspergilose invasiva e mucormicose necessitam de doses superiores a 1 mg/kg/dia de anfotericina B convencional, regime terapêutico praticamente impossível de ser mantido devido à sua toxicidade.

Optando-se pelo tratamento com formulação de anfotericina B, é melhor utilizar formulações lipídicas, sobretudo para pacientes expostos a outros fatores de risco para lesão renal. Entre as micoses invasivas cujo tratamento inicial deve incluir L-Anfo B estão a mucormicose, a criptococose em pacientes submetidos a transplantes de órgãos e as formas graves de histoplasmosse disseminada. Esses fármacos são alternativa ao voriconazol no tratamento de fusariose invasiva e aspergilose, e, em pacientes com candidemia, devem ser utilizados apenas em casos de endocardite, infecções com envolvimento de SNC ou casos de sepse por *Candida* refratária ao tratamento com equinocandinas.

Efeitos adversos

Devido à alta frequência e à gravidade de efeitos adversos da infusão de D-Anfo B, número substancial de pacientes não tolera o uso diário e prolongado de doses adequadas desse fármaco. Nos primeiros dias de infusão, quase todos os pacientes evoluem com febre, calafrios e náuseas, possivelmente pela indução de síntese de fator de necrose tumoral e interleucinas pró-inflamatórias. Alguns pacientes apresentam ainda vômitos, broncospasmo e, mais raramente, hipo ou hipertensão. A intensidade e a frequência da febre e dos calafrios costumam diminuir após 5 a 7 dias de administração do fármaco. A administração da medicação por veia superficial pode causar tromboflebite no sítio de infusão. Nefrotoxicidade e hipopotassemia são os mais importantes efeitos adversos crônicos, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes adultos que fazem uso desse poliênico em doses maiores que 0,5 mg/kg/dia durante mais de 10 dias. A disfunção renal se manifesta por perda urinária de potássio, perda da capacidade de concentração urinária, acidose tubular e azotemia, e o uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos e hipovolemia potencializa essa toxicidade.

Os mecanismos relacionados à perda da função renal não são totalmente conhecidos. Apesar da atividade tóxica direta da D-Anfo B sobre as células

tubulares renais, há fenômenos fisiológicos relacionados à diminuição do fluxo renal como consequência da perda de potássio e magnésio induzida pelo fármaco, que leva a redução da taxa de filtração glomerular como mecanismo de resposta.

O declínio do nível de hemoglobina é comum em pacientes que usam o fármaco por períodos superiores a 10 a 14 dias. Tem-se relatado cardiotoxicidade, incluindo alterações no sistema de condução e diminuição na contratilidade miocárdica (mais raramente). Alterações menos frequentes incluem cefaleia, mialgia, alterações auditivas e convulsões.

Vale ressaltar que a anfotericina B é o único antifúngico de uso sistêmico que pode ser utilizado com segurança em todos os períodos da gestação.

Conforme mencionado anteriormente, formulações lipídicas de anfotericina B são melhor toleradas pelos usuários, mas ainda é possível encontrar algum nível de toxicidade renal que deve ser monitorado.

Interações medicamentosas

Diferentemente dos triazólicos, as formulações de anfotericina B apresentam baixo perfil de interação medicamentosa, visto que não são indutores ou inibidores das enzimas hepáticas, em especial do citocromo P-450. Por outro lado, deve-se evitar o uso concomitante de formulações de anfotericina B com fármacos nefrotóxicos, visto que a coadministração com ciclosporina, aminoglicosídeos, foscarnet e pentamidina aumenta o risco de toxicidade.

Resistência

Casos de resistência secundária ao uso de anfotericina B são anedóticos e raramente descritos na literatura. Por outro lado, tem-se documentado resistência primária em infecções por patógenos emergentes (p. ex., *Candida lusitanae*, *Trichosporon asahii*, *Aspergillus terreus*).

5-Fluorocitosina

A 5-fluorocitosina (5-FC) foi o primeiro antifúngico disponível para tratamentos

oral e parenteral. Trata-se de pirimidina transportada ativamente para dentro da célula fúngica e transformada em 5-fluorouracil, derivado que inibe a síntese de DNA do fungo. É utilizado basicamente em combinação com outros antifúngicos, visto que seu emprego isolado está associado ao rápido desenvolvimento de resistência. Esse fármaco infelizmente está indisponível no Brasil, mas pode ser adquirido por importação direta e tem sido muito utilizado em associação com anfotericina B no tratamento de criptococose do SNC.

Farmacocinética

Esse antifúngico apresenta boa absorção quando administrado por via oral (VO), tendo biodisponibilidade superior a 80%. Em circulação, apresenta ligação a proteínas inferior a 10%. A meia-vida inicial é de 3 a 6 h, em indivíduos com função renal adequada. Tem boa penetração na maioria dos órgãos e fluidos orgânicos, inclusive no SNC, onde atinge de 63 a 88% do nível sérico. Cerca de 90% são excretados na forma original, por via renal.

Alterações na função hepática não exigem correções de dose. Na insuficiência renal, indica-se a correção a partir de depuração menor que 50 ml/min. Deve-se administrá-lo após a hemodiálise, pois esse procedimento a remove do organismo.

Indicações clínicas

Apresenta atividade antifúngica de amplo espectro, incluindo isolados de *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp. e agentes da feohifomicose. Entretanto, devido à resistência secundária causada pelo uso clínico isolado, seu emprego está restrito ao tratamento combinado com outros antifúngicos.

Demonstrou-se sinergismo entre D-Anfo B e 5-FC *in vitro* e em modelos experimentais na candidíase, criptococose e aspergilose. Entretanto, sob o ponto de vista clínico, o sinergismo só foi comprovado em casos de pacientes com meningite por *Cryptococcus*, em que claramente oferece benefícios aos enfermos.

Dados obtidos em diferentes ensaios clínicos, envolvendo em sua maioria pacientes portadores de AIDS, indicam o uso combinado de D-Anfo B com 5-FC como a melhor opção para o tratamento inicial da criptococose, com o uso simultâneo de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia de anfotericina B e 100 mg/kg/dia de 5-FC, divididos em quatro doses diárias. Havendo redução da função renal (*clearance* < 50 mL/min), há aumento da exposição do organismo a 5-FC, com possibilidade de incremento de sua toxicidade.

Efeitos adversos

A maioria dos efeitos adversos ocorre quando o nível sérico excede 100 mg/mL. Intolerância gástrica, *rash* cutâneo e mielodepressão são os efeitos adversos mais comuns, havendo reversão total com a retirada do fármaco. Náuseas, vômitos e diarreia ocorrem em até 10% dos casos e estão relacionados à dose. Ocorre aumento das enzimas hepáticas em 1 a 10% dos pacientes. Deve-se ter cuidado especial com o uso concomitante de anfotericina B e 5-FC, visto que a anfotericina B leva à diminuição da função renal na maioria dos pacientes; deve-se corrigir a dose da 5-FC para evitar a toxicidade.

Não se deve utilizar a 5-FC em mulheres grávidas.

Resistência

Ocorre resistência primária em cerca de 5% das amostras de *C. albicans* e *C. neoformans*. Os níveis de resistência secundária são muito elevados quando o fármaco é utilizado isoladamente, não devendo este, portanto, ser utilizado como fármaco único no tratamento de micoses invasivas.

Derivados azólicos

Os derivados azólicos atuam sobre a inibição seletiva do ergosterol, esteroide exclusivo da membrana celular da célula fúngica. Primeiramente, os azólicos inibem a enzima 14 α -desmetilase, inibindo a síntese de ergosterol e comprometendo a síntese de membrana celular. Em seguida, há acúmulo de esteroides precursores de ergosterol, que podem acarretar danos adicionais ao

funcionamento celular. A classe terapêutica é considerada fungistática em relação às leveduras, sendo que, no caso de *Aspergillus*, o voriconazol parece apresentar ação fungicida.

Entre os antifúngicos sistêmicos, a classe dos derivados azólicos foi a que mais se desenvolveu nos últimos 25 anos. Após a introdução do cetoconazol, nos anos 1980, essa família de moléculas assistiu à chegada dos triazólicos de primeira geração: fluconazol e itraconazol. Na década atual, foram ou estão sendo desenvolvidos triazólicos de segunda geração: voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Isavuconazol, triazólico de amplo espectro hidrossolúvel, apresenta boa atividade antifúngica demonstrada em ensaios clínicos em pacientes portadores de aspergilose e mucormicose. A Tabela 62.1 ilustra dados farmacológicos comparativos dos triazólicos disponíveis no Brasil: itraconazol, fluconazol, voriconazol e posaconazol.

O uso sistêmico de cetoconazol está associado a inúmeros relatos de hepatite fulminante em indivíduos previamente saudáveis e bloqueio de síntese de hormônios suprarrenais, devendo ser utilizado apenas em formulações tópicas (não será abordado neste capítulo).

Itraconazol

Farmacocinética

Trata-se de fármaco extremamente lipofílico, sendo pouco solúvel em água, disponível no Brasil apenas na formulação em cápsulas. Sua absorção pelo trato gastrointestinal é facilitada pela acidificação do pH gástrico (principalmente quando administrado durante ou após as refeições) e diminuída quando há acloridria. Quando administrado em jejum, sua biodisponibilidade é de 40 a 50%, sendo superior quando ingerida no meio ou imediatamente após uma refeição, particularmente se realizada conjuntamente com sucos de frutas cítricas ou refrigerantes do tipo cola. Inúmeros fatores interferem na biodisponibilidade da formulação em cápsula. Uma vez absorvido, 99% do sal se ligam a proteínas séricas. Concentrações pequenas do fármaco são encontradas na saliva, na urina e no líquido cefalorraquidiano. A metabolização é hepática, produzindo hidroxí-

itraconazol (metabólito ativo) durante o processo. O fármaco é eliminado na bile, com pouca eliminação renal. A meia-vida inicial é de 17 a 25 h. Entretanto, pode ser detectado por longos períodos nos tecidos (4 dias no epitélio vaginal; 4 semanas na pele e nas unhas). A meia-vida incrementa conforme a dose e a duração do tratamento, e a eliminação urinária ativa é menor do que 5%. Casos de insuficiência renal não pedem ajuste de dose, e não há remoção por diálise peritoneal ou hemodiálise. O ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática grave não está definido.

Indicações clínicas

O itraconazol possui amplo espectro de atividade antifúngica avaliada em modelos experimentais e *in vitro*, processo no qual demonstrou excelente atividade contra amostras de *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Aspergillus* sp., *Sporothrix* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e em fungos melanizados ou demácios). Obtiveram-se excelentes resultados clínicos no tratamento de histoplasmose, paracoccidioidomicose, cromoblastomicose e esporotricose, utilizando-se de 100 a 400 mg/dia desse azólico. Doses mais elevadas estão associadas a maior toxicidade e, aparentemente, poucos benefícios clínicos. Pacientes com paracoccidioidomicose respondem bem a doses de 100 a 200 mg. Pacientes com histoplasmose necessitam de doses maiores, sendo formas moderadas tratadas com 400 mg/dia.

Além das micoses endêmicas, esse medicamento tem sido utilizado no tratamento de onicomicoses, dermatomicoses e candidíase vaginal.

Países do hemisfério norte disponibilizam o itraconazol em formulações para uso parenteral e na forma de solução oral (ambas as formulações com vantagens na sua biodisponibilidade em relação à apresentação em cápsulas, única disponível no Brasil). Em virtude dos problemas potenciais de biodisponibilidade, pacientes que fazem uso de itraconazol em cápsula deveriam fazer dosagem de nível plasmático, para se certificarem de que atingiram níveis de tratamento. Como a dosagem de itraconazol é prática disponível em poucos centros médicos no Brasil e na América Latina, o seu uso clínico se restringe a

pacientes portadores de micoses cutâneas ou formas de leve a moderada de micoses sistêmicas.

Tabela 62.1 Características farmacológicas de antifúngicos triazólicos de uso sistêmico.

Agente antifúngico		Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Biodisponibilidade oral (%)		95	50 a 60	90	50
Efeito dos alimentos na absorção da droga		Indiferente	Sim	Indiferente	Sim
Distribuição	$C_{m\acute{a}x}$ total ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)	0,7	11	4,6	7 a 25
	Área sob a curva (ASC) ($\text{mg} \times \text{h}/\ell$)	400	29,2	20,3	8,9
	Ligação às proteínas (%)	10	99	58	99
	Penetração liquórica (%)	> 60	< 10	60	NR
	Penetração no vítreo (%)	28 a 75	10	38	26
	Penetração na urina (%)	90	1 a 10	< 2	< 2
Metabolismo hepático		Mínimo	Sim	Sim	Sim
Eliminação		Urinária	Hepática	Renal	Fecal
Meia-vida (h)		31	24	6	25

Adaptada de Ashley *et al.*, 2006; Lass-Flörl, 2011.

Efeitos adversos

De modo geral, o itraconazol é bem tolerado, com efeitos adversos registrados em menos de 7% dos pacientes tratados por período de 4 semanas. O mais frequente é a intolerância gastrointestinal (náuseas e vômito), raramente levando à suspensão do fármaco. Menos de 5% dos usuários apresentam discreto aumento de enzimas hepáticas. Não há relatos de hepatite associados ao itraconazol e os efeitos sobre a esteroidogênese suprarrenal e testicular são mínimos. Doses altas (300 a 400 mg) utilizadas durante meses podem causar neutropenia reversível (raramente) ou edema maleolar.

Interações medicamentosas

A exemplo de outros triazólicos, apresenta número muito grande de interações medicamentosas. Tendo em vista sua ampla metabolização hepática, o uso concomitante de rifampicina, fenitoína e isoniazida diminui os níveis de itraconazol. Por outro lado, o itraconazol pode incrementar os níveis séricos da ciclosporina, terfenadina, varfarina, cisaprida, digoxina, sulfonilureias e da carbamazepina.

A absorção do itraconazol também é diminuída com o uso concomitante de antagonistas H₂, antiácidos e omeprazol.

Resistência

Há relatos de amostras de *Candida* spp. resistentes inicialmente ao itraconazol, em particular isolados de *C. glabrata* e *C. krusei*. Por outro lado, seu uso contínuo pode causar resistência secundária em cepas de *C. glabrata* e *C. albicans* inicialmente sensíveis. Em países que utilizam formulações IV e solução oral de itraconazol no tratamento de casos de aspergilose invasiva, há casos descritos de resistência secundária de *Aspergillus fumigatus* ao fármaco, em pacientes tratados por períodos prolongados.

Os mecanismos de resistência a triazólicos envolvem mutações no gene *ERG-11*, responsável pela síntese de 14 α -desmetilase e pela expressão de bombas de efluxo, que transportam o medicamento para o meio extracelular,

impedindo que ele atinja concentrações necessárias para sua atividade antifúngica.

Fluconazol

Farmacocinética

Trata-se de molécula hidrossolúvel, disponível para administração por via oral e IV. A absorção do fármaco pelo trato gastrointestinal é maior do que 80%, não sofrendo influência da acidez gástrica ou da alimentação. Liga-se pouco a proteínas plasmáticas (11%) e tem ampla distribuição nos fluidos e tecidos orgânicos, incluindo SNC, humor aquoso e próstata. A concentração em secreções é similar à do plasma.

A meia-vida é de 22 a 30 h, sendo que o nível sérico se estabiliza por volta do sexto dia de administração. Sofre pouca metabolização hepática, sendo eliminado na forma ativa pela urina. Necessita da redução da dose em caso de insuficiência renal com depuração de creatinina menor do que 50 mL/min. É removido por hemodiálise e diálise peritoneal.

Indicações clínicas

O fluconazol apresenta espectro de ação mais limitado que o itraconazol, incluindo atividade contra isolados de *Candida* spp. e *C. neoformans*. A atividade contra fungos filamentosos se restringe basicamente a dermatófitos. Entre as infecções por fungos dimórficos, tem-se descrito bons resultados no tratamento de coccidioidomicose. Pacientes com paracoccidioidomicose e histoplasmoses apresentam melhores resultados com itraconazol. Na prática clínica, o fluconazol é excelente opção para o tratamento de consolidação da criptococose, quadros de candidíase superficial, infecções urinárias por *Candida* e de candidemia, em cenários de menor gravidade.

No tratamento de infecções por *Candida* sp. e *Cryptococcus* sp. são utilizados regimes de doses que variam de 100 a 800 mg/dia, conforme o agente envolvido, o sítio de envolvimento e o estado clínico do paciente.

Em casos de criptococose, utilizam-se doses de 800 mg/dia no tratamento

inicial de pacientes com infecção do SNC, reduzindo-se a dose após o controle clínico e microbiológico da doença.

O fármaco apresenta excelente desempenho no tratamento inicial de pacientes com candidíase oral, vaginal ou esofágica, com doses iniciais de 100 mg/dia. Pode ser utilizado no tratamento inicial ou sequencial de pacientes com candidíase hematogênica, sendo que, nas formas mais graves da doença, o uso desse triazólico é indicado apenas após a estabilização clínica, após terapia inicial com equinocandina ou alguma formulação de anfotericina B. O fluconazol não deve ser utilizado em mulheres grávidas.

Tem sido utilizado em esquemas de profilaxia de candidemia, em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea, demonstrando benefícios claros (p. ex., menor ocorrência de número de infecções por *Candida* e menor mortalidade, quando utilizadas doses de 200 a 400 mg/dia, durante 75 a 100 dias após o transplante). Na pediatria, o fluconazol tem sido preconizado na profilaxia de candidemia em crianças prematuras que pesam menos de 1 kg ao nascer.

Efeitos adversos

A intolerância gastrointestinal é rara. A elevação de enzimas hepáticas ocorre em 7% dos casos e hepatite sintomática é pouco frequente. Trombocitopenia e leucopenia podem ocorrer, mas são raras. Exantema foi observado em pacientes com AIDS recebendo tratamento para criptococose, em geral acompanhados de eosinofilia. Não há relatos de supressão de síntese hormonal suprarrenal ou testicular.

Interações medicamentosas

Tal como ocorre com outros triazólicos, o uso concomitante da rifampicina pode diminuir os níveis séricos do fluconazol por indução do metabolismo hepático. Os níveis séricos de ciclosporina, carbamazepina e fenitoína também podem sofrer alguma interferência, porém menor, se comparada ao cetoconazol e ao itraconazol.

Resistência

Há casos de resistência primária de fluconazol a isolados de *C. glabrata* e *C. krusei*. Nos anos 1980 a 1990, com o surgimento da pandemia de AIDS e na ausência de terapia antirretroviral (ARV) combinada, houve aumento substancial do número de casos de resistência secundária de *C. albicans* a fluconazol entre pacientes com episódios recorrentes de candidíase oroesofágica. Com o advento da terapia ARV combinada e sua distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), houve redução substancial das ocorrências em pacientes com AIDS.

Há relatos de casos de infecção por *C. glabrata* e *C. krusei* resistentes a esse fármaco em pacientes hospitalizados e sob profilaxia contínua com fluconazol, sobretudo em portadores de doenças hematológicas malignas ou admitidos em terapia intensiva, sendo menos comum o surgimento de resistência em cepas de *C. albicans*. Por outro lado, em países da Europa e nos EUA vem ocorrendo número crescente de resistência secundária a fluconazol em cepas de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* nos centros médicos que fazem uso em grande escala de esquemas de profilaxia ou tratamento empírico em pacientes de risco. No Brasil, a resistência de fluconazol permanece majoritariamente restrita a cepas de *C. glabrata* e *C. krusei*.

Voriconazol

Farmacocinética

Derivado triazólico de segunda geração desenvolvido a partir de modificações estruturais da molécula de fluconazol. Esse aperfeiçoamento resultou em antifúngico de espectro expandido, com elevada potência de ação contra leveduras e fungos filamentosos, em especial *Aspergillus* sp. Como outros azólicos, voriconazol atua por inibição da 14 α -esterol desmetilase, mas tem maior avidéz e forte capacidade de ligação e inativação dessa enzima, apresentando valores de concentrações inibitórias mínimas (CIM) significativamente inferiores aos dos azólicos pioneiros. Em relação às cepas de *Aspergillus fumigatus*, a inibição enzimática é suficientemente intensa,

proporcionando característica fungicida. Por outro lado, testes em ratos demonstraram capacidade de modular a biossíntese de hormônios suprarrenais e de colesterol extremamente baixa, indicando maior segurança para mamíferos nesse quesito.

Após dose de 200 mg VO, o tempo médio para atingir a concentração máxima é inferior a 2 h, com biodisponibilidade de 95% (superior à biodisponibilidade média de itraconazol, que é de 60%). A absorção não é afetada pelo pH gástrico, o que é particularmente vantajoso em situações em que há necessidade de redução do pH gástrico (p. ex., prevenção de úlcera de estresse em pacientes internados em unidades de terapia intensiva – UTI). Com doses usuais, as concentrações de “pico e vale” variam de 2,1 a 4,8 e 1,4 a 1,8 mg/ℓ, respectivamente – concentrações bastante acima das inibitórias mínimas necessárias para erradicação da maioria das cepas de *Candida* e fungos filamentosos, como *Aspergillus*.

A ligação a proteínas plasmáticas é de 50 a 65%, com meia-vida de eliminação de 6 h. A via de eliminação é predominantemente hepática, com extensa metabolização do fármaco original, produzindo pelo menos oito metabólitos, com pouca ou nenhuma ação antifúngica. É necessário ajustar a dose para pacientes com função hepática alterada, preconizando-se a mesma dose de ataque e utilizando-se metade da dose de manutenção para pacientes com significativa disfunção hepática (cirróticos).

Devido a potenciais efeitos relacionados ao veículo do voriconazol (ciclodextrina), a formulação venosa (e não a formulação oral) deve ser utilizada com cautela em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 ml/min, não havendo dados de segurança do uso prolongado desse fármaco em pacientes com redução de filtração glomerular.

Voriconazol apresenta significativa interação com as isoenzimas CYP2C19 (substrato), CYP2C9 e CYP3A4 (inibidor) do complexo P450. Há conhecido polimorfismo genético relacionado às quantidades de CYP2C19, resultando em importantes variações individuais no nível sérico de voriconazol. De modo geral, observam-se níveis séricos mais elevados em populações asiáticas, em relação a

caucasianos.

Voriconazol está disponível para uso VO e por via venosa. Para adultos com funções renal e hepática normais, com mais de 40 kg, a dose VO é de 200 mg, 2 vezes/dia, sendo recomendável uma dose inicial de ataque de 400 mg, 2 vezes/dia. Para crianças e adultos com menos de 40 kg, a dose de ataque é de 200 mg a cada 12 h, com manutenção de 100 mg a cada 12 h. A formulação para uso venoso usa como veículo a ciclodextrina. Recomenda-se dose de ataque de 6 mg/kg a cada 12 h, seguida por dose de manutenção de 3 a 4 mg/kg a cada 12 h. Crianças costumam apresentar maior capacidade de eliminação, sendo recomendadas doses mais elevadas, em particular da formulação venosa.

Indicações clínicas

Apesar de seu amplo espectro de ação, tendo por base os resultados de ensaios clínicos, suas principais indicações na prática clínica incluem:

- Terapia de aspergilose invasiva; segundo as diretrizes terapêuticas de sociedades médicas de diferentes continentes, é o antifúngico de eleição
- Alternativa no tratamento inicial de casos de infecções invasivas por patógenos emergentes, como *Fusarium*, *Scedosporium* e *Trichosporon*
- Alternativa no tratamento de micoses por fungos escuros, em especial em casos de envolvimento de SNC, devido à sua alta concentração nesse sítio
- Apesar de sua atuação contra muitas espécies de *Candida*, tem uso clínico restrito a infecções que envolvam o sistema osteoarticular ou o SNC, sítios onde apresenta boa penetração.

Demais casos de candidíase invasiva acabam sendo tratados com equinocandinas ou fluconazol.

Ainda em relação a seu espectro de atuação, vale ressaltar que o voriconazol não apresenta qualquer atividade antifúngica contra fungos da ordem Mucorales, não sendo indicado no tratamento de mucormicose e entomofetoromicose.

Devido à sua boa penetração no SNC, o voriconazol é alternativa ao tratamento de pacientes com meningite por *C. neoformans* e *C. gattii* refratária

ao tratamento convencional, assim como em casos de feo-hifomicose cerebral.

Efeitos adversos

Entre os mais frequentes, ainda que felizmente transitórios, estão distúrbios visuais (p. ex., alterações de cor, visão embaçada, fotofobia etc.), que ocorrem durante os primeiros dias de administração do voriconazol e raramente interrompem o tratamento. Contudo, deve-se alertar os pacientes, sobretudo quando de uso ambulatorial, preconizando cautela ao descer ou subir escadas e mesmo ao dirigir. Outras reações de toxicidade incluem hepatotoxicidade, geralmente assintomática, e reações de hipersensibilidade cutânea. Em países do hemisfério norte há relatos de câncer de pele associado ao uso crônico de voriconazol (> 6 meses) em pacientes de pele clara com maior sensibilidade à exposição ao sol.

Interações medicamentosas

Vários medicamentos, quando administrados concomitantemente ao voriconazol, precisam de atenção especial, seja pela necessidade de correção da dose, seja pelo aumento de toxicidade. São contraindicados: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida e quinidina, sirolimo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e alcaloides derivados de ergotamina.

Deve-se evitar o uso concomitante de voriconazol com fenitoína, rifabutina, tacrolimo e omeprazol, a menos que os benefícios da associação superem os riscos. Recomenda-se monitorar e ajustar as doses quando o voriconazol for coadministrado com benzodiazepínicos, estatinas, alcaloides derivados de vinca, sulfonilureias, varfarina, anticoagulantes derivados de cumarina e inibidores de protease empregados em casos de AIDS (exceto indinavir). O uso de inibidores da secreção ácida gástrica como cimetidina e ranitidina não leva a alterações clinicamente relevantes nos níveis de exposição ao voriconazol.

Posaconazol

Derivado triazólico resultante do aperfeiçoamento molecular do itraconazol. Antifúngico de amplo espectro, atua em quase todos os patógenos fúngicos,

inclusive alguns representantes da ordem Mucorales. Como os demais triazólicos, não atua em *S. prolificans*. Recentemente o posaconazol foi aprovado para uso clínico no Brasil, com a sua formulação disponibilizada apenas em solução oral.

Com base em ensaios clínicos realizados com esse fármaco e experiências acumuladas em outros países, sua principal indicação clínica é o uso em esquemas de profilaxia para *Aspergillus* e outras micoses em pacientes hematológicos, sobretudo leucemias agudas e transplantes alogênicos de medula óssea, cenários onde apresenta resultados superiores ao fluconazol, no que diz respeito à prevenção de micoses invasivas por fungos filamentosos. Tem sido utilizado também no tratamento de resgate ou sequencial de pacientes com mucormicose inicialmente tratados com anfotericina B. Importante mencionar que a absorção do posaconazol em solução oral é bastante reduzida em pacientes em jejum, portadores de diarreia, assim como naqueles que desenvolvem mucosite após quimioterapia para câncer. Em países do hemisfério norte, a solução oral tem sido substituída pelo uso de posaconazol em cápsulas ou intravenosa.

Isavuconazol

É o mais recente derivado triazólico de espectro expandido recentemente licenciado pela Food and Drug Administration, EUA. Tem atividade *in vitro* contra leveduras, fungos filamentosos, mucorales e fungos dimórficos agentes de micoses endêmicas. Sua principal vantagem é a disponibilidade, que consiste na hidrossolubilidade de sua solução venosa, menos tóxica que a solução em ciclodextrina das preparações venosas de voriconazol e de posaconazol. Sua apresentação oral em comprimidos e perfil farmacocinético previsível lhe conferem uma excelente biodisponibilidade em adultos. Estudos clínicos publicados comprovam que isavuconazol é eficaz assim como voriconazol na terapêutica de aspergilose invasiva, porém com menos toxicidade e melhor tolerabilidade. Também é eficaz como anfotericina B ou posaconazol no tratamento de resgate de pacientes com mucormicose. Estudos envolvendo

pacientes com micoses endêmicas e criptococose também indicaram a eficácia de isavuconazol e seu potencial uso em pacientes com paracoccidioidomicose, histoplasmosse, coccidioidomicose, blastomicose e criptococose por *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*. Contudo, não demonstrou ser superior a equinocandinas (caspofungina) no tratamento de candidíase invasiva.

Equinocandinas

São grandes moléculas de lipopeptídeos, inibidores da síntese de 1-3 glucana, polissacarídeo vital para a estrutura da célula fúngica. *In vitro* e *in vivo*, as equinocandinas são rapidamente fungicidas para a maioria das espécies de *Candida* e fungistáticas para espécies de *Aspergillus*. Por atuar em alvo exclusivo da célula dos fungos (parede celular), estão entre os fármacos mais seguros e bem tolerados da atualidade. Entretanto, só estão disponíveis em apresentação venosa, e não há comprovação de eficácia clínica em outras infecções, além de candidíase e aspergilose.

Há três equinocandinas disponíveis para uso clínico no Brasil: caspofungina, micafungina e anidulafungina.

Farmacocinética

Embora estruturalmente semelhantes, as três equinocandinas apresentam alguns parâmetros farmacocinéticos distintos entre si (Tabela 62.2). De modo geral, todas têm alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, longa meia-vida, limitada concentração no SNC, pequena eliminação renal e concentração na urina, baixo metabolismo hepático e longa meia-vida plasmática. Nenhuma delas apresenta formulação oral, sendo obrigatório seu uso IV.

Mecanismo de ação

Todas as equinocandinas atuam na inibição da síntese da parede celular dos fungos, inibindo as unidades catalíticas FKS1 e FKS2 e, conseqüentemente, interrompendo a polimerização de moléculas de glicose necessárias para a formação de moléculas de β 1-3 glucana, elementos fundamentais na síntese da

parede celular.

Indicação clínica

De modo geral, a principal indicação dos representantes dessa classe de antifúngicos é na terapêutica de casos de candidíase invasiva, cenário clínico em que são considerados fármacos de primeira escolha, conforme ilustrado nos documentos de diretrizes de sociedades médicas de diferentes continentes.

Além dessa indicação clínica, são alternativas no tratamento de candidíase esofágica resistente a fluconazol e nos casos de aspergilose invasiva refratária ou intolerante a voriconazol e anfotericina B. Porém, são fármacos sem qualquer atividade antifúngica contra *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* e outros fungos filamentosos que não *Aspergillus* spp.

Efeitos adversos

São fármacos de excelente perfil de segurança, sendo raros efeitos adversos que levem à sua suspensão. Entre os mais relatados, vale mencionar alterações enzimáticas hepáticas transitórias e reações alérgicas à sua infusão. A Comunidade Europeia divulgou alerta sobre a possibilidade de indução de carcinoma em pacientes expostos por tempo prolongado a altas doses de micafungina, com base em resultados de estudo experimental com roedores. Após mais de 10 anos de uso desses fármacos, porém, nenhum caso foi registrado em humanos.

Interações medicamentosas

Apresentam baixa interação medicamentosa, em especial anidulafungina e micafungina.

Resistência

Em geral, os valores de concentração inibitória mínima (CIM) das equinocandinas para diferentes espécies de *Candida* são extremamente baixos, com exceção de amostras de *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*. Apesar de

apresentarem valores de CIM mais elevados para cepas de *C. parapsilosis*, quando comparados a *C. albicans*, resultados terapêuticos das equinocandinas são igualmente satisfatórios nessas infecções.

Resistência secundária a equinocandinas ainda é considerada fenômeno incomum, em especial no Brasil. Contudo, nos EUA, com o uso disseminado de equinocandinas em esquemas de tratamento empírico e profilaxia, há centros médicos que estão observando o desenvolvimento de resistência a esses fármacos. Esse fenômeno tem se dado mais frequentemente entre cepas de *C. glabrata* isoladas de pacientes expostos a mais de 20 dias a equinocandinas.

Tabela 62.2 Características farmacológicas das equinocandinas.

Características	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Dose para candidíase invasiva em adultos	70 mg/dia, no primeiro dia, seguidos de 50 mg/dia	200 mg no primeiro dia, seguidos de 100 mg/dia	100 mg/dia
Ligação proteica	97%	99%	> 99%
Volume de distribuição (ℓ/kg)	0,14	0,22 a 0,24	0,5
C _{máx} (mg/ℓ), para dose única de 50 mg	7,64	2,07 a 3,5	4,65
Meia-vida (h)	9 a 11	40 a 50	13 a 18
Metabolismo	Hepático	Hidrólise espontânea não enzimática	Hepático
Interações: há aumento da exposição de equinocandina ou do	Ciclosporina A eleva os níveis da caspofungina (ASC > 35%)	Não há	Micafungina eleva níveis séricos de itraconazol (22%), sirolimo

outro fármaco em uso concomitante	Caspofungina aumenta níveis de tacrolimo (ASC em 20%)		(21%), nifedipino (18%) e ciclosporina
Interações: há diminuição da exposição a equinocandina ou do outro fármaco em uso concomitante	Nevirapina, tacrolimo, dexametasona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, efavirenz reduzem níveis da caspofungina Dose de manutenção deve ser 70 mg/dia	Não há	Diminuição do nível de ciclosporina em 16 a 25% Monitorar níveis de ciclosporina
Uso em insuficiência hepática	Insuficiência hepática moderada requer redução da dose de manutenção para 35 mg/dia Não há dados em insuficiência hepática grave	Sem alteração de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática	Sem alteração de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática
Uso em insuficiência renal	Sem necessidade de ajuste Não removível em diálise	Sem necessidade de ajuste Não removível em diálise	Sem necessidade de ajuste Não removível em diálise

ASC: área sob a curva. Adaptada de Chen *et al.*, 2011; Mulwijk *et al.*, 2015.

Acetato de caspofungina

O acetato de caspofungina foi a primeira equinocandina disponibilizada para uso clínico no Brasil, com formulação disponível em frascos de 50 e 70 mg. Para o tratamento de candidíase invasiva, é necessária dose de ataque de 70 mg, seguida de 50 mg/dia. O fármaco é eliminado por hidrólise espontânea e acetilação em tecido hepático, não sofrendo metabolização oxidativa dependente do complexo citocromo P450, o que explica sua baixa interferência com outros fármacos de metabolização hepática. Esse antifúngico praticamente não tem eliminação renal, não sendo indicada a correção de dose em pacientes com falência renal. No caso de insuficiência hepática moderada, recomenda-se dose reduzida (35 mg/dia, se adulto). Tem-se descrito interação medicamentosa com o uso de ciclosporina, tacrolimo, rifampicina, fenitoína e carbamazepina.

Esse fármaco não deve ser utilizado em gestantes, mas há dados disponíveis sobre sua eficácia e segurança em crianças.

Anidulafungina

Equinocandina disponível em frascos de 100 mg, sendo necessária dose de ataque de 200 mg/kg no primeiro dia de tratamento. Não apresenta qualquer metabolização hepática, sendo possível utilizá-la mesmo em casos de falência hepática grave, sem qualquer modificação de dose. Não há interação medicamentosa com qualquer fármaco. A experiência de uso clínico de anidulafungina em população pediátrica é muito restrita, não havendo liberação para seu uso nessa faixa etária. Não deve ser prescrito em gestantes.

Micafungina

Fármaco comercializado em frascos de 100 mg há vários anos no Japão e recentemente nos EUA e no Brasil. A micafungina sódica, ao contrário das demais equinocandinas, não necessita de dose dobrada para início do tratamento. Apresenta dados de segurança e eficácia em crianças e tem pouca interação medicamentosa, incluindo nifedipino e sirolimo. Não deve ser prescrito em gestantes.

■ Bibliografia

- Ashley ESD, Lewis R et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl. 1):S28-39.
- Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
- Chen CA, Slavin M and Sorrel TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections. A comparison. *Drugs*. 2011; (1): 11-41.
- Lass-Florl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections. A comparative review. *Drugs*. 2011, 71(18): 2405-19.
- Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805-17.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
- Muilwijk EW, Lempers VJC, Burger DM et al. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13 (6):799-815.
- Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN et al. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(9):719-27.
- Skiada A, Lanternier F, Groll A et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with haematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013; 98(4):492–504.
- Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R et al. Isavuconazole treatment of cryptococcosis and dimorphic mycoses. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):356-62.

Ana Cristina Gales ■ Antonio Carlos Campos Pignatari ■ Guilherme Henrique Campos Furtado ■ Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

■ Introdução

A descoberta dos antimicrobianos foi uma das mais importantes contribuições da Medicina. Infelizmente, o aparecimento de microrganismos cada vez mais resistentes tem ameaçado essa conquista. Principalmente no ambiente hospitalar, a resistência microbiana tem grande impacto na morbidade e mortalidade, além de custos elevados de tratamento.

O primeiro antibiótico para uso clínico, a penicilina, foi descoberto em 1928 por Alexander Fleming, mas só começou a ser utilizado no início de 1940, durante a Segunda Guerra Mundial. O tempo entre a descoberta e o uso clínico foi necessário para os estudos para purificação do fármaco, de farmacocinética e de farmacodinâmica, além das dificuldades para fabricá-la em escala industrial. Alexander Fleming e dois outros pesquisadores receberam o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1945 pela descoberta da penicilina e pelos estudos que possibilitaram o seu uso clínico. No discurso de entrega do prêmio, Fleming já alertava para a possibilidade de as bactérias resistirem à penicilina.

Depois da penicilina, novos antibióticos e antimicrobianos foram sendo descobertos e introduzidos na prática clínica: cloranfenicol (1947), polimixina (1947), vancomicina (1958), meticilina (1960), ampicilina (1961), cefalosporinas (1964), clindamicina (1970), amoxicilina (1971), amicacina (1976), meropeném (1996), linezolida (2000), daptomicina (2003). Com o passar dos anos, muitas classes foram sendo aprimoradas em gerações, ampliando o espectro de atividade e diminuindo os efeitos colaterais. Em contrapartida, as bactérias foram se tornando cada vez mais adaptadas, e diversos mecanismos de

resistência foram identificados para todos os tipos de antimicrobianos. Os últimos 80 anos têm sido marcados por uma competição entre a busca de novos antimicrobianos e o surgimento de resistência a cada um deles. Atualmente, vivemos grave problema em relação ao surgimento de novos antimicrobianos. A indústria farmacêutica, salvo exceções, não tem priorizado a investigação de novos antimicrobianos, preferindo investir em medicamentos de uso contínuo (p. ex., anti-hipertensivos, medicamentos para diabetes, disfunção erétil, entre outros). Assim, com menos opções para o tratamento das infecções, principalmente por bactérias Gram-negativas, muitos estudos têm relatado aumento de mortalidade por infecções por cepas multirresistentes no ambiente hospitalar. Com isso, temos retomado o uso de fármacos mais tóxicos e de farmacocinética irregular (p. ex., polimixinas, aminoglicosídeos, fosfomicinas para o tratamento de infecções graves por Gram-negativos), sobretudo nas unidades de terapia intensiva (UTI).

Antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos consumida frequentemente em hospitais e na comunidade, não apenas no tratamento de infecções, mas como promotores de crescimento para animais, frutas e vegetais. São os únicos agentes farmacológicos que não afetam somente os pacientes que os utilizam, mas também interferem significativamente no ambiente hospitalar e na comunidade, por alterarem a ecologia microbiana.

Conhecer os princípios gerais que norteiam o uso de antimicrobianos, as propriedades e características básicas dos antimicrobianos disponíveis, a farmacocinética, a farmacodinâmica e os padrões de resistência é essencial para a adequada escolha terapêutica.

Na comunidade, a resistência a tratamentos considerados padrão tem sido detectada em cepas de *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. (resistentes às quinolonas), *Neisseria* spp. (resistente à penicilina), *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (resistentes à penicilina e aos macrolídeos). A resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina (oxacilina) em infecções comunitárias, chamada de cepa CA-MRSA (*community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) é menos frequente no Brasil, mas crescente em vários

países da Europa, nos EUA e em países da América Latina, principalmente no Uruguai, incluindo a disseminação para o ambiente hospitalar. Contudo, têm se tornado mais frequentes os relatos de casos tanto na comunidade como no ambiente hospitalar.

A vancomicina é o antibiótico com maior uso em infecções por estafilococos resistentes à meticilina (oxacilina) e maior experiência clínica. Desde 1992, vêm sendo descritas cepas de *Staphylococcus* coagulase-negativas (SCN) que apresentam resistência à vancomicina e à teicoplanina, principalmente cepas de *S. epidermidis* e *S. haemolyticus*. O primeiro caso clínico de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina foi descrito no Japão em 1997; posteriormente, foram documentados casos nos EUA, Europa e no Brasil. Essas cepas se caracterizam por espessamento da parede, dificultando a entrada do glicopeptídeo na célula bacteriana. Em julho de 2002, foi publicada pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, EUA) a primeira descrição de *S. aureus* resistente à vancomicina (concentração inibitória mínima – CIM = 32 mg/ℓ), relacionada à aquisição por essa cepa de gene de resistência classicamente descrito em *Enterococcus* spp.: gene *Van A*.

Além do *S. aureus*, resistente a quinolonas, aminoglicosídeos e meticilina (oxacilina), os enterococos ganharam importância, e cepas resistentes a penicilina, aminoglicosídeos e vancomicina têm sido descritas com frequência em muitos hospitais brasileiros.

As previsões para as próximas décadas sugerem que microrganismos resistentes assumirão importância ainda maior nos hospitais.

Nos hospitais brasileiros, a resistência microbiana representa grave problema de saúde pública, principalmente em hospitais de maior complexidade, com UTI. Em 2014, cerca de 60% das cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes internados em UTI, em hospitais da cidade de São Paulo, eram resistentes à meticilina (oxacilina).

Além do *S. aureus*, também se pode observar aumento da incidência de infecções por *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a cefalosporinas, carbapenêmicos, quinolonas e aminoglicosídeos. Mas nada se

compara ao aumento da resistência de cepas de enterobactérias, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, resistentes às cefalosporinas e produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) – resistentes aos aminoglicosídeos, por meio da produção de enzimas como as metilases e, mais recentemente, resistentes aos carbapenêmicos, chamadas de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), cepas de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases. Surtos dessas infecções, com alta mortalidade, têm sido descritos em diversos hospitais brasileiros. Infecções por enterobactérias produtoras de carbapenemases têm se tornado mais frequentes principalmente em UTI, demonstrando resistência não apenas a cefalosporinas, carbapenêmicos e aminoglicosídeos, mas também a polimixinas e tigeciclina. Isso reduz as opções de tratamento, tornando necessário tratar essas infecções com diversas associações de antimicrobianos, o que por sua vez favorece o aumento da resistência microbiana e da toxicidade e eleva os custos hospitalares.

A resistência resulta de diversos fatores: uso frequente (por vezes, inadequado) de antimicrobianos no ambiente hospitalar, principalmente cefalosporinas, carbapenêmicos e polimixinas; uso crescente de dispositivos e procedimentos invasivos; aumento da sobrevivência de pacientes imunodeprimidos (transplantados e onco-hematológicos); principalmente, falhas em estabelecer medidas de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde, facilitando a transmissão de cepas resistentes. O uso crescente de antimicrobianos na prática clínica, tanto no ambiente hospitalar, como na comunidade, e a enorme quantidade de antimicrobianos utilizados na agricultura e na criação de animais oferecem condições favoráveis para a seleção de microrganismos resistentes. A pressão seletiva resultante da administração de antimicrobianos pode levar ao aparecimento de cepas previamente suscetíveis, que adquirirão resistência, ou à proliferação de cepas intrinsecamente resistentes. O maior problema é que a resistência pode ser transferida entre bactérias independentemente da divisão celular, através de plasmídeos, transpósons e outros mecanismos. Atualmente, quase todas as bactérias implicadas em doenças infecciosas humanas adquiriram genes de resistência.

A educação dos profissionais de saúde, principalmente médicos,

farmacêuticos, microbiologistas e enfermeiras, é componente-chave nos programas de prevenção da resistência e uso racional de antimicrobianos. Os programas educacionais para o uso de antimicrobianos devem começar no início da formação dos profissionais de saúde, principalmente nas escolas médicas, e incluir mecanismos de resistência aos antibióticos, princípios fundamentais de diagnóstico e tratamento de infecções, além da prescrição adequada.

■ Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação dos antimicrobianos variam de acordo com a classe à qual pertencem. Antimicrobianos que atuam em sítios bacterianos específicos e não têm um alvo comum com a célula humana, como os betalactâmicos, são preferencialmente utilizados, pois apresentam menos reações adversas. Por outro lado, há classes de antimicrobianos (p. ex. quinolonas) que inibem a síntese de DNA bacteriano por meio da inibição de enzimas denominadas topoisomerasas, encontradas também nas células humanas, e podem apresentar mais reações adversas no organismo humano. Os antimicrobianos clinicamente disponíveis hoje têm como sítio de ação a inibição da síntese da parede celular, da síntese de DNA e da síntese de proteínas ou de metabólitos bacterianos, como pode ser observado na Figura 63.1. A Tabela 63.1 apresenta os mecanismos de ação fundamentais das principais classes de antimicrobianos.

Antimicrobianos que atuam na parede celular bacteriana

Betalactâmicos | Penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactams

A classe dos antimicrobianos betalactâmicos é constituída por vários grupos de antimicrobianos que têm em comum anel betalactâmico em sua estrutura química e compartilham o mesmo modo de ação, mas possuem espectro de ação e propriedades farmacocinéticas bem distintas (Figura 63.2). Essa classe de antimicrobianos atua inibindo a síntese de peptidoglicanos, principal componente da parede celular bacteriana (dá formato à célula bacteriana e a protege da ação de forças osmóticas).

As subunidades de peptidoglicanos são formadas pela repetição intercalada de unidades dos dissacarídeos ácido N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglucosamina (GlcNAc), produzidos no interior da célula bacteriana. Cadeias curtas de pentapeptídeos terminadas em uma sequência D-Asp-D-Ala-D-Ala se encontram ligadas ao NAM. Essas subunidades imaturas atravessam a membrana citoplasmática e se justapõem a ela. Para que haja a formação do peptídeo maduro, ocorre ligação peptídica entre o penúltimo resíduo D-alanina de uma cadeia de NAM à extremidade livre de um ácido pimérico (bactérias Gram-negativas) ou um resíduo D-lisina (bactérias Gram-positivas) de outra cadeia NAM. Essa reação é catalisada por grupo de enzimas chamadas transpeptidases. Os antimicrobianos betalactâmicos inibem eficientemente a ação dessas transpeptidases, porque estas enzimas os reconhecem como análogos estruturais dos terminais D-alanina-D-alanina. Por isso essas transpeptidases são denominadas proteínas ligadoras de penicilinas (PBP). Como a formação da parede celular bacteriana é processo dinâmico, com formação e autólise simultâneas, quando as PBP são inibidas pelo betalactâmico, a autólise da parede continua, enfraquecendo a ligação entre os peptidoglicanos e tornando a célula mais suscetível à lise e à morte celular por pressão osmótica.

Glicopeptídeos

Os glicopeptídeos inibem as fases tardias da síntese de peptidoglicano, ligando-se aos terminais D-Ala-D-Ala dos terminais pentapeptídicos dos precursores dos peptidoglicanos localizados na superfície exterior da membrana citoplasmática. Essa ligação tem alta afinidade e impede a atividade das transglicosilases (responsáveis pela ligação de nova subunidade dissacarídeo-pentapeptídeo à molécula de peptidoglicano que está se formando) e das transpeptidases, e conseqüentemente, a formação de nova cadeia de peptidoglicano.

Daptomicina

Apesar de o mecanismo de ação da daptomicina ainda não ter sido completamente elucidado, acredita-se que seja mecanismo único, dependente da

concentração livre de cálcio, já que esse cátion é necessário para que a daptomicina se ligue à membrana celular bacteriana. O cálcio promove mudança conformacional na molécula de daptomicina, levando à formação de micélios com os componentes carregados negativamente de membranas das células bacterianas (p. ex., fosfolipídios). Por meio dessa interação, a daptomicina penetra na camada bilipídica da membrana celular bacteriana, promovendo a sua despolarização e a consequente morte celular.

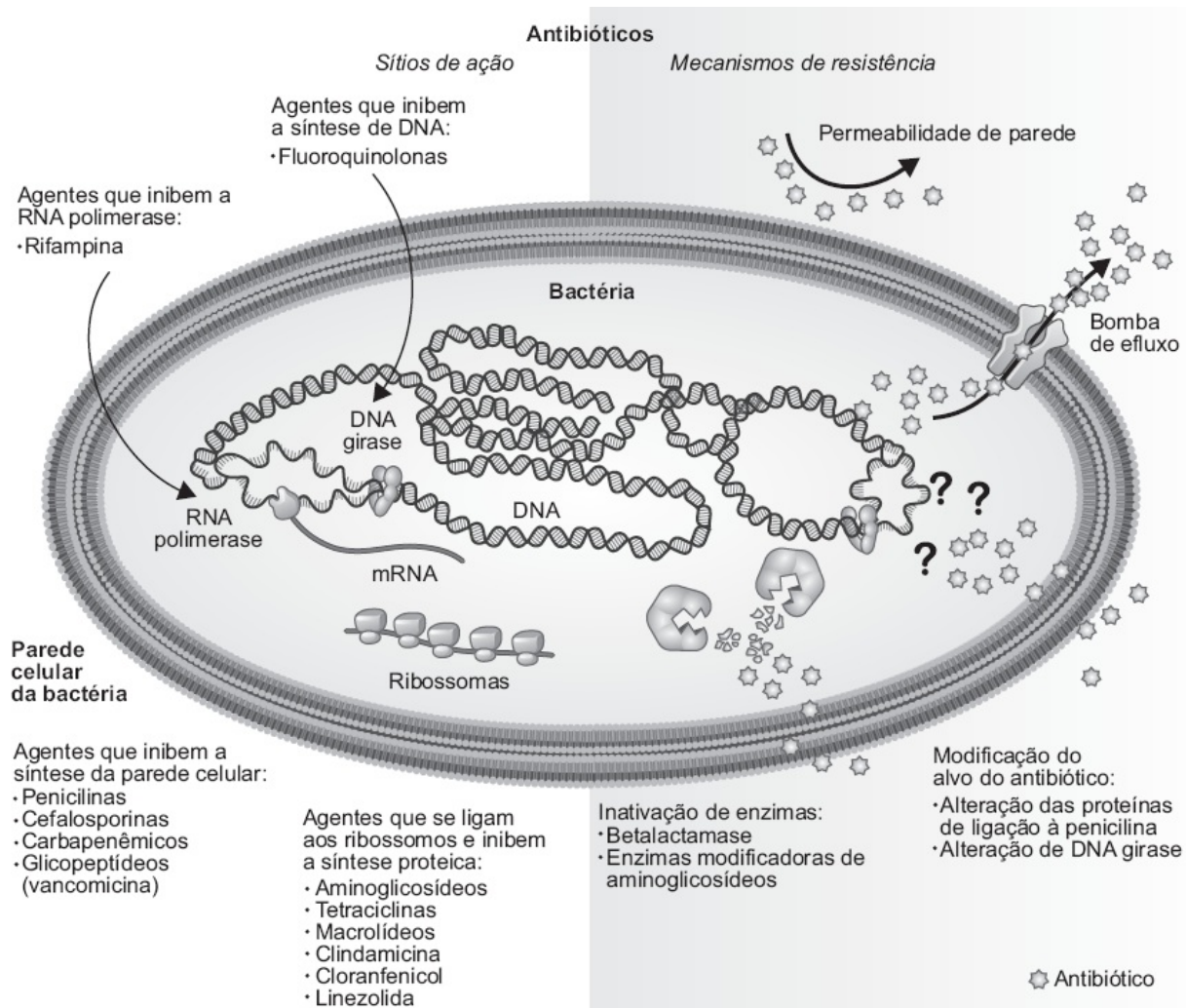


Figura 63.1 Mecanismo de ação dos antibióticos.

Tabela 63.1 Mecanismos de ação das principais classes de antimicrobianos.

Classe de antimicrobiano	Sítio de ação	Mecanismo de ação

Betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactams)	Parede celular: proteínas ligadoras de penicilinas (PBP)	Inibição da síntese de peptidoglicanos ao inibirem a reação de transpeptidação (ligação entre as cadeias de peptidoglicanos)
Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina)	Parede celular: terminal D-alanil-alanina do pentapeptídeos precursores dos peptidoglicanos	Inibição da síntese de peptidoglicanos ao impedirem a reação de transglicosilação (polimerização dos dissacarídeos precursores do peptidoglicano)
Daptomicina	Membrana celular	Rápida despolarização do potencial de membrana
Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, neomicina)	Síntese proteica: subunidade 30S	Inibição da elongação peptídica, erro na leitura do código genético durante a síntese proteica
Tetraciclina (tetraciclina, doxicilina e minociclina) e gliciliciclina (tigeciclina)	Síntese proteica: subunidade 30S	Inibe a síntese proteica ao impedir a ligação com o tRNA
Oxazolidinonas (linezolida)	Síntese proteica: subunidade 50S	Inibe a síntese proteica ao impedir a formação do complexo de iniciação 70S
Macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina)	Síntese proteica: subunidade 50S	Bloqueia a transferência dos aminoácidos para as cadeias peptídicas durante a síntese proteica
Clindamicina	Síntese proteica: subunidade 50S	Bloqueia a transferência dos aminoácidos para as cadeias peptídicas durante a síntese proteica
Quinolonas (ácido nalidíxico,		

norfloxacino, pefloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino)	Síntese de DNA: DNA girase e topoisomerase IV	Inibição da síntese de DNA ao impedir o enovelamento e o desenovelamento do DNA, e a separação do DNA para as células-filhas
Sulfonamidas (sulfametoxazol, sulfadiazina, dapsona)	Síntese de ácido fólico: di-hidropteroato sintetase	Inibição competitiva da síntese de desidrofolato a partir do ácido para-aminobenzoico
Dipirimidinas (trimetoprima)	Síntese de ácido fólico: desidrofolato redutase	Inibição da redução do desidrofolato a ácido tetra-hidrofólico

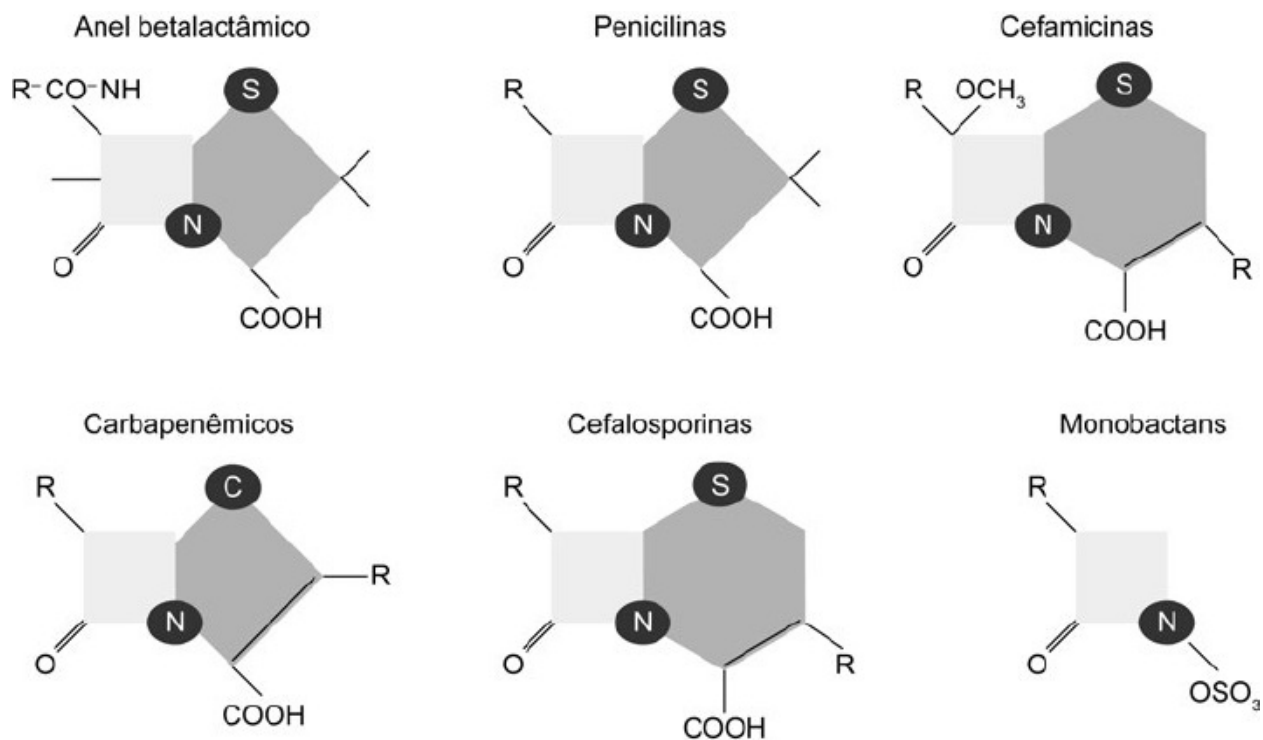


Figura 63.2 Estrutura química dos antimicrobianos betalactâmicos. Notar que todos os grupos de antimicrobianos betalactâmicos possuem o anel betalactâmico (estrutura química demonstrada em cinza).

Fosfomicina

A fosfomicina, antimicrobiano que inibe a etapa inicial da síntese de peptidoglicano, tem estrutura química análoga ao fosfoenolpiruvato que se liga à MurA, enzima essencial para a síntese de peptidoglicano. Assim, não ocorre a formação do UDP-GlcNac-3-O-enolpiruvato a partir do UDP-GlcNac e do fosfoenolpiruvato durante a primeira etapa de biossíntese do peptidoglicano, o que acarreta lise celular e morte bacteriana.

Antimicrobianos que atuam no DNA bacteriano

Quinolonas

As fluoroquinolonas penetram nas células bacterianas pelas porinas e têm como alvo de ação duas enzimas, a DNA girase (ou topoisomerase II) e a topoisomerase IV. A DNA girase auxilia no desenovelamento e na superespiralização negativa do DNA. Remove as superespirais positivas (“nós”) produzidas à frente das fitas de DNA durante o processo de replicação, quando estas estão se separando. A topoisomerase IV está envolvida na separação dos cromossomos das células-mães para duas células-filhas distintas. A DNA girase é constituída por duas subunidades codificadas, respectivamente, pelos genes *gyrA* e *gyrB*. A topoisomerase IV é composta de duas subunidades codificadas pelos genes *parC* e *parE*. Quando as fluoroquinolonas se ligam às topoisomerasas, bloqueiam a atividade delas, afetando a replicação, a transcrição, o reparo e a recombinação do DNA. A formação de complexo irreversível entre quinolona, enzima e DNA leva à morte celular, porque não permite que as áreas de quebra de DNA sejam restauradas pela topoisomerase, que se encontra inativada.

Tem-se observado que as fluoroquinolonas podem se ligar preferencialmente à DNA girase ou à topoisomerase IV, dependendo da espécie bacteriana. Em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, as fluoroquinolonas podem ter a DNA girase como alvo primário e a topoisomerase IV como alvo secundário. Em contraste, em organismos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, as fluoroquinolonas se ligam preferencialmente à topoisomerase IV. Mas isso não é regra; o alvo preferencial pode variar de acordo com o composto de

fluoroquinolona e a espécie bacteriana.

Antimicrobianos que atuam na síntese de proteínas bacterianas

Os ribossomos bacterianos possuem duas subunidades, 30S e 50S. A subunidade 30S se liga ao mRNA e inicia a síntese proteica. Enquanto a subunidade 50S aminoacil se liga ao tRNA, catalisa a formação da ligação peptídica e controla o processo de alongação. Os principais sítios identificados na subunidade 50S são o sítio doador peptidil (sítio P), local em que a cadeia peptídica em formação se ancora, e o sítio receptor de aminoacil (sítio A), onde a ligação peptídica é formada.

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas atuam em fase anterior à daqueles antimicrobianos que atuam no ribossomo bacteriano. Apesar de os primeiros relatos alegarem que linezolida era fármaco com um único sítio de ação, demonstrou-se posteriormente que o seu mecanismo de ação é semelhante ao de outros antibióticos que se ligam ao centro da peptidiltransferase (PTC). O PTC é região filogenética altamente conservada e basicamente composta por nucleotídeos e RNA. Localiza-se no meio da subunidade ribossômica 50S, onde as extremidades 3-aminoacil-tRNA e peptidil-tRNA estão posicionadas para transferência do peptídeo, resultando no bloqueio da formação do complexo de iniciação fMET-tRNA+ribossomo+mRNA. As oxazolidinonas também interagem com os ribossomos mitocondriais, o que provavelmente é a base para os efeitos mielossupressores indesejáveis de linezolida.

Aminoglicosídeos

Apesar da sua natureza altamente polar, que poderia impedir a sua difusão pelas membranas, os aminoglicosídeos atravessam a membrana externa de bactérias Gram-negativas pela ruptura das pontes de Mg^{2+} entre as moléculas de lipopolissacarídeos. Essa passagem não depende de energia, mas o transporte da molécula de aminoglicosídeo através da membrana citoplasmática para o interior

da célula bacteriana depende do transporte de elétrons. Esse transporte é prejudicado em condições anaeróbias, em pH baixo ou em meios de cultura com alta osmolaridade, o que justifica a redução da atividade bacteriana dos aminoglicosídeos nessas ocasiões. No interior da célula bacteriana, grande parte dos aminoglicosídeos se liga ao sítio aminoacil da subunidade ribossômica 30S, e uma parte menor se liga a locais específicos da subunidade 50S, dificultando a elongação da cadeia de peptideoglicano. Esses processos também dependem de energia. O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos é complexo, envolve a inibição da transferência do peptídeo do tRNA do sítio A para o sítio P e o comprometimento do processo de revisão que controla a acurácia da translação.

Macrolídeos e cetolídeos

Os macrolídeos se ligam especificamente à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, em especial à porção 23S do rRNA, que não existe em células eucarióticas. Os macrolídeos se ligam de modo reversível ao PTC, localizado na superfície da subunidade 50S, alterando várias funções dessa subunidade. Enquanto os macrolídeos apenas se ligam ao domínio V do rRNA 23S, os cetolídeos também se ligam ao domínio II da porção 23S rRNA. Os macrolídeos bloqueiam a formação da ligação peptídica ou a translocação do peptídeo do tRNA do sítio A para o sítio P. No entanto, tem-se proposto que os macrolídeos também favoreçam a dissociação prematura do peptídeo do tRNA do ribossomo durante o processo de elongação, levando à síntese de peptídeos incompletos.

Lincomicinas

A lincomicina e o seu composto derivado, clindamicina, ligam-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano e têm mecanismo de ação similar ao dos macrolídeos.

Tetraciclinas

As tetraciclinas atravessam a membrana externa de organismos Gram-negativos por meio de porinas. Interferem na etapa de iniciação da síntese de proteínas,

inibindo a ligação de aminoacil-tRNA ao sítio A do ribossomo. As proteínas do RNA 7S e 16S têm maior afinidade pelas tetraciclinas, sendo, portanto, os principais alvos. Essa ligação inibe a fixação de um novo aminoacil-tRNA no ribossomo. Além disso, as tetraciclinas se ligam, ou pelo menos formam uma saliência no sítio P, pela alteração na conformação do ribossomo no estado pós-translocacional, podendo modificar a conformação do ribossomo.

Antimicrobianos que inibem a produção de metabólitos bacterianos

Sulfonamidas e diaminopirimidinas

As sulfonamidas são derivados da p-aminobenzenossulfonamida, análogo estrutural do ácido p-aminobenzoico, fator necessário para a síntese de ácido fólico bacteriano. As diaminopirimidinas (p. ex., trimetoprima e pirimetamina) são pirimidinas que apresentam grupos aromáticos substituintes na posição 5 (e na posição 6, no caso da pirimetamina).

Como são análogos de ácido p-aminobenzoico, as sulfonamidas se ligam à di-hidropteroato sintetase e inibem a síntese de ácido tetra-hidrofólico. Já as diaminopirimidinas são inibidores competitivos específicos da desidrofolato redutase.

Antimicrobianos que atuam na membrana celular externa

Polimixinas

Por serem compostos catiônicos, as polimixinas têm alta afinidade por superfícies carregadas negativamente, como o lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa de bactérias Gram-negativas. A porção policatiônica das polimixinas desloca as pontes de cálcio e magnésio que normalmente estabilizam as moléculas de LPS, aumentando a permeabilidade celular bacteriana também à própria polimixina. O aumento da concentração de polimixina causa rápidas mudanças na permeabilidade da membrana citoplasmática, ao aumentar a suscetibilidade ao complemento, promovendo a

liberação dos componentes celulares, e, conseqüentemente, a morte celular bacteriana.

■ Mecanismos de resistência bacteriana

Independentemente do grande número de compostos antimicrobianos disponíveis clinicamente (Tabela 63.2), quatro mecanismos básicos levam à resistência bacteriana: (a) alterações no sítio de ação do antimicrobiano, causadas por mutações ou modificações devido à produção de enzimas bacterianas; (b) modificação da molécula de antimicrobiano por enzimas bacterianas; (c) alteração dos canais de entrada (porinas) do antimicrobiano na célula bacteriana; e (d) expulsão dos agentes antimicrobianos após a sua entrada na célula bacteriana por meio da hipereexpressão dos sistemas de efluxo bacteriano. Esses mecanismos podem ser codificados por genes inseridos no cromossomo bacteriano – sendo transmitidos das bactérias-mães para as células-filhas (transmissão vertical) – ou adquiridos por genes inseridos em elementos genéticos móveis (p. ex., plasmídeos, integrons e transpósons) que podem ser transmitidos inclusive para bactérias de gêneros e/ou espécies distintos (transmissão horizontal). Vale ressaltar que é impossível prevenir o surgimento de bactérias resistentes, pois estas ocorrem naturalmente durante o processo de multiplicação bacteriana. No entanto, por meio do uso adequado de antimicrobianos e da implementação de medidas de controle, pode-se prevenir o favorecimento do crescimento e a disseminação de bactérias resistentes.

A Tabela 63.3 apresenta os mecanismos de resistência de cada classe de antimicrobianos, os exemplos clínicos mais frequentemente encontrados e os métodos rotineiramente empregados pelos laboratórios clínicos para a sua detecção.

■ Agentes antimicrobianos específicos

Penicilinas

Descobertas em 1928, por Fleming, permanecem até hoje como excelente classe de antimicrobianos.

Dividem-se em:

- Penicilinas naturais ou benzilpenicilinas
- Aminopenicilinas
- Penicilinas resistentes às penicilinases
- Penicilinas de amplo espectro, desenvolvidas na tentativa de evitar a aquisição de resistência das bactérias.

Benzilpenicilinas ou penicilinas naturais

Entre as benzilpenicilinas, a associação da penicilina com determinadas substâncias determina suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

► **Penicilina cristalina ou aquosa.** Restrita ao uso intravenoso (IV). Apresenta meia-vida curta (30 a 40 min) e é eliminada do organismo rapidamente (cerca de 4 h). Distribui-se amplamente pelo corpo, alcançando concentrações terapêuticas em praticamente todos os tecidos. A penicilina cristalina ultrapassa a barreira hematencefálica em concentrações terapêuticas, sendo tratamento opcional para meningites causadas por cepas sensíveis.

► **Penicilina G procaína.** Apenas para uso intramuscular (IM). A associação com procaína retarda o pico máximo e aumenta os níveis séricos e teciduais por um período de 12 h.

► **Penicilina G benzatina.** Penicilina de depósito, pouco hidrossolúvel, de uso exclusivamente IM. Os níveis séricos permanecem por 15 a 30 dias, conforme a dose utilizada. Fármaco de escolha para o tratamento da sífilis e profilaxia de febre reumática.

► **Penicilina V. Apenas para uso oral.** Chega a níveis séricos de 2 a 5 vezes maiores do que os obtidos com as penicilinas G administradas via IM, com distribuição tecidual similar a esta. Pode ser utilizada como tratamento sequencial oral, substituindo penicilinas parenterais (exceto contra *Neisseria* spp. e *Haemophilus* spp., produtores de penicilinases).

Tabela 63.2 Resumo dos principais antimicrobianos lançados no mercado nacional nos últimos 20 anos, atividade principal, vantagens e desvantagens.

Antimicrobiano	Atividade principal	Vantagens	Desvantagens
<p>Novas quinolonas</p> <p>gemifloxacino (Factive®)</p> <p>levofloxacino (Tavanic®)</p> <p>moxifloxacino (Avalox®)</p>	<p>Quando comparados ao ciprofloxacino, ampliam a atividade das quinolonas para pneumococos, melhoram a ação contra estafilococos e têm atividade superior contra clamídia, micoplasma e legionela.</p> <p>Gemifloxacino apresenta atividade antipneumocócica superior à do levofloxacino e excelente atividade contra agentes atípicos</p>	<p>Podem ser utilizadas em dose única diária e apresentam excelente biodisponibilidade</p> <p>Moxifloxacino e levofloxacino têm apresentação IV. Utilização principal nas PAC e nas exacerbações de bronquite crônica</p>	<p>Ação para pseudomonas inferior à do ciprofloxacino. Sintomas gastrintestinais em 4% dos pacientes e, raramente, prolongamento do intervalo QT. Ainda não estão aprovados para uso em crianças e são contraindicados durante a gravidez</p>
<p>Estreptograminas</p> <p>quinupristina</p> <p>dalfopristina (Synercid®)</p>	<p>Atividade contra cocos Gram-positivos, principalmente estafilococos, mesmo quando resistentes a meticilina (oxacilina) e <i>E. faecium</i></p>	<p>Opção à vancomicina nas infecções graves por <i>S. aureus</i> ou <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativos. Não requer ajustes pelo peso ou função renal. Bactericida para estafilococos e</p>	<p>Deve ser utilizado por veia central. Efeitos colaterais incluem artralgias e mialgias. Não têm atividade contra <i>E. faecalis</i>. Não têm</p>

		bacteriostático para enterococos	apresentação oral
<p>Oxazolidinonas</p> <p>linezolidina (Zyvox®)</p>	<p>Atividade contra cocos Gram-positivos, principalmente enterococos, mesmo quando resistentes à ampicilina. Excelente atividade contra estafilococos</p>	<p>A apresentação oral facilita a continuidade do tratamento domiciliar</p>	<p>Atividade bacteriostática. São necessários estudos que avaliem a eficácia no tratamento de infecções da corrente sanguínea. Indicação principal em pneumonias por MRSA e infecções de partes moles por esse agente. Reações adversas, principalmente em tratamentos prolongados, como leucopenia, plaquetopenia e neurotoxicidade</p>
	<p>Possui atividade in vitro contra cocos Gram-positivos (incluindo estafilococos resistentes à metilina (oxacilina),</p>		<p>Efeitos colaterais como náuseas e vômitos ocorrem com alta</p>

<p>Gliciliclinas</p> <p>Tigeciclina (Tigacil®)</p>	<p>enterococos resistentes à vancomicina e estreptococos resistentes às penicilinas), bacilos Gram-negativos (exceto <i>P. aeruginosa</i> e <i>Proteus mirabilis</i>) e a maioria dos anaeróbios de importância clínica. Atividade contra enterobactérias e alguns bacilos Gram-negativos não fermentadores, como <i>Acinetobacter sp.</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>	<p>Excelente opção terapêutica de amplo espectro para infecções polimicrobianas</p>	<p>frequência. Outros efeitos colaterais mais raros incluem diarreia, dor abdominal e cefaleia</p> <p>Atividade limitada contra <i>P. aeruginosa</i> e <i>P. mirabilis</i></p> <p>Baixa concentração sérica, o que limita o tratamento de infecções graves. Não está indicado em PAV</p>
<p>Ertapeném (Invanz®)</p>	<p>Atividade comparável ao imipeném e ao meropeném contra enterobactérias e anaeróbios</p>	<p>A apresentação IM facilita a continuidade do tratamento domiciliar</p> <p>Dose única diária</p>	<p>Não tem atividade contra <i>Pseudomonas sp.</i> e <i>Acinetobacter sp.</i></p>
	<p>Atividade contra Enterobacteriaceae multidrogaresistentes (inclusive produtoras de betalactamase de</p>	<p>Em relação aos demais carbapenêmicos</p>	

<p>Imipeném/cilastatina, meropeném e doripeném</p>	<p>espectro estendido – ESBL – e induzíveis associadas à AmpC), algumas cepas de <i>Pseudomonas</i> sp. e <i>Acinetobacter</i> sp. multirresistentes, inclusive a carbapenêmicos. Ação contra anaeróbios</p>	<p>(meropeném e imipeném/cilastatina) o doripeném tem melhor atividade contra <i>P. aeruginosa</i> multirresistentes <i>in vitro</i></p>	
<p>Associações de antibióticos com inibidores de betalactamases (amoxicilina-ácido clavulânico – Clavulin®, ampicilina-sulbactam – Unasyn® e piperacilina-tazobactam – Tazocin®, ácido clavulânico-ticarcilina – Timentin®)</p>	<p>Amoxicilina + ácido clavulânico amplia o espectro da amoxicilina para <i>H. influenzae</i>, <i>Neisseria</i>, <i>S. aureus</i> e anaeróbios resistentes à penicilina</p> <p>Ampicilina + sulbactam, além da atividade da ampicilina, apresenta excelente ação contra <i>Acinetobacter baumannii</i>.</p> <p>Piperacilina + tazobactam tem excelente atividade contra bacilos Gram-negativos, incluindo <i>Pseudomonas</i></p>	<p>Amoxicilina + ácido clavulânico tem apresentação oral e sua indicação principal é nas infecções do trato respiratório</p> <p>Ampicilina + sulbactam pode ser alternativa às cefalosporinas de terceira geração</p> <p>A piperacilina + tazobactam é excelente opção na substituição das cefalosporinas de terceira geração com ação para</p>	<p>Amoxicilina + ácido clavulânico apresenta importantes efeitos colaterais, principalmente digestivos (diarreia, náuseas e vômitos) levando a elevados índices de abandono de tratamento</p>

	<i>aeruginosa</i> e anaeróbios	<i>Pseudomonas</i>	
Daptomicina (Cubicin®)	Antimicrobiano lipopeptídico cíclico com atividade contra bactérias Gram-positivas aeróbias	Atividade contra bactérias resistentes a vancomicina e linezolida	Apesar de apresentar excelente atividade <i>in vitro</i> contra pneumococo, a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, não podendo ser utilizada no tratamento de pneumonia
Ceftarolina (comercializado no Brasil)	Cefalosporina com atividade contra bactérias Gram-positivas, incluindo estafilococos	Opção para tratamento empírico de infecções graves causadas por mais de um microrganismo, como os estafilococos e Gram-negativos	Ação limitada contra cepas de Gram-negativos produtoras de betalactamases de espectro estendido. Ceftobiprola foi menos ativa do que cefepima contra <i>K. pneumoniae</i> não produtoras de ESBL, <i>Enterobacter</i> spp. e <i>Proteus</i> spp.

<p>– Zinforo®) e ceftobiprola</p>	<p>resistentes à metilina (oxacilina). Mantém atividade contra bactérias Gram-negativas</p>	<p>sensíveis. Cefalosporina com atividade contra estafilococos resistentes à metilina (oxacilina)</p>	<p>indol-positivos. A atividade in vitro de ceftobiprola contra bactérias e bacilos aeróbios Gram-negativos, tais como <i>P. aeruginosa</i>, foi em geral semelhante à de outros agentes. Ceftobiprol não é ativo contra <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> e <i>Acinetobacter</i> spp.</p>
--	---	---	--

PAV: pneumonias relacionadas a ventilação mecânica; PAC: pneumonias adquiridas na comunidade; ESBL: betalactamases de espectro estendido; MRSA: *S. aureus* resistentes a metilina (oxacilina).

Tabela 63.3 Mecanismos de resistência bacteriana às principais classes de antimicrobianos e métodos rotineiramente empregados pelos laboratórios clínicos para a sua detecção.

Classe de antimicrobiano	Mecanismos de resistência	Exemplos	Métodos empregados para sua detecção
		<p>SPRP, <i>Staphylococcus</i> spp. resistente à metilina (oxacilina)</p>	<p>Utiliza-se teste do disco de oxacilina 1 µg para detecção de SPRP. A determinação da CIM de penicilina é o método confirmatório. O teste do disco de cefoxitina é o método de triagem para</p>

Betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactams	Mutações nas PBP	e demais betalactâmicos, exceto ceftarolina; <i>Enterococcus faecium</i> resistente à penicilina	detecção das amostras de Staphylococcus resistente à metilina (oxacilina). A confirmação desse fenótipo de resistência requer que se confirme se há gene <i>mecA</i> ou seus homólogos que levam à codificação da PBP2 alteradas
	Produção de betalactamases ¹	<i>Staphylococcus</i> spp. resistente à penicilina, enterobactérias resistentes a betalactâmicos, <i>Acinetobacter</i> spp. resistente aos carbapenêmicos, <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> resistentes aos betalactâmicos	O teste fenotípico depende do tipo de betalactamase a ser pesquisada e varia desde a detecção de betalactamases pelo disco de Nitrocefim [®] em amostras de <i>S. aureus</i> até a detecção de carbapenemases por testes cromogênicos, como o BlueCarba [®] , CarbaNP [®] , ou Maldi-Tof [®] . Testes com base no perfil de inibição da betalactamase com inibidores (ácido clavulânico, derivados do ácido borônico ou EDTA) também são frequentemente empregados para detecção

			de amostras produtoras de betalactamases de espectro ampliado ou carbapenemases do tipo KPC ou metalobetalactamases
	Perda de porinas	<i>P. aeruginosa</i> resistente ao imipeném, mas sensível ao meropeném; enterobactérias ou <i>Acinetobacter</i> spp. resistentes aos carbapenêmicos ²	NR
	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo	<i>P. aeruginosa</i> resistente ao meropeném, mas sensível ao imipeném, ou <i>P. aeruginosa</i> resistente à cefepima, mas sensível à ceftazidima	NR
Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina)	Alteração do sítio de ação (modificação do terminal D-alanil-alanina dos pentapeptídeos precursores dos peptideoglicanos)	<i>Enterococcus</i> spp. resistente aos glicopeptídeos, <i>S. aureus</i> com alto grau de resistência à vancomicina (VISA)	Determinação da CIM. Para confirmação do tipo de gene <i>van</i> envolvido são necessários a detecção por PCR e o sequenciamento do gene

Daptomicina	Alteração da membrana celular	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococci</i> coagulase-negativos (mecanismos infrequentes)	Determinação da CIM
Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, neomicina)	Produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME; acetilação, adenilação ou fosforilação) ⁴	Mecanismo mais frequente em <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., enterobactérias e <i>P. aeruginosa</i>	Determinação por disco-difusão ou CIM. Para confirmação do tipo de AME envolvida, são necessários detecção por PCR e sequenciamento do gene codificador da AME
	Modificação do sítio de ligação ribossômica por mutação ou aquisição de genes codificadores de metilases ⁵	Mutação: resistência à estreptomicina em <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Aquisição do gene codificador de metilases: <i>rmtD</i> em <i>P. aeruginosa</i> , <i>rmtG</i> em <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>armA</i> em <i>Acinetobacter</i> spp.	Fenotipicamente, essas amostras são altamente resistentes a todos os aminoglicosídeos por disco-difusão ou determinação da CIM
	Redução da permeabilidade da membrana celular externa	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., enterobactérias e <i>P. aeruginosa</i> resistentes a aminoglicosídeos	NR ³

	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo	<i>P. aeruginosa</i> resistente a gentamicina e/ou amicacina	NR ³
Tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina e minociclina)	Alteração do sítio de ação ribossômica	<i>N. gonorrhoeae</i> ou <i>Streptococcus</i> resistentes à tetraciclina	Determinação por disco-difusão ou CIM
	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo	<i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> resistentes à tetraciclina	
	Redução da permeabilidade da membrana celular externa	Enterobactérias resistentes à tetraciclina	
	Inativação do fármaco	<i>Bacteroides fragilis</i> resistente à tetraciclina	
Gliciliclinas (tigeciclina)	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo	Enterobactérias e <i>Acinetobacter</i> spp. resistentes à tigeciclina	Determinação da CIM
Oxazolidinonas	Alteração no sítio de ação por mutação na porção 23S, proteínas ribossômicas L3, L4,	<i>Enterococcus</i> spp. ou <i>Staphylococcus</i> spp. resistentes à linezolida	Determinação da CIM

	L22 ou pela aquisição do gene <i>cfv</i> ⁶		
Macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina) e clindamicina	Mutação no sítio de ação (metilação ribossômica)	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> resistentes aos macrolídeos, à clindamicina e às estreptograminas do grupo A	Teste D (teste de disco-difusão com o disco de clindamicina próximo ao disco de eritromicina). Teste D positivo indica fenótipo MLS _B , enquanto o teste D negativo sugere resistência ao macrolídeo mediada por efluxo ⁷
	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo	<i>Staphylococcus</i> spp. ou <i>Streptococcus</i> spp. resistentes aos macrolídeos, mas sensíveis à clindamicina	
	Redução da permeabilidade	Enterobactérias resistentes aos macrolídeos	NR
	Enzimas inativadoras	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	NR
	Mutação no sítio de ação, genes <i>gyrA</i> e <i>parC</i> ⁸	Enterobactérias, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> resistentes às fluoroquinolonas	

Quinolonas (ácido nalidíxico, norfloxacino, pefloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino)	Redução da permeabilidade	Enterobactérias e <i>P. aeruginosa</i> resistentes às fluoroquinolonas	Determinação por disco-difusão ou CIM. A confirmação das mutações ou dos determinantes específicos de resistência requer PCR e sequenciamento específicos para cada um deles
	Hiperexpressão dos sistemas de efluxo ⁹	<i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i> resistentes às fluoroquinolonas	
	Produção da Qnr ¹⁰	Enterobactérias	
	Modificação enzimática da molécula de ciprofloxacino ¹¹	<i>S. aureus</i> e enterobactérias resistentes a amicacina, tobramicina e ciprofloxacino, mas sensíveis ao levofloxacino	
Sulfonamidas (sulfametoxazol, sulfadiazina, dapsona) e Dipirimidinas (trimetoprima)	Mutação no sítio de ação (desidropteroato sintetase ou di-hidrofolato redutase)	Enterobactérias ou <i>Moraxella catarrhalis</i> resistentes às sulfonamidas	Determinação por disco-difusão ou CIM
	Aumento na produção do ácido para-aminobenzoico	<i>S. aureus</i> ou <i>N. gonorrhoeae</i> resistentes às sulfonamidas	
	Redução da	<i>P. aeruginosa</i> ou enterobactérias	

	permeabilidade	resistentes às sulfonamidas	
--	----------------	-----------------------------	--

¹Há vários tipos de betalactamases, cujos substratos preferenciais podem variar até mesmo dentro de uma mesma família. Ver a classificação das betalactamases listada no Capítulo 65.

²Geralmente, quando a perda de porina é associada à produção de betalactamases. ³NR, não há nenhum teste rotineiramente recomendado para essa finalidade. ⁴A resistência fenotípica dependerá de qual grupo da molécula de aminoglicosídeo é afetado. ⁵As metilases modificam o sítio ribossômico de ação dos aminoglicosídeos, levando à resistência cruzada entre todos os aminoglicosídeos disponíveis comercialmente no Brasil. A produção dessas enzimas também irá interferir na atividade do neoglicosídeo plazomicina. ⁶São pouco frequentes as cepas de *S. aureus* resistentes à linezolida. A mutação no sítio de ação é mais frequente que aquela ocasionada pelo gene *csr*. A produção da metiltransferase CFR, codificada respectivamente pelo gene *csr*, leva à metilação da posição A2503 da porção 23S do rRNA e interfere na atividade de todos os antimicrobianos que atuam no centro da peptidiltransferase. Por essa razão, cepas produtoras de CFR têm fenótipo PhLOPSA, ou seja, resistência aos fencóis, lincomicinas, oxazolidinonas, pleuromutilinas e estreptograminas do grupo A. ⁷A resistência à clindamicina pode ser constitutiva ou induzível. Amostras de *Staphylococcus* spp. ou *Streptococcus* sensíveis à clindamicina, mas resistentes aos macrolídeos, devem ser encaminhadas para a realização do teste D, para que seja afastada a possibilidade de falsa sensibilidade à clindamicina. Amostras com teste D positivo devem ser consideradas resistentes à clidamicina, independentemente do resultado do teste de disco-difusão – fenótipo MLS_B. ⁸A resistência às fluoroquinolonas ocorre gradual e cumulativamente, ou seja, quanto maior o número de mutações nos alvos primários e/ou secundários, maior a resistência às fluoroquinolonas (maior o valor da CIM). A resistência ao ácido nalidíxico pode indicar mutações simples em amostras de *E. coli* sensíveis ao ciprofloxacino. ⁹As quinolonas constituem substrato para todos os sistemas de efluxo relatados em *P. aeruginosa* até o momento. ¹⁰A proteína QNR é codificada pelo gene de mesmo nome, *qnr* (*quinolone resistance*), que confere proteção à DNA girase, ou seja, dificulta a ligação da fluoroquinolona ao seu sítio de ação. Geralmente, esses genes residem em plasmídeos e conferem baixo grau de resistência às fluoroquinolonas. Existem vários tipos de genes *qnr*, sendo o *qnrB* o mais frequentemente relatado entre as amostras de enterobactérias brasileiras. ¹¹No ano 2000 ocorreu o primeiro relato de enzima mediada por plasmídeos capaz de acetilar a molécula de dois antimicrobianos de duas classes distintas de antimicrobianos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Essa enzima recebeu a denominação de aac(6')-I-cr porque era variante da aac(6')-I-c. A produção dessa variante enzimática é capaz de conferir resistência à amicacina, à tobramicina e ao ciprofloxacino, mas não à gentamicina ou ao levofloxacino. AME: enzimas modificadoras de aminoglicosídeos; PBP: proteínas ligadoras de penicilinas; SPRP: *S. pneumoniae* resistente à penicilina; CIM: concentração inibitória mínima; PCR: reação em cadeia da polimerase.

Aminopenicilinas

São penicilinas semissintéticas, disponíveis desde 1960, após a adição de grupo amino na cadeia lateral. De espectro de ação mais amplo que o das benzilpenicilinas, apresentam boa absorção, tanto oral como parenteral.

As aminopenicilinas disponíveis para uso clínico no Brasil são a ampicilina e a amoxicilina.

► **Ampicilina.** Apresenta meia-vida de 3 h, não devendo ser utilizada com intervalos maiores que 6 h. Tem boa distribuição em todos os compartimentos orgânicos. Havendo inflamação e após a administração parenteral, atinge concentrações terapêuticas no líquido cefalorraquidiano (LCR) – formulação IV –, líquido pleural, articulações e fluidos peritoneais.

► **Amoxicilina.** Difere da ampicilina por ter um grupo hidroxila na cadeia benzênica. Alcança níveis no LCR inferiores à ampicilina, não sendo vantajosa para o tratamento de pacientes com meningocelalites bacterianas. Devido à sua melhor absorção por via oral e às melhores características farmacocinéticas, a amoxicilina é preferida à ampicilina para utilização oral, com intervalos de 8 h.

Penicilinas resistentes às penicilinases

Após o advento da penicilina G, a resistência a ela foi rapidamente disseminada, devido à produção de betalactamases pelos estafilococos. Assim, foram desenvolvidas penicilinas resistentes às penicilinases.

Atualmente, o único representante disponível no Brasil é a oxacilina – nos EUA, o fármaco equivalente é a meticilina.

► **Oxacilina.** Disponível apenas para uso IV. Apresenta metabolização hepática e excreção renal. Fármaco de escolha para cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis. Atinge concentrações líquóricas satisfatórias em meio a processos inflamatórios. Posteriormente, para ampliar a cobertura contra os bacilos Gram-negativos, foram desenvolvidas penicilinas chamadas de amplo espectro. Dividem-se em dois grupos: (a) carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e (b) ureídopenicilinas (mezlocilina, piperacilina e azlocilina). A piperacilina é comercializada no Brasil associada ao tazobactam, inibidor de betalactamases.

Penicilinas de amplo espectro

Obtidas por associação com inibidores de betalactamases (p. ex., ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam). Apesar do desenvolvimento de toda essa variedade de penicilinas, a produção das betalactamases continuou sendo o meio mais eficiente e comum de as bactérias se tornarem resistentes aos antimicrobianos betalactâmicos.

Novas estratégias foram desenvolvidas para recuperar o espectro desses antimicrobianos.

Os inibidores de betalactamases, quando associados a antimicrobianos betalactâmicos, ligam-se às betalactamases, evitando a hidrólise do anel betalactâmico e potencializando sua atividade.

► **Amoxicilina + ácido clavulânico.** Tanto a amoxicilina quanto o ácido clavulânico são absorvidos rapidamente pelo trato digestório. Têm meia-vida de aproximadamente 1 h. Ligação proteica baixa (18 e 25%), com rápida penetração na maioria dos tecidos e líquidos extravasculares, incluindo líquidos pleural, peritoneal e secreções pulmonares. Apresenta excelente atividade contra *S. aureus* e anaeróbios produtores de betalactamases. Ativo contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis* produtoras de betalactamases.

► **Ticarcilina + ácido clavulânico.** Têm meia-vida de 1 h. Atingem bom nível sérico em ossos, líquidos biliares e articulares. Associação indicada em infecções graves causadas por *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *S. aureus* sensível a meticilina (oxacilina) e *Bacteroides fragilis*.

► **Ampicilina + sulbactam.** A relação é de 2:1, e a dose total diária de sulbactam não deve ultrapassar 4 g. Têm meia-vida de 1 h, e mais de 75% da associação é eliminada por via renal. Ambos penetram bem tanto nos tecidos, como nos líquidos extravasculares. No líquido peritoneal, atinge 90% da concentração sérica. Com meninges inflamadas, atinge bom nível liquórico, mas a correlação clínica precisa ser melhor avaliada. A ampicilina associada ao sulbactam é ativa contra cepas produtoras de betalactamases, incluindo *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Providencia* spp.,

Klebsiella spp. e anaeróbios. Não têm atividade contra *P. aeruginosa* ou cepas de Enterobacteriaceae indutoras de betalactamases. Há relatos de cepas de *E. coli* e outras enterobactérias resistentes a essa associação. Ampicilina + sulbactam têm boa atividade contra cepas de *Acinetobacter* spp., sendo excelente opção para o tratamento de infecções por esse microrganismo.

► **Piperacilina + tazobactam.** A proporção da associação é de 8:1. Após 30 min da infusão a meia-vida é de 0,7 a 1,2 h. Apresentam boa distribuição tecidual e em líquidos orgânicos, incluindo pulmões, pele, mucosa intestinal, vesícula e líquidos biliares. Atinge baixos níveis no LCR quando não há inflamação. Ativa contra todas as cepas de *S. aureus* sensível a meticilina (oxacilina), estreptococos, enterococos e anaeróbios. O tazobactam aumenta a atividade da piperacilina contra Enterobacteriaceae produtoras de betalactamases, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* e *M. catarrhalis*. A maioria das *P. aeruginosa* é resistente a essa associação. *In vitro* e *in vivo*, todos os anaeróbios Gram-positivos e negativos são suscetíveis à combinação de piperacilina e tazobactam.

Principais indicações e toxicidade das penicilinas

As penicilinas são utilizadas em diversas profilaxias e tratamentos de infecções. Na profilaxia da febre reumática, é consagrado o uso de penicilina benzatina mensalmente, embora se possa utilizar penicilina V. A prevenção de endocardite em pacientes portadores de próteses cardíacas, ortopédicas ou neurológicas, quando submetidos a procedimentos que ocasionam bacteriemia (tratamento odontológico, endoscopias etc.) pode ser feita com amoxicilina por via oral. O uso profilático de ampicilina, amoxicilina ou penicilina benzatina em pacientes esplenectomizados ou crianças com agamaglobulinemia parece prevenir infecções causadas por *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

As penicilinas são frequentemente fármaco de escolha para microrganismos sensíveis em pneumonias comunitárias por pneumococo, otites e sinusites, faringites e epiglottites, infecções cutâneas por estreptococos (p. ex., erisipelas), meningites bacterianas, infecções do aparelho reprodutor e endocardites

bacterianas.

Geralmente, apresentam pouca toxicidade, mas suas reações de hipersensibilidade são frequentes (até 8% dos pacientes). Podem variar desde simples reação urticariforme até choque anafilático. São mais comuns reações de sensibilidade às benzilpenicilinas, mas tais reações podem ocorrer com qualquer penicilina. O teste cutâneo não impede choque anafilático, visto que este não é dose-dependente. Deve-se administrar a penicilina em instituições de saúde, devido à possibilidade de reação grave, não se devendo administrá-la em farmácias.

Além das reações de sensibilidade agudas, podem ocorrer manifestações cutâneas bastante variáveis durante o tratamento (eritema difuso, *rash* cutâneo, placas urticariformes e, raramente, síndrome de Stevens-Johnson). Essas reações costumam ser tardias e ocorrem em 1 a 10% dos pacientes, podendo ser acompanhadas por eosinofilia e febre. As aminopenicilinas são as mais associadas a essas reações dermatológicas.

Pode ocorrer nefrite intersticial alérgica (mais frequente com a oxacilina), acompanhada de febre, *rash*, eosinofilia e hematúria. A reversão do quadro renal ocorre com a rápida suspensão do medicamento, mas a manutenção do seu uso pode causar insuficiência renal irreversível.

Não é comum ocorrer toxicidade hematológica, mas deve-se considerar anemia hemolítica e trombocitopenia. A leucopenia é dose e tempo-dependente. Podem ocorrer desordens hemorrágicas por efeito similar às aspirinas, devido à alteração da agregação plaquetária.

A toxicidade neurológica pode determinar convulsões e podem ocorrer abalos musculares com altas doses de penicilinas em quadros de insuficiência renal. As convulsões podem ser refratárias aos anticonvulsivantes e cessam apenas com a retirada do antimicrobiano.

Cefalosporinas

Antimicrobianos betalactâmicos de amplo espectro classificados em gerações, de acordo com a atividade antimicrobiana e as características farmacocinéticas e

farmacodinâmicas, e não necessariamente com a cronologia de comercialização.

Cefalosporinas de primeira geração | Cefalexina, cefadroxila, cefaclor, cefalotina e cefazolina

São muito ativas contra cocos Gram-positivos e têm atividade moderada contra *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* adquiridas na comunidade. Cefalexina, cefadroxila, cefaclor são comercializadas para via oral; cefalotina e cefazolina para via parenteral. A cefazolina apresenta meia-vida mais longa (110 min) que a da cefalotina (40 min), o que permite concentrações eficazes por mais tempo (até 4 h, contra 2 h da cefalotina), sendo preferível em profilaxia cirúrgica.

As cefalosporinas de primeira geração são apropriadas para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* sensíveis à meticilina (oxacilina) e estreptococos, mais comuns em infecções de pele e partes moles. Também são utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário (ITU) não complicadas, principalmente durante a gravidez. Devido à sua baixa toxicidade, ao seu espectro de ação, ao baixo custo e à meia-vida prolongada, a cefazolina é o antimicrobiano recomendado na profilaxia de várias cirurgias. Seu uso não é adequado em infecções causadas por *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* (sinusite, otite média e algumas infecções do trato respiratório baixo). Como não atravessam a barreira hematencefálica, não devem ser utilizadas em infecções do sistema nervoso central (SNC). Sua atividade contra bacilos Gram-negativos é limitada.

Cefalosporinas de segunda geração e cefamicinas | Cefuroxima e cefoxitina

A cefoxitina, uma cefamicina, tem boa atividade contra enterobactérias e anaeróbios como *Bacteroides fragilis*. Devido ao seu espectro de atividade, foi muito utilizada em infecções abdominais, geniturinárias e profilaxia de cirurgias intestinais e de vias biliares, mas teve seu uso reduzido por ser potente indutor da produção de betalactamases.

A cefuroxima é comercializada no Brasil nas formas parenteral e oral (axetilcefuroxima). Devido à sua atividade contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, incluindo as cepas produtoras de betalactamases, tem sido utilizada no tratamento de infecções respiratórias adquiridas na comunidade.

Também é efetiva no tratamento de meningite por *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* (na forma parenteral); contudo, em geral se dá preferência às cefalosporinas de terceira geração, devido ao aumento de sua potência contra esses organismos e à sua melhor penetração no líquido cefalorraquidiano.

Pode-se utilizar axetilcefuroxima por via oral para várias infecções (pneumonias, infecções urinárias, infecções de pele, sinusite e otites médias), podendo ser utilizadas durante a gravidez.

Cefalosporinas de terceira geração | Ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima

Se comparadas às cefalosporinas de segunda geração, ceftriaxona e cefotaxima são mais potentes contra bacilos Gram-negativos e têm atividade antimicrobiana superior contra *S. pneumoniae* (incluindo aqueles com sensibilidade intermediária às penicilinas), *S. pyogenes* e outros estreptococos.

Com exceção da ceftazidima, apresentam atividade contra *S. aureus* sensível à meticilina (oxacilina). Em contrapartida, somente a ceftazidima tem atividade contra *P. aeruginosa*. No Brasil, cefalosporinas de terceira geração só estão disponíveis na apresentação parenteral (ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima). As cefalosporinas de terceira geração podem ser utilizadas no tratamento de várias infecções por bacilos Gram-negativos suscetíveis (p. ex., infecções de feridas cirúrgicas, pneumonias e ITU complicadas). Cefotaxima e ceftriaxona podem ser usadas no tratamento de meningites por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, e também são fármacos de escolha no tratamento de meningites por bacilos Gram-negativos sensíveis.

Devido à sua boa penetração no SNC e à sua atividade contra *P. aeruginosa*, a ceftazidima é excelente opção para o tratamento de meningites por esse agente.

Cefalosporinas de quarta geração | Cefepima e cefoperazona

Conservam a ação sobre bactérias Gram-negativas, incluindo atividade antipseudomonas, além de apresentarem atividade contra cocos Gram-positivos, principalmente estafilococos sensíveis à meticilina (oxacilina). Atravessam as meninges, quando inflamadas. No Brasil, temos como representante a cefepima; não dispomos da cefoperazona.

Devido à sua atividade antipseudomonas, tem sido utilizada em pneumonias hospitalares, ITU graves e meningites por bacilos Gram-negativos. Tem atividade contra estafilococos sensíveis à meticilina (oxacilina) e faz parte do esquema empírico usado nos pacientes granulocitopênicos febris.

Em 2002, a Food and Drug Administration (FDA – EUA) revisou dados apresentados pelo fabricante de cefepima e aprovou a inclusão de aviso na bula sobre o aumento do risco de neurotoxicidade (incluindo episódios de encefalopatia, mioclonias e convulsões), principalmente em pacientes com insuficiência renal. Assim, não se recomenda o uso de cefepima em pacientes submetidos a diálise e se recomenda muito cuidado quando se tratar de pacientes com insuficiência renal.

Dados recentes de revisões sistemáticas e metanálises têm questionado a eficácia e a segurança da cefepima, em relação aos outros betalactâmicos de amplo espectro em infecções graves. Os resultados mostram que os pacientes que receberam cefepima tiveram maior mortalidade em 30 dias, se comparados a pacientes que receberam betalactâmicos com ação antipseudomonas. Porém, esses estudos não são conclusivos, pois não foram observados aspectos como falha microbiológica, mortalidade relacionada a infecção ou modificação do esquema antimicrobiano, além de outros estudos não terem encontrado essa diferença. Assim, até novos estudos conclusivos a cefepima permanece como opção no tratamento de infecções por microrganismos sensíveis.

Cefalosporinas com atividade para *S. aureus* resistente à meticilina (oxacilina) | Ceftobiprole e ceftarolina

O ceftobiprole, nova cefalosporina de amplo espectro, mantém alto grau de

afinidade para proteínas ligadoras de penicilina (PBP-2a), atividade contra cepas de *S. aureus* resistentes à penicilina e contra Gram-negativos, como *E. coli* e *P. aeruginosa*. O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 16 a 38%, a excreção é renal e a maior parte do fármaco é recuperada na urina (83% fármaco inalterado). Como as demais cefalosporinas, a atividade do ceftobiprole está relacionada ao tempo acima da CIM, e a meia-vida média no plasma é de aproximadamente 3 a 4 h.

O espectro de atividade antimicrobiana do ceftobiprole é o mais abrangente entre todas as cefalosporinas atualmente disponíveis. Sua atividade contra isolados *S. aureus* foi igual às da oxacilina e da daptomicina, e oito vezes maior que as do cefepime e da ceftriaxona. Sua atividade foi pelo menos oito vezes maior do que qualquer outro betalactâmico contra *S. aureus* resistente à meticilina (oxacilina) e igual à da linezolida, mas de duas a quatro vezes menor do que a da vancomicina ou da daptomicina. Ceftobiprole mostrou boa atividade contra cepas sensíveis à ampicilina, ampicilinorresistentes e resistentes a vancomicina de *Enterococcus faecalis*, beta-hemolítico *Streptococcus* spp., *Streptococcus viridans*, *Bacillus* spp., *Listeria* spp. e *Streptococcus pneumoniae*.

Em relação às Enterobacteriaceae, mostrou boa atividade contra cepas de *E. coli* e *K. pneumoniae* não produtoras de ESBL, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. e isolados de *Salmonella* spp.. Ceftobiprol foi menos ativo do que cefepima contra *K. pneumoniae* não produtoras de ESBL, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. indol-positivos. Semelhantemente a outras cefalosporinas de espectro ampliado, mostrou atividade reduzida contra cepas produtoras de ESBL de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. A atividade *in vitro* de ceftobiprole contra bactérias e bacilos aeróbios Gram-negativos (p. ex., *P. aeruginosa*) em geral se assemelhou à de outros agentes. Ceftobiprole não é ativo contra *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter* spp., tem alguma atividade contra anaeróbios Gram-positivos, mas é inativo contra *Bacteroides* spp., *Clostridium difficile*, *Prevotella* spp. e *Peptostreptococcus anaerobius*.

Ceftarolina fosamila (Zinforo[®] – comercializado recentemente no Brasil) é outro betalactâmico da classe cefalosporina que mantém atividade contra *S.*

aureus resistente à meticilina (oxacilina). Apresenta meia-vida de 2,6 h, ligação às proteínas plasmáticas inferior a 20% e é liberado principalmente por meio de excreção renal (cerca de 75% do fármaco é recuperado na urina). O atual regime de dosagem utilizado em pacientes com função renal normal em ensaios clínicos nas fases 2 e 3 é de 600 mg IV, infundido durante 1 h a cada 12 h. Análise *in vitro* da ceftarolina mostra excelente atividade contra estafilococos sensíveis e resistentes à meticilina (oxacilina). Ceftarolina mostrou baixa atividade contra *Enterococcus faecalis* e ineficácia contra *Enterococcus faecium*. Tem boa atividade contra Enterobacteriaceae, mas baixa contra cepas produtoras de ESBL, não devendo ser utilizada no tratamento dessas infecções. Também, apresenta baixa atividade contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. Está aprovada no Brasil para o tratamento de infecções de partes moles e pneumonia adquirida na comunidade (PAC), causada por microrganismos sensíveis.

Em geral, as cefalosporinas, independentemente da geração, são antimicrobianos com boa tolerância. Dentre as reações adversas descritas, as mais frequentes são: tromboflebite (1 a 5%), hipersensibilidade (5 a 16% nos pacientes com antecedente de alergia às penicilinas e 1 a 2,5% nos pacientes sem esse antecedente) e, raramente, anafilaxia, eosinofilia e neutropenia. São pouco nefrotóxicas, e a hepatotoxicidade também é rara. Deve-se evitar usar cefalosporinas em pacientes com história de reação de hipersensibilidade grave às penicilinas.

Carbapenêmicos | Meropeném, imipeném, doripeném e ertapeném

Imipeném, meropeném e ertapeném são os carbapenêmicos atualmente disponíveis no Brasil para a prática clínica; doripeném permanece indisponível. Os carbapenêmicos apresentam amplo espectro de ação para uso em infecções sistêmicas e são estáveis à maioria das betalactamases. Em relação à atividade antimicrobiana, o meropeném é um pouco mais ativo contra bactérias Gram-negativas, ao passo que o imipeném apresenta atividade um pouco superior contra Gram-positivos e o ertapeném não tem atividade contra *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.

Discretas diferenças relacionadas ao mecanismo de resistência possibilitam encontrar amostras sensíveis a um carbapenêmico e resistentes ao outro, fenômeno relativamente raro que envolve as porinas, descrito principalmente em cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Quando associada ao imipeném, a cilastatina bloqueia a enzima DHI-1 que degrada o fármaco em sua passagem pelos rins, aumentando o nível sérico desse antimicrobiano e diminuindo a sua toxicidade renal. Meropeném e ertapeném não necessitam dessa enzima para atingir níveis séricos apropriados, e a não degradação do meropeném pelas peptidases renais lhe confere baixa nefrotoxicidade.

Os carbapenêmicos apresentam baixa ligação a proteínas plasmáticas e excreção predominantemente renal. Têm penetração excelente em tecidos abdominais, respiratórios, bile, trato urinário, liquor (meropeném) e órgãos genitais.

Por serem fármacos de amplo espectro e com penetração na maioria dos sítios de infecção, podem ser utilizados no tratamento de infecções em que exista forte suspeita de microbiota aeróbia e anaeróbia e infecções causadas por organismos multirresistentes. São eficazes no tratamento de pacientes graves com: infecção abdominal; infecções do SNC (meropeném); pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV); infecção de pele e partes moles; ITU e infecções ginecológicas.

São alternativa no tratamento de pacientes granulocitopênicos febris.

Comparado a outros carbapenêmicos, ertapeném não tem atividade confiável contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., não devendo ser utilizado como tratamento empírico de pacientes com infecção relacionada à assistência à saúde, em instituições que apresentem alta prevalência por esses agentes. No entanto, é alternativa para o tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL e para continuidade de tratamento em domicílio (apresentação IM, dose única diária), apesar do seu alto custo.

Doripeném, mais novo membro da família dos carbapenêmicos, tem atividade e uso clínico equivalentes aos do meropeném. Ambos têm espectros de

perfis de segurança semelhantes e atividade antimicrobiana. Muitos estudos com doripeném envolvem pacientes com PAV, e alguns mostram melhor atividade contra *Pseudomonas* e outros Gram-negativos, quando comparado ao meropeném. O real impacto clínico dessa atividade, porém, permanece não esclarecido.

Carbapenêmicos geralmente são bem tolerados. Imipeném + cilastatina podem reduzir o limiar de convulsão (causando-as), principalmente em pacientes idosos, com alteração da função renal ou cuja doença de base predisponha a episódios convulsivos – efeitos menos observados durante o uso de meropeném. Dentre as alterações laboratoriais, relatou-se aumento de transaminases em 5% dos pacientes. Alterações hematológicas são raras, sendo as mais comuns trombocitose e eosinofilia. Podem ocorrer reações gastrintestinais em 3,8% dos casos, principalmente náuseas e vômitos, e reação cruzada em pacientes alérgicos a penicilina (1,2% dos casos).

Monobactams

Descobertos em 1981, caracterizam-se por um anel monocíclico em sua estrutura. Têm ação bactericida e atuam como as penicilinas e cefalosporinas, interferindo na síntese da parede bacteriana. No Brasil, temos disponível o aztreonam, que pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa, apresenta ligação proteica de 50 a 60%, tem boa distribuição tecidual e penetra na maior parte dos tecidos e líquidos orgânicos, incluindo ossos, próstata, pulmão, secreção traqueal, SNC e trato gastrintestinal.

Enterobacteriaceae costumam ser sensíveis ao aztreonam, que é usado com sucesso no tratamento de: ITU; bacteriemias; infecções pélvicas; infecções intra-abdominais; infecções respiratórias.

É alternativa útil aos aminoglicosídeos (não é nefro ou ototóxico), às penicilinas e às cefalosporinas (nos pacientes alérgicos). Não deve ser usado isoladamente na terapia empírica de pacientes com suspeita de infecções por cocos Gram-positivos e/ou anaeróbios, pois não tem atividade para esses microrganismos, mas se mantém ativo em meios ácidos, sendo opção no

tratamento de abscessos.

Ocorrem reações adversas em 7% dos pacientes, mas em apenas 2% dos casos há necessidade de suspender o tratamento. As reações mais comuns são locais, relacionadas à administração do fármaco (p. ex., dor no local da aplicação IM ou flebite), e há relatos de reações sistêmicas (exantema, náuseas e vômitos). Não se observou nefrotoxicidade, ototoxicidade ou alterações hematológicas relacionadas ao uso do aztreonam, mas pode ocorrer elevação das transaminases hepáticas, que geralmente retornam ao normal com a suspensão do fármaco.

Quinolonas

As primeiras quinolonas foram utilizadas no início dos anos 1960, com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica. No início dos anos 1980, com o acréscimo de um átomo de flúor na posição 6 do anel quinolônico, surgiram as fluorquinolonas (principal representante: ciprofloxacino), com aumento do espectro para os bacilos Gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos Gram-positivos, mas pouca ou nenhuma ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbios.

Esse foi um dos principais motivos para o desenvolvimento das novas quinolonas: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino. No início de 2000, foram descritas alterações nos níveis de glicemia, devido ao uso dessas quinolonas – principalmente gatifloxacino, sobretudo em pacientes idosos e diabéticos, o que acarretou a retirada dessa quinolona do mercado.

As novas quinolonas têm espectro de ação contra a maioria dos bacilos Gram-negativos e superponível ao das fluorquinolonas. Entretanto, nenhuma é mais potente contra *P. aeruginosa* que o ciprofloxacino.

A resistência às quinolonas ocorre principalmente por alteração na enzima DNA girase, que passa a não sofrer ação do antimicrobiano, mas pode ocorrer por mutação cromossômica nos genes responsáveis pelas enzimas-alvo (DNA girase e topoisomerase IV) ou por alteração da permeabilidade da membrana celular bacteriana (porinas) ao fármaco. É possível que algum mecanismo aumente a retirada do fármaco do interior da célula (bomba de efluxo).

As quinolonas são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal, apresentam biodisponibilidade superior a 50% e atingem o pico sérico de 1 a 3 h após a administração (alimentos não reduzem substancialmente a absorção, mas retardam o pico da concentração sérica). Normalmente, a ligação proteica está entre 15 e 30%.

O volume de distribuição geralmente é alto. As concentrações na próstata, nas fezes, na bile, no pulmão, nos neutrófilos e macrófagos excedem as concentrações séricas, e as concentrações na saliva, nos ossos, e no líquido cefalorraquiano são menores que as plasmáticas.

As fluoroquinolonas mais recentes (p. ex., levofloxacino) atingem altas concentrações séricas (concentração máxima de 4 mg/ℓ, após 500 mg VO). A área sob a curva é elevada e têm meia-vida de 7 a 8 h, podendo ser administradas tanto IV como VO, em dose única diária. A ligação proteica é de 20 a 30%, sendo a eliminação predominantemente renal, 80 a 90%.

As principais indicações clínicas das quinolonas são: infecções do trato geniturinário; trato gastrointestinal; trato respiratório (levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino); osteomielites; partes moles e micobactérias.

O ácido nalidíxico é indicado exclusivamente para o tratamento de ITU baixas. Quinolonas são altamente efetivas no tratamento de infecções urinárias não complicadas (p. ex., cistites em mulheres jovens), causadas por germes altamente sensíveis. As fluorquinolonas podem ser utilizadas em pielonefrites complicadas e, devido à alta concentração que atingem na próstata e à sua atividade contra os microrganismos mais frequentemente causadores de prostatites, são excelente indicação para essas infecções. As quinolonas são ativas contra bactérias do trato genital (p. ex., *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma hominis*), que podem causar uretrite inespecífica; por outro lado, não apresentam boa atividade contra o *Treponema pallidum*. No tratamento de doença inflamatória pélvica (DIP), em que geralmente há associação de gonococos, clamídias, germes entéricos e anaeróbios, recomenda-se associar uma quinolona a um agente com ação anaerobicida.

No tratamento de infecções do trato gastrointestinal, todos os patógenos

conhecidos como causadores de gastroenterites são suscetíveis às quinolonas (inclusive as salmoneloses), devido à alta concentração desses agentes nas fezes (diarreia do viajante, shigelose, infecções causadas por *C. jejuni*).

Nas infecções do trato respiratório (p. ex., infecções de vias respiratórias superiores, como sinusites), em que o ciprofloxacino não é indicado, as novas quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino) são alternativa terapêutica: nas sinusites de repetição, devido à sua ação contra cocos Gram-positivos (principalmente pneumococos); no tratamento da exacerbação aguda das bronquites crônicas, em que predominam bacilos Gram-negativos; nos casos de PAC, nos quais se mostram mais efetivas devido ao seu espectro de ação contra pneumococos. As novas quinolonas são muito úteis no tratamento de pneumonias atípicas, como as causadas por *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. e *C. pneumoniae*, cuja resposta clínica é semelhante à dos macrolídeos. O uso de fluorquinolonas tem apresentado bons resultados no tratamento de infecções pulmonares associadas à assistência à saúde, conforme o perfil de resistência da microbiota bacteriana. Podem ser utilizadas também no tratamento da exacerbação de infecção respiratória leve ou moderada de pacientes com fibrose cística, na qual *P. aeruginosa* é agente prevalente.

Nas osteomielites (sobretudo nas crônicas, que demandam tratamento prolongado), as quinolonas são ótima opção, não só pela possibilidade do uso oral, mas pelo espectro de ação.

Quinolonas também são indicadas para o tratamento de infecções de pele e de tecido celular subcutâneo complicadas, como úlceras crônicas infectadas e infecções em pacientes diabéticos (pé diabético). Nesses casos, porém, deve-se sempre considerar a associação de agente com ação sobre anaeróbios. Para as infecções de pele e de tecido celular subcutâneo não complicadas, as novas quinolonas podem ser alternativa. Porém, não se deve empregar fluorquinolonas rotineiramente, devido ao espectro de ação restrito para os Gram-positivos.

Quinolonas também apresentam boa atividade contra micobactérias, principalmente ciprofoxacino, ofloxacino e levofloxacino, e são ativas contra *M. tuberculosis*, *M. fortuitum* e *M. kansasii*, mas apresentam pouca atividade contra

Mycobacterium avium-intracellulare. Vale ressaltar que as quinolonas são menos efetivas que os agentes antituberculostáticos de primeira linha.

Quinolonas são fármacos relativamente seguros, e os efeitos colaterais mais comuns envolvem o trato gastrintestinal (3 a 17% dos casos), sendo mais constantes anorexia, náuseas, vômitos e desconforto abdominal. Diarreia é pouco frequente, e são raros os relatos de colite associada a antimicrobiano. Deve-se atentar para alterações do SNC (9 a 11% dos casos), pois, principalmente em idosos, podem provocar alucinações, alteração do sono e convulsões (raramente) – estas, associadas ao uso concomitante de quinolonas e teofilinas ou anti-inflamatórios não hormonais. Podem ocorrer alergias e reações cutâneas em 0,4 a 2,2% dos casos (sendo o exantema cutâneo a mais comum), e fototoxicidade, devido à exposição à luz ultravioleta, principalmente com o gemifloxacino. Febre relacionada ao fármaco, urticária, angioedema, reações anafiláticas, vasculite e nefrite intersticial associada a eosinofília e cristalúria são efeitos colaterais raros. Artropatias e erosões de cartilagem em animais jovens, sobretudo com o uso prolongado e em altas doses, limitam o uso de quinolonas em crianças, ainda que, em situações especiais (p. ex., fibrose cística), o uso em pacientes pediátricos tenha aumentado (2% desses casos apresentaram apenas artralgia reversível). Ocorrem leucopenia e eosinofilia em menos de 1% dos casos, e elevação dos níveis de transaminases em 1 a 3% dos pacientes que recebem quinolonas, mas o tratamento raramente é interrompido devido a essas alterações.

A segurança das quinolonas durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Não há relatos de aumento de teratogenicidade nos casos observados, mas, como as quinolonas são eliminadas pelo leite materno, seu uso deve ser contraindicado na gestação e em pacientes que estejam amamentando.

Aminoglicosídeos | Estreptomicina, amicacina e gentamicina

A estreptomicina foi o primeiro aminoglicosídeo obtido a partir do fungo *Streptomyces griseus*, em 1944. Além dela, os principais fármacos utilizados atualmente no Brasil são: gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina,

paramomicina e espectinomicina.

Existem três mecanismos reconhecidos de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos: (a) alteração dos sítios de ligação no ribossomo; (b) alteração na permeabilidade; (c) modificação enzimática do fármaco. Os genes que conferem resistência podem estar associados a plasmídeos conjugativos e não conjugativos e em transpósons, parecem ser constitutivos, não sendo induzidos pela exposição ao antimicrobiano. O desenvolvimento da resistência durante o tratamento é raro.

Os aminoglicosídeos são pouco absorvíveis por via oral, sendo utilizados por essa via somente para a descontaminação da microbiota intestinal (neomicina) ou a descontaminação seletiva do aparelho digestório (tobramicina). Os níveis séricos máximos são obtidos após 60 a 90 min, quando IM, e em 30 min, quando em infusões IV. Sua atividade bactericida está relacionada ao seu pico sérico: quanto maior a concentração do fármaco, mais rápido e maior o seu efeito bactericida, mostrando ainda importante atividade bacteriostática residual, principalmente quando utilizados concomitantemente com antimicrobianos betalactâmicos.

Distribuem-se bem no líquido extracelular, mas sua concentração intracelular é pequena, pois necessitam de transporte ativo para sua absorção. Exceção são as células tubulares renais proximais, onde fazem com que a urina atinja concentrações de 25 a 100 vezes a sérica.

A penetração nas secreções pulmonares chega a 20% da concentração sérica, e a penetração em liquor também é baixa, exceto em recém-nascidos. São eliminados quase que inalterados por filtração glomerular.

Os principais usos dos aminoglicosídeos são: sepse, ITU, endocardites, infecções respiratórias, infecções intra-abdominais, meningites em recém-nascidos, infecções oculares, osteomielites e infecções de articulações. Têm grande atividade contra bacilos e cocos Gram-negativos aeróbios (p. ex., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Acinetobacter* spp. e cepas de *Pseudomonas aeruginosa*), bactérias Gram-positivas (p. ex., *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*,

Enterococcus faecalis e *Nocardia asteroides*) e micobactérias.

► **Estreptomicina.** Boa atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*, sendo, no entanto, usada em esquemas alternativos contra tuberculose, quando há resistência a isoniazida e/ou rifampicina, ou quando é necessário tratamento parenteral.

► **Gentamicina.** Utilizada no tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos, com ação contra *P. aeruginosa* ou *Serratia marcescens*, e em esquemas combinados com betalactâmicos, para infecções mais graves por enterococos.

► **Amicacina.** Tem o maior espectro de ação do grupo. Usada em infecções por bacilos Gram-negativos resistentes a gentamicina, na terapia empírica de infecções relacionadas à assistência à saúde, no tratamento de micobacterioses (em casos específicos de infecções por *M. tuberculosis*) e de infecções por *M. fortuitum* e *M. avium*.

Todos os aminoglicosídeos são potencialmente nefrotóxicos. Esta nefrotoxicidade se manifesta clinicamente após 7 a 10 dias de tratamento como insuficiência renal aguda do tipo não oligúrico, por necrose tubular aguda. Pode-se reverter a função renal interrompendo o tratamento, mas há casos irreversíveis. A insuficiência renal é agravada por fatores como: uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos; idade avançada; doença hepática subjacente; uso prévio de aminoglicosídeos; estados hipovolêmicos. A ototoxicidade é relativamente incomum, mas importante devido à sua irreversibilidade, podendo ocorrer mesmo após a interrupção do fármaco. A paralisia neuromuscular é complicação rara, ocorrendo em situações especiais, como na absorção de altas doses intraperitoneais. Estão mais suscetíveis a essa complicação pacientes que usaram curarizantes ou com miastenia *gravis*, hipocalcemia, hiperfosfatemia, botulismo. Estes pacientes não devem fazer uso de aminoglicosídeos, devendo ser tratados com a administração de gluconato de cálcio.

Lincosaminas | Lincomicina e clindamicina

A lincomicina foi isolada em 1962, a partir de *Streptomyces lincolnensis*. Posteriormente, modificações químicas produziram a clindamicina, com potência bacteriana aumentada e melhor absorção oral.

Os antimicrobianos deste grupo desenvolvem resistência devido a alterações no sítio receptor do ribossomo (conforme acontece com os microlídeos) e mudanças mediadas por plamídeos no RNA 23S da subunidade 50S do ribossomo.

A clindamicina pode ser administrada por via oral, intravenosa ou tópica. A absorção intestinal é de 90% (menor em idosos) e não sofre interferência da alimentação. Quando administrada por via intravenosa, atinge o pico ao final da infusão, alcançando altas concentrações na maioria dos tecidos; entretanto, não atravessa a barreira hematoencefálica. A concentração óssea é 1/3 da plasmática. Atravessa a placenta e atinge o feto, mas não há relatos de teratogenicidade.

A maior parte do fármaco é metabolizada no fígado e eliminada com seus metabólitos por via biliar, atingindo alta concentração. A meia-vida aumenta em caso de doença hepática, e a dose deve ser ajustada conforme a gravidade. Pequena parte é eliminada pelos rins, geralmente não requerendo ajuste de dose. Entretanto, se houver lesões hepática e renal concomitantes, deve-se reduzir a dose. Não é eliminada na diálise peritoneal ou hemodiálise.

A clindamicina é indicada em casos como infecções intra-abdominais, pélvicas (incluindo abortamento séptico) e pulmonares (abscesso pulmonar, pneumonia aspirativa, empiema), causadas por anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos, infecções odontogênicas, sinusites, otite crônica, osteomielites e infecções de pele por estreptococos ou estafilococos. É fármaco de escolha no tratamento de erisipela e infecções de partes moles em pacientes alérgicos a penicilina, e alternativa para tratamento de coriorretinite, encefalite por *Toxoplasma gondii* (em doses elevadas) e malária por *P. vivax* e *P. falciparum*.

Por ter eliminação biliar, a clindamicina atinge alta concentração nas fezes, suprimindo a flora anaeróbia e causando diarreia em cerca de 8% dos pacientes. Destes, 10% desenvolvem colite associada ao uso de antimicrobianos (colite pseudomembranosa), causada pelo *Clostridium difficile*, que costuma ser

resistente à clindamicina. Ocorre exantema em 10% dos pacientes e são raros os casos de febre, eosinofilia e reações anafilactoides.

Glicopeptídeos

Vancomicina

Isolada a partir de *Amycolatopsis orientalis* encontrado em amostra de solo em Bornéu, na década de 1950, tornou-se o primeiro antibiótico glicopeptídeo desenvolvido para uso clínico. Disponível clinicamente há mais de meio século, passou a ser usada com maior frequência na década de 1980, devido ao aumento da frequência das infecções causadas por *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA).

Complexo tricíclico de glicopeptídeos, a vancomicina consiste em uma cadeia peptídica de sete membros que formam a estrutura tricíclica ligada a um composto dissacarídeo formado por vancosamina e glicose. Tem peso molecular de 1.485,73 Da, muito superior ao de outros antimicrobianos (exceto teicoplanina, daptomicina e telavancina).

Apresenta atividade antimicrobiana contra estafilococos (incluindo *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri* e outros estafilococos coagulase-negativos – CoNS), cocos Gram-positivos (p. ex., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Granulicatella* spp., *Abiotrophia defectiva*) – classificados anteriormente como variantes nutricionais de estreptococos – e bacilos Gram-positivos (p. ex., *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Rhodococcus equi*). Entre os anaeróbios Gram-positivos, *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp. e *Propionibacterium* spp. são geralmente sensíveis à vancomicina, e a maioria dos *Clostridium* spp. (incluindo *C. difficile*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp. e *Erysipelothrix rhusiopathiae*) é resistente a glicopeptídeos.

A vancomicina não é absorvida significativamente por via oral, sendo utilizada por essa via somente para o tratamento de infecções graves por *C. difficile*. Apresenta boa distribuição tecidual, excetuando-se as baixas concentrações líquóricas e no humor aquoso. É excretada primeiramente pelos

rins, o que obriga monitoramento rigoroso e redução da dose na vigência de insuficiência renal. É fármaco de escolha para o tratamento de infecções por cocos Gram-positivos (como MRSA, outros estafilococos resistentes à meticilina [oxacilina] e *Enterococcus* spp. resistente à ampicilina), pacientes alérgicos a betalactâmicos e pacientes com diarreia grave por *C. difficile*.

Para administração intravenosa, costuma-se diluir a vancomicina em 100 a 250 mL de solução de dextrose a 5% ou soro fisiológico a 0,9%, com concentração ≤ 5 mg/mL, e infundi-la à taxa de até 15 mg/min, para minimizar a toxicidade (síndrome do pescoço vermelho). A dose intravenosa habitual recomendada em adultos com função renal normal, é de 30 mg/kg/dia, divididos em duas ou quatro doses (geralmente de 500 mg a cada 6 h ou de 1 g a cada 12 h). O tratamento com vancomicina tem falhado quando empregadas doses habituais para o tratamento de infecções por MRSA com CIM ≥ 2 μ g/mL, porque nessa situação dificilmente se atinge a relação AUC: CIM > 400 , considerada o melhor parâmetro preditor de eficácia clínica. Por essa razão, alguns autores recomendam dose de ataque de 25 a 30 mg/kg, particularmente no tratamento de infecções graves (endocardite, meningite, pneumonia, ou sepse por MRSA), seguida de dose de 15 a 20 mg/kg intravenosa a cada 8 ou 12 h. A vancocinemia deve ser coletada após a administração da terceira dose, na fase de vale – o nível sérico desejado é de 15 a 20 mg/L. Pacientes com obesidade mórbida devem receber vancomicina com base no peso corporal total real em vez de no peso ideal e, para evitar valores muito elevados de pico, deve-se considerar esquema de administração mais frequente, com dosagem de vancocinemia.

Os efeitos colaterais mais frequentes são febre, calafrios e flebite, e o mais temido é a ototoxicidade. Porém, nas doses indicadas e sem insuficiência renal, tanto a oto quanto a nefrotoxicidade (habitualmente transitória e reversível) são raras. Quando se desenvolve ototoxicidade, esta é geralmente reversível após a descontinuação do fármaco. São raros os relatos de vertigem e zumbido durante o tratamento com vancomicina, podendo preceder a perda auditiva. A nefrotoxicidade da vancomicina é potencializada pelo uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos, como aminoglicosídeos. Frequentemente, a rápida infusão intravenosa do fármaco ocasiona formigamento e ruborização da face,

do pescoço e tórax (síndrome do pescoço vermelho). Pode ocorrer exantema maculopapular ou eritema difuso em 4 a 5% dos pacientes, sendo que nos indivíduos com perda da função renal tal achado pode persistir dias ou semanas após a interrupção do fármaco. Neutropenia também é raramente observada, sendo mais frequente com o tratamento prolongado, geralmente desaparecendo após a descontinuação do fármaco. Assim, recomenda-se o monitoramento da contagem de leucócitos em pacientes que receberão vancomicina por mais de 2 semanas.

Teicoplanina

A teicoplanina foi obtida do actinomiceto *Actinoplanes teichomyceticus*, isolado do solo na Índia, em 1978. Está disponível comercialmente em muitos países da Europa, Ásia e América do Sul, mas não nos EUA. A teicoplanina é composta por mistura de análogos de glicopeptídeos relacionados com estrutura básica caracterizada por um heptapeptídeo linear, distintos carboidratos, D-manose e D-glicosamina e resíduo de acil que transporta vários ácidos graxos. A molécula de teicoplanina tem peso molecular estimado de 1.900 Da.

Tem excelente atividade bactericida contra organismos Gram-positivos, como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, outros estreptococos, *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* e *Listeria monocytogenes*. Não é ativa contra bactérias Gram-negativas, pois não consegue atravessar a membrana celular externa desses microrganismos. Apesar de a teicoplanina ter espectro antimicrobiano e mecanismo de ação semelhantes à vancomicina, a atividade desses compostos pode variar. Vancomicina pode exibir atividade contra CoNS (p. ex., *S. haemolyticus*) que apresentam resistência intermediária à teicoplanina; por outro lado, a teicoplanina pode exibir atividade contra *Enterococcus faecium* carreadores do gene VanB ou VanD, que apresentam resistência à vancomicina.

A teicoplanina não é absorvida por via oral, mas pode ser administrada por via parenteral (IM ou IV) em dose única diária, pois tem alta ligação proteica (90%) e meia-vida prolongada (47 h). Em estudo com voluntários saudáveis, as

concentrações séricas de teicoplanina chegaram a 53,5 µg/ml e 111,8 µg/ml após injeções intravenosas do fármaco, nas doses de 3 mg/kg e 6 mg/kg, respectivamente. A concentração sérica máxima de teicoplanina é alcançada 2 h após a injeção intramuscular e apresenta biodisponibilidade de 90% após a sua administração intramuscular. Esse composto é mais lipofílico do que a vancomicina e tem excelente penetração nos tecidos e fluidos de tecido, com grande volume de distribuição após a administração intravenosa. Concentrações elevadas de teicoplanina são alcançadas no líquido peritoneal, bile, fígado, pâncreas, mucosa, pulmão e osso, mas a penetração no LCR é pobre, mesmo quando as meninges estão inflamadas. A teicoplanina não passa por metabolismo extenso, e sua molécula é excretada pelos rins quase inalterada. Tem meia-vida prolongada na insuficiência renal, mas nem a hemodiálise ou a diálise peritoneal afetam significativamente a sua depuração. Em pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose para o *clearance* de creatinina.

O uso clínico da teicoplanina é similar ao da vancomicina, sendo utilizada no tratamento de infecções por organismos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios. Geralmente, é administrada em doses diárias de 6 a 8 mg/kg, após dose de ataque de 10 mg/kg (800 mg). O tratamento de endocardite provocada por *S. aureus* tem sido difícil com teicoplanina, principalmente quando esta é utilizada como monoterapia. Nesses casos, recomenda-se a associação com aminoglicosídeo e que se mantenham os níveis de teicoplanina no vale entre 20 e 60 µg/ml. A teicoplanina por via oral tem se mostrado tão efetiva quanto a vancomicina no tratamento da diarreia associada ao *Clostridium difficile*.

As reações adversas mais comuns à administração de teicoplanina são: dor no local da injeção, flebite, erupção cutânea, broncospasmo e eosinofilia; nefrotoxicidade e ototoxicidade são raras. Como a vancomicina, a teicoplanina se liga à colestiramina, sendo por ela inativada.

Daptomicina

Daptomicina é o primeiro composto de uma nova classe de antimicrobianos chamados de lipopeptídeos cíclicos, obtido a partir da fermentação do

Streptomyces roseosporus. Sua estrutura química compreende um peptídeo cíclico de 13 aminoácidos ligados a uma cauda lipofílica com alto peso molecular (1.620,67 Da).

A daptomicina foi descoberta em 1980, mas os estudos clínicos com esse antimicrobiano foram suspensos em 1991, após demonstrarem toxicidade muscular (elevação de creatinofosfoquinase [CPK]) na fase 2. Posteriormente, outros estudos clínicos foram realizados, utilizando dose única diária, ressaltando importante redução na toxicidade muscular, que parece estar mais relacionada ao número de doses do que à quantidade administrada do fármaco. A daptomicina foi aprovada para uso nos EUA em 2003, e está disponível no Brasil desde 2008.

A daptomicina tem ação bactericida, sendo antibiótico concentração-dependente com mecanismo de ação exclusivo. Seu espectro de ação é muito semelhante ao dos glicopeptídeos e inclui somente as bactérias Gram-positivas; porém, a daptomicina mantém atividade contra Gram-positivos clinicamente significantes com sensibilidade reduzida aos glicopeptídeos (enterococos resistentes à vancomicina e *S. aureus* intermediários à vancomicina) e à linezolida. Alguns autores relatam que amostras de *S. aureus* intermediários à vancomicina podem se apresentar como não sensíveis à daptomicina, e sugerem que o espessamento da parede celular apresentado por esses isolados bacterianos poderia também afetar a atividade da daptomicina.

A daptomicina atinge pico sérico máximo em cerca de 30 min. Apresenta meia-vida de 8 h, em média, e ligação proteica de 92%, baixo volume de distribuição e eliminação predominantemente renal (78%). Não sofre a ação do sistema enzimático citocromo P450 e não tem interações significativas com outras medicações.

A daptomicina é administrada por via intravenosa, diluída em solução fisiológica a 0,9%, em dose única diária em infusão de 30 min, não podendo ser administrada com soluções contendo dextrose. A dose de daptomicina necessita ser corrigida em pacientes que apresentam *clearance* de creatinina < 30 mL/min. Por outro lado, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com disfunção

hepática moderada (classe B de Child-Pugh) ou obesos. Estudos em animais não detectaram anormalidades ou danos no feto, mas não há dados clínicos suficientes para garantir o uso seguro da daptomicina em grávidas. A principal indicação clínica desse antimicrobiano é o tratamento das infecções causadas por estafilococos resistentes à meticilina (oxacilina) e enterococos. Apesar de apresentar excelente atividade *in vitro* contra pneumococo, a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, o que impede seu uso no tratamento de pneumonia.

A daptomicina é aprovada para o tratamento de pacientes adultos com infecções de pele/partes moles causadas por *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* e em bacteriemia – com ou sem endocardite de câmara direita causada por *S. aureus* sensível ou resistente à meticilina (oxacilina). A dose recomendada é de 4 mg/kg para infecções de pele/partes moles e de 6 mg/kg para bacteriemia, em dose única diária. Devido ao risco de desenvolvimento de resistência, com base na sua atividade concentração-dependente, tem-se recomendado doses mais alta de daptomicina (8 a 12 mg/kg/dia) para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* (bacteriemia, endocardite ou osteomielite), principalmente se o paciente já tiver falhado com o uso de vancomicina, e *Enterococcus* spp. O uso de doses mais altas de daptomicina (até 12 mg/kg/dia) foi bem tolerado em voluntários saudáveis durante 14 dias.

A daptomicina é geralmente bem tolerada. Seus efeitos adversos mais comuns são os gastrintestinais (náuseas, diarreia, vômitos e constipação intestinal), cefaleia, insônia e dor no local da injeção, mas há relatos de mialgia, artralgia e fraqueza muscular distal. Portanto, recomenda-se o monitoramento semanal do nível sérico da creatinofosfoquinase, principalmente em pacientes que estejam recebendo outros fármacos que apresentem toxicidade para o músculo esquelético, como os inibidores da HMG-CoA redutase. Pacientes que receberam dosagem de 6 mg/kg/dia apresentaram parestesias, disestesias e neuropatias periféricas de intensidade leve a moderada, transitórias e reversíveis. Interessantemente, a daptomicina parece exercer efeito protetor contra a nefrotoxicidade causada pelos aminoglicosídeos, ao inibir a atividade da fosfolipase induzida pelos aminoglicosídeos, principalmente pela gentamicina.

Fosfomicina

A fosfomicina, isolada pela primeira vez na Espanha, em 1969, deriva de um produto natural da fermentação de cultura de *Streptomyces* spp. (*S. fradiae*, *S. viridochromogenes* e *S. wedmorensis*).

Está disponível em três formulações, duas delas por via oral ($C_7 H_{18} NO_7 P$ – fosfomicina trometamina; $C_3 H_5 O_4 P Ca$ – sal de cálcio) e outra para uso IV ($C_3 H_5 O_4 P Na_2$ – fosfomicina dissódica), que tem sido utilizada na Europa, combinada com outros agentes antimicrobianos, para o tratamento de infecções por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. No Brasil, somente a formulação de fosfomicina trometamol (FOS-TROM) está disponível comercialmente (Monuril®). Cada sachê de 5,61 g de FOS-TROM contém 3 g de fosfomicina.

A molécula de FOS-TROM é hidrofílica e tem baixa biodisponibilidade (34 a 41%). É absorvida no intestino delgado, e a alimentação interfere na sua absorção. Por isso, recomenda-se que seja administrada 2 ou 3 h antes ou após as refeições. A administração de metoclopramida também pode interferir na absorção de FOS-TROM. A fosfomicina tem baixo peso molecular, e 2 a 2,5 h após a administração de 3 g de fosfomicina atinge a concentração sérica máxima de 22 a 32 $\mu g/ml$. Tem meia-vida de 2,4 a 7,3 h, volume de distribuição de 40 a 136 ℓ – difundindo-se muito bem em tecidos e líquidos orgânicos –, ligação proteica mínima e é eliminada na urina, por filtração glomerular, e nas fezes. Em casos de insuficiência renal, é necessário ajustar a dose e administrar nova dose após a hemodiálise. Não é necessário corrigir a dose em pacientes com hemofiltração veno-venosa contínua (CVVH). Pode ser administrada com segurança em grávidas (categoria B).

A fosfomicina tem amplo espectro de atividade contra bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas, e atividade antimicrobiana *in vitro* contra isolados de *E. coli*, *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*,

E. faecium – incluindo enterococos resistentes à vancomicina (VRE) – e *Staphylococcus aureus* – incluindo *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA). Não tem atividade contra isolados de *Acinetobacter* spp., *Listeria monocytogenes* e *B. fragilis*.

Devido às suas baixas concentrações séricas, a apresentação de FOS-TROM tem sido indicada para o tratamento de infecções urinárias baixas não complicadas e bacteriúria assintomática em grávidas. De modo geral, sua administração é segura, e alterações gastrintestinais (náusea, pirose e diarreia), cefaleia e tontura são as reações adversas mais comuns, regredindo após a descontinuação do uso. Estudos de vigilância pós-comercialização relataram reações adversas como anemia aplásica, necrose hepática, megacólon tóxico e neurite óptica, que, no entanto, são raras.

Polimixinas

As polimixinas B e E (colistina) foram isoladas a partir do *Bacillus polymyxa* (1947) e do *B. colistinus* (1950), respectivamente. Na década de 1960, eram fármacos de escolha para o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa*, mas, devido à sua toxicidade, tiveram seu uso parenteral gradativamente abandonado até o início da década de 1990, quando ressurgiram como opção para o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. multirresistentes. Com o surgimento e a disseminação de cepas produtoras de carbapenemases, principalmente as dos tipos KPC e NDM, passaram a ser utilizadas com frequência ainda maior.

Esses antimicrobianos estão disponíveis para uso parenteral como sulfato de polimixina B e colistimetato sódico (profármaco, devendo ser hidrolisado para se tornar ativo). A estrutura básica desses compostos compreende um anel peptídico policatiônico contendo de 8 a 10 aminoácidos, com alta porcentagem de ácido 2,4-diaminobutírico, e uma cadeia lateral de ácido graxo ligada ao anel peptídico por ligação amida. Devido à sua estrutura química, esses antibióticos são considerados moléculas anfipáticas, concentrando-se bem em soluções aquosas (sangue) e não aquosas (membranas lipídicas). Além de sua atividade

antimicrobiana, apresentam potente atividade antiendotoxina. Ambas as polimixinas são ativas contra *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, e apresentam atividade variável contra amostras de *S. maltophilia*. *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Burkholderia cepacia*, *Neisseria* spp., bactérias anaeróbias e Gram-positivas aeróbias são intrinsecamente resistentes às polimixinas. Comparado à polimixina B, colistimetato sódico é menos ativo *in vitro*, mas apresenta menor nefrotoxicidade. Recentemente, com o aumento do uso das polimixinas para o tratamento das infecções produtoras de carbapenemases, são cada vez mais frequentes bactérias resistentes às polimixinas, principalmente entre *K. pneumoniae*. Polimixinas apresentam resistência cruzada completa entre si, mas poucos estudos têm avaliado a sua farmacocinética e a sua farmacodinâmica. *In vitro*, as polimixinas são rapidamente bactericidas e têm atividade concentração-dependente.

Recomendam-se as polimixinas somente para o tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos, resistentes a todos os betalactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Esses agentes também têm sido utilizados na forma aerossolizada na profilaxia de pneumonias por *P. aeruginosa*, em pacientes com fibrose cística.

Cada frasco contém 500.000 U ou 50 mg de polimixina B (1 mg de sulfato de polimixina B contém 10.000 U). A dose recomendada de polimixina B é de 15.000 a 25.000 U/kg/dia, administrada em intervalos de 12 h. Para pacientes com função renal normal, diluir metade da dose em 300 a 500 ml de soro glicosado a 5% e infundi-la durante 2 a 4 h. A dose recomendada de colistimetato sódico (Colomycin[®] ou Promixin[®]) para pacientes com menos de 60 kg é de 50.000 a 75.000 U/kg/dia, dividida em três doses (4 a 6 mg/kg/dia de colistimetato). Para pacientes com mais de 60 kg, a dose recomendada é de 1 a 2 milhões de unidades, 3 vezes/dia. Nos EUA, a formulação mais comum é de Coly-Mycin[®] M, e a dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia da base, dividida em duas a quatro doses (6,7 a 13,3 mg/kg/dia) de colistimetato sódico (máximo de 800 mg/dia).

O uso intramuscular não é recomendado, devido à forte dor no local da aplicação. Durante o tratamento com polimixinas, deve-se monitorar a função renal dos pacientes, evitar o uso de relaxantes musculares curariformes e de outros fármacos nefrotóxicos e/ou neurotóxicos. A substância é contraindicada em gestantes e nutrízes.

Os principais efeitos colaterais das polimixinas são: albuminúria, hematúria, cilindrúria, azotemia, rubor facial, náuseas, tontura, ataxia, parestesia periférica, apneia (principalmente quando há administração concomitante de relaxantes musculares curariformes) e sinais de irritação meníngea após administração intratecal (IT). Há relatos de febre, reação urticariforme e tromboflebite após injeções intravenosas.

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas são uma classe de antimicrobianos completamente desenvolvidos por síntese orgânica. A linezolida foi a primeira oxazolidinona disponível clinicamente. Recentemente, nova oxazolidinona (tedizolida) foi aprovada para uso clínico nos EUA, para o tratamento das infecções de pele e partes moles. As oxazolidinonas têm excelente atividade contra cocos Gram-positivos, mas não apresentam atividade contra bactérias Gram-negativas, devido ao mecanismo de efluxo bacteriano. A linezolida tem atividade contra *S. aureus* (sensíveis ou resistentes à meticilina [oxacilina]), SCN, *Enterococcus faecium* e *E. faecalis* (sensíveis ou resistentes à vancomicina), e estreptococos (inclusive *S. pneumoniae* resistente à penicilina – SPPR). Também apresenta atividade *in vitro* contra *Clostridium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* e *Mycobacterium tuberculosis*, complexo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium marinum* e micobactérias de crescimento rápido.

Apresenta formulações para aplicação intravenosa e uso oral. Tem rápida absorção, com pico sérico entre 1 e 2 h após a ingestão. A biodisponibilidade da linezolida se aproxima de 100% e atinge concentração sérica máxima de aproximadamente 21,2 µg/ml, com dose de 600 mg a cada 12 h. Sua meia-vida é de aproximadamente 5,5 h, com ligação proteica de 31%. É metabolizada por

oxidação e não parece interagir com as enzimas do citocromo P-450. Cerca de 85% da linezolida é eliminada por excreção urinária (de 30 a 40% do fármaco excretado inalterado) e o restante por via fecal, por meio de excreção de dois metabólitos principais. Não é necessário o ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal ou hepática. Níveis de linezolida adequados para tratamento dos patógenos mais relevantes foram documentados no fluido e nas células alveolares pulmonares, secreções pancreáticas e ossos.

A linezolida é relativamente bem tolerada, e estudos clínicos apontam como sintomas mais frequentes os gastrintestinais (diarreia, náuseas e vômitos) – revisão dos estudos das fases 2 e 3 observou insônia, constipação intestinal, erupção cutânea e tonturas em menos de 2% dos pacientes. O uso de linezolida por mais de 2 semanas tem sido relacionado ao surgimento de anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. A anemia é causada pela supressão da eritropoese normal, enquanto a trombocitopenia parece ser causada por mecanismo imunológico. A mielossupressão causada pela linezolida é geralmente reversível, mas a recuperação tardia da contagem de neutrófilos e a piora da trombocitopenia têm sido documentadas em pacientes com comprometimento prévio da medula óssea.

A linezolida é inibidor não seletivo e reversível de monoaminoxidase, e o seu uso tem sido associado ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica (febre, agitação, alterações do *status* mental, problemas com a coordenação, sudorese excessiva, diarreia e/ou tremores), principalmente em pacientes que recebem concomitantemente agentes serotoninérgicos, como antidepressivos (fluoxetina, citalopram, sertalina etc.). A linezolida também pode interagir com agentes adrenérgicos, como o cloridrato de pseudoefedrina ou o cloridrato de fenilpropanolamina, acarretando aumento da pressão arterial sistêmica, quando administrada conjuntamente com essas medicações em indivíduos normotensos saudáveis. Pequenos aumentos na pressão arterial sistólica também foram documentados em pacientes que receberam concomitantemente tiramina e linezolida.

É cada vez mais frequente a descrição de neuropatias induzidas por

linezolida, cuja manifestação mais comum é a disestesia das mãos. As neuropatias são geralmente reversíveis e surgem após o uso prolongado desse antimicrobiano. A neuropatia óptica tem início gradual, com relatos de borramento visual, e pode levar à perda permanente da acuidade visual caso não se interrompa o uso de linezolida – também ligado à acidose láctica, incluindo casos fatais.

Macrolídeos

Grupo de antibióticos quimicamente constituídos por heterosídeos, que apresentam em seu núcleo um anel macrocíclico de lactona, ao qual se liga um ou mais açúcares. São classificados de acordo com o número de componentes do anel lactona (14 a 16 componentes). Os macrolídeos de 14 componentes são: claritromicina, diritromicina, roxitromicina, cetolídeos (telitromicina); os de 16 componentes são: josamicina e miocamicina. A azitromicina é o único macrolídeo cujo anel de lactona apresenta 15 componentes e um átomo de nitrogênio (sendo por isso classificada como antimicrobiano azalídeo). Esses fármacos têm atividades antimicrobianas muito semelhantes, mas propriedades farmacocinéticas e posológicas distintas.

A eritromicina foi o primeiro representante desse grupo disponível clinicamente nas formulações de estolato, estearato e etilsuccinato de eritromicina. Essas formulações têm boa absorção por via oral, mas necessitam ser administradas a cada 6 h, têm menor tolerabilidade e causam reações adversas mais frequentemente que os novos macrolídeos. Por essa razão, o uso clínico das formulações de eritromicina foi gradativamente substituído pelo dos novos macrolídeos, como a azitromicina e a claritromicina, que possuem maior estabilidade à degradação ácida no estômago, tolerabilidade e comodidade posológica.

O espectro de ação dos macrolídeos é amplo e abrange a maioria das bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus* spp. (incluindo *S. pneumoniae* e estreptococos do grupo A), *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus* e difteroides. A azitromicina e a claritromicina têm espectros de atividade

semelhantes aos da eritromicina, porém maior potência *in vitro*. A azitromicina é mais potente contra *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moxarella catarrhalis* e *L. pneumophila*, enquanto a claritromicina tem maior atividade contra *M. avium*. Sua atividade contra *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* as coloca como opção no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis (DST).

A azitromicina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo pico sérico em 2 h, mas deve ser ingerida longe das refeições, para que os alimentos não interfiram na sua absorção. Metabolizada pelo fígado, tem longa meia-vida, permitindo dose única diária e uso por curto período de tempo. Atinge concentrações nos tecidos, com meia-vida intracelular de 2 a 4 dias. A azitromicina é eliminada primeiramente por via hepática e é encontrada em pequena quantidade na urina (75% são eliminados na forma inalterada). Não são conhecidos metabólitos ativos da azitromicina, e não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal.

A claritromicina, também bem absorvida pelo trato gastrointestinal, atinge pico sérico em 2 h e não sofre interferência com a ingestão de alimentos. A claritromicina é metabolizada no fígado, e aproximadamente metade da dose administrada é excretada por via renal, na forma inalterada ou no seu metabólito. Após a metabolização, o metabólito 14-hidroxiclaritromicina apresenta semelhança ao da claritromicina. A claritromicina tem meia-vida longa, o que permite seu emprego em duas doses diárias, sendo necessário ajustar a dose em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min. É removida eficientemente por diálise peritoneal ou hemodiálise.

Os macrolídeos atingem excelente concentração intracelular, principalmente em macrófagos. São indicados no tratamento de infecções respiratórias do trato superior (como otite média aguda e rinosinusite bacteriana), pneumonias (incluindo aquelas causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* e *Legionella pneumophila*), coqueluche (*Bordetella pertussis*), infecções por *Campylobacter*, *Corynebacterium diphtheriae* (erradicação do estado de portador) e DST. Seu uso em infecções estafilocócicas, no entanto, deve se limitar às infecções de leves a moderadas de pele e partes moles, pois

podem surgir organismos resistentes durante o tratamento. A azitromicina também pode ser utilizada na profilaxia das infecções causadas por *Mycobacterium avium* e *Toxoplasma gondii*, enquanto a claritromicina é o macrolídeo de escolha para o tratamento das infecções causadas por *Mycobacterium avium*. Macrolídeos são a principal opção terapêutica para pacientes alérgicos aos betalactâmicos. O uso de azitromicina no tratamento de pacientes com fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido associado à redução do risco de exacerbações bacterianas, provavelmente devido às propriedades anti-inflamatórias dos macrolídeos.

As reações adversas mais comuns ao uso de claritromicina e azitromicina são as gastrointestinais (diarreia, náuseas e dor abdominal), que raramente levam à interrupção do tratamento. Há relatos ocasionais de anormalidades na função hepática e hepatite colestática em pacientes que usaram azitromicina, e relatos de risco de taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) devido ao uso de claritromicina. Pacientes idosos do sexo feminino que usavam cisaprida apresentaram maior risco para o desenvolvimento de arritmia, e relatos recentes indicaram pequeno aumento absoluto no risco de morte cardiovascular associada ao tratamento com azitromicina, principalmente em pessoas com alto risco de doença cardiovascular. Altas doses de claritromicina têm sido associadas a efeitos teratogênicos, não sendo recomendado o seu uso durante a gravidez.

Claritromicina aumenta os níveis séricos de medicamentos metabolizados pelo sistema CYP3A, enquanto a azitromicina não parece induzir ou se ligar às enzimas CYP. Essas interações com o metabolismo hepático de outros fármacos não têm sido documentadas com azitromicina, que não parece induzir ou se ligar às enzimas CYP, provavelmente devido à sua estrutura química distinta. Claritromicina e eritromicina podem ocasionalmente levar à toxicidade com digoxina, possivelmente por retardarem o metabolismo bacteriano intestinal da digoxina.

Cetolídeos

Classe de antimicrobianos semissintéticos derivados da eritromicina com um

único representante: a telitromicina. São mais estáveis ao pH ácido do estômago, têm maior potência antimicrobiana que os macrolídeos e não induzem resistência a macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas B (fenótipo MLS_B) pela produção de metilase.

Os cetolídeos são ativos contra os *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (exceto aqueles com resistência constitutiva à eritromicina), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*. Têm atividade fraca contra *M. tuberculosis* e são menos potentes que claritromicina contra *M. avium*.

A telitromicina é bem absorvida por via oral, independentemente da alimentação. Sua biodisponibilidade está em torno de 60%, sua ligação proteica é de 60 a 70% e a meia-vida é de 2,9 h. Aproximadamente 70% da telitromicina sofre metabolização hepática, principalmente pelas enzimas do sistema CYP3A4, e a eliminação é predominantemente fecal (76%), sendo o restante eliminado por via urinária. Alcança excelentes concentrações extra e intracelulares, como em concentrações em macrófagos alveolares e neutrófilos poliformorfonucleados. Não é necessário o ajuste da dose para pacientes com comprometimento renal de leve a moderado.

Foi aprovada para uso na América Latina em 2001, e nos EUA em 2004. Era bastante utilizada no tratamento de exacerbação aguda bacteriana da bronquite crônica e da rinosinusite bacteriana aguda, até relatos de exacerbação de miastenia *gravis* (2003) e hepatotoxicidade grave (2006). Desde então, o seu uso é aprovado pela FDA somente para o tratamento de PAC (800 mg – 2 comprimidos de 400 mg 1 vez/dia, durante 7 a 10 dias) e contraindicada para pacientes com miastenia *gravis*.

Os efeitos colaterais mais frequentes são: diarreia, náuseas, tonturas, vômitos, cefaleia, dispepsia, alterações de paladar e dor abdominal, em geral sem a necessidade de interromper a medicação. Há relatos de borramento.

Não deve ser administrada em conjunto com fármacos metabolizados por enzimas do sistema CYP3A4. A telitromicina reduz o metabolismo da sinvastatina, podendo aumentar os níveis séricos de sinvastatina e a toxicidade

muscular. O uso de cisaprida com telitromicina pode aumentar o intervalo QT, com derivados do *ergot*, por produzir vasoconstrição, e terfenadrina, por proporcionar o aparecimento de arritmias e aumentar o intervalo QT. Deve-se ter maior precaução quando usada em conjunto com a digoxina, devido ao aumento da concentração plasmática desse fármaco. Outros efeitos colaterais relatados são distúrbios visuais e perda da consciência.

Sulfas

As sulfonamidas clinicamente disponíveis são derivadas da sulfanilamida de estrutura química semelhante àquela do ácido para-aminobenzoico (PABA), necessário para a síntese de ácido fólico bacteriano. A ligação de um grupo amino livre na posição de carbono 4 é associada ao aumento da atividade antibacteriana (causada pelo aumento da inibição de PABA), que por sua vez está associada a substituições no radical sulfonil (SO₂), ligado ao carbono 1 (como se pode ver na sulfadiazina e no sulfametoxazol, mais ativos do que o composto original, sulfanilamida). A natureza dessas substituições determina outras propriedades farmacológicas, como a absorção, a solubilidade e a tolerabilidade gastrointestinal. De acordo com a sua meia-vida e a sua frequência de administração, as sulfonamidas podem ser classificadas como de curta, média ou longa duração. No Brasil, estão disponíveis clinicamente os seguintes compostos:

- Sulfadiazina (curta duração), utilizada principalmente no tratamento da toxoplasmose e da nocardiose
- Sulfadoxina (longa duração), excepcionalmente utilizada na profilaxia da malária e da pneumonia por *P. jirovecii* em pacientes com AIDS, e raramente no tratamento de manutenção da paracoccidiodomicose sul-americana
- Dapsona (longa duração), utilizada no tratamento da hanseníase e na profilaxia contra *P. jirovecii* em pacientes alérgicos ao sulfametoxazol
- Sulfametoxazol, sulfonamida de média duração associada à trimetoprima na

- proporção de 5:1. Essa associação também é denominada de cotrimoxazol
- Cotrimoxazol é o fármaco de escolha no tratamento de infecção pulmonar por *P. jirovecii* e bastante eficaz no tratamento das diversas formas de paracoccidioidomicose.

As sulfonamidas são prontamente absorvidas pelo trato gastrintestinal. Sua absorção pode ser retardada pela alimentação, mas sem alterações significativas nos níveis séricos. Esses agentes se distribuem amplamente pelos fluidos corpóreos (incluindo liquor, pleura, líquido sinovial, bile, olho e placenta), sendo passados por intermédio do leite materno. São metabolizados em graus variáveis pelo fígado e excretados principalmente por filtração glomerular. As sulfonamidas podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal, mas as doses devem ser reduzidas e/ou os intervalos, prolongados.

Sulfonamidas podem causar náuseas, vômitos, diarreia, erupção cutânea, febre, dor de cabeça, depressão, icterícia, necrose hepática, lúpus induzido por fármacos e síndrome semelhante à doença do soro. Quando utilizadas em altas doses, podem ocasionar cristalúria tubular, com deposição de cristais de sulfonamida, complicações que podem ser evitadas com hidratação e alcalinização da urina. Necrose tubular e nefrite intersticial podem estar associadas com sensibilidade à sulfonamida, ainda que raramente. Sulfonamida também pode ocasionar pancreatite aguda, reações adversas mais graves – como anemia hemolítica, que pode estar relacionada a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), anemia aplásica, agranulocitose, trombocitopenia e leucopenia – e reações de hipersensibilidade – como eritema nodoso, eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), vasculite e anafilaxia.

As sulfonamidas não devem ser administradas durante o último mês de gravidez, porque competem com a bilirrubina pela ligação com a albumina plasmática e podem elevar os níveis sanguíneos fetais de bilirrubina não conjugada, aumentando o risco de *kernicterus*. Além disso, devido ao sistema de acetiltransferase fetal imaturo, os níveis sanguíneos de sulfonamidas livres podem se elevar, aumentando o risco de toxicidade.

As sulfonamidas se ligam à albumina, diminuindo a ligação de fármacos

como a varfarina e o metotrexato, que, então, têm as suas concentrações séricas livres aumentadas. Assim, deve-se reduzir a dosagem de varfarina durante o tratamento. As sulfonamidas podem competir por sítios de ligação com alguns agentes anestésicos, como o tiopental, e podem potencializar a ação de alguns diuréticos tiazídicos, da fenitoína e dos agentes uricosúricos. Já o uso de indometacina, fenilbutazona, salicilatos ou probenecida pode elevar as concentrações séricas das sulfonamidas e, conseqüentemente, a sua atividade. Por outro lado, a atividade das sulfonamidas pode ser diminuída pela procaína e por outros anestésicos locais derivados do PABA.

Tetraciclinas e glicilciclinas

As tetraciclinas constituem classe de antimicrobianos com amplo espectro de ação, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, intracelulares (como riquetsias, *Mycoplasma* e *Chlamydophila*) e até protozoários (*Plasmodium* spp. e *Entamoeba histolytica*). Devido ao seu amplo espectro de ação, baixo custo e poucas reações adversas, as tetraciclinas foram amplamente utilizadas até a década de 1970, quando sua utilização clínica foi comprometida pelo surgimento e a disseminação de bactérias a elas resistentes.

A clortetraciclina foi o primeiro composto dessa classe isolado a partir de *Streptomyces aureofaciens*. A desalogenação catalítica da molécula de clortetraciclina deu origem à tetraciclina (1953). Essas tetracilinas, em conjunto com a oxitetraciclina, compõem o grupo das tetraciclinas de curta duração. No final da década 1960, surgiram a tetraciclinas de longa duração (doxiciclina e minociclina), e na década de 1990, com o intuito de ampliar a atividade das tetraciclinas contra bactérias a elas resistentes, surgiu nova geração, denominadas glicilciclinas, cujo único representante clinicamente disponível é a tigeciclina, derivada da molécula de minociclina. A tigeciclina apresenta mecanismo de ação semelhante ao da tetraciclina. Porém, como se liga mais fortemente ao ribossomo bacteriano, é ativa contra bactérias resistentes a tetraciclina e/ou minociclina.

As tetraciclinas são absorvidas principalmente no intestino delgado proximal

e alcançam a concentração sérica máxima de 1 a 3 h após a sua ingestão. Sua absorção é afetada pelos alimentos, antiácidos e pelo ferro, enquanto as absorções da doxiciclina e da minociclina não são afetadas por alimentos – na verdade, recomenda-se que sejam ingeridas com alimentos para minimizar possíveis distúrbios gastrintestinais. As tetraciclina são encontradas em pequenas quantidades em muitos tecidos, incluindo pulmão, fígado, rins, cérebro e fluidos. Por ser mais lipossolúvel, a minociclina é encontrada na saliva e nas lágrimas em maiores concentrações que a tetraciclina. Tetraciclina atravessam a placenta e se acumulam nos ossos e dentes do feto; portanto, não devem ser administradas durante a gravidez. A tetraciclina é eliminada na urina por filtração glomerular, a minociclina é metabolizada pelo fígado em metabólitos inativos e excretada em pequena quantidade pelos rins (10 a 13%) e pelas fezes, e a doxiciclina é eliminada principalmente nas fezes (70 a 80%) e o restante pela urina, por filtração glomerular. A tigeciclina tem somente a apresentação para administração intravenosa, devendo ser aplicada dose de ataque (100 mg) durante 1 h (tempo de infusão), seguida por 50 mg, 2 vezes/dia. Apresenta excelente distribuição tecidual – concentrações mais altas foram encontradas na medula óssea, glândula salivar, tireoide, no baço e nos rins –, mas baixas concentrações séricas. É eliminada predominantemente pelo fígado e pelas vias biliares, em sua forma ativa, e pelos rins (menos de 30%).

O espectro de ação de todas as tetraciclina é muito similar. Muitos cocos Gram-positivos aeróbios são sensíveis, mas há cepas de estafilococos e estreptococos resistentes, não sendo, portanto, fármacos de escolha para o tratamento dessas infecções. *Pseudomonas* spp. e muitas Enterobacteriaceae são resistentes, mas as tetraciclina são ativas contra algumas cepas de *E. coli*. Nos últimos anos, a incidência de *Bacteroides fragilis* resistentes às tetraciclina tem aumentado. As tetraciclina são indicadas como alternativa no tratamento de brucelose, nas infecções por *Chlamydia* (uretrites e doença inflamatória pélvica [DIP]), riquetsioses, cólera e febre recorrente, e utilizadas no tratamento das infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, linfogranuloma venéreo e cancroide. Fazem parte ainda do esquema alternativo para tratamento de malária por *Plasmodium falciparum*, em associação com a quinina.

As glicilciclinas representam nova classe de antibióticos derivados das tetraciclinas e demonstram maior espectro contra cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos que suas antecessoras. A tigeciclina apresenta potente atividade *in vitro* contra cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos (exceto *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*). Sua atividade contra cocos Gram-positivos não é afetada pela resistência aos betalactâmicos ou aos glicopeptídeos, sendo ativa contra estafilococos resistentes à meticilina (oxacilina), VRE e estreptococos resistentes às penicilinas ou às cefalosporinas. Com relação aos bacilos Gram-negativos, apresenta excelente atividade contra a grande maioria das enterobactérias (exceto *P. mirabilis*), e sua atividade não é afetada pela produção de ESBL e/ou carbapenemases. A tigeciclina apresenta também excelente atividade *in vitro* contra alguns bacilos Gram-negativos não fermentadores (como *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*) e bactérias anaeróbias (incluindo o grupo *Bacteroides fragilis* e o *Clostridium difficile*). A tigeciclina é aprovada para o tratamento de infecções de pele e tecidos moles, intra-abdominais complicadas e pneumonias comunitárias. Recentemente, tem sido prescrita em terapia combinada de infecções causadas por *K. pneumoniae* produtoras da carbapenemase do tipo KPC.

Os principais efeitos colaterais das tetraciclinas são: dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e cefaleia. As tetraciclinas se ligam ao cálcio depositado em ossos e dentes em crescimento, causando descoloração, displasia do esmalte, deformidade ou inibição do crescimento. Portanto, não se deve administrá-las em gestantes, nutrizes ou crianças abaixo dos 8 anos de idade. Também podem alterar a função hepática ou mesmo causar necrose de fígado, particularmente quando há hepatopatia preexistente. Há relatos de reações vestibulares (tontura, vertigem, náuseas e vômitos) após o uso de minociclina. Em 2010, a FDA emitiu alerta sobre o aumento da mortalidade associada ao tratamento com tigeciclina, devido a relatos que associavam o uso da tigeciclina ao aumento do risco de mortalidade e falha clínica. Autores sugerem que a eficácia da tigeciclina em infecções graves pode ser comprometida por esta se tratar de fármaco bacteriostático e alcançar baixos níveis séricos. Portanto, não se recomenda a monoterapia com tigeciclina para o tratamento de infecções graves.

■ Princípios de farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos

O tratamento antimicrobiano bem-sucedido requer concentrações suficientes do fármaco no local da infecção, para inibir o crescimento bacteriano. Para a antibioticoterapia ideal, é importante considerar os parâmetros ou índices PK/PD, que representam a relação entre a exposição aos antibióticos e o alcance dos efeitos terapêuticos, ou seja, a relação dose-concentração-resposta dos fármacos.

O termo PK/PD é oriundo das palavras farmacocinética (do inglês *pharmacokinetics*) e farmacodinâmica (do inglês *pharmacodynamics*) e foi introduzido na literatura científica na década de 1950.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos de maior relevância são: (a) pico plasmático, que representa a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$); (b) meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo que um fármaco leva para reduzir sua concentração plasmática à metade, independentemente da dose administrada; (c) área abaixo da curva (do inglês *area under the curve* – AUC), que representa a medida fiel da quantidade de fármaco que penetra no sangue.

Ademais, também são importantes a ligação proteica, o volume de distribuição e o *clearance* dos antimicrobianos, pois as condições fisiopatológicas dos pacientes podem alterar esses parâmetros farmacocinéticos e comprometer o desfecho clínico.

Volume de distribuição

As propriedades físico-químicas dos fármacos, incluindo peso molecular, grau de ionização, ligação às proteínas, lipo e hidrossolubilidade, são fatores determinantes na distribuição dos antibióticos. O volume de distribuição (Vd) do fármaco pode ser aumentado por sua lipossolubilidade, o que, quando ocorre, indica alta concentração tecidual e baixa concentração plasmática.

Os antimicrobianos lipofílicos (fluoroquinolonas, tigeciclina e macrolídeos)

têm grande Vd, com boa penetração intracelular e nos tecidos. Já os hidrofílicos com menor Vd (betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e oxazolidinonas) são distribuídos principalmente no espaço extracelular. O Vd do fármaco fornece a informações sobre o seu poder de penetração no organismo, ou seja, se o fármaco será capaz de chegar ao sítio da infecção com concentração adequada para combater o microrganismo.

Clearance

Muitos antibióticos comumente prescritos são eliminados/depurados do organismo através da eliminação renal, incluindo betalactâmicos, aminoglicosídeos e vancomicina (hidrofílicos), enquanto os lipofílicos têm *clearance* (Cl) predominantemente hepático. Logo, pode haver aumento da concentração plasmática em pacientes com insuficiência renal ou hepática, em consequência de menor depuração dos fármacos excretados por essas vias.

Parâmetros farmacodinâmicos

A farmacodinâmica, que estuda a dose-resposta, apresenta a relação entre o perfil farmacocinético do antimicrobiano e a suscetibilidade *in vitro* do patógeno, sendo que a curva concentração-tempo é determinada em função da concentração inibitória mínima (CIM), que é a concentração do antimicrobiano capaz de inibir ou eliminar a bactéria. Os parâmetros farmacodinâmicos são expressos em função da CIM: $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$, AUC/CIM e $T > \text{CIM}$ (tempo sobre a CIM) (Figura 63.3).

Tais parâmetros também são descritos como $f C_{\text{máx}}/\text{CIM}$, $f \text{AUC}/\text{CIM}$ e $f T > \text{CIM}$, com o uso de f indicando que os valores para os índices PK/PD foram calculados considerando a fração do fármaco não ligada às proteínas (fração livre), responsável por sua ação terapêutica.

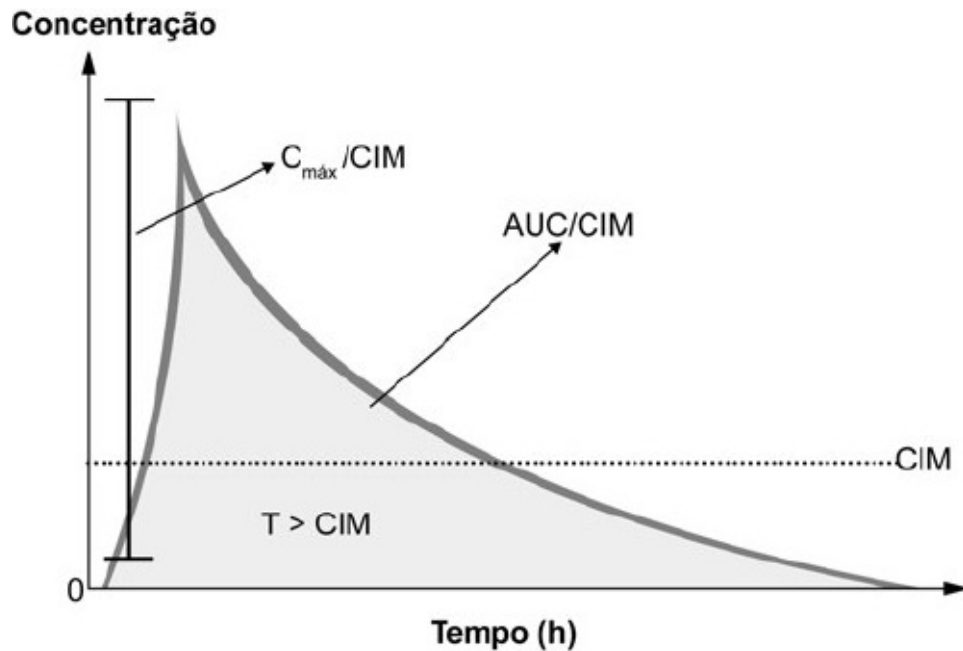


Figura 63.3 Parâmetros farmacodinâmicos dos antimicrobianos (tempo-dependente ou concentração-dependente). $C_{\text{máx}}$: concentração máxima; AUC: área abaixo da curva; T: tempo; CIM: concentração inibitória mínima.

Para que um antimicrobiano exerça sua ação terapêutica, é necessário que, ao atingir o sítio de ligação, esteja em concentração acima da CIM, suficiente para eliminar o microrganismo. Para tanto, os índices de PK/PD devem ser utilizados com o objetivo de otimizar a atuação do antimicrobiano, reduzir rapidamente a carga bacteriana e, conseqüentemente, a exposição ao antimicrobiano e o risco da ocorrência de resistência.

Cada grupo farmacológico de antimicrobiano tem um mecanismo de ação peculiar, e os parâmetros ótimos de PD desses fármacos devem ser apreciados com a finalidade de se obter a terapêutica mais eficaz.

Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), lipopeptídeos (daptomicina), nitroimidazólico (metronidazol), entre outros, têm ação bactericida concentração-dependente, com capacidade de inibir as bactérias de modo mais eficaz quando utilizadas concentrações mais elevadas, principalmente em infecções com alta carga bacteriana. O pico e, posteriormente, a AUC alcançados estão relacionados ao sucesso clínico, mesmo depois da queda das concentrações a níveis menores que a CIM, quando não há crescimento

bacteriano significativo, devido ao seu efeito pós-antibiótico.

Apesar da falta de consenso, a administração de aminoglicosídeos em dose única diária parece mais eficaz que em doses fracionadas, visto que possibilita aumentar a relação $C_{m\acute{a}x}/CIM$.

O parâmetro farmacodinâmico ótimo para os betalactâmicos é $T > CIM$, ou seja, sua eficácia máxima se dá quando o microrganismo fica exposto por mais tempo à concentração em torno de quatro vezes acima da CIM no sítio da infecção. Por isso, recomenda-se a infusão prolongada, que atingiria mais facilmente esse nível de concentração.

A porcentagem do tempo de intervalo entre as doses que o nível sérico do fármaco livre deve exceder a CIM ($f T > CIM$), a fim de obter máxima eficácia bactericida, é de, no mínimo, 60 a 70% para as cefalosporinas, 50% para as penicilinas e 40% para os carbapenêmicos.

Os antimicrobianos com parâmetro farmacodinâmico ótimo relacionado a AUC/CIM apresentam ação terapêutica concentração-dependente com tempo-dependência, ou seja, concentração elevada dependente do tempo. Essa situação é observada com as fluoroquinolonas, com AUC/CIM ideal ≥ 125 para bactérias Gram-negativas, e com a vancomicina, com AUC/CIM ideal ≥ 400 .

Simulação de Monte Carlo

Podem-se empregar alguns modelos matemáticos para analisar as probabilidades de diferentes abordagens terapêuticas e auxiliar na tomada de decisão, utilizando os índices PK/PD.

A simulação de Monte Carlo é um desses modelos, e se caracteriza, essencialmente, pelo uso de *software* que, por meio de plataformas de simulação, expande o tamanho da amostra de um estudo e fornece previsões dos resultados prováveis para o desfecho do tratamento ou, mais precisamente, o alvo terapêutico, considerando situações diversas, como alterações de dose ou frequência do fármaco.

Quanto à administração de antibióticos, os principais requisitos para executar a simulação de Monte Carlo são: modelo farmacocinético bem avaliado e

consistente, com distribuição definida e covariância dos parâmetros farmacocinéticos; modelo de covariável que forneça informações sobre o modo como os parâmetros farmacocinéticos mudam em relação aos sinais, sintomas e dados demográficos do paciente; modelo farmacodinâmico com inter-relação definida entre farmacocinética e farmacodinâmica.

Visto que as particularidades dos pacientes podem alterar a farmacocinética, interferindo na relação PK/PD, recomenda-se que as informações sobre os medicamentos sejam utilizadas, no cotidiano da prática médica, à beira do leito, possibilitando terapia antimicrobiana individualizada e melhores desfechos clínicos.

■ Considerações para o tratamento das mais frequentes infecções hospitalares e comunitárias

Os tratamentos das infecções em tecidos e órgãos específicos serão abordados na seção 3 – Infecções Classificadas por Sistemas. Neste capítulo, abordaremos as bases da terapêutica antimicrobiana e o tratamento mais atual das infecções por bactérias multirresistentes.

A escolha correta dos antimicrobianos é o ponto mais importante no tratamento de uma infecção, tanto comunitária, como adquirida no ambiente hospitalar. Como frequentemente a terapêutica inicial é empírica, e as primeiras 48 h são críticas na evolução do processo infeccioso grave, a sobrevivência do paciente certamente depende da escolha certa do tratamento antimicrobiano, até que se obtenham os resultados das culturas, e o aumento da resistência microbiana é grande obstáculo para a escolha correta do tratamento empírico.

Para o tratamento adequado do quadro infeccioso, é necessário que o diagnóstico microbiológico seja rápido (em tempo hábil para que o paciente se beneficie com o resultado do exame) e preciso (identificando corretamente o microrganismo e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, tarefa que requer um microbiologista experiente e atualizado). Equipamentos mais modernos são capazes de identificar um microrganismo no prazo de horas – como a espectrometria de massa (MALDI-TOF-MS) –, e os possíveis genes

relacionados à resistência – por meio de técnicas de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase em tempo real [RT-PCR]) que, no entanto, não estão na prática clínica da maioria dos hospitais brasileiros.

Antes de iniciar um tratamento antimicrobiano para determinada infecção, o médico deve avaliar se está realmente diante de infecção bacteriana, principalmente nas infecções adquiridas na comunidade (em especial em unidades pediátricas). É comum tratar infecções virais, principalmente do trato respiratório superior, com antimicrobianos, acarretando custos desnecessários, efeitos adversos e seleção de resistência.

Como a maior parte dos tratamentos de infecções adquiridas na comunidade é realizada empiricamente, o tratamento antimicrobiano deve considerar dados microbiológicos de estudos clínicos: (a) os microrganismos mais frequentemente relacionados aos sítios de infecção e a sensibilidade aos antimicrobianos; e (b) as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do antimicrobiano escolhido, efeitos adversos e principalmente, os custos da terapêutica.

Vale lembrar que nenhum antimicrobiano substitui ou permite tratamento seguro sem a drenagem de um foco infeccioso ou a troca de uma prótese ou material de síntese que originou o processo infeccioso. Assim, a retirada de um corpo estranho, o desbridamento e a drenagem do foco de infecção são fundamentais para o sucesso do tratamento.

Com o advento de novos antimicrobianos de uso oral com excelente ação para diversas infecções adquiridas na comunidade, muitos pacientes podem ser tratados de maneira eficaz no ambiente domiciliar. Entretanto, a análise criteriosa deve considerar: doenças associadas (imunodeprimidos desenvolvem frequentemente complicações mais graves, como bacteriemias); gravidade da infecção (determinando quadro de sepse); possibilidade de aderência ao tratamento (principalmente na comunidade, onde o custo do tratamento é fator limitante).

Novos antimicrobianos costumam chegar ao mercado com custos maiores, o que dificulta o tratamento em tempo adequado. A Figura 63.1 apresenta os principais antimicrobianos introduzidos no mercado nacional nos últimos 10

anos.

Infecções por enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido

Os carbapenêmicos (ertapeném, imipeném + cilastatina, meropeném e doripeném) são fármacos de escolha para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL. Estudos observacionais associam o tratamento com imipeném + cilastatina à redução de mortalidade, quando comparados a outros antimicrobianos. Algumas cepas podem apresentar sensibilidade *in vitro* a outros antimicrobianos betalactâmicos, como a cefamicina (cefoxitina), mas o tratamento com esses fármacos não é recomendado, devido aos limitados estudos clínicos. Do mesmo modo, não é recomendado utilizar cefepima nas infecções de maior gravidade (p. ex., infecções da corrente sanguínea e pneumonias), nem piperacilina + tazobactam para o tratamento de infecções por cepas produtoras de ESBL, mesmo apresentando sensibilidade *in vitro*. A resistência às quinolonas e aos aminoglicosídeos em cepas produtoras de ESBL também é frequente. A fosfomicina oral (em dose única ou por 3 dias consecutivos) é alternativa para o tratamento de ITU baixo (p. ex., cistites e uretrites), mas não é indicada para o tratamento de ITU alto (p. ex., pielonefrites), pois não atinge concentração sérica segura.

A tigeciclina apresenta potente atividade *in vitro* contra cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos (exceto *P. aeruginosa* e *Proteus mirabilis*). Com relação aos bacilos Gram-negativos, apresenta excelente atividade contra a grande maioria das enterobactérias (exceto *P. mirabilis*), não sendo afetada pela produção de ESBL e/ou carbapenemases. Porém, a tigeciclina não tem adequada concentração no trato urinário e atinge baixa concentração sérica nas doses recomendadas. Estudos de metanálise de não inferioridade demonstraram aumento de mortalidade e maiores taxas de falha no tratamento de infecções com tigeciclina do que seus comparadores, principalmente em PAV. Assim, até o momento não é recomendada para a monoterapia de infecções graves por

enterobactérias produtoras de ESBL, nem para o tratamento de ITU, devido à sua baixa concentração.

Infecções por enterobactérias produtoras de carbapenemases | *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases

As infecções causadas por cepas produtoras de carbapenemases descritas têm aumentado, principalmente em UTI, mas as opções terapêuticas são muito limitadas. Essas cepas são resistentes a todas as cefalosporinas e têm CIM elevadas dos carbapenêmicos. A escolha do antimicrobiano deve ter por base o perfil de sensibilidade e a CIM aos carbapenêmicos. Assim, como não há fármaco eficaz como monoterapia, muitos estudos têm utilizado tratamento combinado com duas ou mais classes de antimicrobianos. A monoterapia também tem sido associada a maiores taxas de mortalidade.

Apesar de essas cepas apresentarem resistência aos carbapenêmicos, diversos estudos têm combinado um carbapenêmico a polimixina B ou E, associado a um aminoglicosídeo nas infecções graves. Esses antimicrobianos devem ser prescritos na dose máxima. A resistência dessas cepas à polimixina tem aumentado, como também aos aminoglicosídeos. Em unidades que as polimixinas são utilizadas frequentemente, a taxa de resistência tem sido entre 20 e 40% ou superior. Se sensíveis, os aminoglicosídeos são boa opção para o tratamento das ITU, devido à alta concentração que atingem, tanto no parênquima renal, como na urina.

Estudos recentes de série de casos têm associado dois carbapenêmicos (meropeném e ertapeném ou doripeném e ertapeném) a uma polimixina no tratamento dessas infecções. Uma explicação para boa resposta clínica é que o ertapeném tem ligação mais estável às carbapenemases, o que inativaria as enzimas, possibilitando a ação do meropeném. Contudo, ainda não temos estudos clínicos bem conduzidos que corroborem essa conduta.

A tigeciclina apresenta potente atividade *in vitro* contra a grande maioria das enterobactérias, incluindo cepas produtoras de carbapenemases. Porém, como já referido, a tigeciclina não tem adequada concentração no trato urinário e atinge

baixa concentração sérica nas doses recomendadas, além de serem poucos os dados clínicos de tratamento dessas cepas com tigeciclina. Assim, até o momento a monoterapia com tigeciclina em infecções graves não é recomendado. Preferimos a tigeciclina associada a outros antimicrobianos, principalmente no tratamento de pneumonias por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases.

A fosfomicina é alternativa terapêutica (sempre associada a outros antimicrobianos) que tem sido utilizada em infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases (KPC). A fosfomicina tem amplo espectro de atividade contra bactérias aeróbias Gram-negativas. Tem atividade antimicrobiana *in vitro* contra isolados de *E. coli* e KPC. Na Europa, a fosfomicina é comercializada na formulação intravenosa (fosfomicina dissódica), mas no Brasil, apenas a formulação para uso oral (fosfomicina trometamol) está disponível comercialmente, na forma de sachê. A formulação oral tem baixa biodisponibilidade e deve ser indicada apenas em ITU baixo.

Infecções por bacilos não fermentadores | *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*

O uso combinado de antimicrobianos também tem sido empregado no tratamento de infecções graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e espécies de *Acinetobacter*. As polimixinas são eficazes contra a maioria desses organismos *in vitro* e constituem um dos pilares do tratamento. A adição de tratamento inalatório com polimixina ou tobramicina em PAV tem sido defendida para o tratamento de cepas multirresistentes. A tigeciclina é ativa contra a maioria das *Acinetobacter*, mas inativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Outras associações com rifampicina e aminoglicosídeo por via intravenosa têm sido consideradas no tratamento de cepas multirresistentes e devem ser escolhidas de acordo com o teste de sensibilidade.

Infecções por Gram-positivos | *S. aureus*, *Staphylococcus coagulase-*

negativo e enterococos

Isoxazolilpenicilinas, como a oxacilina (Brasil) e a meticilina (EUA e Europa), e cefalosporinas de primeira geração são antimicrobianos de escolha no tratamento de infecções por *S. aureus* a eles sensíveis, principalmente em infecções adquiridas na comunidade.

No final da década de 1960, detectou-se resistência às isoxazolilpenicilinas, relacionada à alteração no sítio de ligação da oxacilina (proteínas ligadoras de penicilina) causada pelo gene *mecA*, determinando o início do uso da vancomicina no tratamento de infecções por cepas resistentes à oxacilina.

Nessa época, a vancomicina era fármaco pouco purificado que ocasionava quadros significativos de alergia e toxicidade renal, reações adversas que diminuíram com o uso de vancomicina mais purificada. A primeira infecção clínica por *S. aureus* com suscetibilidade intermediária à vancomicina foi descrita no Japão em 1996. A partir de então, essa resistência foi sendo descrita em diversos países. Relatos mostravam que os pacientes com infecções por *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina geralmente eram expostos a esse antibiótico (p. ex., um paciente que realizava diálise peritoneal e tinha peritonite por MRSA tratada com vancomicina). Seis agentes foram isolados, e apenas um deles demonstrou resistência intermediária, com CIM de 8 mg/ℓ. Vale ressaltar que isso ocorreu praticamente 40 anos após sua descoberta, mostrando a importância da vancomicina no retardo do surgimento de resistência.

Estudos demonstraram que a resistência intermediária do *S. aureus* à vancomicina não se relacionava à produção de enzimas de betalactamases ou a alguma alteração de sítio de ligação (o que ocorre na oxacilina), mas ao fato de a vancomicina ser molécula grande, o que dificultava sua penetração nos estafilococos. Em 2002, surgiram as primeiras descrições de cepas de *S. aureus* totalmente resistentes à vancomicina, estando essa aquisição de resistência relacionada ao gene *VanA*.

A partir do ano de 2001, foi descrita cepa com características diferentes do MRSA, porém sensível a outros antimicrobianos pouco usuais na rotina em infecções graves por esse microrganismo (sulmetaxazol + trimetoprima,

clindamicina e quinolonas). Esse mecanismo de resistência começou a ser estudado e, embora ainda não esteja bem elucidado, parece ter relação a um cassete cromossômico, relacionado ao próprio gene *SCCmec*, que provoca resistência exclusivamente à oxacilina, deixando as cepas sensíveis aos antimicrobianos citados. Essas infecções podem evoluir com sepse, geralmente iniciando como infecção cutânea, mais prevalente em crianças e com alta taxa de mortalidade.

Infecções por cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) adquiridas na comunidade (CA-MRSA) têm maior prevalência nos EUA e têm sido descritas na América Latina, com surtos no Uruguai e casos isolados no Brasil. Nos EUA, vários estudos demonstram que cerca de 60% dos pacientes que procuraram unidades de emergência com infecções graves de pele se devem ao CA-MRSA, cenário preocupante, visto que essas cepas são produtoras de toxinas (leucocidinas) que causam alterações como poros nos neutrófilos, acarretando quadros de necrose pulmonar e pneumonias bastante graves. Embora inicialmente na comunidade, as cepas de *S. aureus* também ocorrem no ambiente hospitalar, sendo consideradas atualmente as mais prevalentes nas infecções relacionadas à assistência à saúde nos EUA.

O que diferencia os surtos de infecção por *S. aureus* no Uruguai, na Europa e nos EUA é o mecanismo relacionado à resistência aos antibióticos. O gene *mecA*, por exemplo, caracteriza a cepa hospitalar como tipo II, mas caracteriza a cepa comunitária como tipo IV. A produção de toxina também é muito frequente, principalmente Pantón-Valentine (PVL) uma leucocidina, sendo a resistência da cepa hospitalar ao antibiótico múltipla, e da cepa comunitária específica para betalactâmicos.

Outro ponto importante seria avaliar se o uso mais extensivo da vancomicina em UTI teria mudado a característica das cepas de MRSA dentro dos hospitais. Estudos demonstram que, no Brasil, esse fenômeno se relaciona muito mais à disseminação clonal de cepas de MRSA, com alta resistência à vancomicina em determinadas unidades, do que com o chamado *MIC creep*, aumento progressivo da CIM que pode estar relacionado ao uso extensivo da vancomicina.

A discussão sobre o aumento da resistência e sobre as próprias características da vancomicina em termos de toxicidade renal, pobre penetração no tecido pulmonar, baixa atividade bactericida e outros levou vários pesquisadores a escreverem sobre a necessidade de novos fármacos no tratamento dessas infecções, embora a vancomicina ainda seja considerada fármaco de referência, principalmente devido à experiência acumulada em mais de 50 anos de uso clínico.

O maior problema está nas cepas com elevada CIM. Caso as cepas de MRSA isoladas em ambiente hospitalar apontem CIM em torno de 2 µg/ml, os pacientes com infecções graves não devem ser tratados com glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina). Estudos apontam que seriam necessárias doses muito altas de vancomicina (até 4 g/dia), o que acarreta toxicidade e inviabiliza o tratamento.

A daptomicina é comercializada no Brasil, indicada para o tratamento de infecção de pele e partes moles por Gram-positivos sensíveis e infecções da corrente sanguínea (ICS) por *Staphylococcus aureus*, incluindo as associadas à endocardite infecciosa (EI) direita, causadas por isolados sensíveis e resistentes à meticilina. Contudo, não é recomendada para o tratamento de pneumonia, pois tem relação direta com o surfactante pulmonar, perdendo sua atividade no pulmão. Trata-se de fármaco com rápida atividade bactericida de amplo espectro contra bactérias Gram-positivas. Seu mecanismo de ação consiste na ligação da membrana celular, através de inserção cálcio-dependente, formando estrutura condutora de íons que despolariza rapidamente a membrana celular, via efluxo de potássio e possivelmente outros íons, impedindo a síntese proteica e resultando na morte celular. Sua atividade é contra Gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e SCN) e contra *Enterococcus* spp. e demais Gram-positivos (*in vitro*).

Para o tratamento de infecções por enterococos, utilizamos a associação de ampicilina e gentamicina, quando sensíveis; quando resistentes à ampicilina, a vancomicina é opção terapêutica. Nos casos de resistência à vancomicina, optamos por linezolida ou daptomicina (*E. faecalis*). Cepas de *E. faecium* são

mais frequentemente resistentes, tanto à vancomicina como à daptomicina.

Oxazolidinonas são classe sintética de antimicrobianos descobertos em 1987. Embora existam compostos em desenvolvimento, linezolida (Zyvox[®]) é o único produto comercialmente disponível. A linezolida exerce o seu efeito no início da síntese de proteínas, através da inibição do complexo de iniciação do ribossomo 30S. O espectro antimicrobiano das oxazolidinonas é semelhante ao da vancomicina, com atividade contra a maioria dos organismos Gram-positivos, incluindo MRSA, VRE e pneumococo resistente à penicilina. A linezolida é bacteriostática para enterococos e estafilococos, mas bactericida para *Streptococcus pyogenes* e *Bacteroides fragilis*, e atinge os níveis máximos de pico no plasma dentro de 1 a 2 h após a administração. Tem 100% de biodisponibilidade e excelente penetração em secreções respiratórias. A dose recomendada é de 600 mg a cada 12 h. A linezolida é alternativa aos glicopeptídeos no tratamento de pneumonia, infecções da pele e da estrutura da pele, causadas por MRSA e bactérias Gram-positivas. A elevada penetração da linezolida em secreções respiratórias contribui para a sua grande eficácia no tratamento de pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.

Alguns estudos clínicos mostram superioridade da linezolida em relação à vancomicina, em pneumonias causadas por MRSA, sem mudança na mortalidade, mas a confirmação desses resultados carece de estudos prospectivos adicionais. A resistência à linezolida ainda é considerada evento raro, mas já foi descrita, principalmente em SCN. Em estudos pré-clínicos em animais, ocorreu mielossupressão (particularmente trombocitopenia, em 2,2% dos pacientes, em geral ao fim de 2 semanas de tratamento) reversível com o tempo e dependente da dose. No entanto, o uso em longo prazo é associado à incidência de até 10%.

A linezolida não está aprovada para o tratamento de ICS relacionadas ao cateter ou infecções locais de cateter.

Sugestão de tratamento empírico

O tratamento empírico de infecções graves e sepse adquiridas na comunidade,

pacientes que necessitam de internação e infecções relacionadas à assistência à saúde para pacientes adultos com peso de 60 kg deve ser ajustado de acordo com os resultados de culturas, a função renal e o peso do paciente (Tabela 63.4).

Tabela 63.4 Opções antimicrobianas frequentemente utilizadas no tratamento das principais infecções bacterianas adquiridas na comunidade e nas relacionadas à assistência à saúde.

Infecções comunitárias	
Pneumonia	<p>Ceftriaxona (1 g IV de 12/12 h) + claritromicina (500 mg IV, 12/12 h). História de DPOC: trocar ceftriaxona por cefepima 1 g, 8/8 h ou meropeném 1 g IV, 8/8 h</p> <p>Pneumonia aspirativa: trocar claritromicina por clindamicina (600 mg IV, 6/6 h)</p> <p>O paciente deve ser avaliado para o risco de infecção por <i>S. aureus</i> resistente à meticilina (oxacilina) na comunidade (CA-MRSA). Nos casos que existir aumento do risco, introduzir vancomicina: dose de ataque de 30 mg/kg (não exceder 2 g), infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h</p>
Infecção do trato urinário	<p>Amicacina 1 g, dose única diária ou ceftriaxona 1 g IV, 12/12 h)</p> <p>História de uso prévio de antibiótico nos últimos 15 dias ou calculose renal, introduzir carbapenêmico: meropeném (1 g IV, 8/8 h) ou imipeném (500 mg IV, 6/6 h)</p>
Abdome agudo	<p>Ceftriaxona (1 g IV, 12/12 h) + metronidazol (500 mg IV, 8/8 h) ou piperacilina/tazobactam (4,5 g IV, 6/6 h)</p>
Pele e partes moles	<p>Erisipela ou celulite sem sinais de necrose de tecido: cefalotina (2 g, 6/6 h) ou oxacilina (2 g IV, 4/4 h) com ou sem clindamicina 600 mg, 6/6 h, se for extenso ou se houver sinais de necrose</p>
Sepse sem foco determinado	<p>Ceftriaxona (1 g, 12/12 h) ou meropeném (1 g IV, 8/8 h) + vancomicina (dose</p>

	de ataque de 30 mg/kg, não exceder 2 g, infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h)
Infecções relacionadas à assistência à saúde	
Pneumonia associada à ventilação mecânica	Meropeném (1 g IV, 8/8 h) ou imipeném (500 mg IV, 6/6 h) com ou sem polimixina B (500.000 UI IV, 8/8 h) + vancomicina (dose de ataque de 30 mg/kg, não exceder 2 g, infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h). A associação da vancomicina ou polimixina dependerá do perfil epidemiológico da instituição
Infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter ou sepse sem foco determinado	Vancomicina (dose de ataque de 30 mg/kg, não exceder 2 g, infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h) + meropeném (2 g IV, 8/8 h) ou imipeném (1 g IV, 6/6 h) com ou sem polimixina B (500.000 UI IV, 8/8 h), dependendo do perfil epidemiológico da instituição
Infecção do trato urinário	Amicacina 1 g, dose única diária, meropeném (2 g IV, 8/8 h) ou imipeném (1 g IV, 6/6 h)
Infecção intra-abdominal secundária	Piperacilina + tazobactam 4,5 g, 8/8 h, meropeném (2 g IV, 8/8 h) ou imipeném (1 g IV, 6/6 h) + gentamicina (5 mg/kg, dose única diária), com ou sem vancomicina (dose de ataque de 30 mg/kg, não exceder 2 g, infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h)
Infecções de pele e partes moles	Piperacilina + tazobactam 4,5 g, 8/8 h, meropeném (2 g IV, 8/8 h) ou imipeném (1 g IV, 6/6 h) + vancomicina (dose de ataque de 30 mg/kg, não exceder 2 g, infundir em 2 h e, a seguir, 15 mg/kg/dose, 12/12 h)

■ Bibliografia

Amato Neto V, Nicodemo AC, Lopes HV. Antibióticos na prática médica. 6. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. 333 p.

Beltrán BC. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Rev Chil Infect. 2004;21(Suppl 1):S39-44.

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.
- Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MA, Hsai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):631-44.
- Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs*. 2000;59(1):7-16.
- Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(4):289-300.
- Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(3):202-10.
- Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs*. 2007;67(10):1483-512.
- Johan W, Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(5):601-7.
- Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat*. 2014; 17(1-2):1-12.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação de Laboratórios de Saúde Pública. Medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde. Disciplina de Infectologia da UNIFESP. Medeiros EAS, Stempluk VA, Santi LQ, Sallas J (coord.) São Paulo: UNIFESP, 2007. 180. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle>
- Organização Pan-Americana da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação de Laboratórios de Saúde Pública. Uso racional de antimicrobianos para prescritores. Disciplina de Infectologia da UNIFESP, Medeiros EAS, Stempluk VA, Santi LQ, Sallas J. coordenadores. São Paulo: Unifesp, 2008. 262 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional>
- Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend?

- Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(2):127-42.
- Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):227-31.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37(3):840-51.
- Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(4):331-6.
- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in critically ill. Int Care Med. 2013;39(12):2070-82.
- Zavascki AP. Polymyxins for the treatment of extensively-drug-resistant Gram-negative bacteria: from pharmacokinetics to bedside. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(5):531-3.
- Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006;4(1):9-25.

64

Terapia Antiviral

Nancy Bellei

■ Introdução

A maioria das substâncias descritas neste capítulo é destinada ao tratamento das infecções por herpes-vírus humano. O tratamento antiviral da AIDS, antirretrovirais, bem como dos vírus causadores de hepatites crônicas (hepatites B e C) está descrito nos respectivos capítulos. Finalizando, comentaremos as substâncias antivirais atualmente disponíveis e recomendadas para o tratamento da infecção por influenza.

■ Herpes-vírus 1 e 2

Com relação aos vírus da família dos herpes-vírus humanos, oito tipos são conhecidos e que diferem em suas propriedades biológicas, sítio de latência e quadro clínico: herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1); herpes-vírus simples tipo 2 (HSV-2); vírus varicela-zóster (VZV), tipo 3; vírus Epstein-Barr (EBV), tipo 4; citomegalovírus (CMV), tipo 5; herpes-vírus humano 6 (HHV-6); herpes-vírus humano 7 (HHV-7); herpes-vírus humano 8 (HHV-8). Descreveremos a seguir o tratamento específico mais utilizado na prática clínica para herpes-vírus 1 e 2, VZV e CMV.

Tratamento

O uso de antivirais é a base do tratamento da infecção pelos herpes-vírus, entretanto, não erradica o vírus latente e não tem impacto na recorrência após a

descontinuação do tratamento (Tabela 64.1). Em geral as substâncias disponíveis inibem a replicação viral por meio da competição como substrato para a DNA polimerase viral.

Aciclovir

Análogo sintético da guanosina usado no tratamento de HSV e VZV. A atividade antiviral é dependente da atividade do aciclovir-trifosfato; este processo é inicialmente catalisado pela timidinoquinase viral (TK) e depois por enzimas do hospedeiro. Aciclovir-trifosfato serve como um substrato competitivo para a DNA polimerase viral, e sua incorporação na cadeia de DNA resulta em término de replicação viral.

A sensibilidade é variável, com o HSV-1 sendo o mais suscetível, seguido de HSV-2 e VZV, sendo que as concentrações elevadas de aciclovir podem também inibir o CMV *in vitro*, mas o aciclovir não é recomendado clinicamente para o tratamento de doenças por CMV. A formulação intravenosa fornece excelente penetração nos tecidos, incluindo o cerebrospinal (LCS), porém o aciclovir oral proporciona biodisponibilidade baixa, de 15 a 30%. A substância é excretada por filtração glomerular e secreção tubular. Assim, o aciclovir (IV) pode causar nefrotoxicidade reversível em 5 a 10% dos pacientes devido à precipitação de cristais intratubulares. A nefropatia é mais comum quando o aciclovir é administrado como uma infusão rápida (chegando a concentrações > 25 mg/ml) ou em caso de desidratação e alteração renal preexistentes. Sintomas neurológicos reversíveis, tais como delírio e convulsões, podem ocorrer raramente em pessoas idosas e pessoas com insuficiência renal. Outros efeitos adversos são sintomas gastrintestinais, mielossupressão e exantema.

A resistência de HSV ao aciclovir pode ocorrer especialmente em pacientes imunocomprometidos, por seleção de mutantes virais que são deficientes em TK (que resulta em incapacidade para ativar o aciclovir) ou que tenham alterado a polimerase com afinidade reduzida para o aciclovir-trifosfato.

Valaciclovir

É a formulação éster de L-valina do aciclovir (profármaco), responsável por maior biodisponibilidade (55%) que o aciclovir oral. Depois da absorção, o valaciclovir é hidrolisado a aciclovir pela passagem intestinal e metabolismo hepático com concentração máxima no soro, em 1 a 3 h, apresentando nível sérico muito mais elevado do que com o aciclovir oral. O mecanismo de ação e de espectro de atividade de valaciclovir é idêntico ao do aciclovir. Os efeitos adversos de valaciclovir são semelhantes aos de aciclovir. O mecanismo de resistência do valaciclovir é idêntico ao do aciclovir (mutação TK); no entanto, por alcançar níveis mais elevados no soro, reduz o risco de resistência em comparação com aciclovir oral. Valaciclovir e aciclovir são ambos seguros para utilização em pacientes gestantes.

Fanciclovir

Fanciclovir é um diacetil 6-desoxi análogo ao penciclovir, com biodisponibilidade de 77%, alcançando concentrações no plasma de pico em 1 h, também excretado por via renal. Fanciclovir é ativo contra HSV-1, HSV-2, VZV. Seu mecanismo de ação é por inibição da síntese do DNA do herpes, como um substrato para a polimerase. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia e, eventualmente, náuseas.

Tabela 64.1 Tratamento das infecções causadas por herpes simples.

Herpes labial/gengivostomatite	Primeiro episódio	Aciclovir oral 200 mg, 5 vezes/dia, durante 7 dias ou fanciclovir 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias ou valaciclovir 1.000 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias
	Episódios recorrentes	Aciclovir oral 400 mg, 5 vezes/dia, durante 5 dias ou fanciclovir 750 mg, 2 vezes/dia, durante um dia ou 1.500 mg dose única ou valaciclovir 2.000 mg, 2 vezes/dia, durante um dia
		Aciclovir oral 400 mg, 2 vezes/dia ou valaciclovir

	Terapia supressiva	500 mg, 1 vez/dia ou valaciclovir 1.000 mg 1 vez/dia ou fanciclovir 500 mg, 2 vezes/dia
Herpes genital	Primeiro episódio	Aciclovir oral 400 mg, 3 vezes/dia, durante 7 a 10 dias ou aciclovir oral 200 mg, 5 vezes/dia, durante 7 a 10 dias ou fanciclovir 250 mg, 3 vezes/dia, durante 7 a 10 dias ou valaciclovir 1.000 mg, 2 vezes/dia, durante 7 a 10 dias
	Episódios recorrentes	Aciclovir oral 400 mg, 3 vezes/dia, durante 5 dias ou aciclovir oral 800 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias ou aciclovir 800 mg, 3 vezes/dia, durante 2 dias ou fanciclovir 125 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias ou fanciclovir 1.000 mg, 2 vezes/dia, durante 1 dia ou fanciclovir 500 mg dose única, seguido de 250 mg 2 vezes/dia, durante 2 dias ou valaciclovir 500 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias ou valaciclovir 1.000 mg, 1 vez/dia, durante 5 dias
	Terapia supressiva	Aciclovir oral 400 mg, 2 vezes/dia ou fanciclovir 250 mg, 2 vezes/dia ou valaciclovir 500 mg, 1 vez/dia ou valaciclovir 1.000 mg, 1 vez/dia
Herpes disseminado, com acometimento visceral e meningoencefalite	Aciclovir 10 a 15 mg/kg a cada 8 h IV, por 14 a 21 dias	
Herpes neonatal	Aciclovir 20 mg/kg a cada 8 h IV, por 21 dias. Alguns autores recomendam continuar supressão com solução oral por 3 a 4 meses	
Infecção ocular pelo HSV	Antivirais de uso tópico: trifluoridina ou aciclovir ou idoxuridina ou vidarabina	

**Infecção por HSV resistente
ao aciclovir**

Foscarnet 40 mg/kg a cada 8 h IV

Penciclovir

Penciclovir é um análogo de guanina acíclica, que é quimicamente semelhante ao aciclovir. Como é fracamente absorvido a partir do trato gastrintestinal, está disponível apenas como uma terapia tópica para herpes mucocutâneo. Para o uso sistêmico, penciclovir foi reformulado para o fanciclovir profármaco oral.

Nos casos de herpes labial/gengivoestomatite recorrentes, o tratamento com antiviral oral é efetivo quando iniciado em até 48 h do aparecimento da lesão. O uso tópico de aciclovir 5% e penciclovir 1% não é tão efetivo quanto o uso de medicamentos sistêmicos e, embora alguns estudos demonstrem redução no tempo de cicatrização e na gravidade das lesões, outros estudos não conseguiram mostrar eficácia do tratamento tópico.

A terapia supressiva pode ser considerada em pacientes que apresentam recorrências frequentes de herpes labial e/ou genital. Estudos demonstram redução da frequência de recorrências em 70 a 80%.

■ **Varicela e herpes-zóster**

O vírus varicela-zóster (VZV) causa duas doenças distintas: (a) varicela (catapora), que é resultante da infecção primária pelo VZV, ocorrendo geralmente em crianças; e (b) herpes-zóster (HZ), decorrente principalmente da reativação do vírus latente nos neurônios e com menor frequência por reinfecção por outro subtipo.

Tratamento

Varicela em crianças é uma doença benigna que, em geral, não necessita de tratamento específico. O uso de aciclovir por via oral reduz a gravidade e o tempo de formação das lesões, entretanto deve ser considerado em casos

específicos que apresentam risco de desenvolver doença grave: indivíduos saudáveis maiores que 12 anos (exceto gestantes), crianças maiores de 1 ano com doença crônica de pele ou displasia pulmonar. O benefício máximo é alcançado quando o aciclovir é iniciado em até 24 h do início do exantema. Em crianças de 2 a 16 anos, a dose é de 20 mg/kg/dose, 4 vezes/dia durante 5 dias (máximo de 800 mg/dia) e nos adultos 800 mg, 5 vezes/dia durante 7 dias. Em pacientes imunossuprimidos, gestantes no terceiro trimestre e em pacientes com complicações da varicela, o tratamento deve ser intravenoso, 10 mg/kg a cada 8 h de aciclovir por 7 a 14 dias.

O tratamento do herpes-zóster com antiviral diminui significativamente o aparecimento de novas lesões, acelera a cicatrização das lesões existentes e a resolução da dor aguda, entretanto não é completamente efetivo para prevenção da neuralgia pós-herpética. O aciclovir (800 mg VO, 5 vezes/dia, por 7 a 10 dias), o valaciclovir (1.000 mg, 3 vezes/dia, por 7 dias) e o fanciclovir (500 mg, 3 vezes/dia, por 7 dias) são substâncias licenciadas mundialmente para o tratamento, inclusive, de pacientes imunossuprimidos.

■ Citomegalovírus

Tratamento

Em indivíduos saudáveis com infecção aguda pelo CMV, tratamento específico não é recomendado, apenas sintomático quando necessário. Existem relatos de casos de sucesso terapêutico com o uso de ganciclovir em casos de complicações graves. Os antivirais são frequentemente utilizados para o tratamento das infecções em imunodeprimidos.

As substâncias licenciadas para o tratamento das infecções por CMV são cidofovir, foscarnet, ganciclovir e valganciclovir.

Cidofovir

O cidofovir é um análogo de nucleosídeo utilizado para o tratamento de CMV, outros vírus de herpes e outros DNA-vírus. O cidofovir é fosforilado pelas quinases celulares em cidofovir-difosfato, um substrato competitivo para a DNA

polimerase viral. Ele está disponível como uma formulação intravenosa, sua meia-vida intracelular é superior a 65 h. O cidofovir é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular; probenecida diminui a sua excreção, bloqueando a secreção tubular.

A principal indicação clínica para cidofovir é o tratamento da retinite por CMV em pacientes infectados pelo HIV. Cidofovir também é usado como terapia de resgate para pacientes imunocomprometidos com doença por CMV resistente ou insensível ao ganciclovir. Também tem sido usado em casos de resistência ao HSV, cistite hemorrágica associada ao BK vírus e leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC). A nefrotoxicidade é o efeito adverso grave mais comum e pode ser reduzida por hidratação e uso de probenecida.

Foscarnet

Foscarnet é um análogo não nucleosídeo pirofosfato, administrado por via intravenosa para o tratamento de herpes-vírus. O perfil farmacocinético é complexo por elevada incidência de nefrotoxicidade e por sua deposição e liberação gradual do tecido ósseo. Sua meia-vida depende da duração da terapia; em pacientes com função renal normal, a meia-vida no plasma é de cerca de 2 a 4 h, mas a eliminação pode durar até 8 dias se acumulada no tecido ósseo. A substância também é excretada através da filtração glomerular.

Este agente inibe seletivamente a ligação de polimerases do DNA viral pirofosfato, suprimindo, assim, HSV-1, HSV-2 e replicação do CMV. Também é ativo contra VZV, HHV-6 e EBV. Ao contrário do ganciclovir, o foscarnet não requer conversão intracelular de trifosfato ativo, mantendo, assim, a atividade contra os herpes-vírus com mutações na TK ou UL97. Tem sido usado para o tratamento de doenças por CMV em pacientes imunodeprimidos, especialmente aqueles que não podem tolerar o ganciclovir e os infectados com vírus resistentes ao ganciclovir, além do tratamento de HSV e VZV em casos de resistência ao aciclovir.

Nefrotoxicidade é o efeito adverso grave mais comum de foscarnet, afetando 30% dos pacientes. É causada por deposição de cristais de foscarnet no lúmen do

capilar glomerular. A substância pode causar mielossupressão e anemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, determinando arritmias e parestesias.

Ganciclovir

O ganciclovir é um análogo acíclico da 2'-desoxiguanosina e sofre trifosforilação catalisado pela quinase UL97. O ganciclovir trifosfato inibe a síntese de DNA viral por meio da incorporação competitiva durante a síntese do DNA viral, levando à terminação da cadeia de DNA. A substância intravenosa está disponível para o tratamento da doença por CMV. *In vitro*, é dez vezes mais potente que o aciclovir contra CMV e EBV, e é tão eficaz quanto o aciclovir contra HSV-1, HSV-2 e VZV. O ganciclovir é excretado por via renal. Entre os eventos adversos mais comuns está a supressão da medula óssea (reversível). A penetração do ganciclovir no SNC é variável, inferior à observado para o aciclovir.

Outros efeitos adversos são exantema, prurido, diarreia, náuseas, vômitos e aumento dos níveis de creatinina sérica e enzimas hepáticas.

A resistência ao ganciclovir ocorre mais frequentemente em pacientes gravemente imunocomprometidos, com exposição prolongada ao fármaco. O mecanismo mais comum de resistência ao ganciclovir é a mutação no gene UL97; esta mutação conduz a deficiência da quinase viral que é necessária para a fosforilação inicial de ganciclovir na sua forma ativa.

Ganciclovir é considerado de categoria C na gravidez e, portanto, deve ser evitado.

Os estudos em animais revelaram evidência de toxicidade embrionária, fetotoxicidade, teratogenicidade e mutagenicidade. As anomalias congênitas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização. Ganciclovir só deve ser administrado durante a gravidez quando o benefício superar o risco.

O principal uso do ganciclovir é no tratamento das infecções em imunocomprometidos. Sendo assim, as terapias profilática e preemptiva (tratamento em situações nas quais existem evidências laboratoriais de infecção

ativa, por meio da antigenemia ou da reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa, embora sem manifestações clínicas) têm sido utilizadas em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e de células hematopoéticas.

Nos pacientes com AIDS, as síndromes clínicas mais comuns são retinite, colite e esofagite; menos comumente pneumonia, encefalite, pancreatite e hepatite. No entanto, nos pacientes imunodeprimidos, também pode ser considerado tratamento na vigência de síndrome febril e/ou sinais de infiltração medular com anemia, leucopenia e plaquetopenia. Nesses casos, a dose a ser utilizada de ganciclovir é de 5 mg/kg, a cada 12 h, por 21 dias, ou até a resolução do quadro. Em geral, a manutenção pós-tratamento de ataque em pacientes soropositivos para o HIV se faz por tempo indeterminado com a dose de 5 mg/kg, 1 vez/dia. O foscarnet pode ser utilizado nos casos de resistência documentada. Os medicamentos cidofovir e valganciclovir são pouco utilizados pela menor disponibilidade em nosso meio.

Valganciclovir

Valganciclovir é o profármaco éster de L-valina do ganciclovir. Valganciclovir oral é bem absorvido e convertido em ganciclovir na primeira passagem intestinal ou por metabolismo hepático. A biodisponibilidade após administração de valganciclovir é de cerca de 60%, e as concentrações de pico no plasma são alcançadas em 1 a 3 h. O valganciclovir é usado para prevenir a doença por CMV em todos os receptores de transplantes de órgãos sólidos.

■ **Influenza**

Os vírus da influenza sofrem intensa variação genética, particularmente em duas de suas glicoproteínas de superfície (H e N), resultando em surtos ou epidemias com manifestações clínicas de diferentes gravidades (ver Capítulo 54 – Gripes e Resfriados).

Tratamento

Inibidores da neuraminidase

Oseltamivir

O fosfato de oseltamivir é o profármaco do carboxilato de oseltamivir, o qual é um inibidor da neuraminidase, que é essencial para a replicação dos vírus influenza A e B. A substância inibe a liberação do vírus da célula infectada.

O oseltamivir tem boa absorção oral (75%) e chega a concentrações séricas máximas em 1 h, sendo que 99% do carboxilato de oseltamivir são excretados por via renal. O tratamento de influenza A ou B deve ser iniciado dentro de 48 h do início da doença e continuar por 5 dias. Oseltamivir é tão eficaz quanto o outro inibidor da neuraminidase, zanamivir, na redução do período febril durante a infecção com os vírus influenza A (H1N1), influenza A (H3N2) e da gripe B.

Oseltamivir também é utilizado para a profilaxia pós-exposição contra influenza A e B, incluindo as estirpes pandêmicas. Para esta indicação, o oseltamivir deve ser iniciado dentro de 48 h de exposição e diariamente, por pelo menos dez dias ou por até seis semanas, durante um surto.

Os efeitos adversos mais comuns de oseltamivir são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, insônia e vertigem. Efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo delírio, comportamento anormal e alucinações foram relatados raramente. A vigilância realizada durante a pandemia de gripe H1N1 2009 detectou incidência esporádica e pouco frequente de cepas oseltamivir resistentes. Todos os vírus resistentes tinham mutações na neuraminidase (mutação mais comum H275Y), que confere resistência ao oseltamivir, mas não para zanamivir. A resistência ao oseltamivir entre vírus da influenza B ocorre menos frequentemente.

Zanamivir

Zanamivir é um inibidor da neuraminidase inalatório que é utilizado para tratamento e profilaxia da gripe A e B. Cerca de 4 a 20% de zanamivir inalado são absorvidos sistemicamente, com produção de concentrações séricas máximas de 1 a 2 h. A substância absorvida não é metabolizada e é excretada inalterada na urina.

O mecanismo de ação de zanamivir é semelhante ao do oseltamivir. Para o tratamento, o zanamivir é administrado por inalação, 2 vezes/dia durante 5 dias, com a terapia iniciada dentro de 48 h após o início dos sintomas. O fármaco pode ser administrado 1 vez/dia durante 10 dias, como profilaxia pós-exposição de influenza A e B no domicílio ou em contatos próximos.

Entre os efeitos adversos, o principal é o broncospasmo agudo com o declínio da função respiratória. Outros efeitos adversos incluem dor de cabeça e sintomas gastrintestinais. Reações de hipersensibilidade e efeitos adversos neuropsiquiátricos ocorrem raramente. No Brasil, a substância está reservada para uso nos casos de intolerância grave ou resistência ao oseltamivir.

Amantadina e rimantadina

Estes fármacos inibem a proteína M2 viral, porém não estão sendo usados atualmente no tratamento das infecções causadas por vírus influenza.

Observações importantes

Considerar tratamento prolongado (7 a 10 dias), aumentando a dose para 150 mg/dia, para pacientes de alto risco (p. ex., IMC > 35), hospitalizados com pneumonia, gestantes e pacientes em uso de sonda nasogástrica. O oseltamivir já está liberado para uso no tratamento de crianças menores de um ano. Ele foi aprovado pela FDA para profilaxia ou pós-exposição para pacientes com idade superior a um ano, sendo sua dose para adultos de 75 mg/dia (dose única diária) por tempo dependente ao tipo de exposição (de 5 dias até 6 semanas).

É importante comentar que estudos recentes, metanálises de inúmeros estudos retrospectivos ou observacionais apontam para a eficácia após as 48 h de início do quadro, dada a persistência de replicação viral prolongada nesses pacientes, que se mantêm de 1 semana a 10 dias com cargas virais elevadas. Aparentemente, a introdução até o 5º dia do tratamento correlacionou-se a maior sobrevida, quando comparado a pacientes não tratados. No entanto, persiste a consideração de que, quanto mais precoce for o tratamento, antes das primeiras 48 h do início dos sintomas, haverá maior sobrevida, menor taxa de

hospitalização e menor taxa de internação em UTI.

Outras substâncias estão sendo liberadas em outros países para o uso em pacientes graves: zanamivir intravenoso, peramivir intravenoso e laninavir. No momento, como dito anteriormente, dispomos apenas do oseltamivir e do zanamivir inalatório, este reservado para os casos de resistência, extremamente baixa mundialmente (< 1%). É importante comentar que o mecanismo de resistência aos antivirais utilizados para o tratamento de influenza difere dos mecanismos de resistência clássicos que conhecemos para a antibioticoterapia. Assim, a não utilização da substância em casos suspeitos sem confirmação laboratorial não se justifica.

■ Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de tratamento de Influenza 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2 Acessado em: 30 Março 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Disponível em: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Acesso em março 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. 2010;59(1-110).
- Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. Arch Intern Med. 2008 Jun 9;168(11):1137-44.
- Cohen JI. Herpes zoster. N Engl J Med. 2013; 369:255-263.
- Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis. 2004 Dec;4(12):725-38.
- Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A *et al*. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. J Am Acad Dermatol. 2007;57(2): 238-46.
- Lin L, Chen XS, Cui PG *et al*. Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind,

multicenter, acyclovir-controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(2):67-72.

Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.* 2011 Oct;86(10):1009-26.

Vancíková Z, Dvorák P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals-a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2001;1(2):179-87. Review.

Mecanismos de Resistência e suas Implicações na Terapia Antimicrobiana

Ana Cristina Gales ■ Maura Salaroli de Oliveira ■
Anna Sara Levin

■ Introdução

A resistência bacteriana a antimicrobianos é um fenômeno mundial, considerado atualmente pela Organização Mundial da Saúde área de prioridade para atuação no século 21. A resistência bacteriana constitui uma ameaça à saúde pública e é impulsionada pelo uso adequado e inadequado de antimicrobianos para a saúde humana e animal, pelo crescente aumento da população de pacientes imunocomprometidos, unido ao fraco desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos pela indústria farmacêutica e pela falta de medidas adequadas de controle que evitem a sua disseminação.

Infecções causadas por bactérias multirresistentes são associadas a maiores taxas de morbi-mortalidade, tempo de hospitalização e custos. Além disso, a disponibilidade de antimicrobianos efetivos põe em risco a possibilidade de utilização de outras terapias médicas, como cirurgias para inserção de próteses, quimioterapia de pacientes com câncer e realização de transplantes.

Há quatro principais mecanismos de uma bactéria apresentar resistência a um antimicrobiano:

- Produção de enzimas inativadoras de antimicrobianos: ocorre em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas

- Mecanismo ativo de efluxo de antimicrobianos ocorre em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas
- Alteração de permeabilidade da bactéria: ocorre em bactérias Gram-negativas, com alterações de proteínas de membrana externa (porinas)
 - Alteração do sítio de ligação do antimicrobianos: ocorre pela diminuição da afinidade do antimicrobiano pelo sítio de ação, ou perda do sítio de ligação. Ocorre em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

■ Produção de enzimas inativadoras de antimicrobianos

Os principais representantes deste tipo de mecanismo seriam a inativação dos antimicrobianos betalactâmicos e dos aminoglicosídeos pelas betalactamases e pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, respectivamente.

Produção de betalactamases

As betalactamases são um grupo de enzimas inativadoras de antimicrobianos betalactâmicos, pois hidrolisam o anel betalactâmico. Desde a descrição de penicilinase, a primeira betalactamase descrita, mais de 1.300 tipos conhecidos desta classe de enzimas foram relatados. Duas classificações de betalactamases, a de Ambler e a de Bush e Jacoby (2010) são as mais utilizadas. De acordo, com a classificação proposta por Ambler (1980), as betalactamases são divididas em quatro classes, A, B, C e D, de acordo com a sequência de aminoácidos que as compõem. Enquanto a classificação de Bush, em 1989, foi a primeira a correlacionar o substrato preferencial e propriedades inibitórias com a estrutura molecular da enzima. Em 1995, uma atualização da classificação idealizada por Bush, Jacoby e Medeiros foi proposta, a qual combinava as características estruturais e funcionais das betalactamases. Esta mesma classificação foi atualizada em 2010, de modo a incluir novas betalactamases descritas a partir de 1995. A Tabela 65.1 apresenta a correlação entre as três classificações, levando em consideração as características funcionais das betalactamases. A classificação mais recentemente proposta por Bush e Jacoby, em 2010, leva em consideração o(s) substrato(s) betalactâmico(s) preferencialmente hidrolisado(s) por cada

grupo de enzimas, a inibição destas pelos inibidores de betalactamases e as enzimas mais frequentemente encontradas em cada grupo.

Existe uma grande variedade de betalactamases, e aqui são apresentadas apenas aquelas de maior relevância clínica. A quantidade de enzima produzida, a habilidade dessa enzima em hidrolisar o antimicrobiano betalactâmico e a velocidade com que o antimicrobiano penetra na célula são fatores que irão influenciar o grau de resistência.

A betalactamase de *Staphylococcus aureus* denominada penicilinase também é produzida por estafilococos coagulase-negativos e confere resistência à penicilina. Em isolados de *Enterococcus* spp., a resistência à ampicilina e à amoxicilina raramente é decorrente da produção de betalactamase, a qual tem a sua atividade inibida pelos inibidores de betalactamases quando encontrada em estafilococos. Portanto, as combinações de penicilinas com inibidores de betalactamases podem constituir opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por estafilococos sensíveis à oxacilina.

Tabela 65.1 Correlação entre as principais classificações de betalactamases descritas.

Classificação de Bush e Jacoby, 2010	Classificação de Bush, Jacoby e Medeiros, 1995	Classificação de Ambler, 1989	Características funcionais	Enzimas
1	1	C	Hidrolisa cefalosporinas e cefamicinas, geralmente com valores maiores de k_{cat} quando comparadas às penicilinas Não inibida por ácido clavulânico e	AmpC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Escherichia coli</i> , CMY-2, FOX-1, MIR-1, P99

			tazobactam Alta afinidade por aztreonam	
1e	NI	C	Hidrolisa penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas de espectro ampliado e monobactams Não inibida por ácido clavulânico e tazobactam	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Hidrolisa eficientemente as penicilinas Inibida por ácido clavulânico e tazobactam	PC1 e outras penicilinas de <i>Staphylococcus</i> spp.
2b	2b	A	Hidrolisa eficientemente as penicilinas, cefaloridina, cefazolina e cefalotina Inibida por ácido clavulânico e tazobactam	SHV-1, TEM-1, TEM-2, TEM-90

2be	2be	A	<p>Hidrolisa penicilinas, cefalosporinas de espectro ampliado e monobactams</p> <p>Inibida por ácido clavulânico e tazobactam</p>	<p>ESBL: CTX-M-15, PER-1, SFO-1, SHV-5, TEM-10, TEM-26, VEB-1</p>
2br	2br	A	<p>Hidrolisa eficientemente as penicilinas, cefaloridina, cefazolina e cefalotina</p> <p>Não inibida muito bem por ácido clavulânico</p>	<p>IRT: TEM-30, TEM-76, TEM-103, SHV-10, SHV-26</p>
2ber	NI	A	<p>Hidrolisa penicilinas, cefalosporinas de espectro ampliado e monobactams</p> <p>Menos eficientemente inibida por ácido clavulânico e tazobactam</p>	<p>CMT: TEM-50, TEM-68, TEM-89</p>
			<p>Hidrolisa eficientemente a</p>	

2c	2c	A	carbenicilina Inibida por ácido clavulânico	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	D	Hidrolisa eficientemente carbenicilina, cefepima e cefpirome Inibida por ácido clavulânico e tazobactam	RTG-4
2d	2d	D	Hidrolisa eficientemente a cloxacilina ou meticilina (oxacilina) Inibição variável pelo ácido clavulânico	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Hidrolisa penicilinas e cefalosporinas de espectro ampliado Inibição variável pelo ácido clavulânico	ESBLs: OXA-11, OXA-15
			Hidrolisa carbapenêmicos e cloxacilina ou	

2df	NI	D	oxacilina Inibição variável pelo ácido clavulânico	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Hidrolisa eficientemente cefalosporinas Inibida por ácido clavulânico e tazobactam	CepA
2f	2f	A	Hidrolisa carbapenêmicos, cefalosporinas, penicilinas e cefamicinas Fracamente inibida por ácido clavulânico e tazobactam	IMI-1, KPC-2, KPC-3, SME-1, GES-2
3a	3	B	Hidrolisa todos os antimicrobianos betalactâmicos Inibida por EDTA e quelantes de íons divalentes, não inibida por ácido clavulânico e	IMP-1, L1, NDM-1, VIM-1

			tazobactam	
3b	3	B	Hidrolisa preferencialmente carbapenêmicos Inibida por EDTA e quelantes de íons divalentes, não inibida por ácido clavulânico e tazobactam	CphA, Sfh-1
NI	4	ND	Enzimas não sequenciadas que não são agrupadas em outros grupos	–

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético; NI: não incluso; ND: não determinado. Adaptada de Bush e Jacoby, 2010.

Determinadas espécies de bactérias Gram-negativas apresentam em seu cromossomo bacteriano o gene *ampC*, responsável por codificar as betalactamases do tipo AmpC. Estas ocorrem em *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* e *Pseudomonas aeruginosa*. Estas betalactamases hidrolisam penicilinas e cefalosporinas de primeira, segunda, terceira e quarta gerações. A atividade destas enzimas não é inibida pelos inibidores de betalactamases. A produção das betalactamases AmpC pode ser induzida durante a exposição aos betalactâmicos. Nesta situação, a bactéria que era sensível a uma cefalosporina de terceira geração, por exemplo, passa a produzir maior quantidade de enzima que pode levar ao surgimento de resistência a esta cefalosporina durante o tratamento. A

produção de enzimas pode retornar a níveis basais caso a exposição ao betalactâmico seja suspensa, ou manter altos níveis de produção destas enzimas se houver ocorrido mutações nos genes reguladores de *ampC*. Nesta última situação, a bactéria passará a produzir quantidades aumentadas da enzima AmpC, mesmo sem ter sido previamente exposta aos betalactâmicos. Os betalactâmicos apresentam diferentes potenciais de indução de expressão destas betalactamases, sendo que a cefoxitina e o imipeném estão entre os mais fortes indutores, enquanto o aztreonam e a ceftazidima estão entre os indutores mais fracos. Isolados de *Escherichia coli* e *Acinetobacter* spp. também apresentam o gene *ampC* em seus genomas. Contudo, nestas espécies, a hiperprodução de AmpC não pode ser induzida se houver betalactâmicos, pois os promotores que regulam a expressão do gene *ampC* são considerados fracos em ambas as espécies.

A partir da década de 1990, enzimas do tipo AmpC passaram a ser identificadas em plasmídeos, originando um novo grupo de enzimas denominado de AmpC plasmidiais. Vários tipos de AmpC plasmidiais, como BIL-1, CMY, FOX, MOX, LAT, ACT, ACC, MIR-1 e DHA foram descritos em todo o mundo até o momento. Essas enzimas são encontradas principalmente em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis* e *E. coli*. As AmpC plasmidiais apresentam o mesmo espectro de ação das AmpC cromossômicas.

Existem outras betalactamases plasmidiais que atuam sobre ampicilina em *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp., assim como em enterobactérias pertencentes ao grupo da TEM-1. Por outro lado, a resistência à ampicilina entre isolados de *Moraxella catarrhalis* é decorrente da produção das enzimas de espectro limitado pertencentes ao grupo BRO. Tanto as enzimas do tipo TEM quanto aquelas pertencentes ao grupo das BRO são inibidas pelos inibidores de betalactamase. Existem outras betalactamases de espectro limitado do tipo TEM-2 e SHV-1, que se encontram amplamente disseminadas em enterobactérias, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, entre outras. Estas enzimas são codificadas geralmente por genes com localização plasmidial e hidrolisam também amoxicilina, ticarcilina, carbenicilina e cefalosporinas de espectro restrito. Estas enzimas também são inibidas pelos inibidores de betalactamase.

Na verdade, o gene *bla*_{SHV-1} foi integrado ao cromossomo de *K. pneumoniae*.

Pequenas mutações de TEM-1, TEM-2 e SHV-1 originam betalactamases de espectro estendido (ESBL) com atividade sobre cefalosporinas de terceira e quarta gerações, monobactams e penicilinas. Cefamicinas e carbapenêmicos são estáveis a essas enzimas. *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli* são frequentemente portadores dos genes que codificam estas enzimas, que geralmente são inibidas por inibidores de betalactamase. Porém, há enzimas do grupo TEM resistentes a estes inibidores. ESBL são um grupo grande de enzimas, pertencentes a várias famílias de genes, como, por exemplo, CTX-M (principal grupo em nosso meio), GES, OXA, VEB, PER etc. Como geralmente os genes que codificam as ESBL residem em plasmídeos, outras espécies de bactérias Gram-negativas podem adquirir estes genes. Outra importante característica deste grupo de enzimas é a variação no substrato betalactâmico preferencial, ou seja, dentro de uma mesma família, é possível haver variantes que hidrolisam cefotaxima melhor que ceftazidima e vice-versa, como é o caso, por exemplo, das cefotaximases dos tipos 2 (CTX-M-2) e 15 (CTX-M-15).

Tanto as betalactamases de espectro estendido quanto as do grupo AmpC não reconhecem os carbapenêmicos como substratos preferenciais. As enzimas com esta capacidade são denominadas carbapenemases. Geralmente, estas enzimas também reconhecem as penicilinas e cefalosporinas como substratos. As primeiras carbapenemases descritas pertenciam à classe molecular B de Ambler e receberam a denominação de metalo-betalactamases (MβL) porque moléculas de zinco atuam como um cofator para aumentar a sua atividade hidrolítica. Estas MβL estavam no cromossomo de determinadas espécies bacterianas, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp., *Legionella gormanii*, entre outras. Em 1991, foi descrita pela primeira vez a produção de MβL, cujo gene se localizava em um plasmídeo, em *P. aeruginosa* isolada no Japão. Esta enzima recebeu a denominação de imipenemase (IMP). Em 1993, foi descrita em uma amostra de *A. baumannii* isolada na Escócia a enzima ARI, cujo gene se localizava em um plasmídeo, e que, posteriormente, passou a ser denominada OXA-23. Deste período em diante, novas carbapenemases pertencentes às classes moleculares A, B e D foram descritas como ilustrado na

Figura 65.1.

Como pode ser observado na Tabela 65.1, as M β L hidrolisam todas as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, mas não hidrolisam o aztreonam. Este grupo de enzimas não tem sua atividade inibida pelos inibidores de betalactamases disponíveis clinicamente até o momento, mas são inibidas pelo EDTA ou compostos derivados do tiol. A produção de M β L é descrita tanto em enterobactérias quanto em bacilos Gram-negativos não fermentadores, como *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa*. Já as carbapenemases incluídas na classe A podem reconhecer as cefalosporinas como substrato, como, por exemplo, as enzimas do tipo KPC, ou não, como as do tipo SME; mas, geralmente, são inibidas pelos inibidores de betalactamases. Este grupo de enzimas é mais frequentemente descrito em enterobactérias. As carbapenemases pertencentes à classe D hidrolisam fracamente os carbapenêmicos, geralmente não hidrolisam as cefalosporinas de amplo espectro e são inibidas fracamente pelos inibidores de betalactamases. Porém, têm sua atividade inibida pelo NaCl. As carbapenemases de classe D são mais frequentemente encontradas em amostras do gênero *Acinetobacter*, com exceção daquelas derivadas do grupo da OXA-48, que são mais frequentemente detectadas em enterobactérias. Os genes que codificam as carbapenemases podem residir tanto em plasmídeos quanto em cromossomos. Aquelas carbapenemases, cujos genes codificadores se localizavam em elementos genéticos móveis, tiveram maior sucesso ecológico, disseminando-se para várias regiões geográficas.

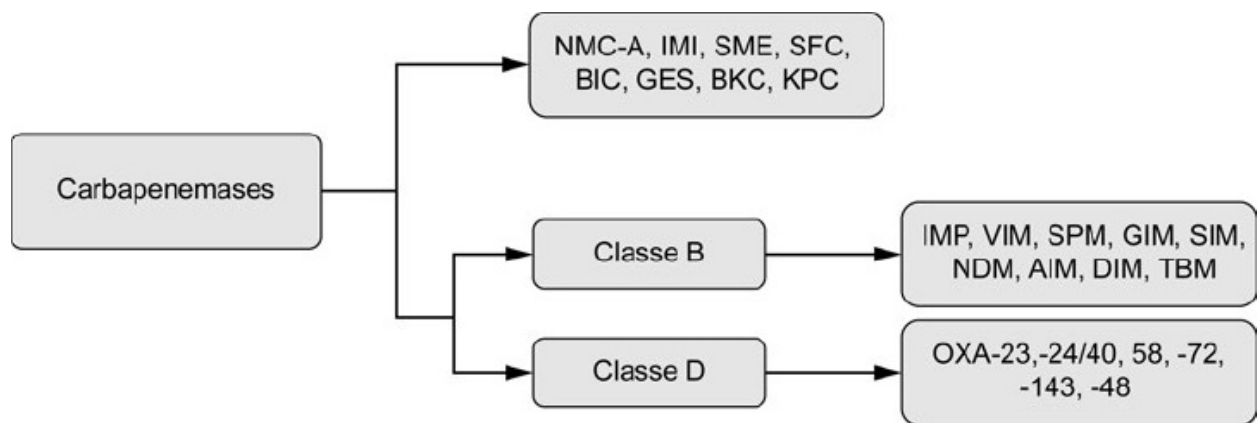


Figura 65.1 Principais grupos de carbapenemases envolvidas na resistência aos

carbapenêmicos em bactérias Gram-negativas.

As principais carbapenemases descritas em isolados no território brasileiro são: KPC, SPM e OXA-23, respectivamente, em enterobactérias, principalmente, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (Tabela 65.2). Mais recentemente, há descrição de amostras de enterobactérias produtoras de NDM, inclusive em associação com KPC-2 e OXA-370, uma enzima derivada da OXA-48, principalmente no estado do Rio Grande do Sul. Porém, amostras de enterobactérias e de *A. baumannii* e *A. pittii* produtoras de NDM-1 já foram relatadas em outros estados brasileiros.

Embora amostras de *K. pneumoniae* produtoras de IMP-1 já tivessem sido observadas em hospitais da cidade de São Paulo, em 2006, a produção da carbapenemase tipo KPC é o mecanismo de resistência aos carbapenêmicos mais frequentemente encontrado em amostras de enterobactérias isoladas no Brasil.

A carbapenemase do tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) foi relatada pela primeira vez, em 2001, em uma amostra de *K. pneumoniae* isolada da urina de um paciente hospitalizado na Carolina do Norte, EUA, em 1996. Até o momento, 23 variantes de enzimas do tipo KPC foram descritas (<http://www.lahey.org/Studies/>). KPC-2 tornou-se a nomenclatura mais empregada porque houve um erro do depósito da sequência de KPC-1, que é idêntica à da KPC-2. Enzimas do tipo KPC hidrolisam eficientemente todas as cefalosporinas, monobactams e carbapenêmicos. As carbapenemases do tipo KPC são predominantemente encontradas em amostras de *K. pneumoniae*, mas como o gene produtor da enzima KPC, *bla*_{KPC}, é carregado por um transpóson que frequentemente se encontra inserido em plasmídeos pertencentes a distintos grupos de incompatibilidades, o gene *bla*_{KPC} pode ser transmitido para outras espécies bacterianas. Na verdade, o gene *bla*_{KPC} faz parte do transpóson Tn4401. Expansão de clones e plasmídeos que adquiriram Tn4401 contribui para a disseminação e pandemia global dos genes *bla*_{KPC}. Desta maneira, a produção de KPC tem sido relatada em outras espécies de enterobactérias, incluindo *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella enterica*, *Enterobacter* spp. e *Proteus mirabilis*, e por bacilos Gram-negativos não fermentadores, como

Pseudomonas aeruginosa, *P. putida* e *Acinetobacter* spp.

Tabela 65.2 Carbapenemases descritas até o momento no território brasileiro de acordo com a classe, tipo de variante e espécie encontrada.

Classe	Variante	Espécies
Classe A	KPC-2	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. putida</i> , <i>Serratia marcescens</i> e <i>Citrobacter freundii</i>
	BKC-1	<i>K. pneumoniae</i>
	GES-5	<i>K. pneumoniae</i> , <i>Kluyvera intermedia</i> , <i>P. aeruginosa</i>
	GES-16	<i>Serratia marcescens</i>
Classe B	IMP-1	<i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Providencia rettgeri</i>
	IMP-10	<i>A. baumannii</i> , <i>S. marcescens</i>
	IMP-16	<i>P. aeruginosa</i>
	IMP-18	<i>P. aeruginosa</i>
	SPM-1	<i>P. aeruginosa</i>
	NDM-1	<i>A. baumannii</i> , <i>A. pittii</i> , <i>E. hormaechei</i> subps. <i>oharae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>Providencia rettgeri</i>
Classe D	OXA-23	<i>A. baumannii</i>
	OXA-58	<i>A. baumannii</i>
	OXA-72	<i>A. baumannii</i>
	OXA-143	<i>A. baumannii</i>

	OXA-231	<i>A. baumannii</i>
	OXA-253	<i>A. baumannii</i>
	OXA-370	<i>Enterobacter hormaechei</i>

Os primeiros relatos de KPC no Brasil envolveram pequenos surtos que ocorreram nas cidades de Recife e Rio de Janeiro, em 2006, mas que foram somente relatados em 2009. Posteriormente a estes relatos, narrou-se que duas cepas de *K. pneumoniae* isoladas das hemoculturas de dois pacientes hospitalizados em distintos hospitais da cidade de São Paulo em maio de 2005 e novembro de 2007 carregavam o gene *bla*_{KPC-2}. Estas cepas não eram epidemiologicamente relacionadas, pois exibiam distintos padrões de PFGE e sugeriam que o gene *bla*_{KPC-2} já circulava em hospitais de São Paulo no ano de 2005. Estes resultados foram corroborados por aqueles descritos por Zavascki *et al.* (2000) que relataram o isolamento de uma amostra de *K. pneumoniae* produtora de KPC-2 em uma amostra de urina de um paciente hospitalizado em unidade de terapia intensiva de Florianópolis, em outubro de 2005, reforçando a ideia de que o gene *bla*_{KPC-2} já circulava no território brasileiro desde 2005. Surtos causados por cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC-2 foram detectados em várias cidades brasileiras, mas devido à notificação dos casos às respectivas vigilâncias epidemiológicas, os surtos ocorridos em Londrina e em Brasília ganharam maior notoriedade nacional. Recentemente, foi relatada a coprodução de KPC-2 e NDM-1 em isolados de *K. pneumoniae* e *E. hormaechei* subsp. *oharae*. A associação de carbapenemases de diferentes classes de Ambler é muito preocupante porque restringe ainda as opções terapêuticas disponíveis para tratamento.

Com base em sua homologia, as OXA-carbapenemases podem ser divididas nos seguintes grupos: OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-51-like, produzida intrinsecamente em isolados de *A. baumannii*, OXA-58-like e OXA-143-like. OXA-23 foi a primeira *oxa*-carbapenemase a ser relatada e originalmente

recebeu a denominação ARI-1 (*Acinetobacter Resistant to Imipenem*) como descrito anteriormente. Desde então, isolados produtores de OXA-23 têm sido relatados em várias regiões do mundo. No Brasil, o primeiro relato de *A. baumannii* produtor de OXA-23 ocorreu em 2003, em Curitiba. Desde então, vários relatos de isolados de *A. baumannii* produtores de OXA-23 foram descritos no território brasileiro. No Brasil, outras OXA-carbapenemases como OXA-58, OXA-72 (grupo OXA-24/40), OXA-143, OXA-231 e OXA-253 (as duas últimas variantes do grupo da OXA-143) foram relatadas em isolados brasileiros em uma frequência menor do que a observada para OXA-23.

Em 2002, uma nova carbapenemase denominada SPM-1, São Paulo metalo-betalactamase, foi descrita por Toleman *et al.*, em uma cepa de *P. aeruginosa* isolada primeiramente na urina e depois na hemocultura de uma criança de 4 anos, internada no Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Inicialmente, foi sugerido que a produção de SPM-1 fosse mediada por um gene plasmidial, o que mais tarde não foi comprovado. O gene *bla*_{SPM-1} situa-se no cromossomo de um clone de *P. aeruginosa* pertencente ao ST277, que se encontra disseminado por vários hospitais brasileiros. Infelizmente, é frequente a coprodução de SPM-1 com a metilase, RmtD, a qual é capaz de metilar o sítio ribossômico de ação dos aminoglicosídeos e conferir alto grau de resistência a todos os aminoglicosídeos disponíveis clinicamente.

Produção de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos

O principal mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas é a produção de enzimas que modificam a estrutura química das moléculas de aminoglicosídeos, dentre as quais estão as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AME). Tais enzimas são fosfotransferases, adeniltransferases e acetiltransferases classificadas de acordo com o modo pelo qual inativam a molécula dos aminoglicosídeos. Os genes que codificam AME podem estar localizados no cromossomo bacteriano, mas também são amplamente encontrados em integrons, transpósons e plasmídeos. Por esta razão,

estes genes podem ser transferidos horizontalmente para qualquer espécie bacteriana. As AME recebem uma denominação comum, em que o tipo de enzima é descrito com letras maiúsculas, a posição do anel de carbono que é atacado pela enzima está entre parênteses, seguido por um algarismo romano que especifica o perfil de resistência. Por exemplo, “AAC (3)-I” é uma N-acetiltransferase que inativa o grupo amino ligado ao carbono 3. Um esquema de nomenclatura semelhante é utilizado para nomear o gene que expressa a AME, com o tipo de enzima em letras minúsculas seguidas por uma letra minúscula para diferenciar os múltiplos genes que codificam proteínas com padrões de resistência idênticos. Por exemplo, *aac (3) -Ia* e *aac (3) -Ib* dois genes capazes de expressar a enzima AAC (3). Vários tipos de AME são relatadas em patógenos humanos. Em 2006, uma nova variante do gene *aac-6'-Ib* que codifica a acetiltransferase AAC (6')-Ib-cr foi relatada por ser capaz também de acetilar a molécula de ciprofloxacino, além da molécula da amicacina. Atualmente, esta enzima encontra-se amplamente disseminada em bactérias Gram-negativas isoladas de distintas regiões geográficas. Embora nenhuma das AME descritas até o momento seja capaz de modificar todos os antimicrobianos pertencentes à classe dos aminoglicosídeos, todos os aminoglicosídeos são modificados por uma ou mais AME. As AME mais frequentemente descritas até o momento em isolados clínicos estão na Tabela 65.3.

A resistência aos aminoglicosídeos em enterococos apresenta características peculiares. O enterococo normalmente apresenta baixo grau de resistência (resistência intrínseca do gênero *Enterococcus*). Esse baixo grau de resistência se deve à pobre penetração dos aminoglicosídeos pela parede celular. Quando associados a um antimicrobiano que interfere na síntese da parede, os aminoglicosídeos penetram com facilidade e conseguem atuar, levando à morte da bactéria. Porém, se a bactéria apresentar resistência ao antimicrobiano que atua na parede ou alto grau de resistência ao aminoglicosídeo, não haverá efeito bactericida e a chance de falha terapêutica é altíssima quando se trata de infecções sistêmicas. Além de a gentamicina ser o aminoglicosídeo mais potente contra enterococos (na verdade contra cocos Gram-positivos), as enzimas produzidas por bactérias Gram-positivas que degradam a gentamicina também

degradam todos os outros aminoglicosídeos, podendo ser exceção apenas a estreptomicina, que por esse motivo também deve ser testada.

■ Mecanismo ativo de efluxo de antimicrobianos

Todas as células bacterianas contêm bombas de efluxo em suas membranas responsáveis pelo transporte de diferentes substâncias, incluindo os antimicrobianos, para fora da células bacterianas. O primeiro sistema de efluxo descrito em bactérias foi o sistema Tet de *E. coli* responsável pela diminuição da sensibilidade à tetraciclina. Posteriormente, o sistema de efluxo QacA foi identificado em *S. aureus* como responsável por causar resistência a compostos de quaternário de amônio. Desde então, vários sistemas de efluxo têm sido identificados em bactérias dos mais variados gêneros e espécies.

Tabela 65.3 Principais enzimas modificadoras de aminoglicosídeos relatadas em isolados clínicos.

Enzima	Substrato	Espécie
Acetiltransferases		
AAC (2')-Ia-c	Gentamicina, tobramicina e plazomicina	<i>Providencia stuartii</i>
AAC (3,3'')-x	Amicacina	-
AAC (3')-Ia-e IIa,e IIIa,b,c IVa	Gentamicina e tobramicina	<i>Pseudomonas spp.</i> e <i>Salmonella spp.</i>
AAC (4,4'')-Ia	Amicacina e tobramicina	-

AAC (6')-Ia-f Ie,f IIa,b	Amicacina e tobramicina	-
AAC (6')-Ib-cr	Amicacina, tobramicina e ciprofloxacino	Enterobactérias
Adeniltransferases		
ANT(4,4'')-Ia IIa	Amicacina e tobramicina	-
ANT(2'')-Ia-c	Canamicina, gentamicina e tobramicina	Disseminada em bactérias Gram-negativas
ANT(3'')-Ia	Estreptomicina	-
ANT(6)-Ia	Estreptomicina	Encontrada somente em bactérias Gram-positivas
Fosfotransferases		
APH (3')-Ia-c IIa,b IIa VIa VIIa	Amicacina	Encontrada em <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
APH (2'')-Ia,c,d		

lb	Gentamicina e tobramicina	-
----	---------------------------	---

Os sistemas de efluxo são classificados levando em consideração três critérios básicos: (a) a fonte de energia utilizada pelo sistema, (b) a relação filogenética com outros sistemas de efluxo e (c) a especificidade de substratos, isto é, capacidade de transportar diferentes compostos pela membrana. São, dessa forma, agrupados em seis famílias: ABC (*ATP binding cassette*), MFS (*major facilitator superfamily*), SMR (*small multidrug resistance*), MATE (*multidrug and toxic compound extrusion*), DMT (*drug-metabolite transporter*) e RND (*resistance-nodulation division*), distribuídos tanto em bactérias Gram-negativas, como também em Gram-positivas. A família DMT ainda é pouco estudada, e parece estar mais associada à expulsão de metabólitos do interior da célula bacteriana. Dentre estas famílias, a RND é a mais importante porque apresenta especificidade a um maior número de antimicrobianos de relevância clínica como substratos. Este sistema desempenha um importante papel na resistência intrínseca e adquirida em diversas bactérias Gram-negativas. Geralmente, os genes que codificam os sistemas de efluxo pertencentes a esta família estão localizados no cromossomo bacteriano. Contudo, genes codificadores de sistemas de efluxo em plasmídeos já foram relatados. Diferentemente das outras famílias de efluxo, que são constituídas por um componente simples, o funcionamento dos sistemas da família RND se baseia na abertura de um canal que atravessa as membranas interna e externa da bactéria, permitindo que o substrato seja eliminado para o meio extracelular. Esse canal é composto por três proteínas: (a) uma, que é a bomba propriamente dita, dependente de energia, localizada na membrana citoplasmática e funciona como elemento transportador; (b) uma proteína que facilita a passagem do substrato pela membrana externa, denominada de porina e (c) uma terceira, localizada no espaço periplasmático e que une os outros dois componentes. Portanto, no sistema de efluxo AcrAB-TolC, a bomba propriamente dita é codificada pelo gene *acrB*, enquanto a lipoporotéina de fusão e o canal de saída na membrana

celular externa são codificados pelos genes *acrA* e *tolC*, respectivamente.

Em enterobactérias, o sistema de efluxo mais estudado, principalmente em *E. coli* e *Salmonella* spp., é o sistema AcrAB-TolC. A hiperexpressão deste sistema reduz a concentração intracelular de vários antimicrobianos, incluindo betalactâmicos, tetraciclina, cloranfenicol, aminoglicosídeos e quinolonas. A hiperexpressão deste sistema também foi relacionada à resistência às quinolonas em *E. aerogenes*, *E. cloacae* e *K. pneumoniae*.

O sequenciamento do genoma de *P. aeruginosa* permitiu a identificação de 12 sistemas de efluxo da família RND denominados Mex (*multidrug efflux pump*). Dez desses sistemas foram caracterizados até o momento: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM, MexJK-OprM, MexGHI-OpmD, MexVW-OprM, MexPQ-OpmE, MexMN-OprM e TriABC-OpmH. De todos os sistemas de efluxo da família RND caracterizados em *P. aeruginosa*, somente MexAB-OprM, MexCD-Opr, MexEF-OprN e MexXY-OprM têm sido relacionados até o momento com a resistência intrínseca e adquirida a uma ampla variedade de substâncias antimicrobianas de importância clínica, como exemplificado na Tabela 65.4.

O sistema MexAB-OprM é expresso constitutivamente e desempenha um importante papel na resistência intrínseca e adquirida a múltiplos antimicrobianos em cepas selvagens de *P. aeruginosa*. Os substratos preferenciais deste sistema são variados e incluem agentes betalactâmicos, como o meropeném, mas não o imipeném, devido à diferença na estrutura química das moléculas dos carbapenêmicos. O óperon MexAB-OprM está exemplificado na Figura 65.2.

O sistema MexCD-OprJ normalmente não é expresso em cepas selvagens de *P. aeruginosa* e pode ser observado entre isolados clínicos de *P. aeruginosa* com mutações no gene *nfxB*. Este sistema reconhece vários antimicrobianos (p. ex., penicilinas, quinolonas, cloranfenicol, macrolídeos, meropeném, trimetoprima, triclosam) como substratos e, embora os betalactâmicos não sejam seus substratos preferenciais, ele é capaz de expulsar cefalosporinas, especialmente as cefalosporinas de quarta geração, da célula bacteriana.

O sistema MexEF-OprN é expresso constitutivamente em cepas selvagens de *P. aeruginosa*, mas a sua expressão habitualmente está reprimida. Este sistema está hiperexpresso em cepas mutantes denominadas *nfxC* que podem ser selecionadas após a exposição *in vitro* às fluoroquinolonas. Os mutantes *nfxC*, que hiperexpressam o sistema EFN, apresentam aumento da sensibilidade aos betalactâmicos e aos aminoglicosídeos como resultado da diminuição da expressão dos sistemas MexABM e MexXY, os quais apresentam sua expressão corregulada por esse sistema.

Diferentemente dos outros óperons que codificam sistemas de efluxo em *P. aeruginosa*, o óperon *mexXY* não tem o gene que codifica a proteína de membrana externa. Para essa função, o sistema MexXY utiliza a proteína OprM. A hiperexpressão do sistema MexXY relaciona-se com a resistência à tetraciclina, à eritromicina, aos aminoglicosídeos, às fluoroquinolonas e aos betalactâmicos, como a cefepima e a cefpiroma, mas não à ceftazidima.

Em isolados clínicos de *P. aeruginosa* em um hospital universitário e terciário da cidade de São Paulo, foi relatado que os sistemas de efluxo MexAB-OprM e MexXY-OprM eram mais frequentemente transcritos que os sistemas de efluxo MexEF-OprN e MexCD-OprJ.

Tabela 65.4 Substratos antimicrobianos dos sistemas de efluxo clinicamente significativos descritos em *P. aeruginosa*.

Sistemas de efluxo	Betalactâmicos	Macrolídeos	Tetraciclina	Aminoglicosídeos	Fluoroquinolonas
MexAB-OprM	X	X		X	X
MexCD-OprJ		X	X		X
MexEF-OprN	X				X

MexXY- OprM	X	X	X	X	X
MexJK- OprM		X	X		X

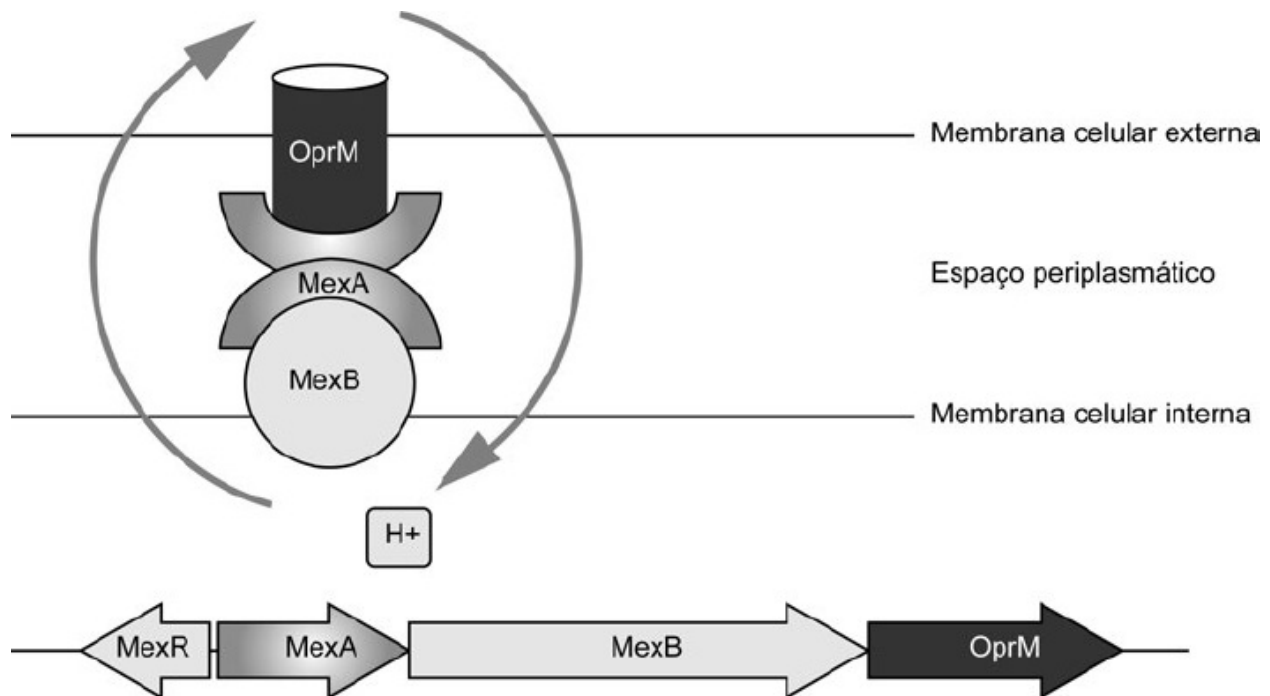


Figura 65.2 Representação esquemática do óperon responsável por codificar o sistema de efluxo MexAB-OprM em isolados de *P. aeruginosa*.

Em isolados de *Acinetobacter* spp., três sistemas de efluxo, AdeABC, AdeFGH e AdeIJK, têm sido relacionados à ejeção de antimicrobianos para fora da célula bacteriana. O sistema de efluxo AdeABC é o mais importante em *A. baumannii*. É composto pelo sistema de três proteínas (AdeA, proteína de fusão, AdeB, bomba de efluxo e o AdeC, a proteína de membrana externa). A hiperexpressão desse sistema confere resistência, principalmente, aos aminoglicosídeos, aos betalactâmicos, às fluoroquinolonas, às tetraciclina, à tigeciclina, aos macrolídeos, ao cloranfenicol e à trimetoprima. O sistema AdeABC é regulado por dois genes, *adeR* (resposta regulatória) e *adeS* (sensor quinase). Mutações nos genes *adeRS* são responsáveis pela hiperexpressão deste

sistema.

O sistema AdeFGH é regulado pelo gene *adeG* e confere resistência às fluoroquinolonas, ao cloranfenicol, à trimetoprima, à clindamicina e confere diminuição da sensibilidade às tetraciclina, à tigeciclina e ao sulfametoxazol. Por outro lado, o sistema AdeIJK é regulado pelo gene *adeN* e tem sido relacionado à resistência intrínseca às cefalosporinas, ao aztreonam, às fluoroquinolonas, às tetraciclina, às lincosamidas, à rifampicina, ao cloranfenicol, à trimetoprima, à novobiocina e ao ácido fusídico.

■ Alteração de permeabilidade | Porinas

Porinas são estruturas proteicas tridimensionais localizadas na membrana externa de bactérias Gram-negativas e até mesmo em bactérias Gram-positivas, tais como o complexo *Corynebacterium-Nocardia-Mycobacterium*, que produz uma parede celular formada por uma bicamada rica em lipídios. Essas porinas formam canais de difusão inespecífica preenchidos com água na membrana externa que permitem a entrada por difusão de moléculas hidrofílicas e de baixo peso molecular, como pode ser observado na Figura 65.3.

As porinas, juntamente com a membrana externa, constituem a primeira linha de defesa da bactéria contra a entrada de antimicrobianos, uma vez que alterações na membrana afetarão a ação das polimixinas, e alterações nas porinas afetarão a entrada dos antimicrobianos hidrofílicos, pois essas permitem a passagem passiva de compostos solúveis em água para dentro do espaço periplasmático. Conseqüentemente, a perda da porina, a modificação no tamanho ou na condutância do canal e/ou a menor expressão do gene codificador da porina podem interferir com a entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e na resistência bacteriana. Na Tabela 65.5 estão as principais porinas descritas relacionadas à resistência antimicrobiana, de acordo com a espécie bacteriana envolvida.

Tabela 65.5 Principais porinas relacionadas com a resistência aos antimicrobianos em diferentes espécies de bactérias Gram-negativas.

Espécie bacteriana	Porina	Antimicrobiano
--------------------	--------	----------------

<i>P. aeruginosa</i>	OprD	Carbapenêmicos
<i>E. coli</i>	OmpC	Carbapenêmicos
<i>E. coli</i>	OmpF	Cefalosporinas
<i>S. marcescens</i>	OmpF OmpC	Betalactâmicos
<i>K. pneumoniae</i>	OmpK35	Cefalosporinas, fluoroquinolonas e cloranfenicol
<i>K. pneumoniae</i>	OmpK36	Carbapenêmicos
<i>Enterobacter</i> spp.	Omp35 (OmpF)	Carbapenêmicos
<i>Enterobacter</i> spp.	Omp36 (OmpC)	Carbapenêmicos
<i>N. gonorrhoeae</i>	PIB	Betalactâmicos, tetraciclina e fluoroquinolonas
<i>A. baumannii</i>	CarO	Carbapenêmicos
<i>A. baumannii</i>	OprD-like	Carbapenêmicos
<i>A. baumannii</i>	Omp33-36	Carbapenêmicos

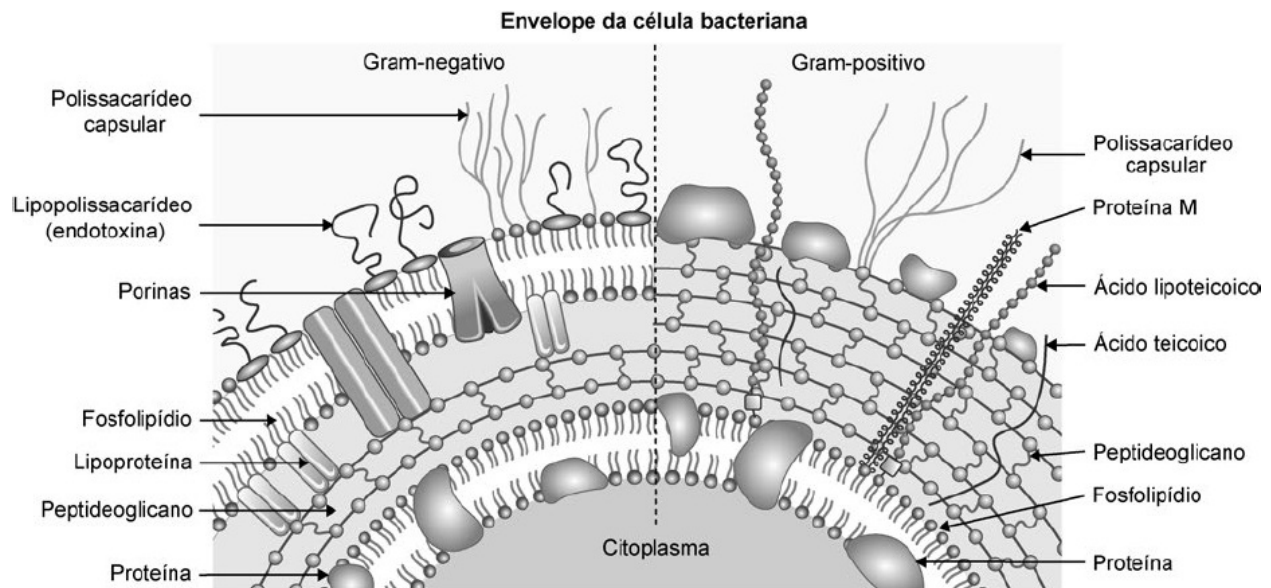


Figura 65.3 Representação esquemática da localização das porinas na membrana celular externa de bactérias Gram-negativas.

Em *E. coli*, a maioria dos betalactâmicos penetram na célula bacteriana através das porinas OmpF e OmpC. A ausência de OmpF e OmpC é relacionada à resistência aos betalactâmicos. Portanto, é esperado que a perda de porinas homólogas também leve à resistência antimicrobiana de maneira semelhante nos demais Gram-negativos. Cepas de *K. pneumoniae* e *Enterobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos frequentemente apresentam alterações nas porinas OmpK36 e Omp36, homólogas à OmpC de *E. coli*, respectivamente. O gene *oprD*, codificador da porina OprD, é crucial no transporte dos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*. Cepas de *P. aeruginosa* resistente ao imipeném comumente apresentam inativação de *oprD*. Em *A. baumannii*, alterações nos genes codificadores das porinas CarO, Omp33-36, OprD-like têm sido relatadas em cepas resistentes aos carbapenêmicos.

Em comparação às betalactamases, tem sido pouco estudado o papel que as porinas exercem na resistência aos antimicrobianos. Muitas vezes, quando há perda de uma porina, a perda deste canal é compensada por outro, como ocorre com a porina OmpK26, a qual é hiperexpressa em isolados de *K. pneumoniae* que perderam OmpK35 e OmpK36, mas que não está diretamente relacionada à diminuição da permeabilidade aos carbapenêmicos. Além disso, as porinas têm

sido relacionadas à virulência, já que a perda de determinada porina poderia levar à diminuição da virulência da bactéria. Recentemente, foi demonstrado que a perda de OmpK36 em *K. pneumoniae* havia resultado no aumento da resistência aos antibióticos, no aumento da suscetibilidade à fagocitose de neutrófilos, mas na redução da sua virulência.

■ Alteração do sítio de ligação dos antimicrobianos

A resistência pode se desenvolver através de modificação do sítio de ligação da substância ou do seu alvo enzimático. Essa modificação pode ocorrer de duas maneiras: por meio da aquisição de genes por plasmídeos ou transpósons, ou ainda por eventos mutacionais ou de recombinação.

No caso dos betalactâmicos, estes antimicrobianos são análogos estereoquímicos das subunidades imaturas da cadeia do peptídeo glicano, que representam o principal componente da parede celular e substratos naturais para as proteínas ligadoras de penicilina (PBP). As PBP são enzimas envolvidas na fase final da síntese de parede celular. Quando as PBP se ligam aos antimicrobianos, a síntese de parede celular é interrompida e ocorre a lise celular pela ação das autolisinas. Assim, modificações nas PBP que levem à redução da afinidade pelos betalactâmicos, mas que mantenham sua afinidade pelo seu substrato natural, constituem um dos principais mecanismos de resistência aos betalactâmicos entre bactérias Gram-positivas. Isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) codificam uma PBP2 alterada, denominada de PBP2a ou PBP2', que apresenta redução da afinidade de ligação não somente à meticilina (oxacilina), mas para todos os outros betalactâmicos, com exceção das cefalosporinas com atividade contra cepas MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), ceftarolina e ceftobiprol. Esta PBP modificada é codificada pelo gene cromossômico *mecA*. O gene *mecA* faz parte de um elemento genômico designado cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), integrado ao cromossomo de *S. aureus*. Este elemento genômico é composto do complexo do gene *mec*, que codifica resistência à meticilina (oxacilina), e do complexo do gene *ccr*, que codifica recombinases responsáveis

pela sua mobilidade. Recentemente, foi descrito em cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina), um gene homólogo ao *mecA*, que recebem a denominação de *mecC*.

O principal mecanismo de resistência à penicilina entre *Streptococcus pneumoniae* também é consequente a alterações nos genes que codificam as PBP. Parte da sequência dos genes codificadores destas PBP é homóloga às sequências encontradas em *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina, enquanto outras partes são distintas, pois ocorreram mutações ou aquisição de material genético de outras espécies, como *S. mitis*, por recombinação homóloga. Por esta razão, estes genes são chamados de genes mosaicos. Podemos observar cepas de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina, mas resistentes às cefalosporinas e vice-versa, dependendo das alterações que ocorreram nos genes codificadores de PBP. Porém, isolados de *S. pneumoniae* resistentes às penicilinas geralmente também são resistentes às cefalosporinas de amplo espectro, pois frequentemente estas cepas apresentam alterações em vários genes codificadores de PBP. Alterações nos genes codificadores de PBP também constituem o principal mecanismo de resistência à penicilina entre isolados de *Neisseria meningitidis*.

O mecanismo mais importante de resistência de *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* a glicopeptídeos ocorre pela aquisição do gene *van*. Oito tipos de óperons carreando os genes *van* foram descritos até o momento (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL* e *vanM*). Os isolados abrigando *vanA*, *vanB* e *vanM* apresentam altos graus de resistência à vancomicina (concentração inibitória mínima [CIM] > 128 mg/ℓ). Além disso, cepas que contêm *vanA* ou *vanM* apresentam também altos graus de resistência à teicoplanina. Por outro lado, isolados com o gene *vanB* são sensíveis à teicoplanina (CIM < 1 mg/ℓ). Isolados produtores de *vanD* são moderadamente resistentes à vancomicina (CIM 16 a 128 mg/ℓ) e sensíveis à teicoplanina, enquanto isolados produtores de *vanC*, *vanE*, *vanL* ou *vanG* apresentam baixo grau de resistência à vancomicina. Clinicamente, *vanA* e *vanB* são os dois genes clinicamente mais frequentes e estão inseridos em um transpóson, o qual geralmente é carregado por um plasmídeo. Os genes do tipo *van* levam à modificação do terminal D-alanil-D-alanina, sítio de ligação dos glicopeptídeos. Este terminal passa a ser substituído

pelo terminal D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, por exemplo, que apresenta menor afinidade pelo glicopeptídeos.

A aquisição do gene *vanA* também tem sido relatada como o principal mecanismo de resistência em cepas de *S. aureus* que exibem alto grau de resistência à vancomicina (CIM \geq 128 mg/ℓ). Estas cepas são pouco frequentes clinicamente e foram descritas pela primeira vez nos EUA, em 2002. Até o momento, somente uma cepa apresentando este fenótipo foi descrita no Brasil. Esta cepa foi isolada de um paciente hospitalizado em um hospital terciário da cidade de São Paulo, em 2012.

Isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) e que apresentam redução da sensibilidade à vancomicina (CIM 4 a 32 mg/ℓ) são denominadas VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) ou GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*). O mecanismo de resistência aos glicopeptídeos nestas cepas não é totalmente esclarecido, mas envolve o espessamento da parede celular, a superprodução de precursores de parede celular, que também são liberados para o meio extracelular, de modo que fique mais difícil para o glicopeptídeo alcançar o seu sítio de ação. Além disso, as cepas GISA voltam a expressar a PBP2 além da PBP2a.

Embora a resistência à quinolona possa ser causada por genes, como *qnr* (*quinolone resistance*) e *aac(6')-Ib-cr*, o principal mecanismo de resistência às quinolonas é cromossômico e envolve mutações nos sítios de ação das fluoroquinolonas, topoisomerasas II e IV. A produção de proteínas Qnr também protege as DNA girases da ação das quinolonas, enquanto a produção de uma variante de aminoglicosídeo acetiltransferase, AAC(6')-Ib-cr, é capaz de modificar a molécula do ciprofloxacino e da amicacina como mencionado anteriormente. Estes mecanismos são geralmente mediados por genes plasmidiais e frequentes em determinadas regiões geográficas.

As fluoroquinolonas agem por meio da inibição de enzimas denominadas topoisomerasas. As topoisomerasas são enzimas tetraméricas, formadas por quatro subunidades, duas subunidades A e duas B, que são codificadas pelos genes *gyrA* e *gyrB*, respectivamente, no caso da topoisomerase II, e por duas

subunidades ParC e duas subunidades ParE, que são codificadas pelos genes *parC* e *parE*, respectivamente. Essas enzimas atuam em replicação, transcrição e segregação do DNA cromossômico, além de outros processos celulares essenciais. A resistência às quinolonas ocorre frequentemente pela seleção de subpopulações de bactérias resistentes, que apresentam mutações nos genes cromossômicos que codificam as topoisomerases II e IV, como dito anteriormente. Vários pontos de mutação têm sido descritos, sendo a maioria deles no gene *gyrA* e *parC*. O desenvolvimento de resistência às quinolonas ocorre de maneira gradual e cumulativa, ou seja, quanto maior número de mutações acumuladas ao longo do tempo, maior o grau de resistência a estes compostos.

Os aminoglicosídeos se ligam ao sítio “A” da porção 16S localizada na subunidade 30S do ribossomo bacteriano, interferindo, assim, com a síntese de proteínas e, conseqüentemente, levando à morte bacteriana. Embora a produção de AME constitua o principal mecanismo de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos, a modificação no sítio de ação ribossômico dos aminoglicosídeos também pode levar à resistência a estes compostos. Estes mecanismos não são mutuamente excludentes e podem coexistir nas mesmas cepas bacterianas. A modificação ribossômica confere resistência aos aminoglicosídeos, pois diminui a afinidade de ligação do aminoglicosídeo ao seu sítio de ligação ribossômico. O exemplo mais comum deste tipo de resistência é aquela encontrada em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que sofreram mutação na subunidade 30S do ribossomo bacteriano e, assim, tornaram-se resistentes à estreptomicina. Enzimas denominadas metiltransferases também alteram o sítio de ação ribossômico dos aminoglicosídeos. Estas enzimas recebem esta denominação porque geralmente metilam os nucleotídeos G1405 ou A1408, que fazem parte do sítio A ribossômico. Os genes que codificam as metiltransferases foram descritos inicialmente em transpósons e plasmídeos de bactérias que produziam aminoglicosídeos e que foram transferidos horizontalmente ao longo do tempo a patógenos clinicamente relevantes. A produção de metiltransferases pela bactéria causa grande preocupação porque estas enzimas são capazes de conferir resistência cruzada a vários

aminoglicosídeos disponíveis clinicamente, inclusive à amicacina, à gentamicina e à tobramicina. Além disto, a plazomicina, um novo antimicrobiano derivado dos aminoglicosídeos, apresenta fraca atividade contra cepas bacterianas produtoras de metiltransferases. Até o momento, já foram descritos nove genes de metiltransferases, sendo eles: *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtE*, *rmtF*, *rmtG* e *npmA* que foram identificados em várias espécies de bactérias patogênicas humanas. As metiltransferases mais comumente descritas em todo o mundo são a *armA* e a *rmtB*, tendo sido identificadas em Enterobacteriaceae, mas principalmente em isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. No Brasil, algumas cepas de *P. aeruginosa* produtoras de SPM-1 também albergam o gene da metiltransferase RmtD. Recentemente, também foi descrita a produção de uma nova variante de Rmt, RmtG, em cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC-2 isoladas em Londrina, São Paulo e Chile.

■ Importância clínica dos mecanismos de resistência bacteriana | Discussão de casos clínicos

Caso clínico 1

Paciente masculino de 21 anos teve um acidente de motocicleta, há 10 dias, com trauma cranioencefálico e fraturas de membros inferiores. Foi operado para a drenagem de um hematoma subdural e ficou internado na UTI de trauma com nível de consciência rebaixado, intubação orotraqueal, sonda vesical e cateter venoso central. Há dois dias, começou a apresentar febre; foram colhidas hemoculturas que resultaram *Klebsiella pneumoniae* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Cefoxitina: sensível
- Ceftriaxona: resistente
- Ceftazidima: resistente
- Cefepima: sensível
- Imipeném: sensível
- Meropeném: sensível

- Ertapeném: sensível.

► **Pergunta 1.** Qual é o mecanismo de resistência que este microrganismo apresenta?

► **Resposta.** O mecanismo de resistência da *Klebsiella pneumoniae* neste caso parece ser a produção de betalactamase de espectro estendido, conhecida como “ESBL” (do inglês *extended-spectrum betalactamase*). É um grupo de betalactamases da classe A de Ambler e do grupo 2be da classificação de Bush-Jacoby. Costumam hidrolisar cefalosporinas de primeira, terceira e quarta gerações, no entanto, cada enzima deste grupo pode ter um substrato preferencial diferente e, assim, hidrolisar melhor ou pior cada uma das substâncias. Classicamente há sensibilidade à cefoxitina, como vemos neste caso, e sensibilidade a todos os carbapenêmicos. Estas enzimas são inibidas por inibidores de betalactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) e para identificar fenotipicamente o mecanismo de resistência é possível utilizar um teste de disco-difusão com aproximação de um disco contendo inibidor de betalactamases, ou a adição destes inibidores em discos de cefalosporinas, ou Etest (Figura 65.4). O inibidor de betalactamases inibe a atividade da ESBL e aumenta o halo de inibição ao redor do disco de cefalosporina, ou do próprio disco contendo a combinação de cefalosporina com betalactamases. Quando são utilizadas fitas de Etest, a redução da CIM da associação cefalosporina/inibidor de betalactamases em pelo menos três diluições quando comparada à CIM da respectiva cefalosporina é indicativa da produção de ESBL. Este grupo de betalactamases foi inicialmente descrito em *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens* e *Escherichia coli*. No entanto, como a sua produção é mediada por genes plasmidiais, outros gêneros bacterianos, como *Enterobacter*, *Serratia* ou *Pseudomonas*, podem produzir estas betalactamases.

► **Pergunta 2.** Espera-se uma resposta clínica ao tratamento com cefepima?

► **Resposta.** No caso apresentado, há resistência à cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona), de 3ª geração antipseudomonas (ceftazidima), no entanto há sensibilidade *in vitro* à cefepima, que é uma cefalosporina de 4ª geração. É

difícil definir se haverá uma resposta *in vivo* se for utilizada cefepima. Com base em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e simulações e modelagens matemáticas, é possível que, se a bactéria apresentar CIM baixas para cefepima, esta possa ser utilizada clinicamente em doses altas e resultar em um tratamento efetivo. Infelizmente, não há bons estudos clínicos neste sentido.

► **Pergunta 3.** Qual é tratamento mais recomendado?

► **Resposta.** Em infecções graves por bactérias produtoras de ESBL, recomenda-se utilizar tratamento com carbapenêmicos (ertapeném, imipeném ou meropeném).

Caso clínico 2

Paciente feminina de 62 anos teve uma dor abdominal e foi submetida a uma laparotomia exploradora. Foi retirada parte do colo ascendente por diverticulite perfurada. Recebeu ceftriaxona e metronidazol. No 4º PO teve sangramento retroperitoneal e foi reoperada. No 10º PO apresentou febre, dor abdominal e ascite. Foi realizada a punção da ascite. O resultado da cultura de líquido ascítico foi *Klebsiella pneumoniae* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Amicacina: sensível
- Ampicilina: resistente
- Aztreonam: resistente
- Cefepima: resistente
- Ceftriaxona: resistente
- Cefoxitina: resistente
- Ceftazidima: resistente
- Ertapeném: resistente
- Imipeném: resistente
- Meropeném: resistente
- Piperacilina/tazobactam: resistente
- Polimixina: sensível.

- Tigeciclina: sensível

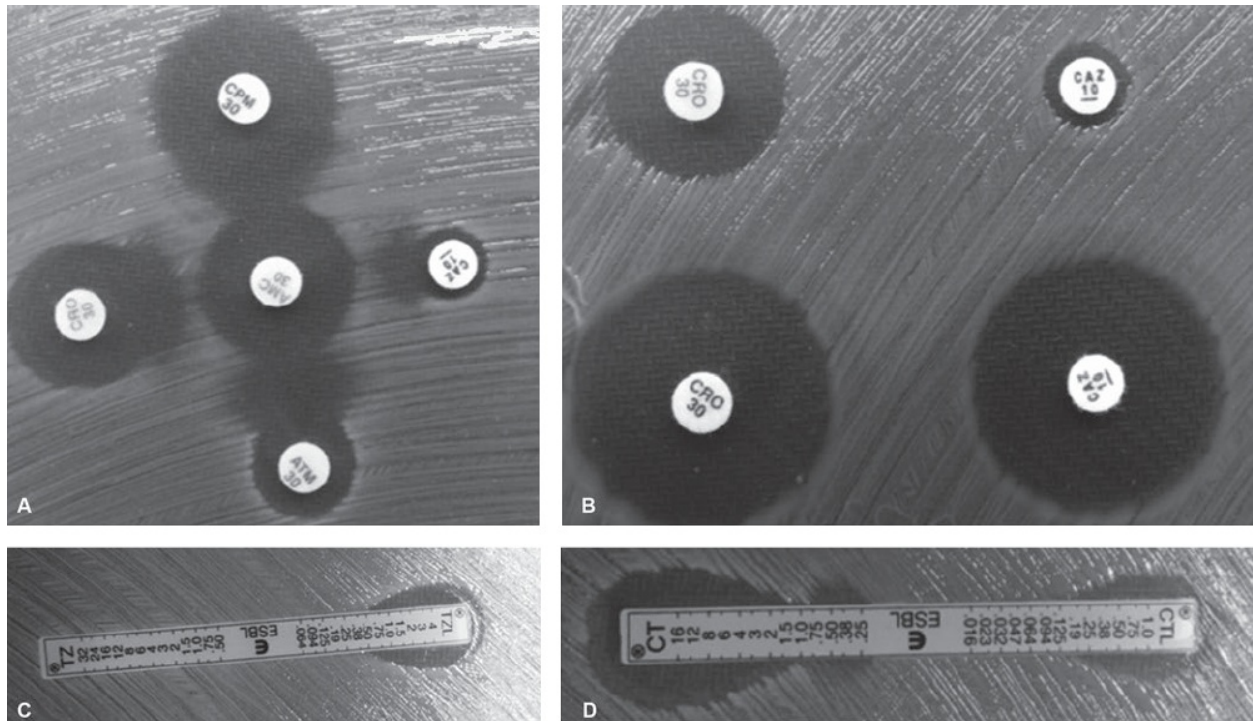


Figura 65.4 Testes fenotípicos rotineiramente empregados para detecção da produção de ESBL. **A.** Técnica de aproximação em disco. **B.** Técnica de adição de inibidores de betalactamases aos discos de betalactâmicos. **C e D.** Técnica de Etest (fita com ceftazidima vs. ceftazidima com ácido clavulânico) testadas contra amostras de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL. Fotos gentilmente cedidas pelo Laboratório Especial de Microbiologia Clínica/Alerta (Unifesp/EPM).

► **Pergunta 1.** Qual é o provável mecanismo de resistência?

► **Resposta.** É provável que esta *K. pneumoniae* seja produtora de carbapenemase, pois há resistência aos três carbapenêmicos (ertapeném, imipeném e meropeném). Os relatos iniciais de resistência aos carbapenêmicos em enterobactérias se deviam à produção aumentada de ESBL ou AmpC somada à alteração de porinas. Mas o mecanismo de resistência aos carbapenêmicos mais comum atualmente é a produção de carbapenemases, das quais se destacam a carbapenemase da classe A, KPC, e a metalo-betalactamase NDM. Para que se confirme este mecanismo de resistência é necessário que se realizem testes moleculares. Os testes fenotípicos (não específicos) para identificação de carbapenemases que podem ser utilizados são: o teste de inibição com ácido

borônico ou EDTA com imipeném e meropeném, o teste de Hodge modificado, CarbaNP, ou BlueCarba. Estes testes sugerem se a cepa bacteriana é produtora de carbapenemase e, dependendo do teste, podem sugerir a classe à qual a carbapenemase pertence, mas não identificam o tipo de carbapenemase produzida, pois são necessários testes moleculares de amplificação e sequenciamento dos respectivos amplicons para determinar a variante de carbapenemase.

► **Pergunta 2.** Quais tratamentos seriam possíveis neste caso?

► **Resposta.** São poucas as opções de tratamento nesta situação, restringindo-se às polimixinas, à tigeciclina e aos aminoglicosídeos. Há poucos estudos publicados que avaliaram a eficácia e a segurança do tratamento de enterobactérias produtoras de carbapenemases. Especialistas recomendam terapêutica combinada com duas ou três substâncias.

► **Pergunta 3.** A terapia combinada com duas ou mais substâncias é uma boa alternativa para este caso?

► **Resposta.** Atualmente considera-se prudente o uso de combinações de duas ou três substâncias para o tratamento de infecções graves por agentes produtores de KPC, combinando-se a colistina, um aminoglicosídeo e a tigeciclina. A fosfomicina também tem sido utilizada em combinação com colistina ou carbapenêmicos.

Caso clínico 3

Paciente masculino de 81 anos apresentou um sangramento digestivo alto por úlcera gástrica e foi internado. Inserido cateter venoso central. No sétimo dia de internação, apresentou febre e foi retirado o cateter. A cultura da ponta do cateter resultou *Pseudomonas aeruginosa* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Ceftazidima: resistente
- Cefepima: resistente
- Aztreonam: resistente
- Imipeném: resistente

- Meropeném: intermediário
- Ciprofloxacino: sensível.

► **Pergunta 1.** Quais são os prováveis mecanismos de resistência presentes neste caso?

► **Resposta.** Como neste caso a cepa apresenta resistência intermediária ao meropeném e resistência ao imipeném, devemos pensar em um mecanismo que afete mais o imipeném que o meropeném. A resistência ao imipeném pode ocorrer por meio da perda ou da redução da expressão da porina OprD, que serve de canal de entrada para o imipeném na célula bacteriana. Assim, provavelmente nesta cepa de *P. aeruginosa* há aumento da produção da enzima cromossômica AmpC (a cepa é resistente às cefalosporinas de amplo espectro) associada à redução de expressão da porina OprD, o que confere resistência ao imipeném, mas não ao meropeném.

► **Pergunta 2.** Quais são os tratamentos antimicrobianos indicados para este paciente?

► **Resposta.** O tratamento com a maior experiência clínica relatada é com polimixinas (colistina ou polimixina B). Não se deve usar tigeciclina para tratar infecções por *P. aeruginosa*, pois estas cepas são intrinsecamente resistentes, e a experiência com monoterapia com aminoglicosídeos é escassa.

► **Pergunta 3.** Se o antibiograma do agente fosse ceftazidima (resistente), cefepima (resistente), aztreonam (sensível), imipeném (intermediário), meropeném (resistente) e ciprofloxacino (resistente), quais seriam os mecanismos de resistência presentes?

► **Resposta.** Para *P. aeruginosa* adquirir resistência ao meropeném, deve haver a produção de AmpC associada à existência de bomba de efluxo, provavelmente a bomba denominada MexAB-OprM. Esta bomba de efluxo atua também sobre ciprofloxacino, explicando a resistência observada neste caso. Como há sensibilidade intermediária a imipeném, supomos que não tenham ocorrido alterações da porina OprD. Outra possibilidade para explicar a resistência deste isolado é a produção de carbapenemase, geralmente do grupo metalo-

betalactamase (MBL), das quais as mais frequentes são SPM, VIM, IMP, GIM. A mais frequente no nosso meio é a SPM (a sigla se refere à **m**etalo-betalactamase de **S**ão **P**aULO). As MBL degradam todos os betalactâmicos, exceto aztreonam, que é um monobactams. Fenotipicamente, as MBL podem ser detectadas por inibição com EDTA, ácido dipicolínico ou compostos derivados do tiol.

Caso clínico 4

Um homem de 79 anos teve acidente vascular cerebral isquêmico há 25 dias. Está em coma, intubado com cateter venoso central desde a internação. Fez uso de inúmeros antimicrobianos. Há quatro dias teve uma instabilidade hemodinâmica e colheu hemoculturas que resultaram *Serratia marcescens* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Amicacina: sensível
- Cefepima: sensível
- Ceftriaxona: resistente
- Cefoxitina: resistente
- Ceftazidima: resistente
- Ertapeném: sensível
- Meropeném: sensível
- Piperacilina/tazobactam: resistente
- Tigeciclina: resistente.

► **Pergunta 1.** Quais mecanismos de resistência explicam este antibiograma?

► **Resposta.** Trata-se, provavelmente, da produção de betalactamase AmpC. Os gêneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia* e *Proteus vulgaris* são produtores intrínsecos de betalactamases AmpC (classificadas como grupo 1 de Bush, Jacoby e Medeiros). Estas enzimas hidrolisam penicilinas, cefoxitina, cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações e as combinações de betalactâmico/inibidores de betalactamases. As cefalosporinas de quarta geração

e os carbapenêmicos são mais estáveis à hidrólise pela AmpC. A principal diferença entre AmpC e ESBL é que enzimas do tipo AmpC hidrolisam cefamicinas (p. ex., cefoxitina).

► **Pergunta 2.** Quais são as alternativas terapêuticas para este caso?

► **Resposta.** Os carbapenêmicos são os antimicrobianos mais adequados para este caso.

Caso clínico 5

Paciente feminina de 43 anos apresentou uma “picada” na coxa que, no dia seguinte, evoluiu com sinais flogísticos e coleção purulenta que foi drenada. A cultura do material resultou *Staphylococcus aureus* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Penicilina: resistente
- Oxacilina: resistente
- Sulfametoxazol/trimetoprima: sensível
- Clindamicina: sensível
- Ciprofloxacino: sensível.

► **Pergunta 1.** Qual é o mecanismo que explica a resistência à meticilina (oxacilina) em uma infecção comunitária?

► **Resposta.** A resistência à meticilina (oxacilina) em *S. aureus* (MRSA) é codificada pelo gene *mecA*, responsável pela produção de uma proteína ligadora de penicilina modificada, PBP2a ou PBP2', que apresenta baixa afinidade aos betalactâmicos. Desta maneira, os isolados resistentes à meticilina (oxacilina) são resistentes a toda classe de betalactâmicos. O gene *mecA* situa-se por um elemento genético móvel designado como cassete cromossômico estafilocócico (*staphylococcal cassette chromosome mec* – SCCmec) e está integrado ao cromossomo das cepas MRSA. Neste elemento também há sequências de inserção relacionadas com genes que conferem resistência a outras classes de antimicrobianos. Já foram descritos inúmeros tipos de SCCmec, sendo que os

tipos I, II e III foram relatados em cepas MRSA de origem hospitalar. Já os do tipo SCCmec IV foram descritos em cepas de infecções comunitárias e ficaram conhecidos como CA-MRSA (do inglês *community-acquired* MRSA), que tende a ser menos multirresistente que MRSA de origem hospitalar, mantendo a sensibilidade a clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, macrolídeos e quinolonas, porém a resistência a esse antibiótico pode ser do tipo induzido.

► **Pergunta 2.** Quais são as alternativas de tratamento para este caso?

► **Resposta.** A opção mais estudada no tratamento de *S. aureus* resistente à meticilina (oxacilina) é a vancomicina, mas no contexto de resistência a todas as classes de antimicrobianos. Para as cepas SCCmec tipo IV, há outras opções de tratamento. Neste caso de infecção de pele e partes moles, as opções de tratamento sugeridas são clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, doxicilina, macrolídeos e linezolida.

Caso clínico 6

Paciente de 58 anos tem insuficiência renal crônica e faz hemodiálise três vezes/semana por um cateter de diálise. Há três dias, apresenta febre e calafrios. Foi coletada hemocultura que resultou *Staphylococcus aureus* com o seguinte perfil de sensibilidade:

- Penicilina: resistente
- Oxacilina: resistente
- Sulfametoxazol/trimetoprima: resistente
- Clindamicina: resistente
- Ciprofloxacino: resistente
- Vancomicina: sensível.

► **Pergunta 1.** Com base neste resultado, foi definido um tratamento com vancomicina após a retirada do cateter. Quais são os cuidados que devem ser tomados para utilizar este tratamento?

► **Resposta.** As recomendações mais recentes para o tratamento de infecções

graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (oxacilina) (MRSA) têm definido que, quando utilizada vancomicina, após a obtenção do *steady-state*, seja realizada a sua dosagem sérica pouco antes da próxima dose (chamada de concentração no vale) e que as doses administradas sejam adequadas para que esta concentração no vale se mantenha entre 15 e 20 µg/ml. No entanto, as bases para esta recomendação derivam de estudos em animais e em simulações farmacocinético-farmacodinâmicas. Não há bons estudos clínicos comparando os desfechos de pacientes com diferentes concentrações no vale de vancomicina. Observa-se nos últimos anos um aumento de concentrações inibitórias mínimas (CIM) de vancomicina contra *S. aureus*. Se antes era raro encontrar isolados com CIM > 0,5 µg/ml, hoje não são infreqüentes isolados com CIM de 1 ou até 2 µg/ml, sendo que estes ainda são considerados como sensíveis *in vitro* pelos pontos de corte. Se não houver uma resposta clínica adequada ou se houver persistência da bacteriemia, deve ser determinada a CIM. Acredita-se que não se deva utilizar vancomicina para tratar MRSA com CIM de 2 µg/ml. Além destes cuidados, deve-se avaliar se há foco fechado de infecção como abscesso, que deve ser drenado, e que o paciente não tenha endocardite, pois era usuário de cateter vascular de longa permanência, o que traria maior risco para esta infecção.

■ Bibliografia

- Ambler RP, Coulson AF, Frère JM *et al.* A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 1991 May 15;276 (Pt 1):269-70.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):969-76.
- Cattoir V, Giard JC. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Feb;12(2):239-48.
- Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int.* 2014;2014:249-856.
- Gales AC, Menezes LC, Silbert S, Sader HS. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

- producing SPM metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Oct;52(4):699-702.
- Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2014 Jul;124(7):2836-40.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jan;22(1):161-82.
- Kim ES, Hooper DC. Clinical importance and epidemiology of quinolone resistance. *Infect Chemother.* 2014 Dec;46(4):226-38.
- Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Oct;22(4):582-610.
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA *et al.* Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep;13(9):785-96.
- Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* 2014 Feb;44(2):51-6.
- Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Aug;23(4):320-6.
- Penteado AP, Castanheira M, Pignatari AC *et al.* Dissemination of bla_{IMP-1}-carrying integron In86 among *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring a new trimethoprim resistance gene dfr23. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Jan;63(1):87-91.
- Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007; 39(3):162-76.
- Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr;15 Suppl 3:7-11.
- Rossi F, Diaz L, Wollam A *et al.* Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1524-31.
- Sader HS, Reis AO, Silbert S, Gales AC. IMPs, VIMs and SPMs: the diversity of metallo-beta-lactamases produced by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jan; 11(1):73-6.

- Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Sep;1323:22-42.
- Toleman MA, Simm AM, Murphy TA *et al.* Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Nov;50(5):673-9.
- Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov; 36 Suppl 3:S8-14.
- Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jan; 8(1):71-93.

PARTE

9

Infecção Hospitalar



Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros ■ Sergio Barsanti Wey ■
Guilherme Henrique Campos Furtado ■ Juliana Oliveira da Silva

■ Introdução

A infecção que não estava evidente ou em seu período de incubação por ocasião da admissão do paciente é chamada de infecção hospitalar. Recentemente, essas infecções passaram a ser designadas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), termo mais amplo, que abrange infecções em pacientes submetidos a procedimentos terapêuticos em locais fora do ambiente hospitalar, incluindo assistência domiciliar e em clínicas. Geralmente, aparecem 48 h após a admissão ou o procedimento realizado no serviço de saúde, mas algumas infecções podem se manifestar após a alta do paciente e, se estiverem relacionadas a procedimentos médicos, podem ser classificadas como infecções hospitalares.

As IRAS representam grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento. Constam entre as principais causas de morbidade e mortalidade, aumentam o tempo de hospitalização e, conseqüentemente, o custo adicional para o tratamento do paciente. Destacam-se as infecções que ocorrem em clínicas não hospitalares (p. ex., clínicas de estética e cirurgias ambulatoriais), com surtos recentes de infecções por micobactérias relacionadas a cirurgias laparoscópicas, próteses mamárias e à aplicação subcutânea de produtos para emagrecimento, notificados em diversos estados brasileiros.

A ocorrência de IRAS não indica necessariamente que o hospital ou sua equipe tenha cometido um erro ou sido imprudente na assistência prestada ao paciente. As medidas preventivas atuais não conseguem evitar muitas IRAS. A

responsabilidade médico-legal com relação à infecção no ambiente hospitalar ocorre quando se pode demonstrar que os médicos, a equipe hospitalar ou os responsáveis pela instituição foram negligentes no cumprimento dos padrões apropriados de tratamento, e que a infecção resultou de desempenho incompatível com os padrões vigentes de qualidade assistencial.

Segundo dados do sistema de vigilância dos EUA (National Nosocomial Infections Surveillance – NNIS), que envolve cerca de 500 hospitais, entre 2,2 e 4,1% dos pacientes adquirem pelo menos uma infecção durante a hospitalização. A importância das infecções hospitalares é realçada pela análise de estudos dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). As infecções hospitalares prolongaram o tempo de hospitalização, em média, em 4 dias por infecção, e aproximadamente 1% de todas as infecções foram causa de morte, enquanto 3% contribuíram para esta.

Atualmente, o programa de controle de IRAS nos EUA criou o National Healthcare Safety Network (NHSN), que engloba antigas divisões – NNIS, National Surveillance System for Healthcare Workers (NaSH) e Dialysis Surveillance Network (DSN). O NHSN, disponível desde 2006, permite que todas as instituições de saúde americanas coletem e utilizem dados a respeito das IRAS, da aderência a práticas clínicas de prevenção, da incidência e prevalência de agentes multirresistentes dentro das instituições e de outros possíveis eventos adversos. Alguns estados se utilizam dessa metodologia com força de lei. Atualmente, mais de 9 mil instituições participam do consórcio de coleta de dados.

No Brasil, apenas nas três últimas décadas esse importante tema tem sido abordado de maneira efetivamente científica, e passos importantes foram dados nesse sentido. O Ministério da Saúde (MS), em 24 de junho de 1983, instituiu a Portaria 196, que determina que “todos os hospitais do país deverão manter Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) independente da entidade mantenedora”. Embora com uma série de conceitos polêmicos e imprecisos, a Portaria 196 foi importante passo na constituição de CCIH por todo país.

No final da década de 1980, ampliaram-se as discussões sobre o controle das

infecções hospitalares. Associações estaduais foram criadas e surgiram diversos encontros, congressos e cursos de treinamento, em parte patrocinados pelo MS, reunindo profissionais preocupados com esse problema. No início dos anos 1990, já com profissionais de excelente nível, principalmente em instituições de ensino brasileiras, os programas de controle de infecção se tornaram mais aperfeiçoados e técnicos. Diversas instituições iniciaram a aplicação de sistemas de vigilância mais precisos (p. ex., vigilância por componentes), recomendados pelo antigo programa do sistema NNIS (vinculado aos CDC – Atlanta/EUA).

As ações e o programa brasileiro de controle de infecções hospitalares são coordenados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que nos últimos anos produziu normas, orientações e manuais de prevenção e controle de IRAS, e orientações para os Serviços de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). Estes devem ser formados por profissionais e técnicos lotados no hospital, compreendendo, pelo menos, um médico e um profissional de nível superior (preferencialmente com formação epidemiológica) para cada 200 leitos ou fração desse número. A existência de uma comissão de controle composta por representantes da administração, chefias de serviço, farmácia e laboratório é fundamental, mas não supre as necessidades de prevenção e controle das infecções hospitalares. Assim, o núcleo ou serviço age como órgão executivo, enquanto a comissão, composta por profissionais representantes de diversos setores do hospital, atua como órgão consultivo e deliberativo, ampliando a participação dos seguimentos da instituição importantes no controle das IRAS e fortalecendo as medidas orientadas pelo núcleo executivo. Embora o serviço de prevenção de infecção seja elemento fundamental no controle, toda a equipe profissional deve ser conscientizada de que o médico e o enfermeiro não são capazes de, isoladamente, realizarem trabalho efetivo de prevenção de infecção hospitalar. Todos os profissionais que prestam cuidados diretos e indiretos devem assumir responsabilidades. O envolvimento das diretorias clínica e administrativa na implantação de medidas de prevenção e controle das infecções hospitalares é fundamental. Entretanto, para se obter esse apoio é necessário trabalho conjunto com a administração, levantando os problemas e mostrando soluções para a melhor qualidade assistencial na instituição. Reuniões sem

objetivos definidos e com base em reclamações são desgastantes e ineficientes.

Apesar de muitos esforços, ainda vivemos realidade adversa daquela que julgamos satisfatória. As instituições de saúde brasileiras (principalmente as públicas, com a falta de recursos humanos e materiais) enfrentam múltiplas carências e desigualdades regionais que dificultam extremamente a implantação de medidas eficientes no controle das infecções hospitalares. Além disso, parte importante das instituições nacionais não possuem CCIH atuantes. Para cumprir a lei e as portarias, são escolhidas pessoas de confiança da administração para exercerem a função, na maioria das vezes sem qualquer conhecimento da atividade. O desconhecimento e a falta de atuação dos poderes vigentes condenam muitas instituições brasileiras a elevadas taxas de infecção hospitalar, surtos em berçários e unidades de terapia intensiva (UTI), determinando alta mortalidade, emergência de bactérias resistentes a diversos antibióticos e falta de condições mínimas contra risco biológico para profissionais e pacientes.

Essa realidade precisa de mudanças. Por um lado, torna-se necessário maior compromisso dos poderes municipais, estaduais e federal, tanto com a administração dos hospitais, visando à maior qualidade do atendimento ao paciente, quanto com a aplicação da legislação para a implantação de CCIH com profissionais capacitados. Por outro lado, torna-se necessário ampliar os programas de orientação para a prevenção e o controle das IRAS, pois se trabalha com profissionais de saúde carentes de conceitos básicos. Para tanto, são fundamentais programas de educação continuada, tanto em nível institucional, como patrocinados por entidades governamentais. Outro caminho importante é a incorporação de informações sobre epidemiologia hospitalar nos currículos dos cursos de formação de profissionais de saúde. A Epidemiologia Hospitalar, disciplina que estuda frequência, distribuição, fatores de risco e agentes etiológicos das infecções hospitalares, além do desenvolvimento da qualidade em instituições de saúde, deve ser integrada aos cursos de Medicina, Enfermagem, Fisioterapia, Administração Hospitalar, entre outros.

A epidemiologia das infecções hospitalares é disciplina dinâmica, em constante evolução. Os progressos da microbiologia, principalmente envolvendo

a biologia molecular, oferecem perspectivas para o melhor conhecimento da resistência aos antimicrobianos e das epidemias por bactérias e fungos. Além do controle das infecções hospitalares, essa disciplina tem condições de aplicar princípios epidemiológicos para avaliar a qualidade dos cuidados ao paciente, proporcionando assistência eficaz por melhor custo, sendo elemento fundamental na assessoria do administrador hospitalar.

■ Histórico

Os hospitais são instituições onde os avanços científicos são utilizados para fornecer aos pacientes os serviços diagnósticos e terapêuticos mais atualizados. Entretanto, a aplicação de tecnologia não é isenta de risco, e as IRAS estão entre os riscos mais antigos. Quando os hospitais foram criados (Europa, durante a Idade Média), eram basicamente locais para onde as pessoas em estado grave eram levadas para morrer. Devido aos recursos precários, infecções que determinavam a internação de alguns pacientes eram rapidamente propagadas para os outros – eram comuns casos de febre tifoide, surtos de diarreia e infecção puerperal.

Essas circunstâncias permaneceram basicamente inalteradas até meados do século 19, quando o médico húngaro Ignaz P. Semmelweis, indicado para dirigir o serviço de obstetrícia de um famoso hospital geral em Viena, encontrou um sério problema nas enfermarias obstétricas do lugar. Existiam duas enfermarias muito semelhantes que internavam pacientes em dias alternados. Entretanto, as taxas de mortalidade das duas enfermarias eram muito diferentes. Semmelweis realizou um exercício que parece elementar, mas que foi fundamental para construir as bases da prevenção da infecção hospitalar; medindo as taxas mensais de mortalidade das duas enfermarias, constatou que na enfermaria I a taxa de mortalidade era de 8 a 10%, ou até maior, enquanto na enfermaria II a taxa raramente ultrapassava 2%. A causa da alta taxa de mortalidade era a infecção puerperal, na qual as pacientes apresentavam sepse fatal.

Semmelweis examinou sistematicamente uma série de hipóteses, tentando explicar as taxas de mortalidade desiguais, mas nenhuma se confirmou (entre as

hipóteses mais incríveis estava a de que a doença era psicossomática, decorrente da intensa ansiedade provocada quando os frades faziam a ronda e tocavam os sinos). Certo patologista que trabalhava com Semmelweis cortou o dedo enquanto realizava a necropsia de uma mulher que tinha morrido de sepsé puerperal, desenvolvendo quadro infeccioso com curso clínico semelhante ao dessa doença. Semmelweis questionou como o patologista poderia ter sido inoculado com concentrações de alguma substância durante a necropsia. Elaborou, então, analogia criteriosa: as pacientes obstétricas também poderiam estar sendo inoculadas com a mesma substância. Foi então que certa diferença que parecia natural entre as duas enfermarias se tornou importante: os partos realizados na enfermaria com taxa de mortalidade baixa eram feitos por parteiras, enquanto na enfermaria de alto risco, os partos eram realizados por estudantes de medicina e médicos. Além disso, a sala de necropsia era ao lado da enfermaria II. Semmelweis concluiu que as mãos contaminadas dos estudantes e médicos que faziam as necropsias e depois se dirigiam para a sala de parto (sem lavar as mãos) eram o veículo de transmissão de infecção.

Apesar dos protestos da equipe médica, Semmelweis determinou que os médicos lavassem as mãos depois das necropsias e antes do exame de cada paciente. A taxa de mortalidade da enfermaria I imediatamente caiu a níveis inferiores aos da enfermaria II (Figura 66.1).

Semmelweis é considerado pioneiro nos esforços do controle de infecção hospitalar. Considera-se que, no dia 15 de maio de 1847, Semmelweis tenha defendido e incorporado a prática da lavagem de mãos como atitude obrigatória de médicos e enfermeiros que entrassem nas enfermarias. Nessa data, em 1999, o Ministro da Saúde decretou o dia nacional de controle de infecção hospitalar.

O processo de coletar sistematicamente dados, analisar e instituir medidas de controle ainda é o meio mais eficaz de controle de infecção hospitalar, e permanece válida a importância atribuída por Semmelweis às mãos dos profissionais de saúde como meio de transmitir patógenos de um paciente para outro. Infelizmente, como no século passado, os médicos e demais profissionais de saúde ainda necessitam ser constantemente lembrados para lavar suas mãos

durante o contato com os pacientes.



Figura 66.1 Ignaz Semmelweis (1818-1865): médico húngaro que demonstrou que a lavagem das mãos reduzia a mortalidade por sepsé puerperal. Lutou até a morte para convencer seus colegas da necessidade de regras mínimas de antisepsia nos cuidados com os pacientes. (Fonte: <http://sphweb.bumc.bu.edu>.)

Trabalhos recentes, realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento, demonstram que a aderência à lavagem das mãos pelos profissionais de saúde antes de examinarem os pacientes não é superior a 60%. Assim, as mãos continuam sendo o principal veículo de transmissão de microrganismos no ambiente hospitalar. A Tabela 66.1 apresenta orientações para a higiene das mãos.

Na virada do século, e após a aceitação da teoria dos microrganismos como responsáveis por diversas doenças, rápidos avanços em microbiologia, desinfecção e técnicas de assepsia aumentaram substancialmente a segurança dos pacientes e profissionais de saúde nos hospitais. Desde a década de 1930, a introdução de agentes antimicrobianos possibilitou o desenvolvimento de cirurgias cada vez mais elaboradas. Todavia, as previsões não se concretizaram,

e os tipos de infecções hospitalares mudaram, em consequência do avanço da medicina.

A penicilina foi introduzida comercialmente em 1941, época na qual 80% das cepas de *Staphylococcus aureus* eram sensíveis a ela. A década de 1950, porém, foi marcada pela resistência de *S. aureus* à penicilina, mediada pela produção de enzimas capazes de hidrolisar o anel betalactâmico. Essas cepas resistentes, principalmente a variante do fagotipo 80/81, causaram pandemia em hospitais de todo o mundo, o que estimulou pesquisas em todos os aspectos acerca das infecções hospitalares e convenceu as autoridades dos EUA de que todos os hospitais deveriam ter um programa formal de controle de infecção. Com a introdução de novos antimicrobianos na década de 1960, as infecções por *S. aureus* declinaram (embora também se atribua esse fato à perda de um fator de resistência dessa cepa epidêmica).

Com o surgimento de novos antimicrobianos, ocorreu uma ascensão dos bacilos Gram-negativos. Assim, na década de 1970 as enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa* dominaram o cenário das infecções hospitalares. Além do crescimento das infecções por bacilos Gram-negativos, *S. aureus* (cocos Gram-positivos) – agora resistentes a meticilina ou oxacilina – também foram identificados como importantes agentes relacionados a infecções de ferida cirúrgica e de cateteres venosos. Praticamente todos os hospitais nos EUA, estimulados pelo trabalho dos CDC e pelas exigências da Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), estabeleceram programas de controle de infecções, importantes para o conhecimento das taxas, fatores de risco e agentes etiológicos envolvidos nas infecções hospitalares.

Tabela 66.1 Orientação para higiene das mãos e precauções padrão.

As mãos devem ser lavadas imediatamente antes de cada contato direto com o paciente e após qualquer atividade ou contato que potencialmente resulte em nova contaminação

As mãos devem ser lavadas com sabão líquido e água. A utilização de sabão com antimicrobianos (clorexidina, produtos à base de iodo, entre outros) para a lavagem rotineira das mãos reduz transitoriamente a microbiota da pele. Recomendado em unidades de terapia intensiva (UTI), unidades de imunodeprimidos, locais com

elevada taxa de microrganismos resistentes aos antimicrobianos e durante surtos

O uso do álcool gel (muito eficaz na higiene das mãos) está indicado em locais e procedimentos em que ocorra dificuldade para a lavagem frequente das mãos e principalmente em UTI, onde o dispositivo deve estar em local próximo ao leito do paciente

As mãos devem ser lavadas com técnica adequada, que envolve a aplicação de água antes do sabão. O sabão líquido deve ser aplicado com as mãos úmidas e ocupar toda a superfície das mãos e punho. As mãos devem ser friccionadas vigorosamente, por no mínimo de 10 a 15 s, com particular atenção para a região entre os dedos e as unhas

Luvas estéreis e não estéreis (procedimentos) devem ser disponibilizadas em todas as áreas assistenciais. As luvas não estéreis devem ser utilizadas como proteção do profissional durante a coleta de sangue ou para potenciais contatos com sangue e secreções, e quando indicadas para procedimentos não estéreis em pacientes em isolamento de contato (bactérias multirresistentes). Máscara, óculos de proteção e avental devem ser usados em procedimentos com risco de contato com sangue ou secreção no rosto e nos olhos (p. ex., cirurgias, intubação, drenagem)

No final dos anos 1970, a epidemiologia hospitalar se estabeleceu como nova disciplina. De fato, havia a sensação crescente de que as infecções hospitalares haviam sido controladas, o que foi reforçado pelos resultados de grande estudo de vigilância de infecções hospitalares (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control – SENIC) coordenado pelos CDC, que demonstrou que os hospitais que haviam adotado algumas práticas de controle de infecções tinham passado a apresentar cerca de 30% menos infecções hospitalares do que hospitais semelhantes que não tinham adotado tais medidas.

A década de 1980 e o início da década de 1990 mostram grave tendência: a ascensão de microrganismos multirresistentes. Além dos *S. aureus* resistentes a quinolonas, aminoglicosídeos e meticilina, os enterococos aumentaram em importância, e cepas resistentes à penicilina, aos aminoglicosídeos e à vancomicina têm sido descritas com frequência em muitos hospitais do mundo, inclusive no Brasil. Mais recentemente, principalmente em hospitais com

grandes UTI, vivemos o crescimento de bactérias Gram-negativas multirresistentes nas infecções hospitalares, principalmente as produtoras de carbapenemases, como a *K. pneumoniae* (KPC). Porém, espécies de *Acinetobacter* e *Pseudomonas* resistentes a diversos antimicrobianos continuam sendo os microrganismos mais frequentemente isolados no ambiente hospitalar. Espécies de *Candida* e outras infecções por leveduras têm causado fração maior de sepse e infecções urinárias hospitalares em pacientes imunodeprimidos e internados em UTI. As previsões para as próximas décadas sugerem que microrganismos resistentes de todos os tipos assumirão importância ainda maior nos hospitais (Tabela 66.2).

No Brasil, são grandes as diferenças regionais entre as práticas de prevenção e controle das infecções hospitalares, a infraestrutura das instituições de saúde e os profissionais capacitados. Essas diferenças também são econômicas, sociais e culturais, e atuam diretamente na qualidade dos serviços de saúde, principalmente nos programas de controle de infecção. Embora no início da década de 1990 as infecções hospitalares tenham sido analisadas em diversos encontros estaduais e nacionais, a implantação de medidas de prevenção e controle permanece complexa, devido às dificuldades por que passam as instituições públicas de saúde, que atendem grande parte da população.

Tabela 66.2 Problemas emergentes de resistência a antimicrobianos em patógenos adquiridos no ambiente hospitalar.

Situações de resistência	Microorganismos mais comuns
Estafilococos resistentes a quinolonas, aminoglicosídeos, meticilina (oxacilina) e glicopeptídeos	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo <i>S. aureus</i>
Enterococos resistentes a betalactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos	<i>E. faecalis</i> e <i>E. faecium</i>
	<i>Acinetobacter baumannii</i>

Gram-negativos resistentes a aminoglicosídeos, carbapenêmicos e outros betalactâmicos e quinolonas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i>
Fungos resistentes a polienos e azólicos	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida lusitanae</i> <i>Torulopsis glabrata</i>

Um dos mais graves problemas enfrentados por hospitais brasileiros, principalmente os universitários, é a emergência de microrganismos multirresistentes. Em 2014, mais de 50% das cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes em hospitais de grande porte na cidade de São Paulo eram resistentes à metilina (oxacilina). Também tem aumentado a incidência de infecções por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes às cefalosporinas, aos carbapenêmicos, às quinolonas e aos aminoglicosídeos, *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, além de outras bactérias resistentes a praticamente todos os antibióticos disponíveis comercialmente. Vale ressaltar a disseminação dessas cepas entre hospitais – por meio de análise do perfil plasmidial e do DNA cromossômico por eletroforese em campo variável, Sader *et al.* (1993) sugeriram a disseminação de uma cepa epidêmica de *S. aureus* resistente à metilina (oxacilina) em diversos hospitais da cidade de São Paulo.

Apesar do sucesso no emprego de medidas efetivas de controle de infecções hospitalares causadas por agentes multirresistentes em países desenvolvidos e em alguns hospitais brasileiros, a grande maioria das instituições no país carecem de recursos básicos na prevenção de infecções hospitalares. É comum em diversos hospitais a falta de apoio administrativo para garantir a aplicação e a

eficácia das medidas de prevenção. Medidas simples (manter pias em condições de uso, com sabão e papel de boa qualidade, aventais descartáveis de qualidade, luvas) são negligenciadas pelos administradores hospitalares.

■ Vigilância das infecções hospitalares

Um ponto crítico de todo programa de controle de infecções hospitalares é o sistema de vigilância epidemiológica. Esta pode ser definida como a observação contínua, ativa e sistemática das infecções, com o objetivo de definir os níveis endêmicos, sua distribuição dentro do hospital e as condições que aumentam ou diminuem o seu risco de infecções. Através dos dados obtidos a partir de metodologia de coleta sistemática e ativa é possível ter uma ideia correta dos principais problemas que existem no hospital e, dessa forma, instituir medidas de controle mais lógicas e eficazes. De nada adianta uma estratégia de controle de infecção hospitalar com base em dados pouco precisos ou incorretos.

Os principais objetivos da vigilância epidemiológica são estabelecer e manter série histórica que represente a ocorrência das infecções hospitalares e as evidências das ações implantadas para a diminuição das taxas de infecção. Especificamente:

- Definir as taxas endêmicas de infecção hospitalar
- Identificar aumentos acima dos limites endêmicos
- Identificar fatores de risco das infecções hospitalares
- Informar aos profissionais envolvidos na assistência os riscos dos procedimentos aplicados aos pacientes
- Produzir série histórica com evidências das ações implantadas para a diminuição das taxas de infecção.

O programa de vigilância epidemiológica deve respeitar a realidade de cada país, região ou hospital, uma vez que há diferenças interinstitucionais. Um programa nacional pode identificar as tendências, mas o comportamento específico dos microrganismos e dos tipos de infecções varia de acordo com as

características de cada instituição.

São muitas as fontes de dados que podem ser utilizadas para notificação das infecções hospitalares, geralmente combinadas, para aumentar a sensibilidade da coleta. Algumas dessas fontes são:

- Relatório do laboratório de microbiologia
- Visitas à enfermaria, com especial atenção aos pacientes com febre, sob terapia antimicrobiana, sob isolamento, sob alto risco ou com doença de base grave
- Setor de internação
- Farmácia (distribuição e consumo de antimicrobianos, preferencialmente com dose diária definida)
- Serviço de saúde dos funcionários
- Setor do ambulatório para os pacientes que retornam pós-alta (p. ex., pacientes cirúrgicos e recém-nascidos)
- Comunicações de médicos, enfermeiros e outros profissionais que assistem aos pacientes.

Essas fontes podem ser pontos de partida da coleta de dados da vigilância epidemiológica, sendo métodos frequentemente utilizados a notificação controlada através de informações das unidades hospitalares passivamente e a busca ativa.

A vigilância passiva subestima a incidência de IRAS, enquanto o método de busca ativa fornece maior precisão, identificando até uma vez e meia mais pacientes com infecção hospitalar e cerca de duas vezes mais episódios do que a notificação controlada. Por sua vez, as definições empregadas de infecção hospitalar podem variar, sendo mais abrangentes ou mais restritivas, resultando em taxas mais elevadas ou mais baixas, respectivamente. Vale lembrar que se deve validar todo dado coletado periodicamente, com o intuito de avaliar a qualidade das informações obtidas.

As fichas de notificação das infecções hospitalares são específicas para cada

hospital. Geralmente, as informações básicas a serem coletadas podem ser divididas em alguns grupos:

- Identificação: nome, número de registro do hospital, sexo, idade, unidade de internação, leito, data da admissão, diagnósticos, entre outros
- Infecção: topografia, data de aquisição e unidade do hospital onde adquiriu
- Microbiologia: microrganismo isolado, material cultivado e antibiograma
- Cirurgia: tipo, data, potencial de contaminação, cirurgião envolvido
- Fatores de risco: variável conforme a necessidade da CCIH. Pode se referir a infecção em cateteres venosos centrais (tipo de cateter, data de inserção etc.), do trato respiratório (intubação orotraqueal, traqueostomia, uso de ventiladores artificiais) ou do trato urinário (utilização de sonda vesical).

Com alguns dos dados anteriormente referidos, é possível elaborar vários indicadores epidemiológicos, como:

- Taxa de infecção hospitalar geral para o hospital ou para cada unidade de internação
- Taxa de infecção hospitalar por topografia e relacionada a procedimentos invasivos
- Distribuição das infecções hospitalares por unidade de internação
- Distribuição das infecções hospitalares por topografia
- Distribuição dos agentes etiológicos envolvidos por topografia
- Taxa de infecção hospitalar por fator de risco específico
- Taxa de infecção hospitalar por cirurgia.

As definições adotadas para as diversas infecções são de grande importância, pois garantem a uniformidade das informações obtidas. Somente assim se pode comparar dados coletados em diversos períodos.

Muitos hospitais americanos e brasileiros empregam a metodologia do sistema NNIS (dividido por componentes: terapia intensiva, neonatal e geral), que possibilita identificar infecções relacionadas a procedimentos, como o

componente UTI – no qual é possível identificar infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter venoso central (ICSRC), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e infecção do trato urinário (ITU) relacionada a cateter vesical.

Agora, serão apresentadas as principais síndromes infecciosas adquiridas no ambiente hospitalar e medidas de prevenção. A maior parte destas recomendações é fruto de grande trabalho realizado pelo Comitê Científico da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), para o Projeto Diretrizes, da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM), e de grupos de trabalho que elaboraram diversos documentos da Anvisa.

■ Infecções associadas a cateteres venosos centrais de curta permanência

A utilização de cateteres intravasculares para a administração de medicamentos, fluidos e derivados sanguíneos, o suporte nutricional e o monitoramento hemodinâmico representa um dos importantes avanços conquistados pela medicina. Mas, a despeito de todos os benefícios, há risco inerente ao seu uso, principalmente eventos infecciosos, que além de elevarem os custos da assistência (quando mais graves, como as bacteriemias primárias), têm alta taxa de mortalidade, acima de 20% (Figura 66.2). Há significativa diferença entre as taxas de ICSRC de países em desenvolvimento e países desenvolvidos. Rosenthal *et al.* (2006), analisando infecções nosocomiais em 55 UTI de oito países em desenvolvimento, encontraram taxas de ICSRC de 12,5 casos por 1.000 cateteres centrais/dia, enquanto as mesmas taxas nos EUA têm média inferior a quatro casos por 1.000 cateteres centrais/dia.

A seguir, são apresentadas as principais medidas de prevenção das infecções da corrente sanguínea (ICS).

Escolha do local

Ordem de preferência na escolha do local de passagem:

- Punção venosa periférica (dar preferência aos membros superiores, evitando os locais de dobras cutâneas)
- Acesso venoso central de inserção periférica percutânea (PICC), mais utilizado em unidades de neonatologia e pediatria
- Acesso subclávio (preferência)
- Acesso jugular (evitar quando houver traqueostomia)
- Acesso femoral (maior risco de infecção)
- Em recém-nascidos, veia umbilical ou supraumbilical
- Dissecção venosa em membros superiores (evitar, devido ao alto risco de infecção).

Instalação dos cateteres venosos centrais

As mãos devem ser lavadas com antisséptico (PVP-I degermante ou clorexidina degermante a 2%), e a paramentação utilizada deve ser completa (gorro, máscara, avental longo, luvas estéreis). Realizar a antisepsia com solução de povidona-iodo ou clorexidina alcoólica, mantendo o mesmo princípio ativo, em campo ampliado (remover o excesso, se necessário, com gaze estéril). Usar campos estéreis (padrão para passagem de cateter – não usar apenas o campo fenestrado). Após a instalação do cateter, manter curativo oclusivo com gaze seca ou curativo transparente semipermeável. A barreira máxima na instalação do cateter é a medida de maior impacto na prevenção da ICS.

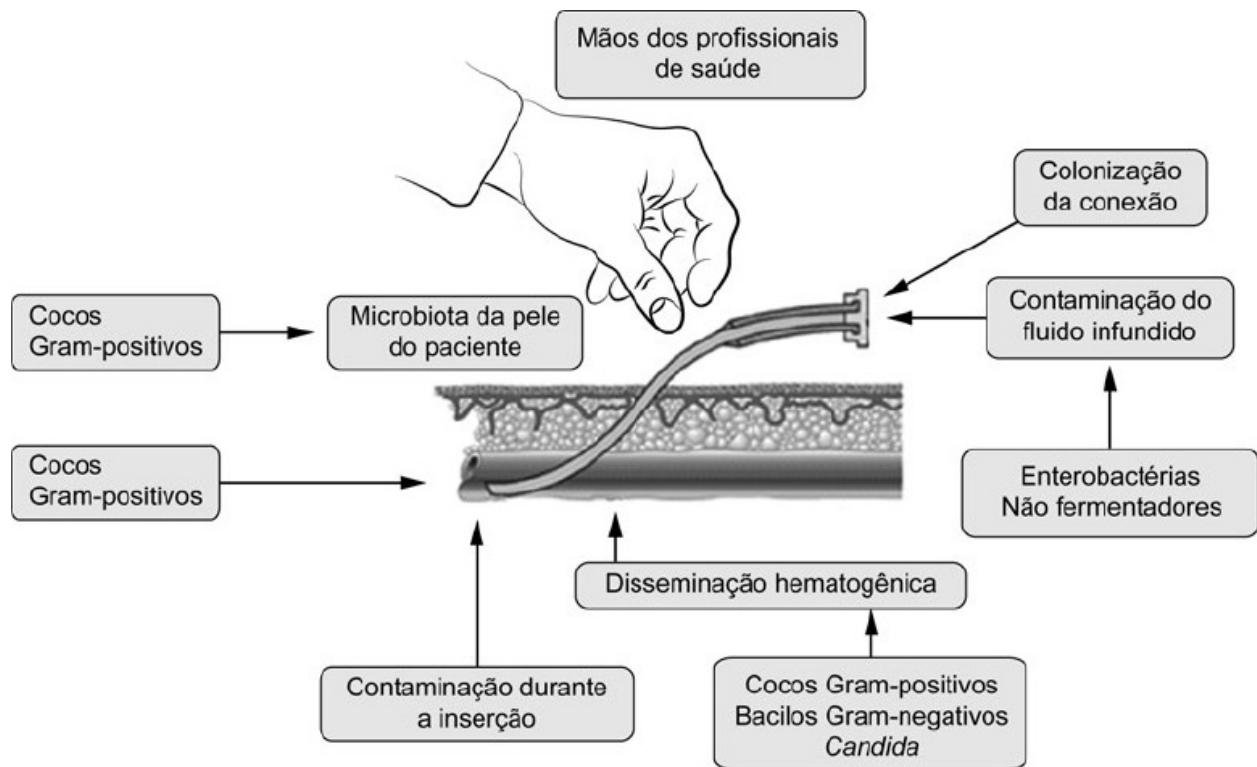


Figura 66.2 Fontes de transmissão de infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central (ICSRC). As mãos do profissional de saúde e a colonização ou contaminação das conexões são importantes fontes para a transmissão de infecções da corrente sanguínea (ICS), principalmente por bactérias Gram-negativas. A colonização no local de inserção do cateter é a principal fonte de infecção por bactérias Gram-positivas. Adaptada de Medeiros *et al.*, 2007b.

Manutenção

Realizar a troca do curativo sempre que este se apresentar úmido (sangue, secreções, suor), sujo ou solto. Curativos de gaze e esparadrapo devem ser trocados a cada 24 h. Realizar antissepsia, preferencialmente com clorexidina alcoólica, a cada troca de curativo, após inspeção do local de inserção. Recentemente, curativos impregnados com clorexidina têm sido utilizados na prevenção de ICS, principalmente em unidades neonatais.

Cuidados e troca das linhas de infusão | Equipos, buretas, extensores e torneirinha

Trocar a cada 72 h. Utilizar equipamento próprio e único para nutrição parenteral, hemoderivados ou lipídios (utilizá-lo somente para esse fim e trocá-lo a cada 24

h). As principais vias de infecção de cateteres venosos estão ilustradas na Figura 66.3.

Troca dos cateteres

Não há indicação de troca rotineira de cateteres venosos centrais (CVC), exceto para cateter de Swan-Ganz, que não deve permanecer por mais de 4 dias, devendo ser trocado se for necessária a permanência por mais tempo. O CVC deve ser trocado sempre que houver suspeita de infecção no local de inserção, infecção sistêmica relacionada ao cateter ou mau funcionamento do mesmo. Sempre que houver suspeita de infecção relacionada a cateter de natureza sistêmica (não restrita ao local), coletar (imediatamente após a retirada do cateter) dois frascos de hemocultura de veia periférica, de locais diferentes, e encaminhar a ponta do cateter para cultura. Não há indicação de coleta da ponta do cateter se este tiver sido retirado de paciente sem suspeita de infecção.

A utilização em adultos de cateteres impregnados com antibióticos ou antissépticos pode ser útil na prevenção de infecção, nos casos em que a expectativa de permanência do cateter seja superior a 5 dias. Cateteres impregnados devem ser utilizados quando, após a implantação de programa educacional de prevenção de infecção, as taxas de infecção se mantiverem acima do valor definido como ideal. O programa educacional deve incluir três componentes essenciais: educação da equipe que insere e cuida do cateter, uso de máxima barreira estéril para inserção do cateter e uso de clorexidina a 2% na preparação da pele durante a inserção.



Figura 66.3 Entre as principais vias de entrada de microrganismos na corrente sanguínea estão as conexões das linhas de infusão. A limpeza das conexões com álcool a 70% antes de utilizá-las é fundamental. Nunca deixar uma conexão aberta. Manter conexões não utilizadas fechadas com a tampa de proteção.

Em qualquer paciente com suspeita de ICS, deve-se obter as culturas antes do início do tratamento com antimicrobianos, coletando duas amostras de hemoculturas de sítios diferentes por punção, com volume maior ou igual a 10 ml, preferencialmente no horário de vale do antimicrobiano, isto é, antes da próxima dose.

■ Infecção de sítio cirúrgico

Antes de se discutirem as recomendações propriamente ditas, deve-se considerar os seguintes itens:

- A maioria das infecções de sítio cirúrgico é de origem endógena
- O ambiente tem importância menos relevante
- Na maioria das vezes, a contaminação da ferida ocorre no período intraoperatório

- Em casos individuais, é difícil determinar a exata fonte da infecção; assim, a vigilância epidemiológica, com cálculo de taxas, é necessária para se determinar a qualidade assistencial.

As taxas de infecção de sítio cirúrgico (ISC) podem variar de acordo com o tipo de paciente e os procedimentos realizados na instituição, e a maior parte dos casos se manifesta após a alta hospitalar.

A seguir, são apresentadas as principais recomendações para a prevenção de ISC.

Pré-operatório

Preparo do paciente

O tempo durante o qual o paciente aguarda a operação internado deve ser o menor possível, dando entrada na internação preferencialmente no dia anterior. Exames pré-operatórios devem ser realizados em regime ambulatorial, e o agendamento das cirurgias deve ser criterioso e organizado.

Infecções comunitárias

Identificar e tratar infecções comunitárias antes do procedimento cirúrgico, e, se possível, postergar o procedimento até a cura do processo infeccioso.

Tricotomia

Limitar a tricotomia à área a ser operada, quando se antever que os cabelos ou pelos possam interferir no procedimento, realizando-a o mais próximo possível da data da cirurgia, com aparelho elétrico (lâminas causam microferimentos, aumentando o risco de infecção). Tricotomia realizada na noite anterior à operação pode elevar significativamente o risco de infecção, devendo ser realizada preferencialmente por profissional treinado.

Glicemia

Controlar a glicemia em todos os pacientes diabéticos, evitando, particularmente, hiperglicemia pré-operatória.

Tabagismo

Encorajar a suspensão do tabagismo. No mínimo, instruir os pacientes a suspenderem o fumo de cigarros, charutos, cachimbo ou qualquer consumo de tabaco por no mínimo 30 dias antes da cirurgia eletiva.

Banho pré-operatório

O banho deve ser feito com água e detergente (sabão). O uso de antissépticos não é consensual, e deve ser reservado para cirurgias de grande porte, implante de próteses ou situações específicas, como surtos ou alta prevalência de microrganismos multirresistentes.

Preparação antisséptica da pele

Orientar a limpeza da região da incisão cirúrgica (soluções degermantes são suficientes) antes da preparação antisséptica da pele, com o intuito de remover a contaminação grosseira. Usar agente antisséptico apropriado para a antisepsia da pele, que pode ser realizada com soluções alcoólicas de PVP-I ou clorexidina. Não é recomendado uso de álcool, éter ou outra solução após a antisepsia.

Realizar a antisepsia do campo operatório (soluções degermantes são suficientes) em sentido centrífugo, circular e grande o suficiente para abranger possíveis extensões da incisão, novas incisões e/ou instalação de drenos antes da preparação antisséptica da pele, com o intuito de remover a contaminação grosseira.

Campo operatório

Pode-se proteger o campo operatório com campos de tecido estéreis, íntegros, sem furos; realizar controle de qualidade do material. Filmes porosos de poliuretano não reduzem risco de infecção nem dispensam a antisepsia da pele.

Portadores nasais de *S. aureus*

Em algumas situações específicas, portadores nasais de *S. aureus* foram identificados como fontes de ISC. No entanto, não há recomendação ao uso pré-operatório de mupirocina tópica na mucosa nasal para preveni-la, uma vez que o desenvolvimento de resistência é rápido – esse uso pode ser benéfico em situações de surtos ou outras situações controladas.

Higienização das mãos e antebraços da equipe cirúrgica

Manter as unhas curtas, não usar unhas artificiais ou qualquer tipo de adorno (anéis, pulseiras etc.).

Limpar abaixo das unhas e, em seguida, escovar as mãos e os antebraços durante pelo menos 3 a 5 min, utilizando antisséptico (usar soluções degermantes de PVP-I ou clorexidina). Não se recomenda o uso de “luva química” ou qualquer outra solução após a antissepsia, e é vetado o uso de solventes (álcool ou éter, tanto por fricção, como por imersão em bacia), pois estes prejudicam a eficácia do antisséptico.

Após a escovação, manter os braços flexionados com as mãos para cima, para que a água escorra dos dedos e das mãos para os cotovelos. Enxugar com compressas estéreis, vestir capotes e luvas estéreis.

Orientação dos profissionais de saúde com infecção

Educar e encorajar o pessoal da equipe cirúrgica que apresente sinais ou sintomas de doenças infecciosas transmissíveis a relatar o fato ao supervisor imediato e ao pessoal de saúde ocupacional.

Desenvolver políticas de atendimento ao paciente, quando o pessoal dos atendimentos apresenta doenças infecciosas transmissíveis, abrangendo e estabelecendo: (a) responsabilidades em usar serviços de saúde e comunicar doenças; (b) restrições de trabalho; (c) afastamento, quando acometido por doença que acarrete restrições de trabalho.

Afastar do trabalho e coletar culturas apropriadas do pessoal que participe da cirurgia e apresente lesões cutâneas, até que o quadro infeccioso esteja

adequadamente tratado.

Não excluir do trabalho o pessoal da equipe cirúrgica que esteja colonizado por organismos como *S. aureus* (nariz, mãos, outras parte do corpo) ou *Streptococcus* do grupo A, a não ser que essas pessoas estejam relacionadas à disseminação desses organismos nas áreas de cuidados médicos.

Intraoperatório

Ambiente da sala cirúrgica

A sala operatória deverá estar limpa, com as portas fechadas, e a circulação de pessoal deve ser a mínima possível. O controle da ventilação é muito importante para manter o ambiente agradável. Contudo, deve-se evitar aparelhos de ar condicionado de parede ou ventiladores, sendo recomendável sistema de ar condicionado central, respeitando as seguintes normas:

- Manter ventilação com pressão positiva na sala operatória, com respeito ao corredor e às áreas adjacentes
- Manter mínimo de 15 trocas de ar/h
- Filtrar todo o ar, o circulante e o fresco, por meio de filtros apropriados, com manutenção programada
- Introduzir o ar pelo teto e retirá-lo perto do chão (fluxo dirigido)
- Manter as portas da sala operatória fechadas, exceto para a passagem de equipamentos, pessoal ou paciente
- Considerar a realização de cirurgias para próteses ortopédicas em salas com ar ultralimpo e fluxo laminar (questão ainda polêmica, que merece mais estudos).

Limpeza e desinfecção de superfícies

Caso haja contaminação visível por sangue ou fluidos corpóreos em superfícies ou equipamentos, realizar a limpeza antes da próxima cirurgia, utilizando desinfetante aprovado pelo hospital e atendendo normas técnicas da Anvisa e do

MS para áreas limpas afetadas.

Não é necessário limpeza especial ou fechamento de salas cirúrgicas após cirurgias contaminadas ou infectadas, nem estabelecer salas exclusivas ou horários limitados para realizá-las, pois a realização de uma cirurgia contaminada antes de uma limpa não leva a riscos, uma vez que as infecções têm origem principalmente endógena.

Não utilizar tapetes porosos (pegajosos) na entrada de salas cirúrgicas para controle de infecção.

Coleta microbiológica

Não realizar culturas de rotina do ambiente cirúrgico (incluindo superfícies e ar), avaliando sua real necessidade apenas quando integrarem investigação epidemiológica.

Não realizar culturas intra ou pós-operatórias de pacientes visando avaliar se houve contaminação da ferida ou para definir se há ou não infecção. O critério diagnóstico de infecção não deve se basear exclusivamente em culturas.

Esterilização do instrumental cirúrgico

Esterilizar todo o material cirúrgico de acordo com as normas vigentes na instituição. Em caso de suspeita ou evidência de o material não estar estéril, cabe ao cirurgião e aos demais profissionais envolvidos rejeitá-lo, notificar ao setor responsável e enviá-lo para análise.

A manutenção das autoclaves deve ser programada, devendo ser mantida rotina de avaliação da qualidade desses equipamentos e dos testes de esterilidade.

A esterilização rápida é válida apenas para itens que serão utilizados imediatamente (p. ex., reesterilizar um instrumento inadvertidamente contaminado), jamais devendo ser realizada por conveniência, como alternativa para a falta de materiais de reserva ou para economizar tempo.

Roupas e vestimentas cirúrgicas

Para entrar na sala cirúrgica (estando a cirurgia por começar ou em andamento, ou se houver material cirúrgico exposto), o profissional deve usar gorro (que cubra por completo os cabelos da cabeça e da face) e máscara (que cubra totalmente a boca e o nariz), permanecendo assim paramentado até o final da cirurgia. O uso de propés não previne ISC, sendo recomendado para proteger os calçados da equipe médica, prevenindo contaminação com sangue e secreções.

Após a escovação das mãos e dos antebraços, o profissional deve vestir capote (avental) estéril. As vestimentas cirúrgicas devem servir de barreira efetiva, caso sejam molhadas ou contaminadas (p. ex., material que resista à penetração de líquidos), e ser trocadas sempre que estiverem visivelmente sujas, contaminadas por sangue ou material potencialmente contaminante. Por fim, o profissional deve proceder com a colocação de luvas estéreis.

Não há recomendações sobre como ou onde lavar roupas cirúrgicas, o uso de vestimentas cirúrgicas restrito ao centro cirúrgico ou a necessidade de cobri-las fora dele. Na maioria das instituições, a restrição de uso de roupas visa limitar a circulação de pessoas e a estabelecer disciplinas de trabalho. Caso seja esta a opção da instituição, cabe a todos os profissionais de saúde o rigoroso cumprimento da norma estabelecida.

Assepsia e técnica cirúrgica

Deve-se utilizar técnicas assépticas durante a colocação de cateteres intravasculares (p. ex., veia central), espinais ou epidurais, ou ao administrar fármacos por via intravenosa (IV), e equipamentos ou soluções estéreis devem ser abertos imediatamente antes do uso.

É preciso manusear tecidos delicadamente e realizar hemostasia eficiente, visando minimizar a desvitalização dos tecidos e corpos estranhos, e erradicar espaços mortos no sítio cirúrgico.

Caso o cirurgião considere o sítio cirúrgico grosseiramente contaminado, deve-se utilizar fechamento primário retardado ou deixar a incisão aberta. Se necessário drenar, utilizar drenos fechados a vácuo, colocando-os por incisão separada e distante da incisão cirúrgica, e retirando-os o quanto antes.

Pós-operatório

Proteger a ferida de incisões fechadas primariamente com curativo estéril por 24 a 48 h de pós-operatório e lavar as mãos antes e depois de qualquer contato com o sítio cirúrgico ou quando for necessário trocar o curativo, a fim de preservar sua assepsia.

Educar e orientar o paciente e seus familiares quanto aos cuidados com a incisão cirúrgica, a observação dos sintomas de ISC e a necessidade de comunicar esses sintomas ao médico.

Não há recomendação específica quanto a manter o curativo de fechamento primário oclusivo por mais de 48 h, ou em relação ao tempo necessário até se banhar ou molhar a ferida sem a cobertura do curativo, nem consenso quanto ao tipo de curativo a ser empregado, podendo-se utilizar curativo simples com gaze seca.

Profilaxia antimicrobiana para prevenção de infecção de sítio cirúrgico

A profilaxia antimicrobiana em cirurgia é importante instrumento na prevenção da infecção da ferida operatória, mas sua ação é limitada, razão pela qual não substitui as demais medidas preventivas. Além disso, está diretamente ligada ao desenvolvimento de microbiota resistente, razão pela qual seu uso deve ser racional e justificado tecnicamente.

A eficácia da profilaxia depende diretamente de como será administrada: o momento de início, a repetição intraoperatória e a sua duração (Tabela 66.3).

Tabela 66.3 Parâmetros para profilaxia cirúrgica.

Aspectos gerais	Não previne outras infecções, como infecções do trato urinário ou relacionada a drenos. Eficácia limitada ao procedimento cirúrgico, portanto, não substitui outras medidas, nem diminui risco em caso de quebra de técnica
	Deve ser realizado 60 min antes do início da cirurgia. A profilaxia iniciada mais do que 2 h antes ou 3 h após a incisão não tem

Início da profilaxia	eficácia demonstrada. Em procedimentos obstétricos, a dose do antimicrobiano pode ser administrada após o clampeamento do cordão. Profilaxia em trauma tem normas diferentes
Escolha do antimicrobiano	Deve ser pouco tóxico e não deve ser aquele frequentemente utilizado para tratamento de infecções hospitalares graves. As cefalosporinas de primeira ou segunda geração são, na maioria das situações, os que melhor se encaixam nesse contexto
Dose inicial do antimicrobiano	Deve ser a dose tradicional do antimicrobiano. Para pacientes com peso > 80 kg, a primeira dose deverá ser o dobro da convencional
Doses adicionais no intraoperatório	Devem ser realizadas em caso de perda maciça de sangue ou quando a duração do procedimento se prolonga. Recomenda-se a repetição intraoperatória mais frequente do que em outras situações de uso do mesmo antimicrobiano
Duração da profilaxia	Na maioria das situações não deve exceder o período intraoperatório, exceto no caso de colocação de prótese (o antimicrobiano deve ser prolongado por até 48 h). Mesmo em situações de risco ou em contaminações acidentais, o prolongamento da profilaxia não está associado a melhor resultado clínico. Exceção em procedimentos selecionados (não há consenso na literatura), como implante de prótese e cirurgia cardíaca. Considera-se inapropriada duração superior a 48 h
Duração da profilaxia em caso de manutenção de sondas, cateteres, cânulas e drenos	Não recomendada. Profilaxia ineficaz nessas situações

Início da profilaxia

Um dos mais importantes princípios da prescrição de profilaxia antimicrobiana é o momento em que a primeira dose é iniciada, pois o início incorreto da administração do antimicrobiano pode comprometer a sua eficácia, independentemente da dose ou duração do esquema. Ocorre contaminação da ferida operatória quando há exposição de órgãos e tecidos internos, portanto, é importante que o antimicrobiano já esteja atuando nos tecidos manipulados no momento em que estes forem expostos aos microrganismos. Recomenda-se o início da profilaxia dentro de 60 min antes da incisão cirúrgica, o que garante o pico da concentração do antimicrobiano no momento em que há exposição dos tecidos. Se iniciada três ou mais horas após o início da intervenção, a profilaxia é ineficaz, independentemente da duração do uso.

Em obstetrícia, recomendações anteriores preconizavam o uso de antimicrobianos no momento do clampeamento do cordão, a fim de evitar a transferência do antimicrobiano para a criança. No entanto, há dados para se afirmar que o risco de transferência é mínimo, e que o antimicrobiano pode ser administrado da maneira convencional.

A dose do antimicrobiano a ser utilizada é a habitual. Não há evidência em literatura de que a primeira dose do antimicrobiano deva ser superior às doses convencionais, exceto em pacientes com peso superior a 80 kg, nos quais a dose do antimicrobiano geralmente é o dobro.

Repetição intraoperatória

Parâmetro importante é a concentração tecidual do antimicrobiano, que vai decaindo mais rapidamente que no soro devido a diversos fatores, como as alterações hemodinâmicas locais no sítio operatório. Recomendações com base em estudos com animais e estudos clínicos sugerem a administração de nova dose do antimicrobiano em períodos fixos ou em caso de perda maciça de sangue.

Duração da profilaxia

A contaminação do sítio operatório após o encerramento da operação é rara, embora não impossível. Portanto, doses adicionais de antimicrobianos não

seriam indicadas (em teoria). Há literatura que respalda a prática da dose única de antimicrobianos, e, sistematicamente, estudos vêm mostrando a ausência de justificativa para o uso prolongado de antimicrobianos profiláticos após a cirurgia (mesmo que haja eficácia, o potencial benefício da administração prolongada será certamente obscurecido pelo desenvolvimento de efeitos adversos e a colonização por microbiota resistente).

Os resultados desses estudos são suficientes para concluirmos que, para a maior parte dos procedimentos em que a profilaxia é indicada, doses de antimicrobianos no pós-operatório são desnecessárias e indesejadas. Algumas exceções, porém, são dignas de nota. Em primeiro lugar, operações nas quais baixos inóculos bacterianos são suficientes para o desenvolvimento de ISC merecem administração de antimicrobianos por período total de 48 h (p. ex., implante de próteses de grande porte). Outro caso em que prolongamento de profilaxia por 24 h pode estar indicado é o de operações nas quais estudos clínicos ainda não respaldam a administração por tempo curto (p. ex., cirurgia cardíaca e de cólon). Além disso, as publicações ainda não mostram segurança quanto à profilaxia restrita ao intraoperatório em cirurgias arteriais de membros inferiores. Não se recomenda a duração prolongada quando o paciente persiste com drenos, sonda vesical, cateter venoso ou cânula orotraqueal, uma vez que a profilaxia não é eficaz nessas situações.

Uso tópico de antimicrobianos

O uso tópico de antimicrobianos parece atrativo devido à sua mínima toxicidade sistêmica. No entanto, a eficácia desse procedimento é controversa, e as concentrações locais irregulares, teoricamente aumentando as chances de desenvolvimento de resistência. Mesmo o uso combinado de antibiótico sistêmico e tópico não parece superior ao uso de antimicrobianos sistêmicos isoladamente. Por essas razões, não há dados disponíveis em literatura hoje que respaldem o uso rotineiro de profilaxia tópica, com exceção da cirurgia oftalmológica, situação na qual a concentração ocular de antibióticos administrados por via sistêmica é baixa.

Escolha do antimicrobiano

Alguns critérios devem ser seguidos para a utilização dos antimicrobianos: o antibiótico deve ter apresentação parenteral, mínima toxicidade e custos mínimos, ser fraco indutor de resistência, ter farmacocinética adequada e atividade contra a maior parte dos patógenos causadores de ISC na instituição.

Não se pode esquecer um critério fundamental: a partir do momento em que expomos grande quantidade de pacientes a um antimicrobiano específico, é possível o desenvolvimento de resistência a ele na instituição; portanto, o antimicrobiano escolhido não deve ser o mesmo indicado para o tratamento de infecções graves. Os antimicrobianos com o perfil mais próximo do descrito são as cefalosporinas, entre as quais a cefazolina e a cefuroxima são as mais estudadas. Há controvérsia quanto à diferença entre a potência antiestafilocócica desses dois fármacos. A cefuroxima apresentará vantagem quando forem necessárias concentrações em sistema nervoso central (SNC), ou quando a incidência de infecções pós-operatórias causadas por enterobactérias na situação abordada for maior do que a encontrada na maioria das cirurgias limpas; para as demais situações, recomenda-se a análise de custo-benefício. Embora muito utilizada no Brasil, no exterior a cefalotina quase não é usada em profilaxia, principalmente devido às suas características farmacológicas, que exigem repetição a cada 2 h no intraoperatório (Tabela 66.3).

A cefoxitina tem excelente ação sobre bacilos aeróbios e anaeróbios Gram-negativos, e ação pouco confiável sobre estafilococos, devendo ser indicada apenas em situações nas quais prevaleça a contaminação por Gram-negativos e anaeróbios (p. ex., operações de cólon, nas quais é uma das boas escolhas possíveis).

Sulfametoxazol + trimetoprima (SMX-TMP), clindamicina (isoladamente) e aminoglicosídeos associados à clindamicina ou ao metronidazol são alternativas para o uso de cefalosporinas. Deve-se restringir a vancomicina a situações excepcionais, como pacientes internados por tempo prolongado antes da cirurgia em instituições com alta prevalência de cepas resistentes à meticilina (oxacilina). Apesar da eficácia, as quinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta gerações e

os carbapenêmicos não são superiores aos esquemas propostos, e devido ao potencial desenvolvimento de resistência e aos custos, não devem ser utilizados para essa finalidade.

Critérios de indicação da profilaxia

No momento da indicação da profilaxia, pode-se utilizar normas gerais. É importante lembrar, que apesar dos princípios teóricos, somente estudos clínicos metodologicamente bem conduzidos têm capacidade de respaldar uma conduta segura. No momento da confecção de rotinas para um serviço ou instituição, deve-se realizar cuidadosa revisão bibliográfica. Anteriormente, a indicação da profilaxia dependeria da classificação da operação; no entanto, hoje essa indicação foi refinada, levando-se em consideração também as condições do paciente. Genericamente, consideramos que a profilaxia pode ser indicada nas seguintes condições:

- Alto risco de desenvolvimento de ISC (p. ex., cirurgias de cólon)
- O risco de desenvolvimento de ISC é baixo, mas se ocorre infecção, suas consequências são potencialmente desastrosas (p. ex., implante de próteses e cirurgia cardíaca)
- Embora o risco de ISC seja baixo, o paciente tem grande propensão à infecção. Os critérios para se determinar a propensão não estão bem definidos, embora se possa citar o diabetes descompensado, a desnutrição ou a obesidade mórbida.

■ Profilaxia cirúrgica em hospitais

É papel das CCIH, em conjunto com as equipes cirúrgicas envolvidas, elaborar estratégia de racionalização da profilaxia cirúrgica, contemplando os seguintes tópicos:

- Desenvolver guias de profilaxia abrangentes e consensuais (diretrizes), abordando as situações mais frequentemente encontradas e respeitando os

parâmetros técnicos recomendados

- Divulgação ampla e monitoramento da aplicação do guia
- Elaborar estratégias de restrição de antimicrobianos com base nas diretrizes, a fim de evitar o uso prolongado de antimicrobianos
- Monitorar o tipo de antimicrobiano utilizado e o tempo de administração antes do início da cirurgia.

■ Prevenção de pneumonias hospitalares

As infecções respiratórias representam grande parte das infecções adquiridas dentro de hospitais e estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade. As variáveis envolvidas no maior risco de infecção são: extremos de idade, doenças graves, imunodepressão, imobilização por trauma, depressão do sensorio, doença cardiopulmonar, pacientes submetidos a cirurgias torácicas ou abdominais, terapia respiratória (desde nebulizações e oxigenoterapia, até o uso de tubo endotraqueal e ventilação mecânica) e procedimentos que envolvam manipulação respiratória. Estudos têm demonstrado diminuição da incidência e da mortalidade relacionada à pneumonia em pacientes submetidos à ventilação mecânica, implantando pacotes (*bundles*) de medidas preventivas, como:

- Manter a cabeceira elevada entre 30 e 45°
- Higiene oral (diversos protocolos recomendam o uso de clorexidina na concentração 0,12%, apresentação para uso tópico oral)
- Profilaxia de trombose venosa profunda (TVP)
- Profilaxia de úlcera péptica
- Aspiração contínua da secreção concentrada acima do balonete da cânula endotraqueal (cânula específica).

As principais recomendações para prevenção de pneumonias hospitalares são:

- Usar fluidos estéreis nos reservatórios de umidificadores e nebulizadores

(colocados imediatamente antes do uso)

- Evitar que a água coletada nos circuitos dos respiradores retorne ao umidificador ou alcance o paciente
- Não trocar os circuitos dos ventiladores em intervalos regulares. Trabalhos recentes demonstram que a troca dos circuitos 1 vez/semana (ou mesmo a não troca) não aumenta a incidência de pneumonia
- Esterilizar os circuitos dos ventiladores previamente (óxido de etileno) ou submetê-los à desinfecção de alto nível
- Realizar por meio de técnica asséptica a aspiração da traqueostomia ou da cânula orotraqueal para evitar contaminação cruzada
- Empregar fisioterapia respiratória, quando indicado
- Lavar as mãos antes da aspiração dos pacientes
- Utilizar uma sonda de aspiração para cada vez que o paciente tiver que ser aspirado
- Não desinfetar ou esterilizar rotineiramente o maquinário interno dos ventiladores
- Esterilizar ou desinfetar os ambus (reanimadores pulmonares manuais) após a utilização
- Usar cânulas orotraqueais estéreis para intubação
- Não contaminar as cânulas orotraqueais (p. ex., colocando-as sobre a cama ou o paciente) durante o procedimento de intubação; os guias também devem ser desinfetados ou esterilizados antes da utilização
- Ainda há controvérsias acerca da vantagem da utilização de sucralfato, em vez de bloqueadores H₂ (ranitidina e cimetidina), e da descontaminação seletiva do aparelho digestório, com o intuito de diminuir as infecções do trato respiratório
- Interromper a nutrição enteral e remover dispositivos o quanto antes possível; verificar a posição da sonda enteral rotineiramente
- Se não houver contraindicação, elevar para 30 a 45° a cabeceira da cama do paciente submetido a ventilação mecânica, para evitar aspiração
- Antes de esvaziar o balonete (*cuff*) da cânula endotraqueal para removê-la,

certificar-se de limpar as secreções acima da região glótica

- Não administrar antibióticos rotineiramente, com objetivo de prevenir pneumonia
- Não realizar coleta rotineira de secreção traqueal; a cultura qualitativa da secreção traqueal tem baixa especificidade para o diagnóstico etiológico de pneumonia hospitalar
- A aspiração de secreção traqueal através de sistema fechado permite maior comodidade da equipe assistencial e pode diminuir a transmissão cruzada de microrganismos, mas faltam estudos que demonstrem a diminuição da incidência de pneumonia hospitalar
- A utilização de filtros bactericidas nos circuitos respiratórios não reduz a incidência de infecção pulmonar
- Vacinar pacientes com alto risco para infecção pneumocócica (maiores de 60 anos, adultos com doença crônica cardiovascular e pulmonar, diabetes, alcoolismo, cirrose e imunodeprimidos).

■ Prevenção de infecções do trato urinário

A ITU hospitalar é responsável por aproximadamente 40% de todas as infecções hospitalares. Cerca de 80% dos casos de ITU hospitalar são relacionados ao cateter vesical; as outras causas geralmente são associadas a cistoscopias e outros procedimentos urológicos. As ITU relacionadas ao cateter vesical geralmente ocorrem endemicamente, em ambiente hospitalar, costumam ser assintomáticas e, na maioria das vezes, a remoção do cateter é curativa. Nos sistemas de sondagens vesicais abertos, a maioria dos pacientes apresentará colonização da sonda vesical a partir do quinto dia. Recomenda-se, para a prevenção das ITU:

- Fazer a higiene das mãos com antisséptico antes da sondagem
- Evitar cateter vesical. Se indicada sondagem vesical, descrever em prontuário a justificativa para a introdução do cateter. Reavaliar regularmente a necessidade de manutenção do cateter vesical

- Quando possível, utilizar dispositivo externo para coleta de urina (Uripem[®])
- Cateterização suprapúbica (descrita como método seguro, parece reduzir as infecções relacionadas à cateterização vesical)
- Utilizar técnica e equipamento estéreis para colocação de sonda vesical
- Evitar tração ou mobilização exagerada da sonda vesical
- Utilizar sonda de menor calibre possível
- Utilizar coletores de urina de circuito fechado com válvula antirrefluxo e local apropriado para punção, caso seja necessário coletar amostra de urina para exame
- Manter drenagem contínua, sem bloqueio do fluxo por dobras do cateter ou do coletor; manter o saco coletor abaixo do nível da bexiga, para evitar refluxo
- Não desconectar o circuito; a coleta de urina deve ser feita através de punção do coletor em lugar próprio
- Trocar o sistema, caso o circuito fechado tenha sido violado
- Evitar o contato do coletor fechado com o chão ou frasco de coleta
- Realizar limpeza do meato uretral com água e sabão diariamente
- Não utilizar soluções antissépticas ou antimicrobianos tópicos
- Remover a sonda vesical o mais breve possível
- Não há indicação da troca preestabelecida (rotineira) do sistema fechado ou da sonda vesical. Não está indicada a coleta rotineira de urocultura no paciente com sonda vesical. O sistema deve ser trocado quando existir obstrução do fluxo, infecção ou colonização por bactérias multirresistentes do trato urinário relacionada à sonda vesical, de acordo com a orientação do médico.

■ Prevenção de infecções por bactérias multirresistentes

Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência microbiana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar, tais como o uso abusivo e inadequado de antimicrobianos, o uso crescente de dispositivos e procedimentos invasivos,

grande número de hospedeiros suscetíveis e falhas nas medidas de controle de IRAS, ocasionando aumento da transmissão de microrganismos resistentes.

As infecções por microrganismos multirresistentes prolongam o tempo de internação e exigem a utilização de fármacos mais potentes, que geralmente são mais onerosos e podem apresentar mais efeitos colaterais. Assim, além de elevarem o custo do tratamento, aumentam a morbidade e a mortalidade.

Há evidências que sugerem a associação do uso de antimicrobianos à elevação das taxas de resistência, e considera-se que o desenvolvimento de uma política para uso racional de antimicrobianos possa contribuir para o controle da resistência microbiana (Tabela 66.4). Pode-se definir o uso racional dos antimicrobianos como a prática de prescrição que resulta em ótima indicação, dosagem, via de administração e duração de um esquema terapêutico ou profilático, propiciando o sucesso clínico com mínima toxicidade para o paciente e reduzido impacto sobre a resistência microbiana.

A existência de uma política voltada para o uso racional de antimicrobianos causa maior impacto no ambiente hospitalar, provavelmente por este se tratar de comunidade fechada, onde é possível selecionar os fármacos disponíveis, estabelecer normatização apropriada pela diretoria da instituição, a discussão dos casos com especialistas e ter, como ponto de reforço, redução considerável nos custos.

A seguir, apresentamos as principais recomendações para o uso racional de antimicrobianos:

- Terapia ampliada inicial, adequando o espectro após resultado de culturas: diminuir o espectro da terapia empírica com base nos resultados das culturas e eliminar associações redundantes reduz a exposição dos microrganismos aos antimicrobianos (o que pode acelerar o surgimento de mecanismos de resistência) e os gastos da farmácia hospitalar
- Associação de antimicrobianos: indica-se terapia combinada em algumas situações clínicas (incluindo o tratamento de pacientes graves com risco de infecção por germes multirresistentes), com o intuito de aumentar a

cobertura e a probabilidade de terapia empírica inicial adequada. Recentemente, diversos estudos têm defendido a utilização de terapia combinada no tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemases (KPC), entre outras infecções por bactérias multirresistentes. Contudo, este ainda é um tema polêmico

- Rotação de antimicrobianos: os dados existentes são insuficientes para recomendar rotineiramente o uso cíclico dos antimicrobianos como estratégia de redução ou prevenção de resistência durante períodos prolongados
- Otimização das dosagens e dos princípios farmacodinâmicos: otimização das doses dos antibióticos em função das características individuais do paciente, do microrganismo, do sítio da infecção e de variáveis farmacodinâmicas dos fármacos é parte importante de programas de uso racional dos antimicrobianos
- Terapia sequencial parenteral-oral: um plano sistemático para a conversão parenteral-oral dos antimicrobianos com boa biodisponibilidade, quando permitido pelas condições clínicas dos pacientes, poderá reduzir custos assistenciais e o tempo de internação hospitalar
- Padronização de antibióticos e práticas restritivas: a padronização de antimicrobianos por meio de protocolos e a necessidade de liberação após a análise de um especialista em infectologia, para manutenção da terapia, poderão acarretar imediatas e significativas reduções na utilização e no custo dos antimicrobianos. As vantagens da necessidade de autorização prévia como meio de controlar a resistência microbiana são menos consistentes, pois os estudos longitudinais a longo prazo são escassos. Instituições que utilizam a prática de autorização prévia precisam monitorar continuamente as tendências globais de uso dos antimicrobianos (p. ex., por dose diária definida), para analisar resultados e detectar mudanças de sensibilidade dos microrganismos após a substituição de determinadas medicações
- Formulário de requisição dos antimicrobianos: podem ser componentes

efetivos de um programa de controle e uso racional de antimicrobianos, e facilitar a implementação de diretrizes

- Educação sobre o uso racional de antimicrobianos: educação é essencial como parte de qualquer programa de uso racional de antimicrobianos e poderá prover conhecimentos úteis para a obtenção de melhores resultados e aceitação pelo corpo clínico
- Constituição da equipe de profissionais de um programa para uso racional de antimicrobianos: a equipe de controle do uso dos antimicrobianos deve preferencialmente ser composta por infectologista, farmacêutico clínico, microbiologista clínico, especialista em informática, profissional especialista em controle de infecções e um epidemiologista hospitalar
- Gerenciamento de processos: medidas de processo (a intervenção resultou em mudança desejada no uso dos antimicrobianos?) e de resultados (o processo implementado reduziu ou preveniu resistência ou outras consequências indesejáveis do uso dos antibióticos?) são úteis em determinar o impacto de um programa de controle sobre o uso dos antimicrobianos e os padrões de resistência
- Laboratório de microbiologia: tem papel fundamental em programas de controle do uso de antimicrobianos ao prover dados de cultura e antibiograma que permitam a otimização da terapia antimicrobiana, auxílio à CCIH na vigilância de microrganismos multirresistentes e, através de medidas de biologia molecular, na investigação epidemiológica de surtos.

Além do uso racional de antimicrobianos, três outras medidas são fundamentais para o controle de bactérias multirresistentes:

- Vigilância de pacientes colonizados e/ou infectados por microrganismos multirresistentes
- Higienização das mãos
- Instituição de precauções de contato para pacientes colonizados e/ou infectados por microrganismos multirresistentes.

Tabela 66.4 Passos e estratégias para a prevenção da resistência aos antimicrobianos segundo as diretrizes do Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).

Prevenir infecção	<p>Vacinar os pacientes e profissionais de saúde</p> <p>Retirar os cateteres precocemente</p>
Diagnóstico e tratamento efetivo das infecções	<p>Identificar o microrganismo</p> <p>Consultar o infectologista</p>
Uso adequado de antimicrobianos	<p>Praticar controle de antimicrobianos</p> <p>Usar dados locais sobre perfil de resistência dos microrganismos</p> <p>Tratar a infecção, não a contaminação</p> <p>Tratar a infecção, não a colonização</p> <p>Saber quando dizer “não” à vancomicina</p> <p>Suspender os antimicrobianos quando a infecção for descartada ou tratada</p>
Prevenir transmissão	<p>Isolar pacientes com microrganismos resistentes</p> <p>Quebrar a cadeia de transmissão</p>

A vigilância das infecções por microrganismos multirresistentes é fundamental para a instituição de medidas de controle. A seguir, apresentamos pontos importantes de um programa de vigilância de bactérias multirresistentes:

- Calcular e analisar a incidência de microrganismos multirresistentes
- Monitorar suscetibilidade antimicrobiana
- Instituir protocolos para análise molecular de cepas multirresistentes no laboratório ou em instituições de referência, para investigação

epidemiológica

- Desenvolver protocolos para vigilância ativa de culturas em populações de alto risco, como pacientes internados em UTI
- Desenvolver programas de vigilância de culturas para avaliação da eficácia das medidas de prevenção e controle, avaliando aumento ou redução da transmissão de multirresistência
- Definir a frequência de multirresistência para desencadear intervenções adicionais no controle, avaliando as condições de risco para aquisição (colonização ou infecção)
- Manter sistema de patógenos multirresistentes atualizado e divulgá-lo para as coordenações das unidades de internação.

Programas de incentivo para a higiene das mãos são básicos para qualquer instituição. A utilização de água e sabão pode reduzir a quantidade de microrganismos nas mãos e, por vezes, interromper a transmissão de microrganismos multirresistentes veiculados por contato. Em unidades com pacientes com microrganismos multirresistentes, ou antes de procedimentos invasivos, recomenda-se a utilização de clorexidina degermante.

A aplicação de produtos antissépticos, em especial soluções com base alcoólica, também pode reduzir ainda mais os riscos de transmissão, devido à intensificação da redução microbiana ou, no caso do álcool gel, por favorecer a higienização mais frequente das mãos.

Os maiores índices de IRAS são observados particularmente em UTI, contribuindo para a mortalidade, a morbidade, a duração da hospitalização e o aumento dos custos hospitalares e da carga de trabalho da enfermagem, que por sua vez pode ser causa e consequência das IRAS, principalmente por microrganismos multirresistentes.

Estudo de Pittet (2000) observou que a maioria dos estudos sobre lavagem das mãos informa taxas de aderência entre 16 e 81% e que, quanto maior a necessidade de higienizar as mãos, menos elas são efetivamente lavadas: médicos lavam menos as mãos do que enfermeiras; auxiliares de enfermagem

menos do que enfermeiras. Além disso, identificou como fatores da não aderência ao hábito de lavar as mãos: ser do gênero masculino, trabalhar em unidade de terapia intensiva (UTI), trabalhar no final de semana, usar aventais e luvas, e estar envolvido com atividades com alto risco de contaminação cruzada. Quanto mais oportunidades para higienizar as mãos por hora de cuidado de pacientes, menor será a sua aderência.

Outra medida de controle de bactérias multirresistentes é o isolamento de pacientes com infecção ou colonização. O objetivo básico de um sistema de precauções e isolamento é a prevenção da transmissão de microrganismos:

- De um paciente para outro paciente
- De um paciente para um profissional da saúde
- De um portador sã ou doente para outro.

As precauções de contato são indicadas para infecção ou contaminação por microrganismos multirresistentes ou epidemiologicamente importantes passíveis de transmissão por contato direto. São medidas essenciais:

- Internação do paciente: quando possível em quarto privativo ou com paciente que apresente infecção pelo mesmo microrganismo (coorte)
- Higienização das mãos: enfatizar a importância dessa ação e utilizar antisséptico, como álcool gel ou soluções degermantes (clorexidina 2% ou PVP-I)
- Luvas: usar luvas não estéreis limpas ao entrar no quarto e durante o tempo de atendimento, trocando-as após contato com material biológico (retirá-las antes de deixar o quarto e higienizar as mãos)
- Avental: entrar no quarto usando avental descartável limpo e retirá-lo antes de deixar o quarto
- Equipamentos de cuidado ao paciente: estetoscópio, esfigmomanômetro e termômetros devem ser de uso individual; caso não seja possível, devem ser limpos e desinfetados com álcool 70%, entre pacientes
- Ambiente: submeter itens com os quais o paciente teve contato e superfícies

ambientais à desinfecção com álcool 70%

- Visitas: restritas e instruídas pelo enfermeiro
- Transporte do paciente: deve ser limitado. O profissional que transportar o paciente deve utilizar as precauções padrão e desinfetar as superfícies após o uso do paciente.

■ Risco ocupacional

Profissionais de saúde correm riscos de contrair diversas infecções no ambiente hospitalar, principalmente em unidades de emergência, devido à grande quantidade de procedimentos invasivos realizados e à necessidade de maior rapidez na execução dos mesmos, aumentando o risco de exposição. A magnitude do risco ocupacional depende de diversas variáveis, como a prevalência das doenças transmissíveis na população atendida, informações adequadas sobre os mecanismos de transmissão e prevenção e as condições de segurança no trabalho. A redução do risco de exposição a diversos agentes infecciosos é um dos objetivos de qualquer programa de saúde dos profissionais de saúde, que frequentemente têm sido auxiliados pelas CCIH. Entre os diversos microrganismos transmitidos nos cuidados aos pacientes destacam-se: vírus da imunodeficiência humana (HIV); vírus das hepatites tipo B (VHB) e tipo C (VHC); *Mycobacterium tuberculosis*. Dependendo do local e da função do profissional, outros agentes podem ser importantes (p. ex., *Trypanosoma cruzi*, em laboratórios de pesquisa). Embora o risco de contrair infecção pelo HIV pela exposição ocupacional seja muito pequeno, essa doença é a que tem recebido maior atenção dos programas de controle de infecção hospitalar nos últimos anos. A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) deu origem a inúmeros problemas científicos, éticos, sociais e legais com impacto significativo na capacidade de elaborar soluções da equipe de controle de infecções. Nem todos os problemas foram devidamente resolvidos, sobretudo porque ainda faltam alguns dados essenciais. A crescente prevalência do HIV no Brasil aumenta o risco de os trabalhadores da área da saúde serem expostos a sangue do paciente com infecção, especialmente quando as precauções com sangue e outros líquidos

não são seguidas para todos os pacientes.

O primeiro caso relatado na literatura de contaminação de um profissional de saúde pelo HIV ocorreu na África, em 1983, com uma enfermeira que sofreu picada de agulha de uma seringa contendo sangue de um paciente com a infecção. Teoricamente, um profissional de saúde pode vir a sofrer infecção de um paciente por causa de vários mecanismos: ferimentos perfurantes por agulhas, ferimentos por objetos cortantes, exposição de lesões prévias de pele ao sangue do paciente, transmissão através de mucosas ou queimaduras por cautério.

As luvas cirúrgicas fabricadas em látex, desde que intactas, constituem barreira eficiente para a penetração de microrganismos. Entretanto, mesmo a utilização de dois pares de luvas não impede o ferimento por agulhas. Após uma cirurgia ortopédica, cerca de 50 a 60% das vezes ocorre perfuração da luva externa, e 6 a 10% das duas luvas. O mais preocupante é que em cerca de 50% das vezes essas perfurações não são percebidas pelos cirurgiões.

A maioria dos acidentes perfurantes envolvendo a equipe de enfermagem acontece no momento de manipulação ou encape da agulha; a equipe de limpeza se acidenta com agulhas usadas e descartadas indevidamente. Lesões desse tipo normalmente provocam grande ansiedade, e a cooperação do serviço de saúde ocupacional e da equipe de controle de infecção hospitalar no apoio psicológico e atendimento imediato ao funcionário é de extrema importância.

Com o objetivo de minimizar os riscos ocupacionais, todas as instituições de saúde devem estruturar um programa de biossegurança e garantir a sua implantação em todas as áreas de atuação dos profissionais da área de saúde. Esse programa deve conter estratégia efetiva de prevenção de acidentes e redução dos riscos ocupacionais, nos casos de exposições, que funcione em todos os horários do dia, incluindo finais de semana. É importante saber que os riscos envolvendo sangue ou outros líquidos orgânicos potencialmente contaminados corresponde às exposições mais comumente relatadas.

O acidente deve ser notificado para o serviço responsável pela orientação e indicação de profilaxias o mais rapidamente possível. No caso de acidentes com

material contaminado com o HIV, deve-se introduzir quimioprofilaxia com antirretrovirais, preferencialmente nas primeiras 2 h após o acidente.

O risco de adquirir uma infecção pós-exposição ocupacional é variável e depende do tipo de acidente e de fatores como a gravidade, o tamanho da lesão, se há sangue e qual o volume envolvido no acidente, as condições clínicas do paciente-fonte e o seguimento adequado pós-exposição. Diversos estudos relatam que a função do profissional, o tempo de trabalho e a aderência às precauções padrão são fatores que interferem diretamente na ocorrência de acidentes, dos mais simples aos graves.

Doenças transmitidas por acidentes ocupacionais

Hepatite tipo B

A hepatite tipo B (VHB) é classificada como doença sexualmente transmissível, mas pode ser transmitida através do uso de seringas contaminadas e materiais contendo sangue. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), dois bilhões de pessoas foram infectadas em algum momento da vida, sendo que 300 milhões evoluíram para doença crônica. No Brasil, a região da Amazônia Legal, o Espírito Santo e a região oeste de Santa Catarina são considerados de alta endemicidade, sendo que o coeficiente de mortalidade é de 0,6/100.000 habitantes. As regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste são intermediárias, e a região Sul apresenta baixo nível endêmico.

O risco de aquisição após acidente envolvendo sangue contaminado pelo VHB é bem conhecido e pode variar conforme o estado sorológico do paciente-fonte (reflete a replicação viral) e a situação vacinal do funcionário. Em exposições percutâneas, envolvendo sangue sabidamente contaminado pelo VHB com HBeAg (marcador de replicação viral), o risco de infecção pode ser superior a 30%, contra risco de aproximadamente 6% se o paciente-fonte do acidente apresentar HBsAg positivo e anti-HBe positivo (sem replicação viral).

Hepatite tipo C

Estima-se em cerca de 200 milhões o número de portadores de hepatite tipo C

(VHC) no mundo, sendo 3,2 milhões deles no Brasil. O VHC é constituído por ácido ribonucleico (RNA), provavelmente pertencendo à família Flaviridae. O VHC tem como principal característica a transmissão potencialmente por transfusão de sangue e hemoderivados de doadores contaminados em bancos de sangue sem aplicação adequada de testes de triagem. Atualmente, com o controle nos bancos de sangue a transmissão ocorre principalmente pelo uso de drogas ilícitas injetáveis com compartilhamento de seringas contaminadas ou instrumentos, e mais raramente por via sexual.

O risco médio de aquisição da hepatite tipo C, após ferimento perfurocortante, é de 1,8%, variando de 0 a 7% de acordo com o tipo de exposição e a carga viral do paciente-fonte.

Vírus da imunodeficiência humana

A epidemia de AIDS teve início na África há mais de 40 anos, contudo, a partir do final da década de 1970 e início dos anos 1980, transformou-se em pandemia. A epidemia foi identificada oficialmente em 1981, pelos pesquisadores dos CDC, que reconheceram a existência de uma nova doença que levava a grave deficiência de imunidade celular e humoral.

A doença é causada por um retrovírus denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV), com dois tipos conhecidos – HIV-1 e HIV-2, com genoma RNA, família Lentiviridae.

O HIV pode ser transmitido das seguintes maneiras:

- Relação sexual
- Transfusão de sangue ou de produtos sanguíneos contaminados
- Leite materno
- Uso de seringas e agulhas contaminadas
- Acidente ocupacional.

O período de incubação compreende entre a infecção pelo HIV e a fase aguda da infecção ou o surgimento de anticorpos circulantes, podendo variar de

algumas semanas até 3 meses (o que pode ocorrer entre 50 e 90% dos casos). O período de replicação lenta (latência) ocorre entre a infecção pelo HIV e os sinais e sintomas que caracterizam a doença, tendo tempo médio de 3 a 10 anos. O período de transmissibilidade pode ocorrer em todas as fases da infecção.

O risco médio de aquisição profissional de HIV após acidente perfurocortante é de 0,3%, e de 0,09% quando há exposição de mucosa. Nos EUA, até o ano de 2003, foram documentados 57 casos confirmados de infecção pelo HIV após acidente ocupacional.

Medidas de prevenção

Evitar a exposição ocupacional é o principal caminho para prevenir a transmissão de VHB, VHC e HIV. Entretanto, a imunização contra hepatite tipo B e o atendimento adequado pós-exposição são componentes fundamentais para um programa de prevenção de infecção após acidente ocupacional completo e importantes elementos para a segurança do trabalho.

Medidas institucionais

Visam garantir um ambiente de trabalho seguro, minimizando os riscos ocupacionais:

- Realizar treinamentos e orientações quanto aos riscos ocupacionais e às medidas de prevenção
- Disponibilizar equipamentos de proteção individual (EPI) e coletiva (EPC)
- Dispor recipientes apropriados para o descarte de perfurocortantes
- Supervisionar o estado vacinal dos programas anuais de saúde (PAS) e promover campanhas de vacinação periódicas
- Fornecer instruções escritas e afixar cartazes sobre os procedimentos a serem adotados em casos de acidentes.

Medidas individuais

Caso haja exposição ocupacional, as medidas de prevenção individuais são:

- Realizar o esquema completo da vacinação contra a hepatite tipo B (três doses) e manter a carteira de vacinação atualizada, de acordo com as recomendações do PAS
- Utilizar luvas, óculos e avental sempre que manipular sangue e secreções, independentemente do diagnóstico do paciente
- Manter a atenção durante a realização dos procedimentos
- Manipular agulhas e instrumentos cortantes com cuidado
- Não utilizar os dedos como anteparo durante a realização de procedimentos que utilizem materiais perfurocortantes
- Não reencapar as agulhas nem entortá-las, quebrá-las ou retirá-las da seringa com as mãos
- Seguir as recomendações para a montagem e o preenchimento das caixas de perfurocortantes
- Desprezar todo o material perfurocortante, mesmo que estéril, em recipientes adequados.

Estruturação do serviço de atendimento ao funcionário exposto

As instituições devem ter um serviço de atendimento ao funcionário exposto que funcione 24 h. Caso a instituição não disponha desse serviço, o funcionário deve ser encaminhado para uma unidade de referência, para receber o atendimento adequado.

O funcionário atendido deve ter sua identidade preservada, a fim de manter a privacidade e evitar constrangimentos. Uma opção simples é a codificação do acidente e das amostras de sangue para a realização de exames laboratoriais. Sempre que possível, informar a ocorrência do acidente ao paciente-fonte e solicitar a sua permissão para a coleta de sangue e a realização de sorologias para HIV, hepatite tipos B e C. É necessário assegurar ao paciente que o sigilo será mantido e que os resultados somente serão revelados se ele assim o desejar.

Para efeitos legais, o funcionário deve registrar o Comunicado de Acidente de Trabalho (CAT) no Departamento Pessoal ou em outro setor responsável da instituição.

Condutas pós-acidente ocupacional

Condutas gerais

O tratamento imediato do local da exposição é a lavagem com água e sabão. Pode-se usar antisséptico, embora não exista evidência de eficácia. A aplicação de agentes cáusticos (p. ex., hipoclorito de sódio) sobre o local e a injeção de antissépticos ou desinfetantes no mesmo são totalmente contraindicadas. Deve-se evitar extrair os líquidos espremendo o local afetado, o que pode aumentar a lesão e acentuar a exposição. Em caso de exposição da mucosa, lavá-la apenas com água ou soro fisiológico 0,9%.

É importante notificar o acidente à chefia imediata e ao setor responsável pelo atendimento.

Deve-se coletar e realizar sorologias para HIV e hepatites tipos B e C do profissional acidentado e do paciente-fonte, sempre solicitando a autorização do paciente para a coleta das sorologias. A realização do teste rápido para HIV na fonte, quando conhecida, é muito útil para indicar a quimioprofilaxia, mas não substitui os exames confirmatórios por outros métodos, que devem ser realizados.

Outras sorologias podem ser solicitadas, de acordo com a situação epidemiológica (p. ex., sorologia para doença de Chagas, HTLV-1).

Nas situações em que não for possível identificar o paciente-fonte do acidente, deve-se considerar a fonte desconhecida e avaliar os riscos individualmente.

Quimioprofilaxia e acompanhamento

► **Exposição ocupacional a paciente-fonte com sorologias negativas.** No caso de o paciente-fonte apresentar sorologias negativas, o acidente não oferece riscos ao funcionário, não havendo necessidade de acompanhamento sorológico ou clínico do profissional.

► **Exposição ocupacional a paciente-fonte desconhecido.** No caso de paciente-fonte desconhecido (material encontrado no lixo, expurgo etc.), o acidente será avaliado criteriosamente, conforme a gravidade da exposição e a

probabilidade de infecção. Geralmente não se recomenda quimioprofilaxia nesses casos, mas se deve avaliar os riscos individualmente. O profissional deverá ser submetido a acompanhamento laboratorial com coleta das sorologias para HIV e hepatite tipos B e C no momento do acidente, entre 6 e 8 semanas depois, e 3 e 6 meses após o acidente.

► **Exposição ocupacional a paciente-fonte positivo para hepatite tipo B (HBsAg+).** Profissionais não vacinados ou não respondedores ao esquema vacinal (anti-HBs < 10 U/ml) deverão ser encaminhados para vacinação (no músculo deltoide) e uso de imunoglobulina específica para hepatite tipo B – HBIg (na região glútea do lado oposto) –, que deve ser administrada o mais rápido possível, preferencialmente nas primeiras 12 h após o acidente. O profissional deverá ser submetido a acompanhamento laboratorial com coleta das sorologias para HIV e hepatite tipos B e C no momento do acidente, e sorologia para hepatite tipo B entre 6 e 8 semanas depois, no terceiro e no sexto mês após o acidente, nos casos de indivíduos não imunes.

► **Exposição ocupacional a paciente-fonte positivo para hepatite tipo C.** Não há nenhuma medida específica recomendada para redução do risco de transmissão após exposição ocupacional ao vírus da hepatite tipo C. O funcionário deverá ser submetido a acompanhamento laboratorial com coleta das sorologias para HIV e hepatite tipos B e C no momento do acidente, e sorologia para hepatite tipo C entre 6 e 8 semanas depois, no terceiro e no sexto mês após o acidente. O exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) está indicado para o acompanhamento do profissional com exposição a fonte com infecção pelo VHC.

► **Exposição ocupacional a paciente-fonte positivo para HIV.** Após avaliação criteriosa do acidente, quando houver indicação de quimioprofilaxia, iniciá-la preferencialmente em até 2 h após o acidente, podendo oferecê-la em até 48 h. A escolha da medicação antirretroviral deve se basear no uso prévio do paciente-fonte, evitando utilizar medicação com alto nível de resistência. Quando não for possível obter a informação do paciente-fonte ou o mesmo não fizer uso de terapêutica antirretroviral, deve-se iniciar a associação de três

fármacos: lamivudina, zidovudina e lopinavir + ritonavir. A indicação e a escolha do melhor esquema devem ser orientadas por profissional com experiência no uso dessas medicações, preferencialmente um infectologista, e o tratamento deve ser mantido por 28 dias. O profissional que sofreu o acidente deve ser adequadamente orientado a não suspender o tratamento sem antes consultar o médico e a ter relações sexuais com preservativo durante todo o acompanhamento. Quando o profissional utilizar quimioprofilaxia, coletar hemograma completo, exames bioquímicos e urina tipo I antes do início dos antirretrovirais, 15 dias após o início e ao término dos 28 dias de medicação, para avaliação das funções hepática e renal do acidentado, devido aos efeitos adversos dos antirretrovirais. Estender o acompanhamento do profissional para 1 ano nos seguintes casos: (a) paciente-fonte do acidente com HIV + VHC (coinfecção); (b) funcionário que apresentar sintomas de infecção aguda nos primeiros 6 meses de acompanhamento.

Doenças transmitidas por gotículas

Além do risco ocupacional relacionado a acidentes com material contaminado com sangue e secreções, o profissional de saúde pode adquirir diversas doenças decorrentes da atividade profissional por via respiratória, geralmente divididas de acordo com a via de transmissão em dois grupos: por aerossóis (tuberculose, varicela e sarampo) e por gotículas (rubéola, influenza, doença meningocócica, coqueluche, entre outras).

O profissional de saúde pode adquirir doenças transmitidas por gotículas quando em contato próximo (inferior a 2 m) com o paciente com a infecção. As gotículas podem ser produzidas por tosse, espirro ou conversação. Pacientes com essas infecções devem ser mantidos com as seguintes recomendações:

- Internação de paciente: quarto privativo ou, se não for possível, de paciente com infecção pelo mesmo microrganismo (coorte), respeitando distância mínima de 2 m entre os pacientes
- Máscara tipo cirúrgico: deve ser utilizada quando a distância com o

- paciente for menor que 2 m
- Transporte de paciente: o paciente deve utilizar máscara tipo cirúrgico durante o transporte
 - Visitas: restritas e reduzidas.

Doença meningocócica

A doença meningocócica geralmente é adquirida na comunidade, podendo ser causada por uma variedade de sorogrupos de *Neisseria meningitidis*. É sazonal, sendo mais frequente no inverno, mas pode aparecer durante o ano todo. *N. meningitidis* é transmitida pela via respiratória, por gotículas. O período de incubação é de 2 a 10 dias (em média 3 a 4 dias), e o período de transmissibilidade dura enquanto houver agente na nasofaringe. Em geral, o meningococo desaparece da nasofaringe após 24 h de antibioticoterapia eficaz. No Brasil, recomenda-se, para adultos: rifampicina, 600 mg via oral (VO) a cada 12 h, por 2 dias, apenas para contactantes muito próximos (dormem e/ou se alimentam juntos, crianças institucionalizadas). Em situações especiais, nas quais o meningococo é resistente à rifampicina ou há contraindicação à mesma, indica-se como alternativa ceftriaxona (250 mg intramuscular – IM) ou ciprofloxacino (500 mg VO), em regimes de dose única.

A transmissão hospitalar de *N. meningitidis* é incomum, pois 24 h após o início da antibioticoterapia o paciente deixa de ser contagiante. A transmissão de paciente para profissionais foi descrita em raros casos, nos quais as precauções apropriadas não foram tomadas durante o contato com as secreções respiratórias de pacientes com meningococemia ou meningite meningocócica, ou durante o manuseio de material clínico para exames laboratoriais.

O risco de o profissional de saúde adquirir doença meningocócica pelo contato casual (p. ex., limpar quartos ou entregar bandejas de alimentos) parece irrelevante.

São consideradas situações de risco para os profissionais de saúde:

- Contatos intensos e desprotegidos (sem uso de máscara) com pacientes com

- infecção durante exame de orofaringe
- Intubação endotraqueal
 - Aspiração de vias respiratórias
 - Manobras de respiração boca a boca durante reanimação.

Gripe causada pelo vírus influenza H1N1, vírus respiratórios causadores de infecções graves e Ebola

A síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou pneumonia asiática) é doença viral respiratória causada por um coronavírus, relacionada a alta morbimortalidade.

O aparecimento de epidemias pelo vírus Ebola, SRAG, gripe aviária ou gripe suína demonstra o potencial que novas doenças têm de se difundirem em escala global, com considerável impacto socioeconômico mundial. Em 2003, segundo dados da OMS, durante a epidemia de SRAG foram registrados 8.422 casos prováveis, com 916 óbitos. Parte significativa dos doentes eram profissionais de saúde. Recentemente, vivenciamos uma pandemia de vírus influenza H1N1, e uma epidemia de infecções pelo vírus Ebola no oeste da África.

É importante saber que, devido ao risco de aparecimento de novos casos, sua rápida disseminação e sua gravidade, epidemias dessas doenças novas requerem ação global ágil e integrada. Para tanto, é necessário manter vigilância ativa para esses agravos em todos os níveis.

As seguintes medidas rapidamente efetivadas são de significativa importância na prevenção e no controle global desse agravo:

- Identificação precoce e notificação imediata dos casos
- Isolamento dos casos confirmados e suspeitos
- Monitoramento de contatos
- Controle de infecção
- Diagnóstico laboratorial rápido.

A transmissão dessas infecções ocorre por contato direto (pessoa a pessoa)

ou através de gotículas. Há evidências de que coronavírus, H5N1 e Ebola também possam ser transmitidos por aerossóis. Estudos documentam a estabilidade do vírus da SRAG, que permanece no meio ambiente durante dias, possibilitando a transmissão por fômites.

As seguintes medidas de prevenção e controle devem ser adotadas:

- Identificação precoce dos casos suspeitos, para início imediato do tratamento e das precauções de contato e respiratórias para aerossóis
- Manter os pacientes suspeitos/confirmados sob precauções de contato e respiratórias para aerossóis durante o período indicado.

Doenças transmitidas por aerossóis

Tuberculose

A importância clínica e epidemiológica da tuberculose (TB) em nosso meio é amplamente conhecida. O risco de transmissão intra-hospitalar, há muito definido na literatura, incorporou recentemente técnicas microbiológicas sofisticadas, capazes de rastrear surtos hospitalares. Devido ao aprimoramento da análise microbiológica e à morbidade e à mortalidade da tuberculose, vários surtos em unidades de saúde foram publicados nos últimos anos, muitos dos quais com cepas resistentes aos diversos quimioterápicos (TBMR). Tanto pacientes como profissionais de saúde têm sido acometidos. A epidemia de AIDS tem contribuído para o surgimento de tais surtos, devido à rápida progressão que a TB pode apresentar quando associada à infecção pelo HIV, aumentando a população de bacilos, dificultando o tratamento e tornando frequentes as internações.

A transmissão da TB ocorre por via respiratória (aerossóis). O indivíduo portador de TB bacilífera (pulmonar ou laríngea) elimina gotículas contaminadas de diversos tamanhos através da tosse, do espirro, da fala e até da respiração. As gotículas mais pesadas são depositadas no chão, e as mais leves (partículas menores, de 1 a 5 μ) podem ficar suspensas no ar por longos períodos e ser facilmente carregadas pelas correntes de ar, disseminando-se por todo o

ambiente (p. ex., quarto do paciente) ou até para outros locais do hospital. Essas partículas contaminadas são inaladas e ganham a via respiratória do indivíduo exposto, atingindo os alvéolos.

O risco de transmissão hospitalar de *Mycobacterium tuberculosis* varia em função das características da instituição, da prevalência local de TB e da efetividade dos programas de controle da infecção. No Brasil, a alta prevalência de TB torna ainda mais crítica a adoção de programas intra-hospitalares abrangentes para o controle de sua transmissão. Pacientes com TB pulmonar ou laríngea têm maior probabilidade de transmissão da infecção. Certos procedimentos, como broncoscopia, intubação traqueal, irrigação de abscessos abertos, indução de escarro e tratamento com aerossóis aumentam o potencial da transmissão. A identificação rápida, objetivando isolamento adequado de pacientes com risco de TB pulmonar bacilífera, é extremamente importante para limitar a possível exposição de outros pacientes e de profissionais de saúde, principalmente quando se dispõe de recursos físicos e técnicos limitados. Falhas no reconhecimento, no isolamento e no manejo de pacientes com TB são determinantes importantes de surtos nosocomiais. Pacientes com tuberculose multirresistente (TBMR) podem permanecer infectantes por prolongados períodos, aumentando o risco da transmissão nosocomial e ocupacional da TB.

Medidas de controle | Biossegurança e isolamento respiratório

As medidas de controle da transmissão nosocomial da TB se dividem em três categorias: (a) administrativas; (b) controle ambiental (ou de engenharia); e (c) proteção respiratória.

Medidas administrativas

São fundamentais para o controle de transmissão.

► **Treinamento de profissionais de saúde.** Todos os profissionais que trabalham em instituições de saúde devem receber periodicamente orientação sobre o controle da infecção tuberculosa, apropriada às suas necessidades e responsabilidades. Tal treinamento deve incluir aspectos epidemiológicos da transmissão tuberculosa na instituição, risco ocupacional e práticas profissionais

que reduzam a probabilidade de infecção, além das normas de isolamento e do uso dos dispositivos individuais de proteção respiratória para controle da transmissão. Deve incluir ainda o propósito dos testes tuberculínicos, a diferença entre TB infecção/doença e a eficácia e a segurança da vacinação pelo BCG (assim como o significado do PPD entre vacinados). O treinamento da equipe de enfermagem pode ser rotineiro, como parte do programa admissional desses profissionais.

► **Identificação de pacientes e prática de isolamento.** A identificação precoce dos pacientes com TB é essencial. O número de leitos de isolamento deve se basear no número diário máximo de pacientes necessitando de isolamento (caso suspeito ou confirmado de TB), podendo ser parcialmente avaliado considerando o risco de a unidade de saúde internar pacientes com TB. Preferencialmente, o quarto de isolamento para pacientes com TB bacilífera deve ser individual, devido à possibilidade de superinfecção. Os quartos devem ser mantidos com as portas fechadas, e na falta de quartos suficientes, pode-se colocar mais de um paciente por quarto, desde que apresentem TB confirmada e não apresentem suspeita de resistência medicamentosa (p. ex., não internar no mesmo quarto pacientes com retratamento, comunicante de paciente com TBMR, imunodeprimido etc.). Caso o paciente precise permanecer internado, só deverá ser liberado do isolamento após a realização de três baciloscopias negativas consecutivas (com 24 h de intervalo), realizadas 2 semanas após o início do tratamento. Ressalta-se que o critério de alta hospitalar não guarda relação com a positividade da baciloscopia.

► **Controle de saúde dos profissionais.** Todos os profissionais de saúde devem ser submetidos a exames de saúde pré-admissionais e periódicos, que incluam o teste tuberculínico. Grupos não retores sob risco de infecção ocupacional devem ser incluídos nos programas de testagem periódica com derivado proteico purificado (*purified protein derivative* – PPD) ou vacinação por *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). A vacina BCG tem sido indicada para profissionais de saúde não retores ao teste tuberculínico. Entretanto, estudos são controversos sobre o papel da vacinação pela BCG na prevenção da doença TB

em profissionais da saúde. Diversos estudos, realizados principalmente em crianças, demonstram proteção contra a doença TB em torno de 50%. Não há indicação de retestagens de PPD nos locais em que a vacinação é utilizada. Os casos de conversão recente devem ser avaliados no serviço médico dos funcionários da instituição, visando diagnosticar TB em atividade. Não se confirmando a doença, deve ser indicada a quimioprofilaxia. Todo profissional de saúde com sinais ou sintomas compatíveis com TB deve ser prontamente avaliado pelo serviço dos funcionários, submetido a exame de baciloscopia e outros exames complementares, e não deverá retornar às suas atividades até que esse diagnóstico seja excluído ou que esteja sob terapia antituberculosa e não seja mais considerado infectante. Devido ao risco aumentado de rápida progressão do estado de latência da doença TB nos indivíduos com infecção pelo HIV ou com outras imunodeficiências graves, os profissionais de saúde devem saber se são portadores de alguma doença ou estão sob o uso de fármacos que possam levá-los à diminuição importante de sua imunidade. Deve-se oferecer aconselhamento e teste para HIV voluntariamente a todos os profissionais de saúde, principalmente para os que possam estar sob risco da infecção pelo HIV. Os profissionais de saúde com imunodepressão ou infecção pelo HIV devem ser orientados a desenvolverem atividades em locais com o menor risco possível de exposição ocupacional a *M. tuberculosis*.

Controle ambiental

Envolve prioritariamente o setor de engenharia hospitalar. A ventilação com pressão negativa tem como objetivo evitar a mistura do ar do quarto do paciente com outros ambientes, a diminuição da concentração e a remoção das partículas infectantes do recinto. O número mínimo recomendado de trocas do volume de ar por hora (ACH) é de 12 trocas em quartos de isolamento.

São consideradas sob risco todas as áreas nas quais pacientes com TB (confirmada ou suspeita) recebam cuidados e locais de manipulação de material biológico potencialmente contaminado. As seguintes unidades devem dispor de ambiente adequado para pacientes com suspeita ou diagnóstico de TB: quartos de isolamento e de UTI; sala de indução de escarro; sala de broncoscopia; salas

de pronto-socorro; salas de necropsia; sala de nebulização; pronto-atendimento da pneumologia; laboratórios que processam amostras de micobactérias.

O ar proveniente desses locais deve ser dirigido para o exterior da unidade, para locais afastados de outros pacientes, dos profissionais de saúde e de sistemas de captação de ar. Caso esse direcionamento não seja viável, o ar pode ser recirculado, desde que devidamente tratado por filtros de alta eficácia (filtro HEPA).

Os locais de risco devem ficar sob pressão negativa em relação aos corredores e áreas adjacentes. Se isso não for factível pelo sistema de ventilação existente, a criação de pressão positiva nos corredores adjacentes às salas de risco por intermédio do uso criterioso das aberturas de portas e janelas auxilia no controle.

Proteção respiratória individual

Profissionais de saúde devem utilizar dispositivos de proteção respiratória (máscaras) nas seguintes situações:

- Em quartos onde possam estar pacientes com TB confirmada ou suspeita
- Em locais de procedimentos médicos com grande potencial de produzir aerossóis pela tosse
- Em locais onde medidas administrativas e de engenharia não sejam suficientes para impedir a inalação de partículas infectantes.

As máscaras devem ter a capacidade de filtrar partículas de 0,1 a 10 micra (diâmetro aerodinâmico médio) ou maiores (p. ex., bacilo da tuberculose) com eficiência de 95% (proteção facial filtro 2 – PFF2, ou tipo N95 – nomenclatura americana), além de se adaptar a diferentes tipos e formatos de rosto (preferencialmente dois ou três tamanhos diferentes em cada unidade de saúde). Além de protegerem contra o bacilo da tuberculose, também são recomendadas para redução da exposição ocupacional a aerossóis contendo outros agentes biológicos potencialmente patogênicos e/ou infecciosos, tais como os agentes etiológicos da síndrome respiratória aguda grave (SRAG), influenza aviária

altamente patogênica (A/H5N1), varicela, sarampo, entre outros microrganismos cuja via de transmissão seja predominantemente aérea (aerossóis), em procedimentos considerados de baixo risco para o profissional da saúde. As máscaras podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional por períodos longos, desde que se mantenham íntegras, secas e limpas.

Máscaras cirúrgicas comuns não oferecem proteção adequada quando utilizadas pelos profissionais, ficando seu uso restrito na contenção das partículas no momento em que são produzidas, sendo então indicadas para os pacientes bacilíferos fora dos locais de isolamento (p. ex., no transporte do paciente dentro do hospital).

Varicela

A varicela é doença altamente contagiosa, causada pelo vírus varicela-zóster (VVZ). Sua evolução geralmente é benigna, mas em alguns casos pode levar a sérias complicações, resultando em internações em UTI, geralmente por complicações respiratórias.

Pode ocorrer durante todo o ano, mas se observa aumento do número de casos no período que se estende do fim do inverno até a primavera (agosto a novembro), sendo relatados, neste período, surtos em creches, escolas e hospitais.

A transmissão hospitalar do VVZ é bastante reconhecida, devendo ser adotadas as medidas necessárias relacionadas ao controle, principalmente pelo risco de contágio em pacientes imunodeprimidos.

A transmissão ocorre por disseminação aérea de partículas virais (aerossóis) e por contato direto ou indireto com as lesões.

O período de maior transmissibilidade inicia-se 2 dias antes do aparecimento das vesículas, e até 48 h após a interrupção do surgimento de novas vesículas.

Na ocorrência de varicela em uma enfermaria, devido ao risco de disseminação da doença, indica-se a adoção de precauções por aerossóis aos pacientes suscetíveis comunicantes do caso, por período entre o sétimo e o vigésimo primeiro dia após a exposição para os comunicantes

imunocompetentes, e 28 dias para os comunicantes imunodeprimidos. Os comunicantes podem compartilhar o mesmo quarto, devendo receber alta hospitalar o mais rapidamente possível, permanecendo apenas aqueles cuja internação seja imprescindível. Caso qualquer comunicante apresente a doença, reiniciar a contagem do novo período de 21 dias para isolamento e/ou vacinação de novos pacientes.

A vacinação pós-exposição consiste na vacinação de bloqueio e deve ser realizada até 72 h após o contato com o caso índice nos seguintes casos: (a) pessoas imunocompetentes suscetíveis à doença e internadas em enfermaria onde haja caso de varicela; (b) profissionais de saúde suscetíveis do local onde haja caso de varicela.

Os profissionais de saúde suscetíveis, comunicantes e não vacinados, que necessitem manter as atividades em local com pacientes suscetíveis à varicela, devem usar máscara cirúrgica do sétimo ao vigésimo primeiro dia, para evitar a possibilidade de transmissão respiratória, caso venham a desenvolver a doença.

Deve-se administrar imunoglobulina específica (VZIG) aos comunicantes suscetíveis com alto risco de desenvolver formas graves da doença (imunodeprimidos, grávidas e recém-nascidos prematuros). Nesses casos, é imprescindível avaliação cuidadosa do contato, para a indicação mais precisa do uso da medida indicada – VZIG.

A VZIG é preparada com o soro de pacientes que apresentaram VVZ e contém elevados títulos de anticorpos, devendo ser administrada em até 96 h do contato com o caso índice. A dose deve ser administrada IM, de 125 UI/10 kg de peso (dose mínima; dose máxima de 625 UI).

A duração exata da proteção conferida pela VZIG não é bem estabelecida. Assim, se ocorrer segunda exposição após 3 semanas da administração e o estado imune não tiver sido restabelecido, outra dose deve ser aplicada.

É importante lembrar que, mesmo utilizando a vacina e/ou a imunoglobulina hiperimune, existe a possibilidade de que um pequeno percentual de pessoas desenvolva a doença. Portanto, as precauções devem ser instituídas da mesma maneira.

■ Imunização do profissional da área da saúde

Os profissionais da área da saúde (PAS) estão expostos a risco maior de adquirir determinadas infecções que a população em geral. Por isso, é importante salientar que algumas delas são imunologicamente preveníveis. A imunização é medida de prevenção recomendada com excelentes repercussões.

Os benefícios incluem:

- Proteção individual
- Interrupção da disseminação de doenças infecciosas e de alguns surtos intra-hospitalares
- Proteção indireta de pessoas não vacinadas da comunidade, para algumas doenças.

Além disso, quando faz parte de um programa de saúde para profissionais, reduz perdas com dias de afastamento das atividades e várias outras despesas relacionadas ao diagnóstico, tratamento e controle da infecção.

A imunização pode ser:

- Ativa, por meio de vacinas, que oferecem proteção duradoura
- Passiva, pelo uso de imunoglobulinas, que oferecem curto período de proteção.

Lembre-se de que o Centro de Imunização/Imunobiológicos e a CCIH podem, em conjunto com outros serviços, como o Serviço de Saúde do Trabalhador e de Vigilância Epidemiológica, contribuir e participar da elaboração de normas e preceitos para imunização dos profissionais de saúde e de pacientes hospitalizados, levando sempre em consideração peculiaridades da instituição, localidade e tipo de atividade dos profissionais.

O PAS recém-contratado deve ter em sua ficha médica admissional dados precisos quanto ao seu estado imunológico. Na ausência desses dados, ou constatada inadequada proteção, deve contar, imediatamente, com plano de imunização a ser executado. O momento ideal para recomendar a imunização

ativa é antes do início do contato com os pacientes.

As principais vacinas recomendadas aos profissionais da área da saúde são:

- Hepatite tipo B e hepatite tipo A
- Difteria e tétano
- Rubéola, sarampo e caxumba
- Gripe (influenza)
- BCG, quando indicado
- Varicela.

Em condições especiais, pode-se indicar outros imunobiológicos aos profissionais de saúde, e a imunização para tais doenças deve ser considerada em situações com risco aumentado de exposição, tanto relativa às características epidemiológicas da região, como ao tipo de atividade que o profissional exerce.

A imunização passiva pode estar indicada aos profissionais suscetíveis diante de algumas exposições de risco. Exemplo frequente dessa indicação é o uso de imunoglobulina como profilaxia ao VHB.

■ Bibliografia

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS), Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde [internet]. Anvisa, 2013. Acessado em: 09 de agosto de 2014. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/lCritériosDiagnosticosIRASaude.pdf>.

Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(6):605-27.

Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar. Precauções e Isolamento. São Paulo: APECIH, 1999, p.52.

Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee et al. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations

of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *MMWR*. 2002;51(RR-16):1-45.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1485-90.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Healthcare Quality Promotion. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: patient safety component protocol. [internet]. Atlanta, GA: National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases, 2009. Acessado em: 09 ago 2014. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_Manual_PatientSafetyProt

Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-77.

Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA et al. Rifampicina-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):359-69.

Magill SS, Fridkin SK. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):378-80.

Marschall J, Mermel LA, Fakih M et al. Strategies to prevent c line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 4pdate. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):753-71.

Martins, ST, Moreira M, Furtado GH et al. Application of control measures for infections caused by multi-resistant gram-negative bacteria in intensive care unit patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(3):331-4.

Medeiros EAS, Machado A, Ferraz AAB et al. Prevenção de infecção hospitalar. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001, p. 315-39.

Medeiros EAS, Stempluk VA, Santi LQ et al. RMcontrole: medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde. Organização Pan-Americana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Coordenação Geral de

Laboratórios de Saúde Pública e Disciplina de Infectologia da UNIFESP, 2007a.

Medeiros EAS, Wey SB. Diretrizes para a prevenção e o controle de infecções relacionadas à assistência à saúde. 2 ed. Comissão de Epidemiologia Hospitalar, Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 2007b.

Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(6):381-6.

Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA et al. Epic2: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS Hospital in England. *J Hosp Infect.* 2007;655(Suppl.):S1-64.

Rosenthal VD, Maki DG, Salomão R et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med.* 2006;145(8):582-91.

Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Leme I, Jones RN. Oxacillin- and quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* in Sao Paulo, Brazil: a multicenter molecular epidemiology study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993 May;14(5):260-4.

Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S et al. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for prevention of ventilator-associated pneumonia; *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(2):131-6.

Encarte



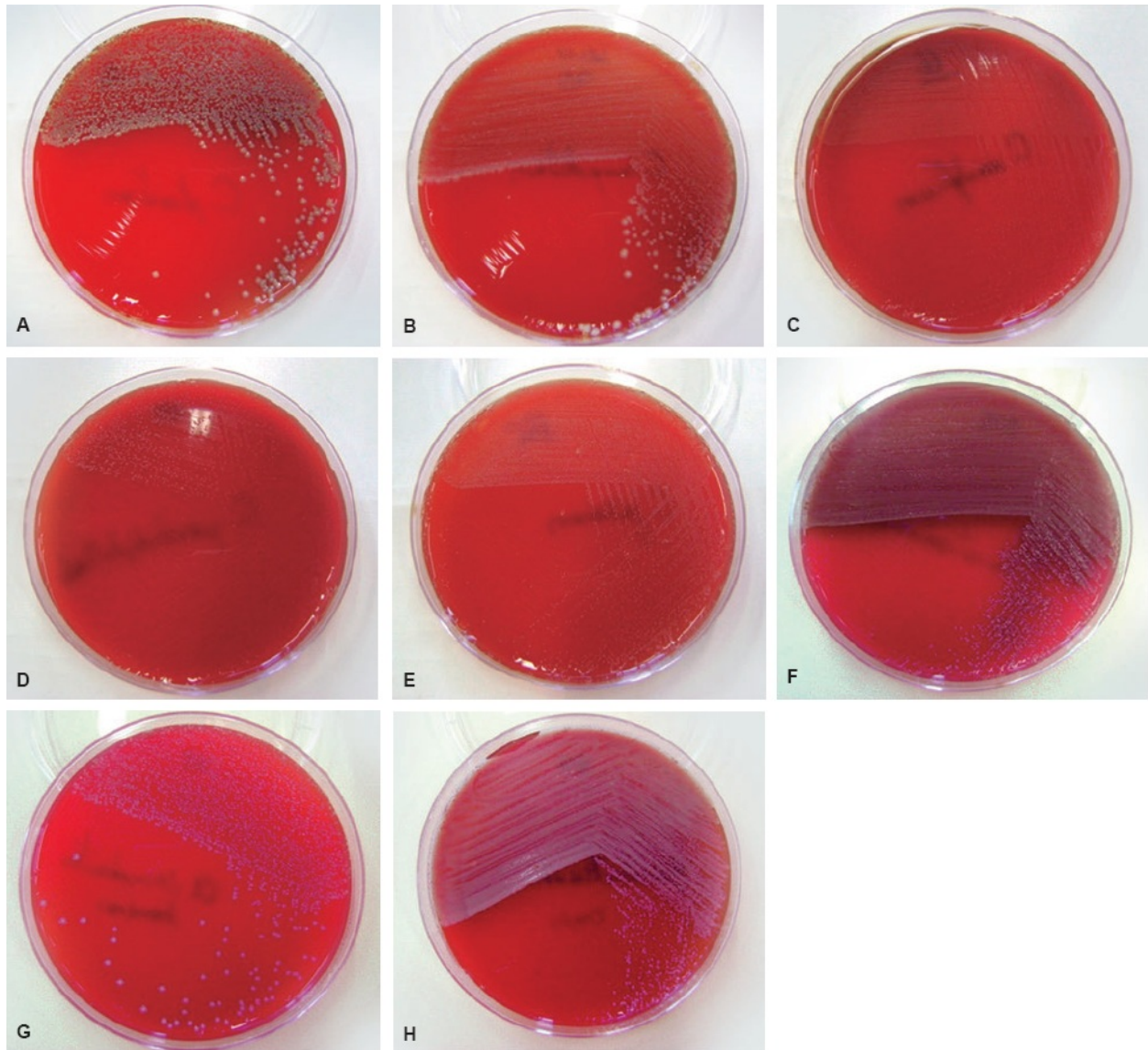


Figura 6.1 Exemplos de bacilos Gram-positivos corineformes. **A.** *Corynebacterium striatum*. **B.** *Corynebacterium amycolatum*. **C.** *Corynebacterium urealyticum*. **D.** *Corynebacterium pseudodiphthericum*. **E.** *Corynebacterium jeikeium*. **F.** *Corynebacterium minutissimum*; **G.** *Dermobacter hominis*. **H.** *Brevibacterium casei*.

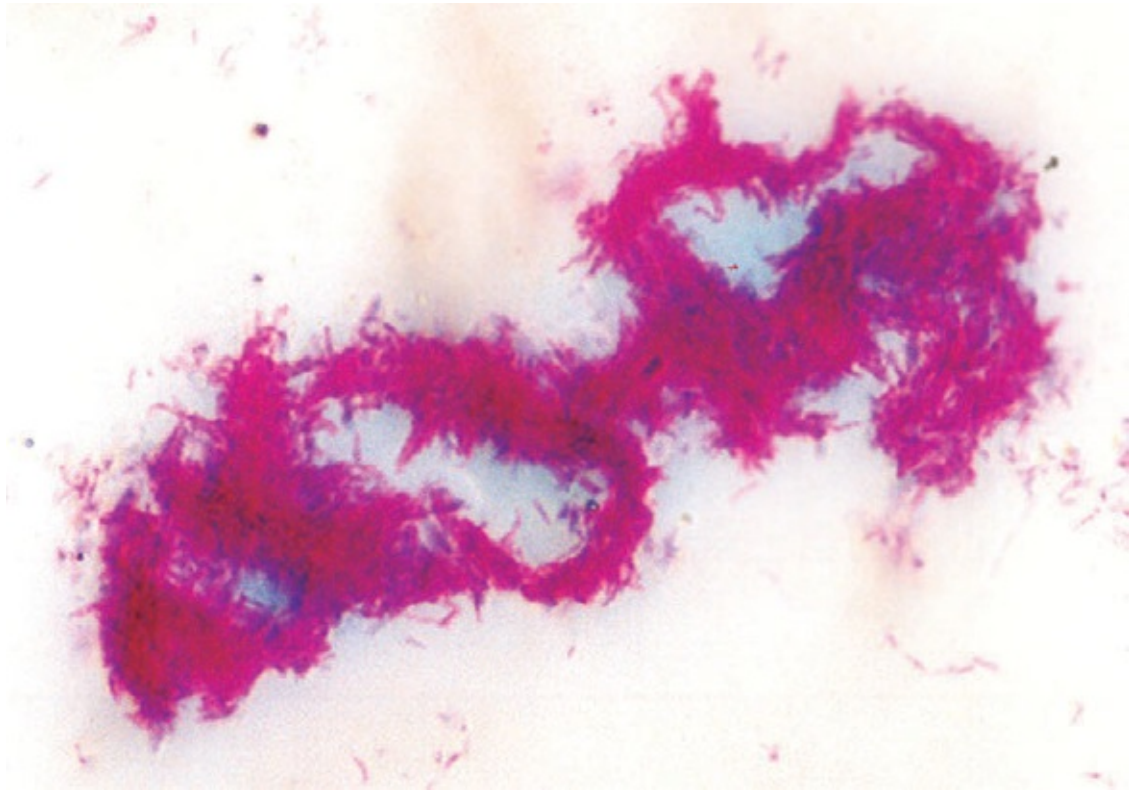


Figura 10.1 Coloração de Ziehl-Neelsen. *Mycobacterium tuberculosis* crescido em cultivo líquido em meio 7 H9 suplementado com OADC (ácido oleico, albumina, dextrose e catalase – Difco do Brasil). Nota-se a formação de cordas, característica desta micobactéria.

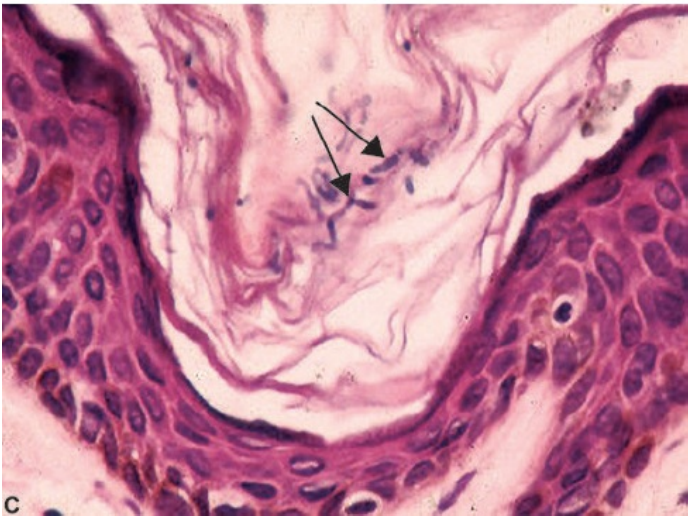
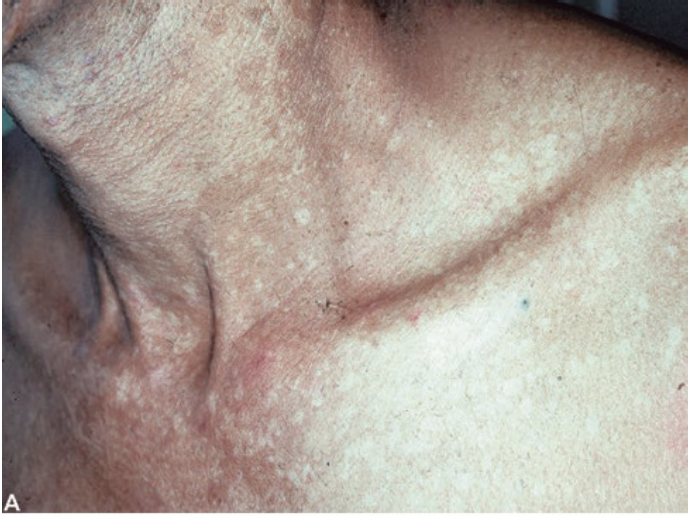


Figura 11.2 Micoses de interesse dermatológico. Nas micoses superficiais as manifestações clínicas são predominantemente estéticas, com ausência de reação imune e pouca sintomatologia clínica. **A.** Pitiríase versicolor. Nas micoses cutâneas, há parasitismo da camada queratinizada da epiderme com reação imune e sintomatologia clínica. **B.** *Tinha corporis*. **C.** As setas indicam hifas de dermatófitos no interior da camada córnea em lesão de paciente com dermatofitose.

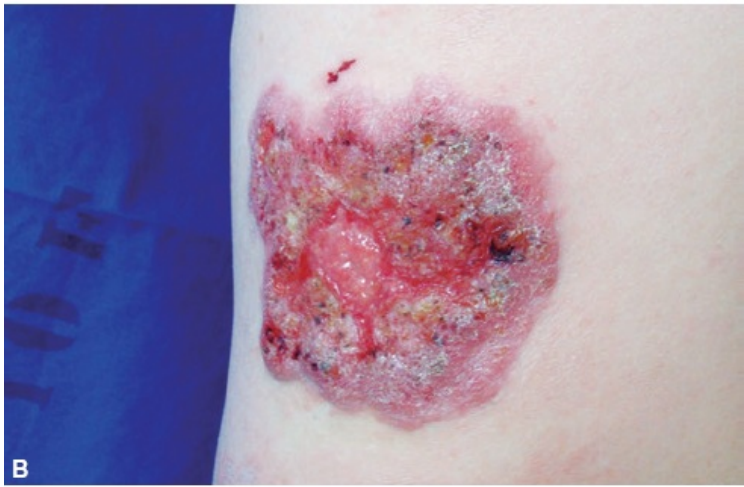


Figura 11.3 Micoses cutâneas podem apresentar diversas manifestações clínicas em pacientes imunodeprimidos. **A.** A candidíase mucocutânea crônica pode fazer parte de várias síndromes de imunodeficiência, e ocorrer por imunodeficiência específica a antígenos de *Candida* spp. A tricofitose granulomatosa crônica pode ocorrer como deficiência específica, de causas genéticas, a espécies de dermatófitos. **B.** Lesão vegetante por *T. mentagrophytes* em paciente com tricofitose granulomatosa crônica. **C.** Em pacientes com neoplasias hematológicas em fase de neutropenia ou com doença do enxerto contra o hospedeiro, a onicomicose e a celulite por *Fusarium* spp. podem ser a porta de entrada para fusariose disseminada.



Figura 11.4 As micoses de implantação são caracterizadas pelo surgimento de lesões clinicamente polimórficas, no local de inoculação dos agentes etiológicos por meio de um trauma transcutâneo. **A.** Esporotricose linfocutânea. **B.** Cromoblastomicose. **C.** Mictetoma. **D.** Lacaziose (lobomicose), cortesia do Prof^o Sinesio Talhares. **E.** Feohifomicose, cortesia do Dr. Daniel

Wagner Santos. **F.** Entomoforamicosose (zigomicose de implantação), cortesia da Prof^a Angela Restrepo.



Figura 13.5 Histoplasmose disseminada aguda em paciente com AIDS: lesões cutâneas papulonodulares com ulceração central.

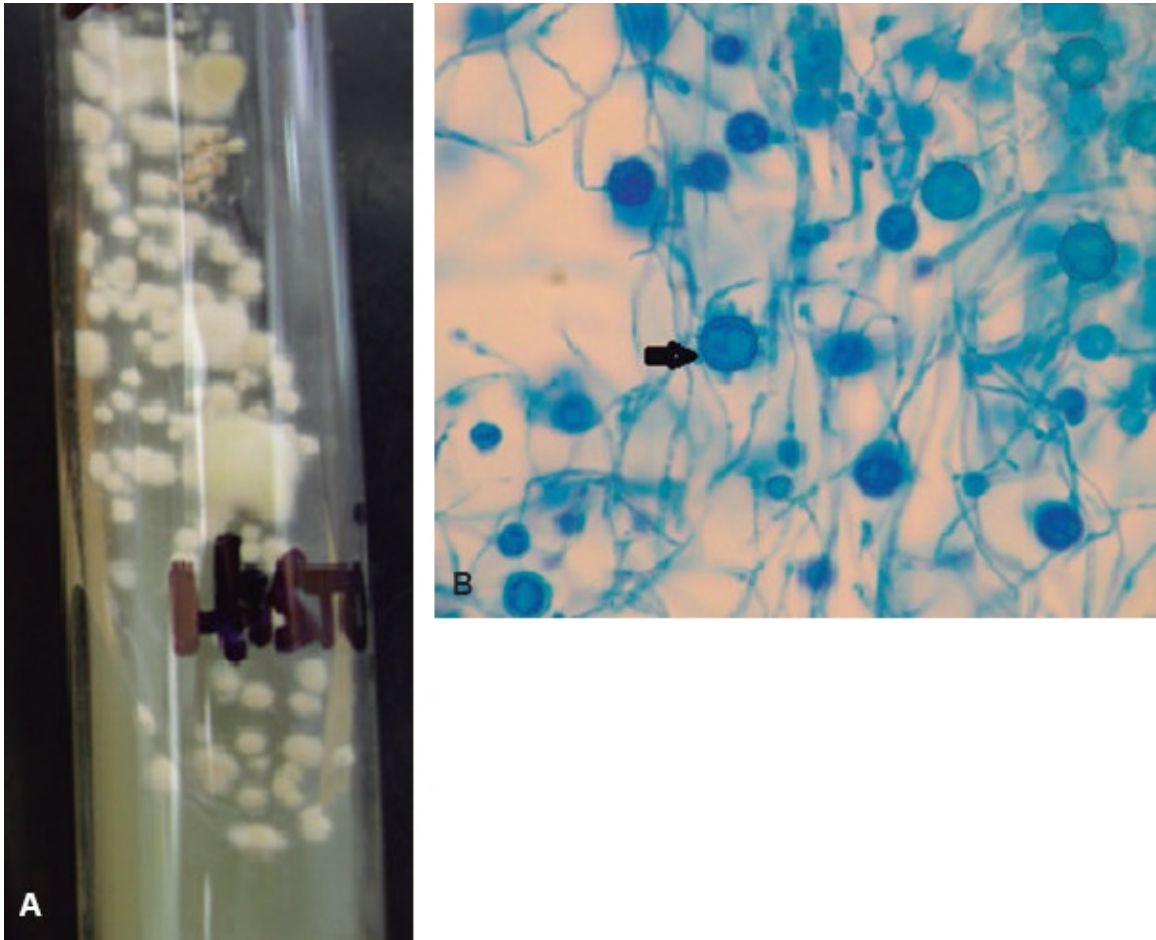


Figura 13.6 **A.** Colônias de *Histoplasma capsulatum*. **B.** Exame microscópico do micélio mostrando filamentos, microconídeos e macroconídeos tuberculados (*seta*).

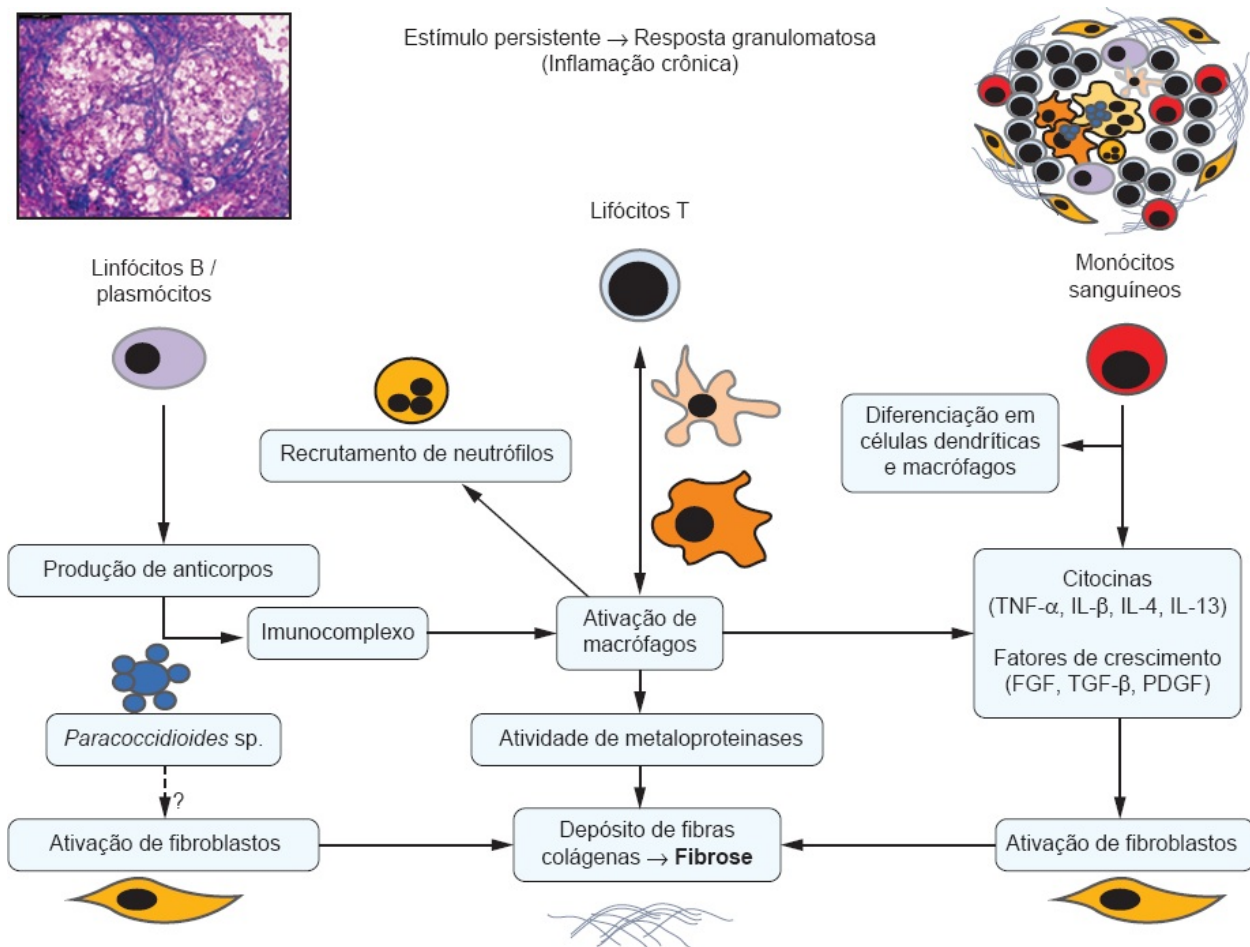


Figura 15.2 Representação esquemática da fibrogênese na paracoccidioidomicose. A fibrose resulta da estimulação persistente do sistema imune por *Paracoccidioides spp.*, com resposta inflamatória crônica granulomatosa, caracterizada por intensa ativação macrofágica e recrutamento de linfócitos, monócitos e neutrófilos. A produção constante de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento pelos macrófagos ativados e monócitos recém-recrutados induz proliferação e ativação de fibroblastos, que resulta na produção de fibras colágenas, concentradas na periferia do granuloma. Além da ativação constante de fibroblastos e da intensificação da fibrogênese pela inibição de metaloproteinases, não se descarta a ação de moléculas do próprio fungo.



Figura 15.6 Paciente com a forma crônica de paracoccidioidomicose e dor ao se alimentar. Lesão de mucosa oral ulcerada (seta).



Figura 15.7 Paciente com história de lesão crônica do quinto artelho, não responsiva a diversos tratamentos. Forma crônica da paracoccidioidomicose e lesão crostosa do quinto artelho.



Figura 15.8 Paciente com a forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose e abscesso subcutâneo, do qual se aspirou conteúdo purulento, rico em *Paracoccidioides brasiliensis*.

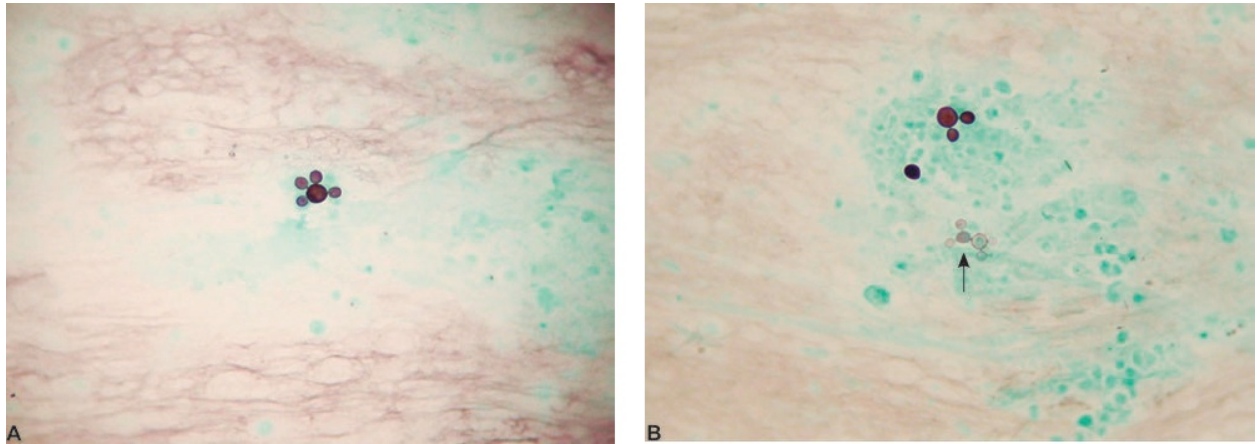


Figura 15.12 Citoinclusão de escarro de paciente com a forma crônica da paracoccidioidomicose, corado por Gomori-Grocott (seta). **A.** Célula-mãe com múltiplas exoesporulações, sugestivas da “roda de leme”. **B.** Célula-mãe com duas exoesporulações, sugestivas do “Mickey-Mouse” (Cortesia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

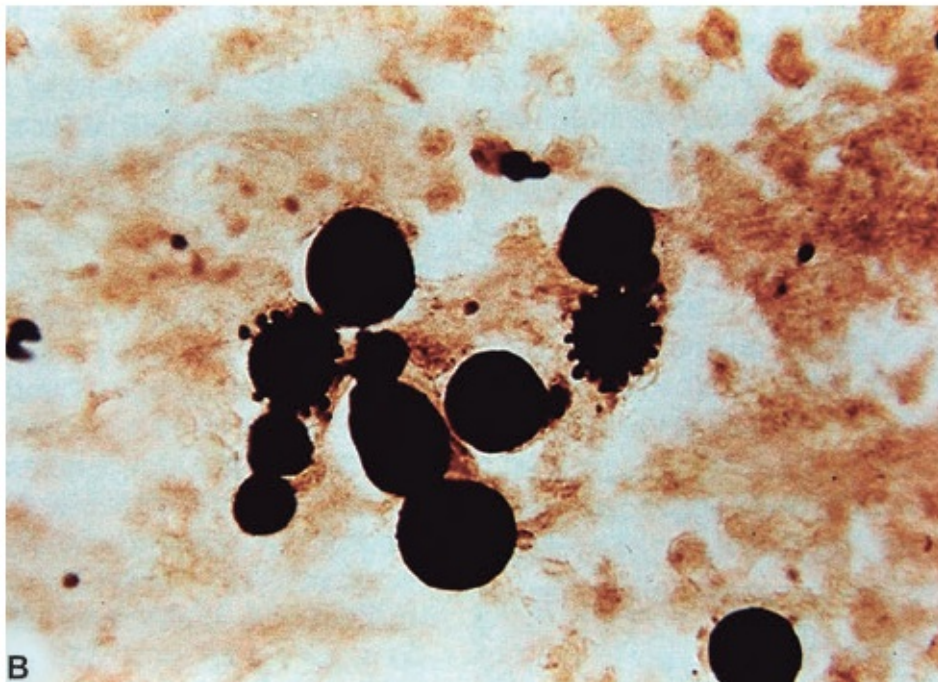
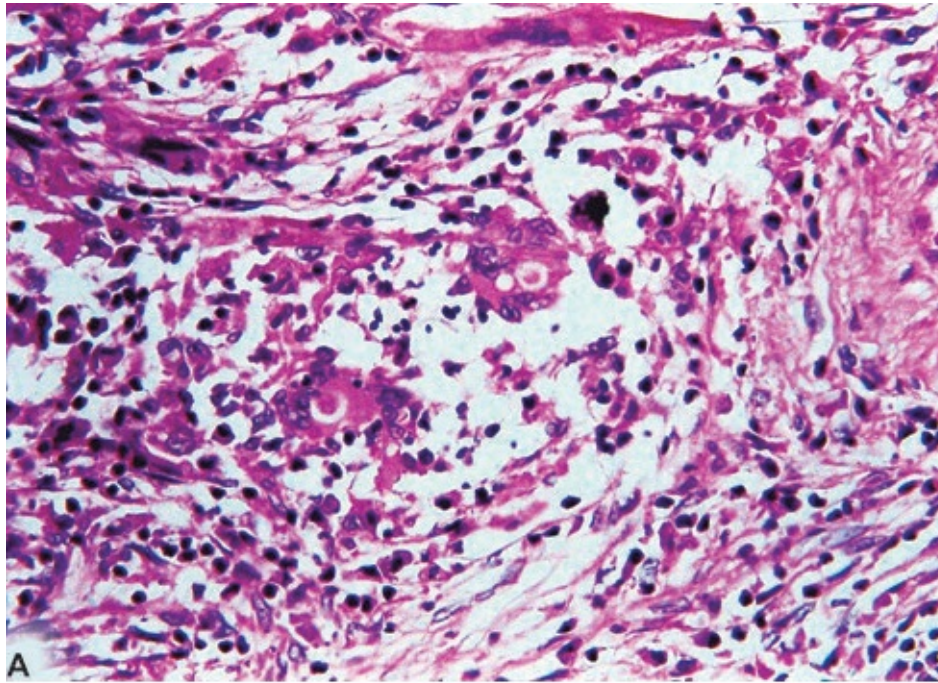


Figura 15.13 Exame histopatológico de paciente com a forma crônica da paracoccidioidomicose. **A.** Coloração por hematoxilina-eosina (HE, 160×). Reação granulomatosa causada por *Paracoccidioides brasiliensis*. Observar o granuloma com células gigantes multinucleadas e fungos em seu interior. **B.** Coloração de Gomori-Grocott (coloração composta de prata). Observar as formas típicas da fase leveduriforme, em “roda de leme” (Cortesia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).



Figura 15.15 A. Paciente com a forma aguda/subaguda e intensas lesões cutâneas. **B.** Desaparecimento das lesões após tratamento com itraconazol, na dose diária de 200 mg, administrados em tomada única após o desjejum.

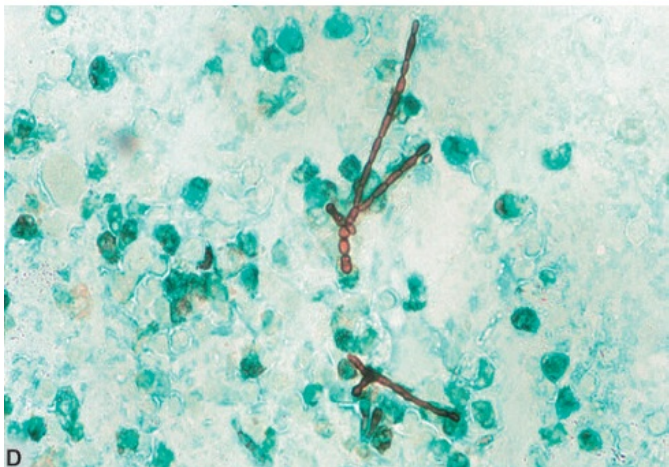
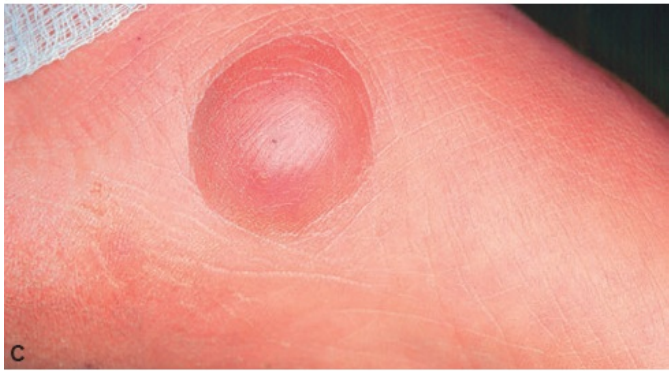
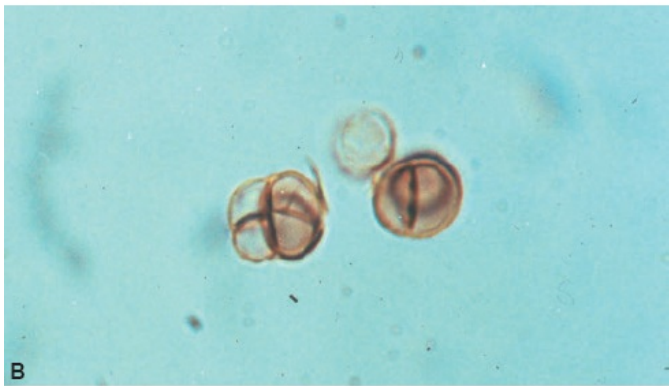


Figura 17.1 Aspectos clínicos e microbiológicos de doenças causadas por fungos melanizados: cromblastomicose e feo-hifomicose. **A.** Lesões nodulares de superfície descamativa da cromblastomicose. **B.** Células muriformes (escleróticas), patognomônicas da doença. **C.** Lesão cística no pé de paciente transplantado renal, resultante de feo-hifomicose de implantação (subcutânea). **D.** Observam-se hifas catenulares pigmentadas em secreção coletada do cisto.

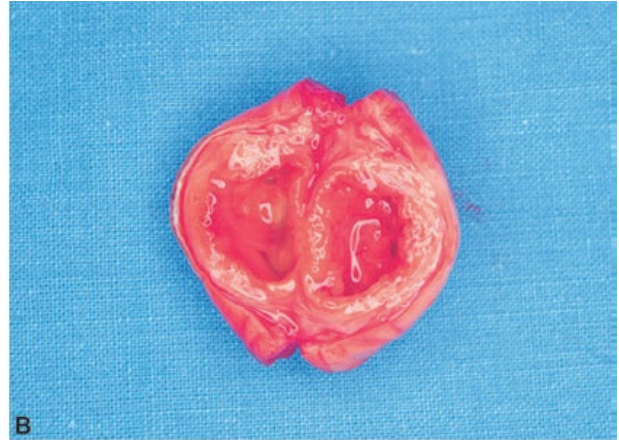


Figura 17.2 Feo-hifomicose de implantação em receptores de transplante renal. **A.** Múltiplas lesões císticas no pé. **B.** Cisto feomicótico, encapsulado, mostrando loja no interior. **C.** Lesões nodulares apresentadas por outro paciente.

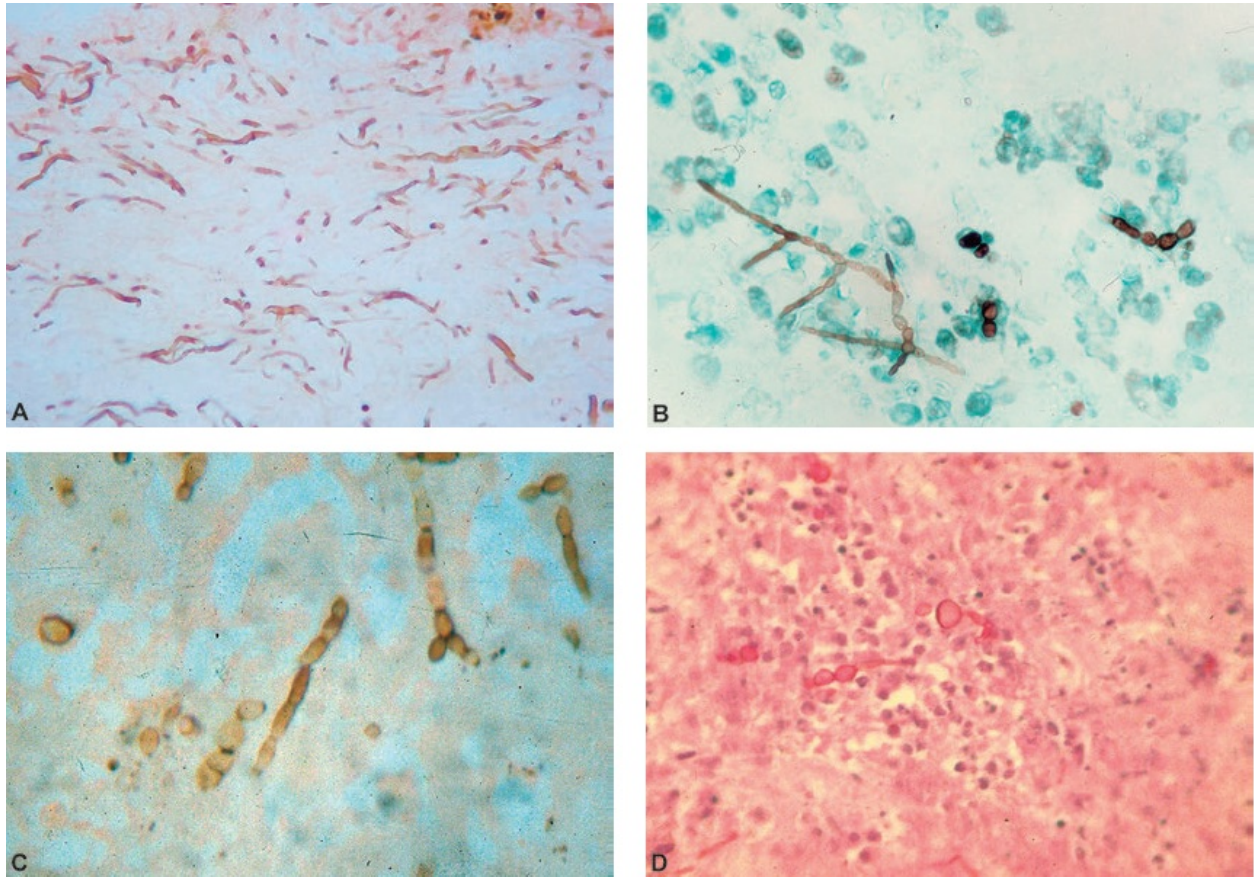


Figura 17.4 Agentes de feo-hifomicoses podem ser observados em material clínico com morfologia variada. Os elementos fúngicos podem se apresentar com formato único ou como várias formas associadas. **A.** Biopsia de seio etmoidal de paciente com rinosinusite invasiva por *Alternaria* spp. A coloração por Fontana-Masson realça o pigmento melânico das hifas septadas encontradas no material. **B.** Associação de elementos catenulares e leveduriformes em esfregaço de secreção de cisto feomicótico de paciente transplantado renal. **C.** Leveduras, hifas septadas e catenulares de fungo demácio causador de abscesso cerebral em paciente imunocompetente. Material observado em biopsia de congelação. **D.** Corte histológico do tecido cerebral do mesmo paciente, corado por ácido periódico de Schiff (PAS).

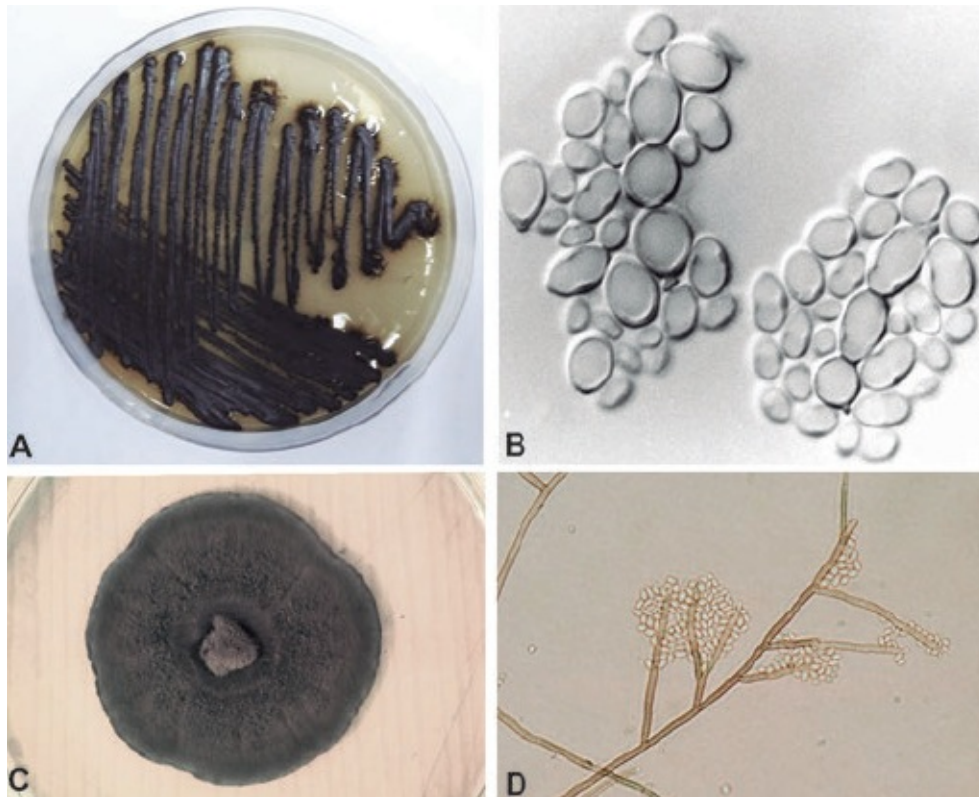


Figura 17.5 A e B. Aspectos micológicos de *Exophiala* spp. Alguns demácios são dimórficos, apresentando-se logo após o isolamento como colônias de leveduras negras. **C e D.** Com o tempo e à temperatura ambiente, colônias de *Exophiala* spp. se tornam filamentosas, escuras e de aspecto aveludado. Sua fase micelial apresenta conidiogênese a partir de anelídeos do micélio reprodutivo. A diferenciação de espécies é feita por meio de métodos de biologia molecular.



Figura 20.2 Sinal de Romaña. Paciente com sinal de Romaña, com doença de Chagas aguda adquirida por via vetorial. Olho direito normal. Edema não inflamatório na pálpebra superior e inferior do olho esquerdo, representando o sinal Romaña. Imagem cedida pelo Prof. Dr. Mário Shiroma do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.

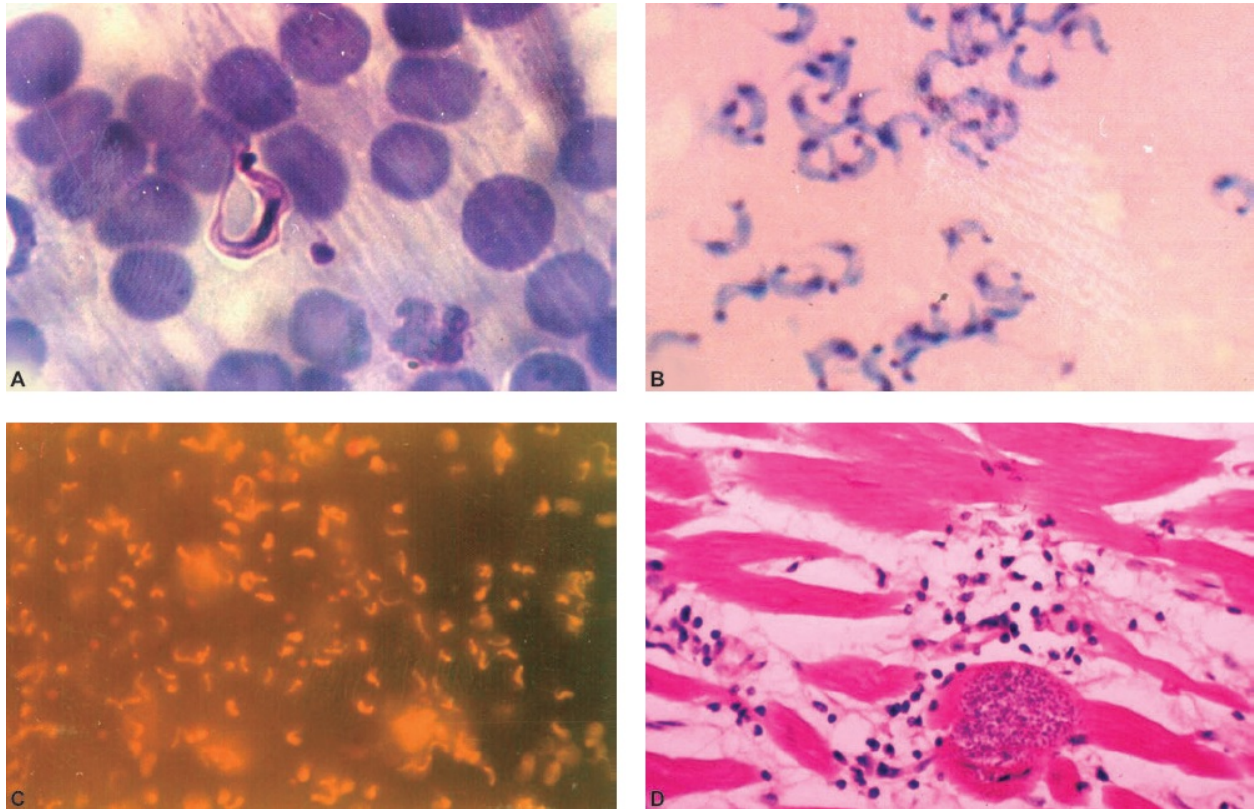


Figura 20.3 Fase aguda ou reativação da doença de Chagas diagnosticada por microscopia direta no sangue periférico, líquor ou biópsia de miocárdio. **A.** Esfregaço do sangue periférico com tripomastigotas, corado com Giemsa. **B.** Líquor de paciente com AIDS e meningoencefalite chagásica (imagem cedida por Medeiros EAS). **C.** Análise de sangue periférico de paciente com doença aguda por QBC (*quantitative buffy coat*), como utilizado na malária com acridina *orange* (imagem cedida pelo LIM 46 de Parasitologia do HCFMUSP). **D.** Histopatologia de lesão do miocárdio, com ninhos de amastigota em meio a infiltrado inflamatório agudo. Imagem cedida pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP.

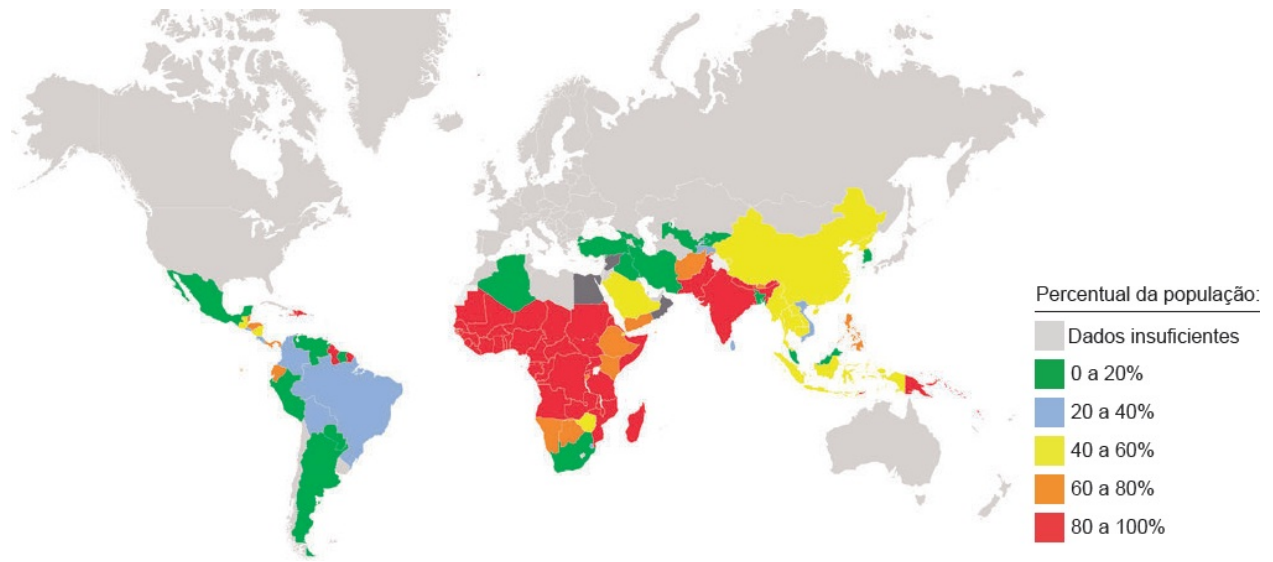


Figura 21.1 População sob risco de contrair malária no mundo (2013), de acordo com o percentual de risco. Adaptada de WHO, 2014.

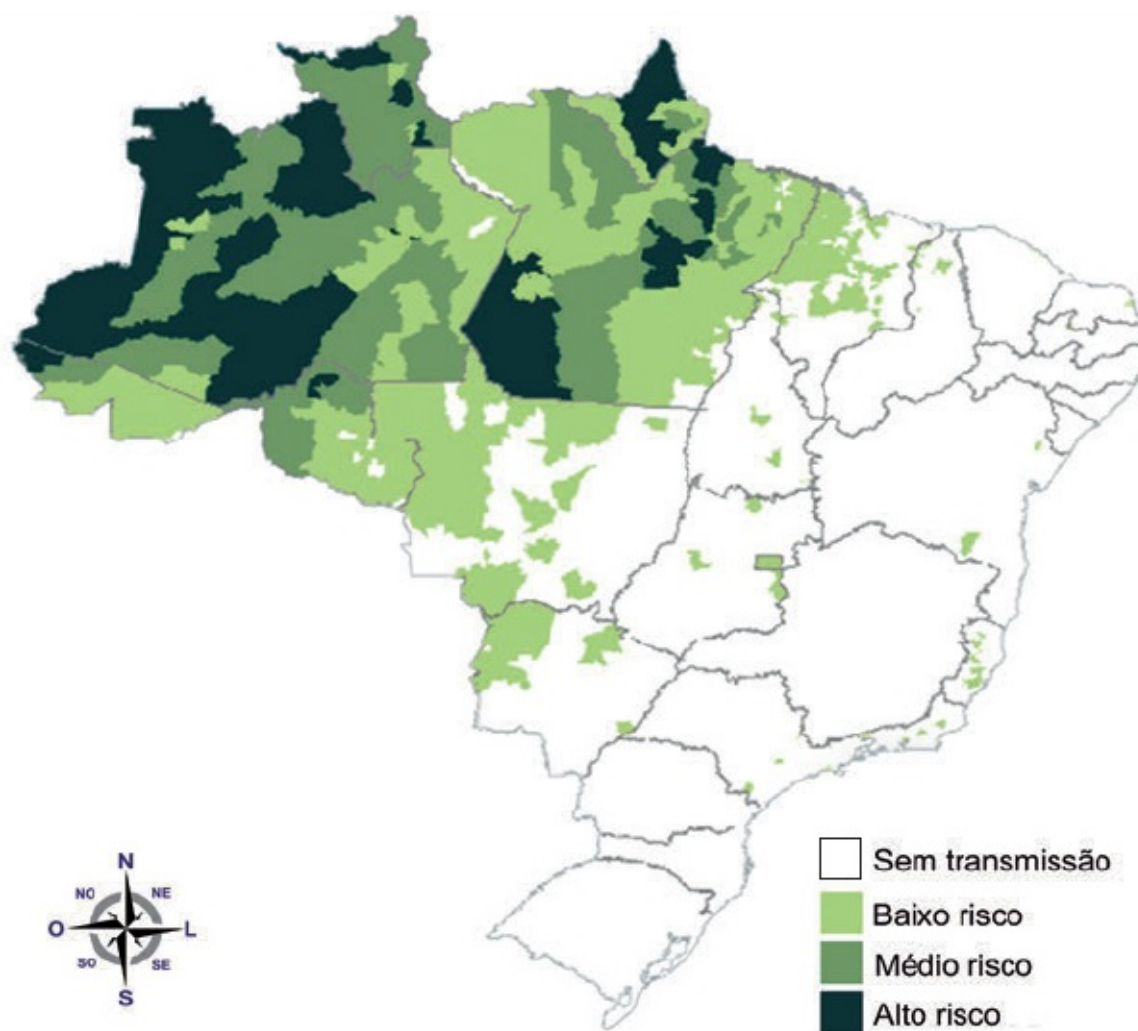


Figura 21.2 Mapa de risco de malária por município de infecção, Brasil, 2014. Adaptada de Sinan/SVS/Ministério da Saúde e Sivep-Malária/SVS/Ministério da Saúde.



Figura 21.6 Técnica de coleta de sangue por punção digital e preparo de lâminas para realização do teste de gota espessa para diagnóstico da malária. Adaptada de Manual de diagnóstico da malária. Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>.

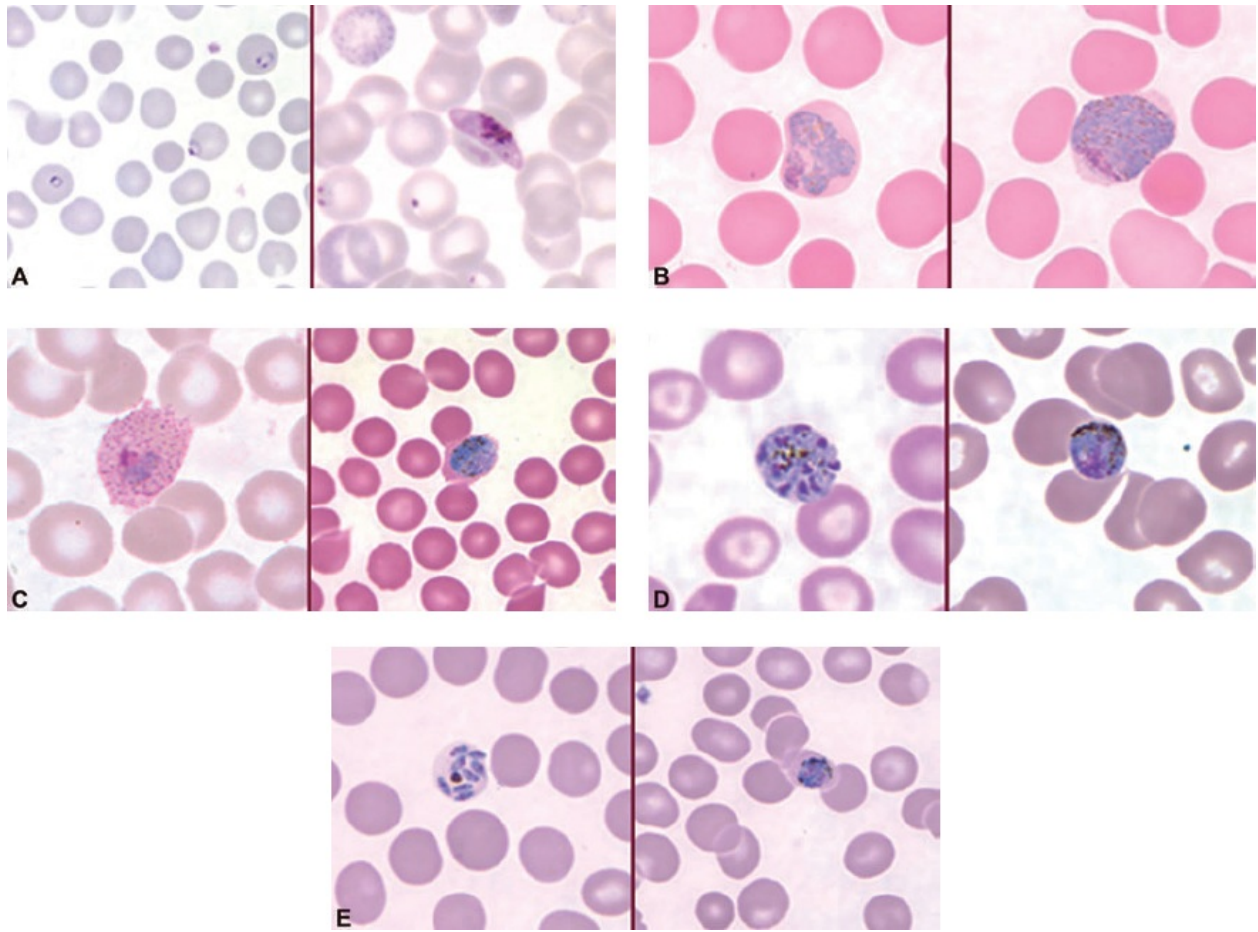


Figura 21.7 Diagnóstico parasitológico da malária com base na morfologia das espécies de *Plasmodium*. **A.** *P. falciparum*. **B.** *P. vivax*. **C.** *P. ovale*. **D.** *P. malariae*. **E.** *P. knowlesi*.

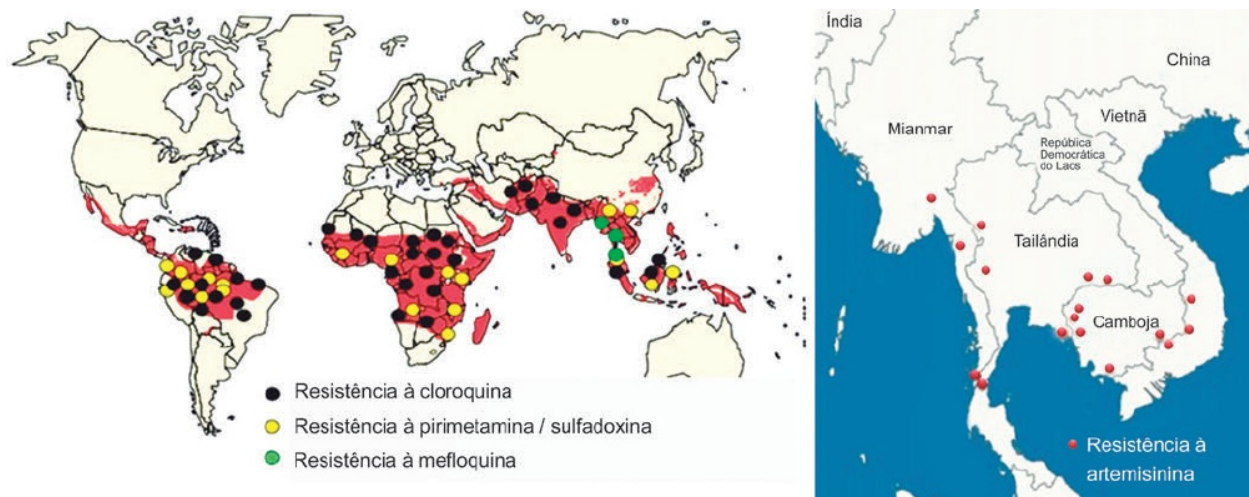


Figura 21.8 Distribuição da resistência do *P. falciparum* aos compostos antimaláricos. Adaptada de <http://www.mmv.org> e Regional Framework for action 2013-2015.

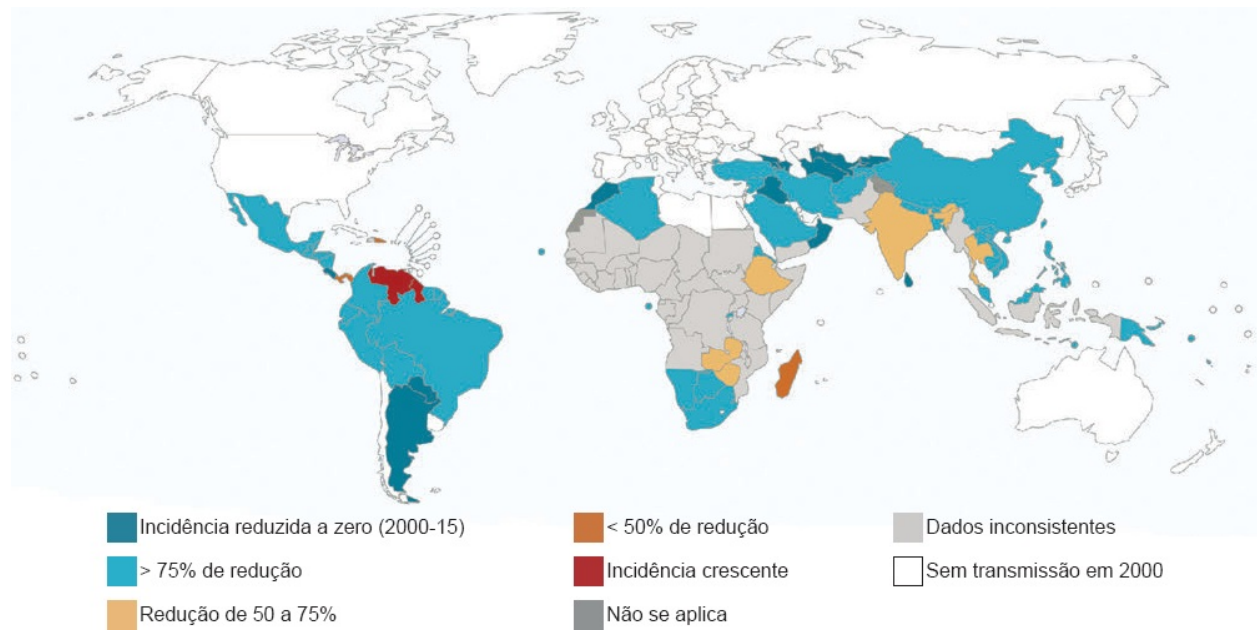


Figura 21.9 Estimativa de alteração de incidência de malária por país de 2000 a 2015. Adaptada de World Malaria Report 2014, Organização Mundial da Saúde.

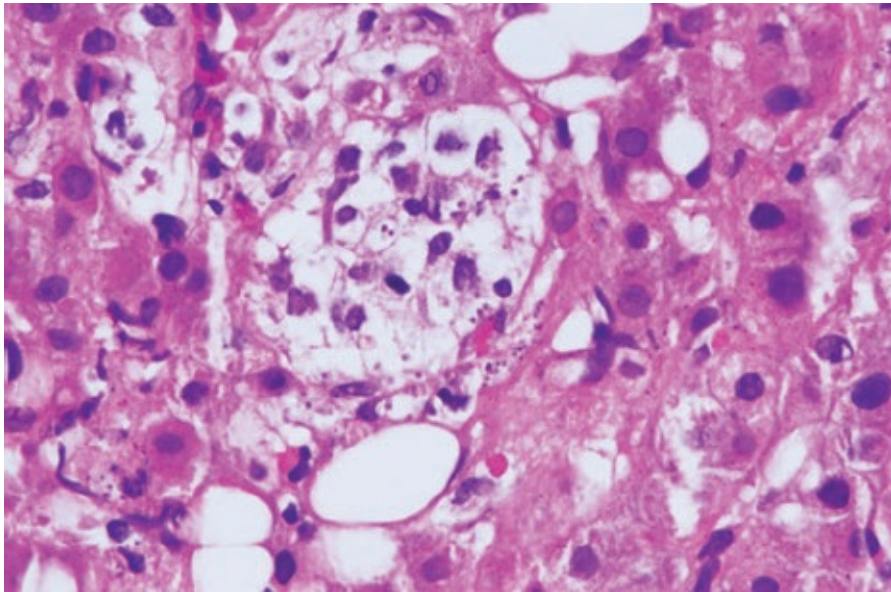


Figura 22.1 Biopsia hepática obtida de paciente com leishmaniose visceral; observar nódulos histiocitários contendo amastigotas (HE – 400×).

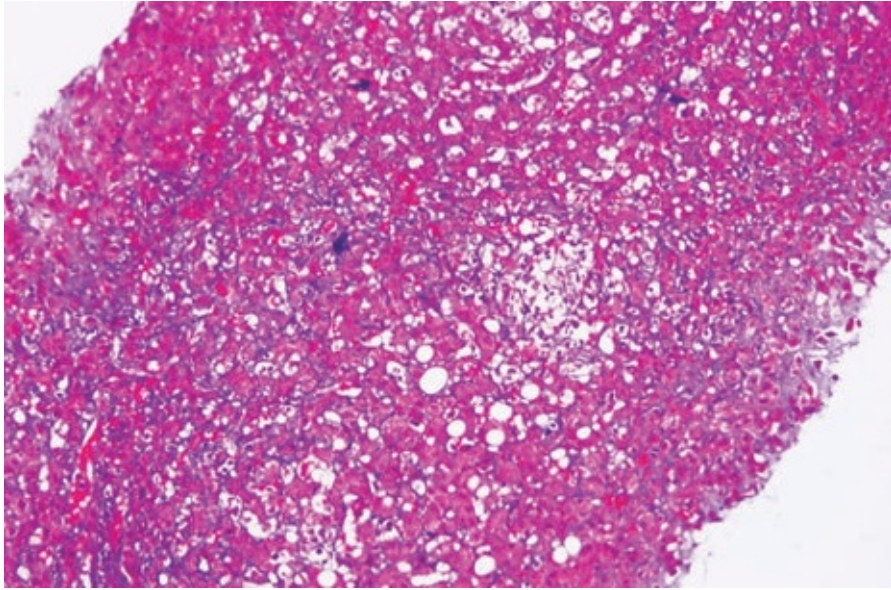


Figura 22.2 Biopsia hepática obtida de paciente com leishmaniose visceral; observar fibrose intralobular difusa (fibrose de Rogers) (Masson, 400×).



Figura 22.3 Leishmaniose cutânea, forma ulcerovegetante.



Figura 22.4 Leishmaniose cutânea, forma ulcerada franca.



Figura 22.5 Leishmaniose mucosa com extensa destruição do septo nasal e do lábio superior.



Figura 22.6 Leishmaniose visceral. Observar a volumosa hepatoesplenomegalia.

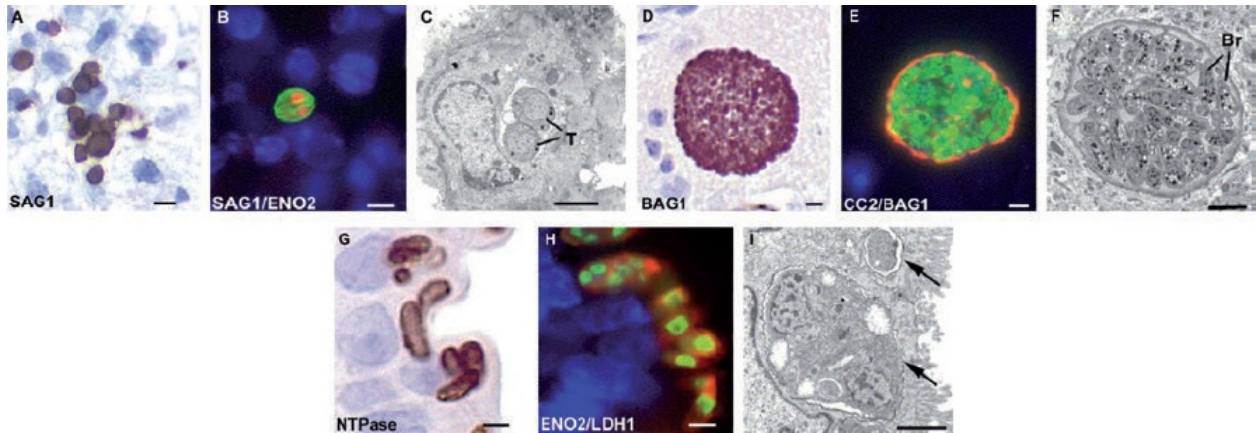


Figura 23.1 Formas infectantes de *Toxoplasma gondii*, demonstradas por imunocitoquímica e microscopia eletrônica. **A, B e C.** Taquizoítos encontrados em tecido pulmonar após ciclo de multiplicação intracelular por endodiogenia e aptos para o egresso e a infecção de células circunvizinhas. **D, E e F.** Bradizoítos encontrados em cisto de tecido cerebral, uma forma predominante em estágio de latência, a qual tem multiplicação lenta por apresentar um baixo metabolismo. **G, H e I.** Oocistos encontrados no intestino delgado de felídeos infectados que são liberados nas fezes destes hospedeiros definitivos, evidenciando a presença de esporozoítos. A reação de imunocitoquímica destaca a presença de marcadores moleculares para taquizoítos (SAG1/ENO2), bradizoítos (BAG1/CC2) e esporozoítos (ENO2/LDH1). Adaptada de Ferguson, 2004.

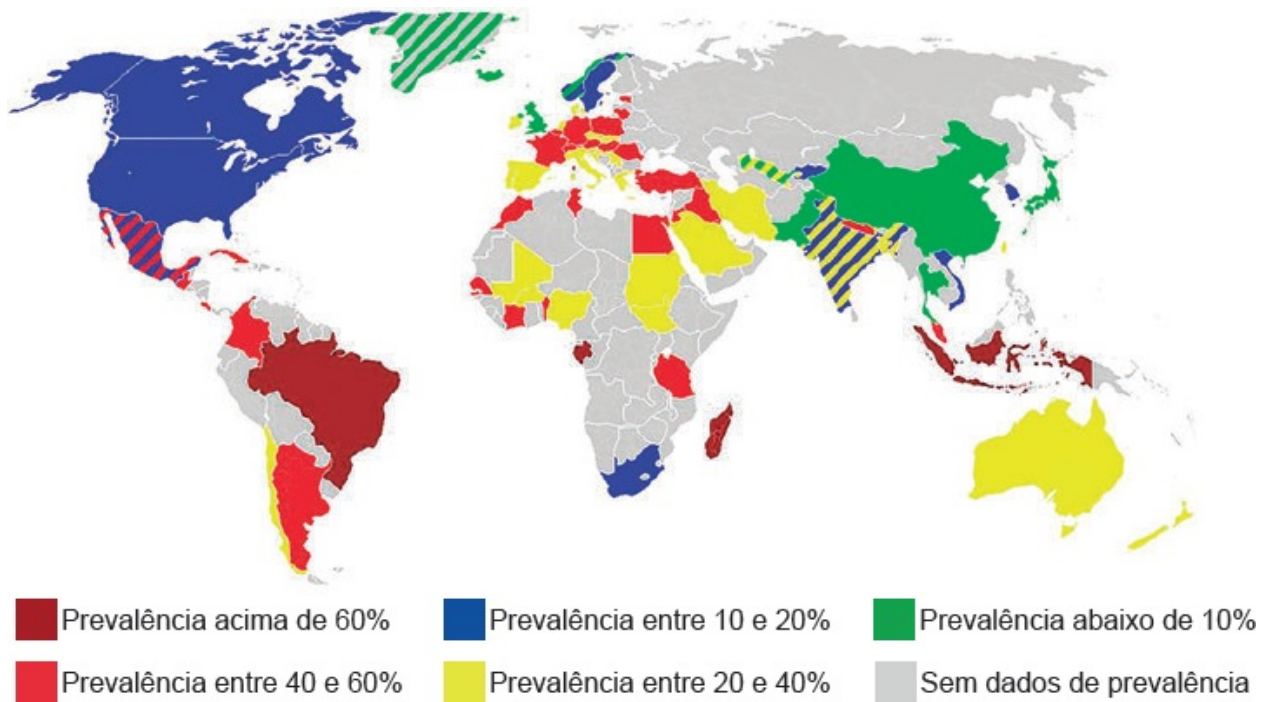


Figura 23.5 Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* na espécie humana. Distribuição da infecção por *T. gondii* na espécie humana nos diferentes continentes, segundo dados obtidos a partir de estimativas das taxas de soroprevalência. Países marcados com áreas estriadas apresentam significantes variações regionais. Adaptada de Robert-Gangneux, 2014; Carvalho, 2014.

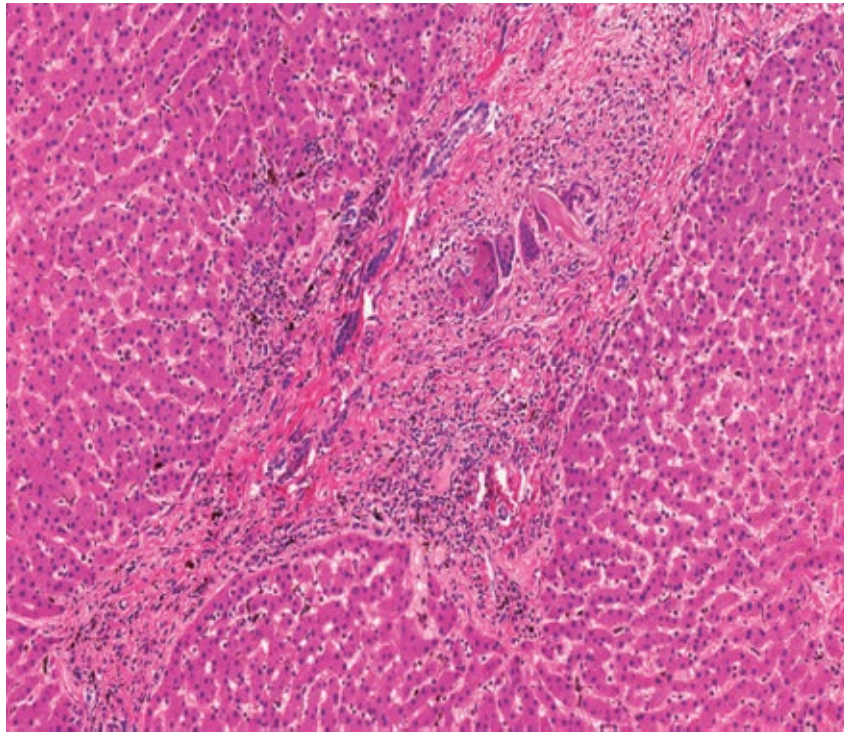


Figura 25.2 Fígado: granuloma ao redor de ovo, fibrose com obliteração do ramo venoso portal e pigmento esquistossomótico. Imagem cedida pelo Professor Evandro Sobroza de Mello.

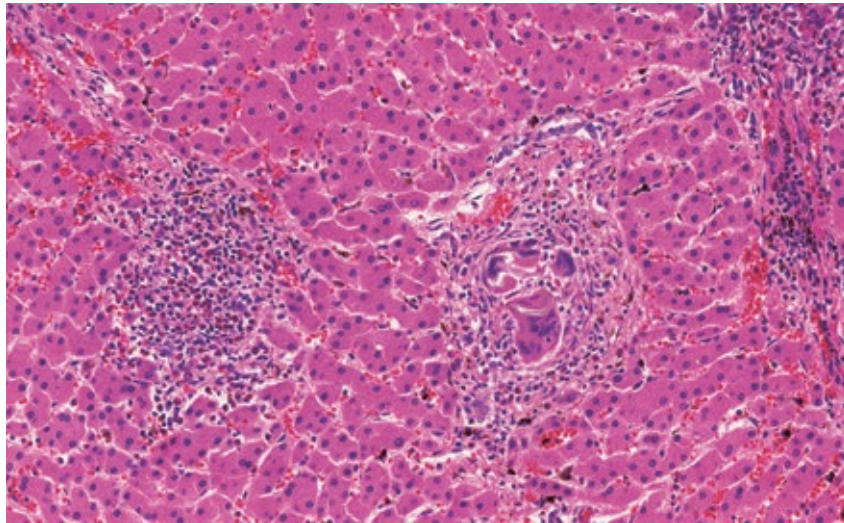


Figura 25.3 Fígado: granuloma ao redor de vaso portal. Note presença de eosinófilos. Imagem cedida pelo Professor Evandro Sobroza de Mello.

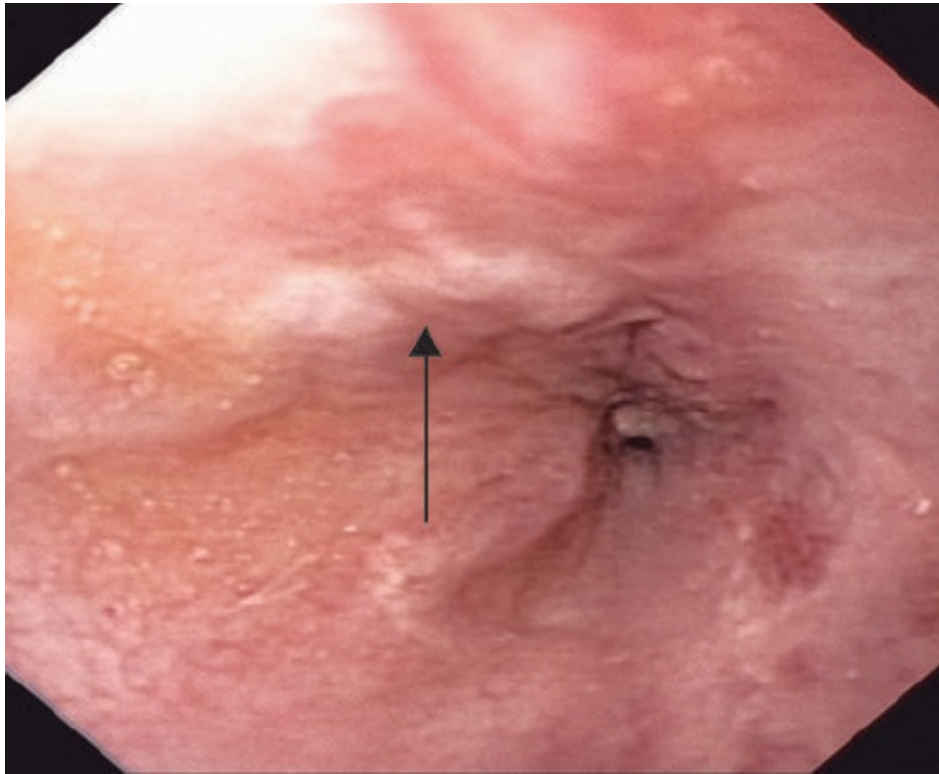


Figura 25.7 Forma hepatoesplênica com hipertensão portal: varizes no terço distal do esôfago.

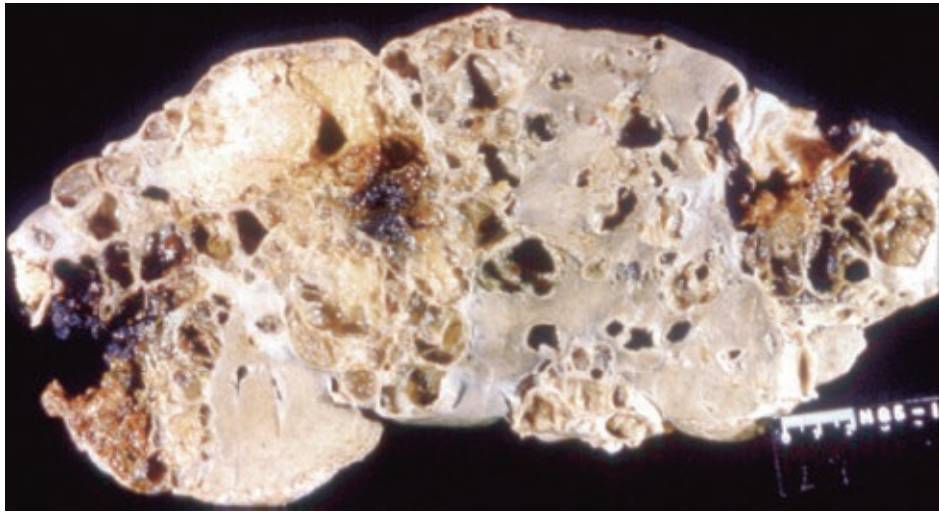


Figura 26.1 Hidatidose policística hepática causada por *E. vogeli*.

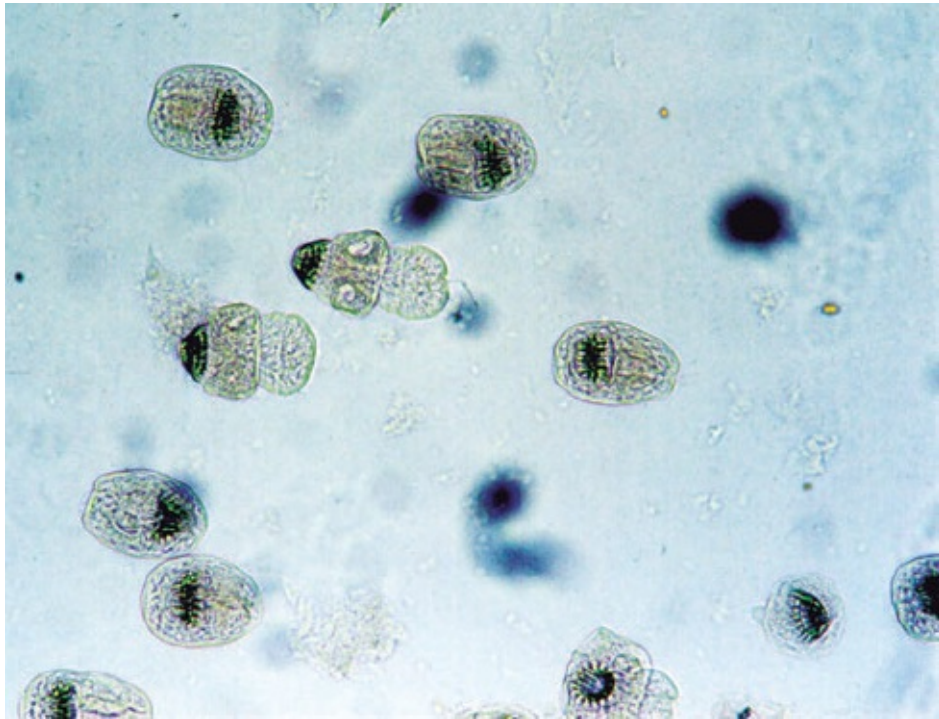


Figura 26.2 Numerosos escóleces do *E. vogeli* coletados do interior de um cisto hepático.

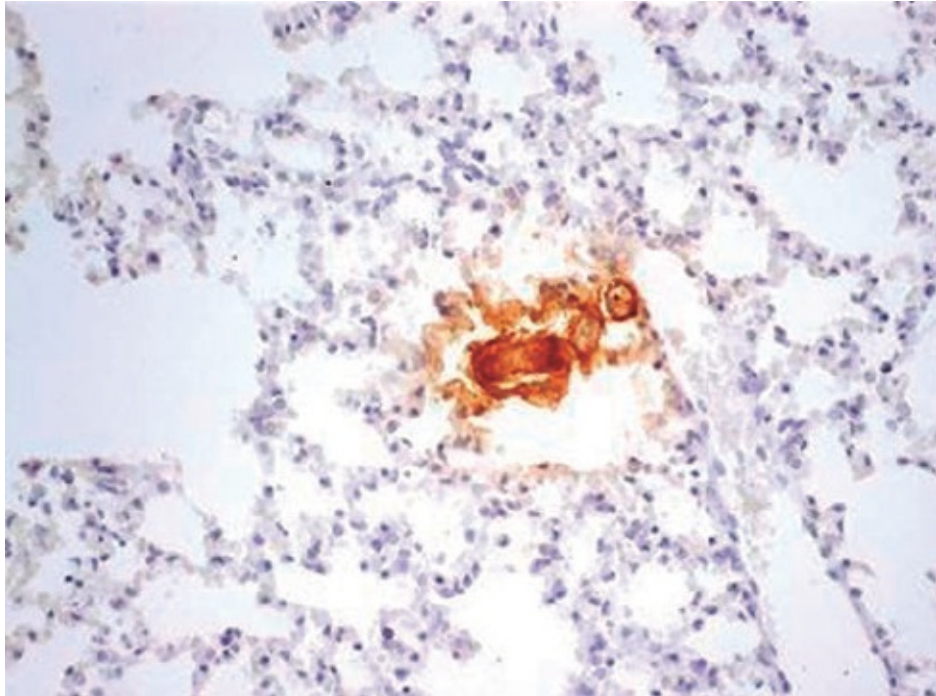


Figura 27.1 Larva de *T. canis* no pulmão de camundongo experimentalmente infectado no 6^o dia após infecção. Imagem cedida pela Dra. Ana Maria Gonçalves da Silva do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

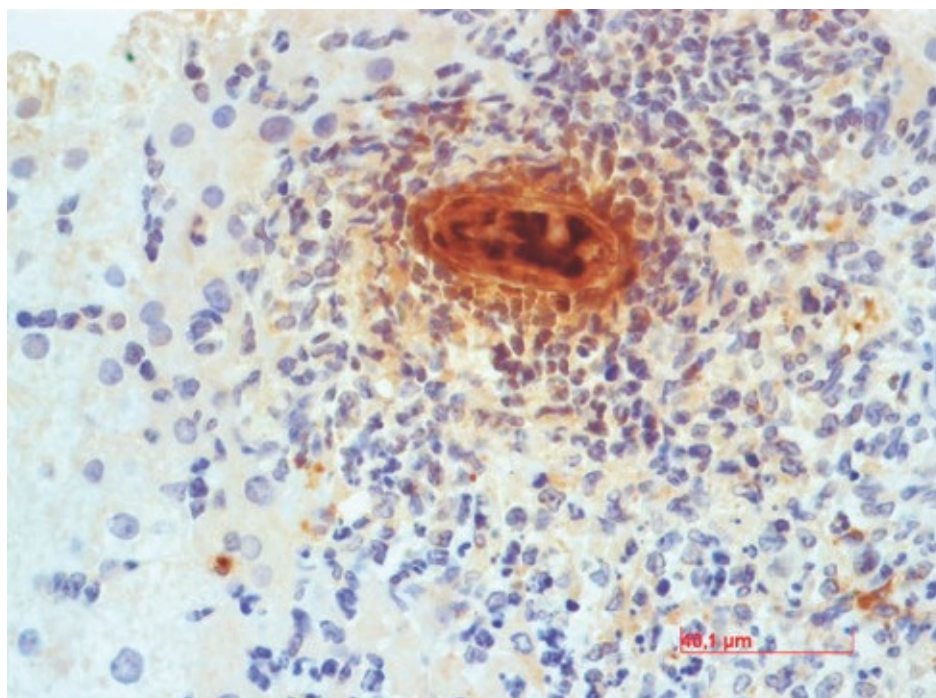


Figura 27.2 Larva de *T. canis* no fígado de camundongo experimentalmente infectado no 15^o dia após infecção. Imagem cedida pela Dra. Ana Maria Gonçalves da Silva do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

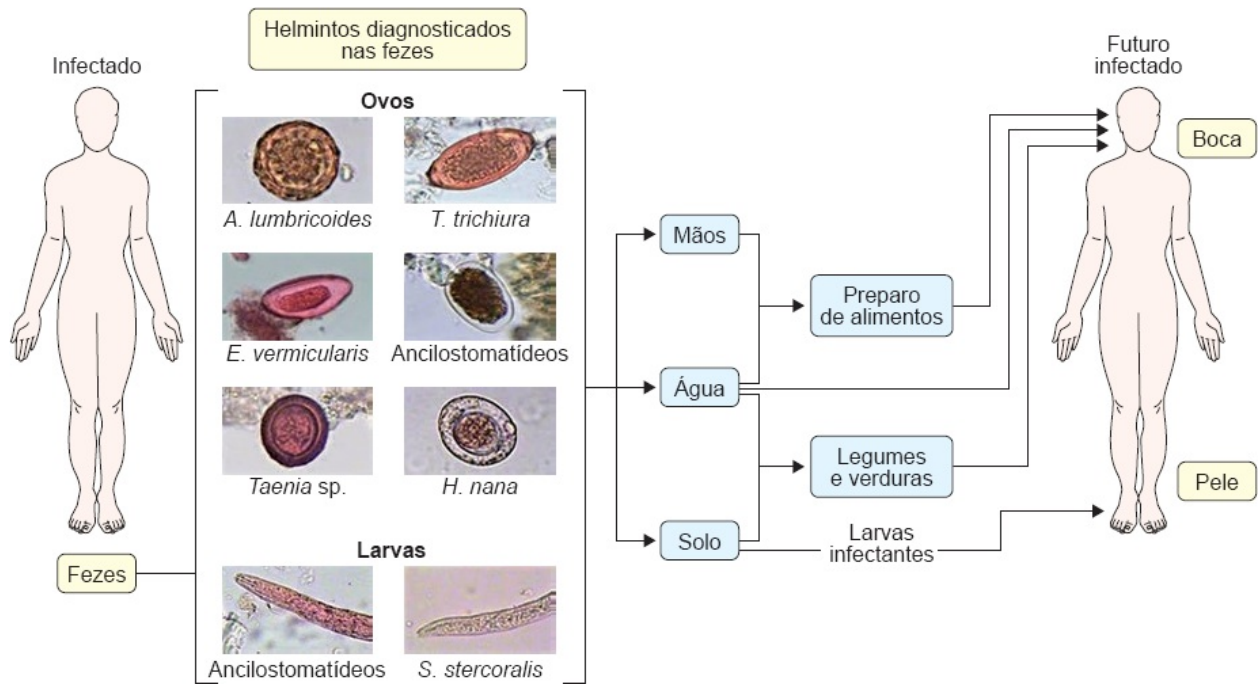


Figura 28.1 Vias de transmissão de parasitoses intestinais.



Figura 30.1 Sarna crostosa. Lesões escamocrostosas no dorso da mão e interdígito.



Figura 30.2 Escabiose na região palmar.



Figura 30.3 Nódulos pós-escabióticos.



Figura 30.4 Pediculose do couro cabeludo. Lêndeas.



Figura 30.5 Míse cavitária.



Figura 30.6 Míse furunculoide. Extração manual.

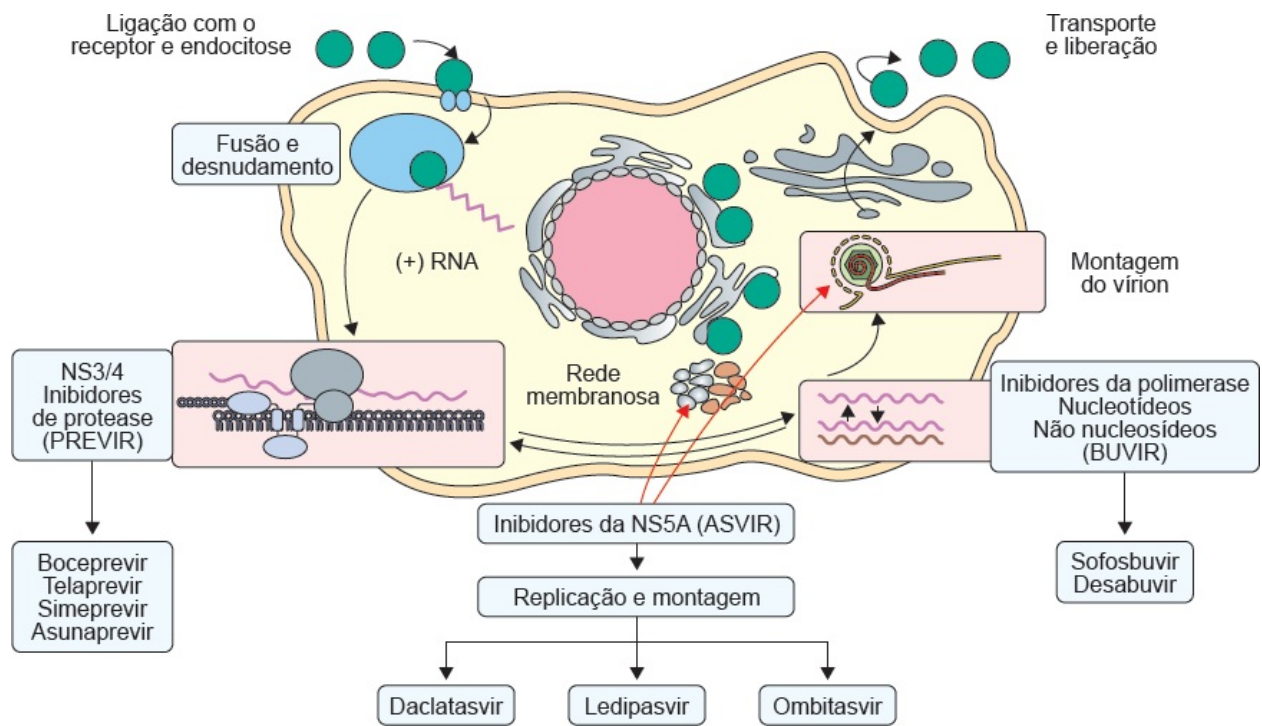


Figura 40.2 Mecanismo de ação dos fármacos antivirais de ação direta.

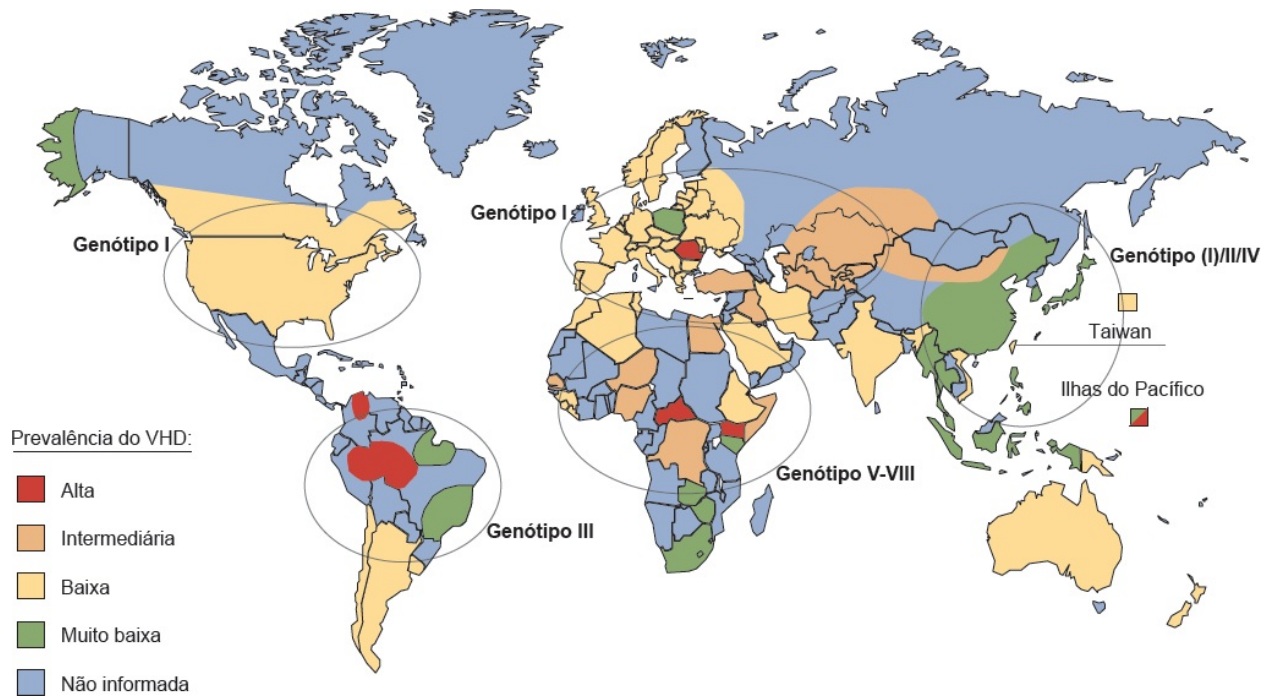


Figura 41.1 Níveis de endemicidade e distribuição genotípica nas diferentes regiões do mundo.

Sooty mangabey



Hospedeiro natural do SIV
SIV infecta e destrói linfócito T CD4+ em altos níveis
Altos níveis de viremia
Sem aumento de ativação celular
Perda de CD4 mínima

Macaco rhesus



Não é o hospedeiro natural do SIV
SIV infecta e destrói linfócito T CD4+ em altos níveis
Altos níveis de viremia
Grande aumento na ativação dos linfócitos T
Enorme perda de CD4

Figura 46.1 Marcadores imunológicos e virológicos na interação vírus-hospedeiro, determinando a evolução da doença.

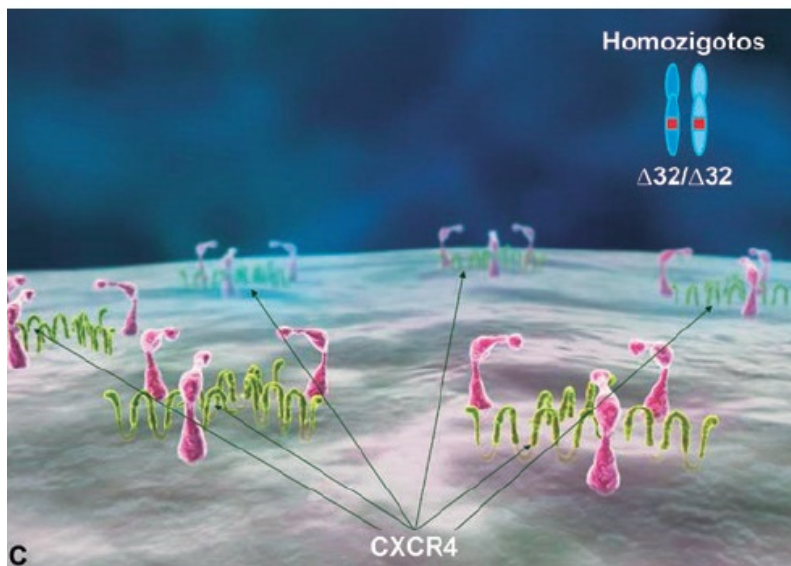
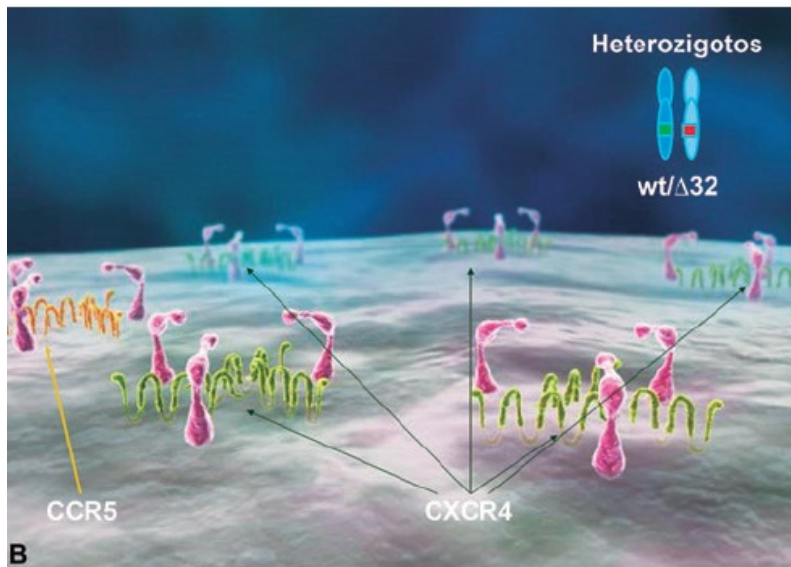
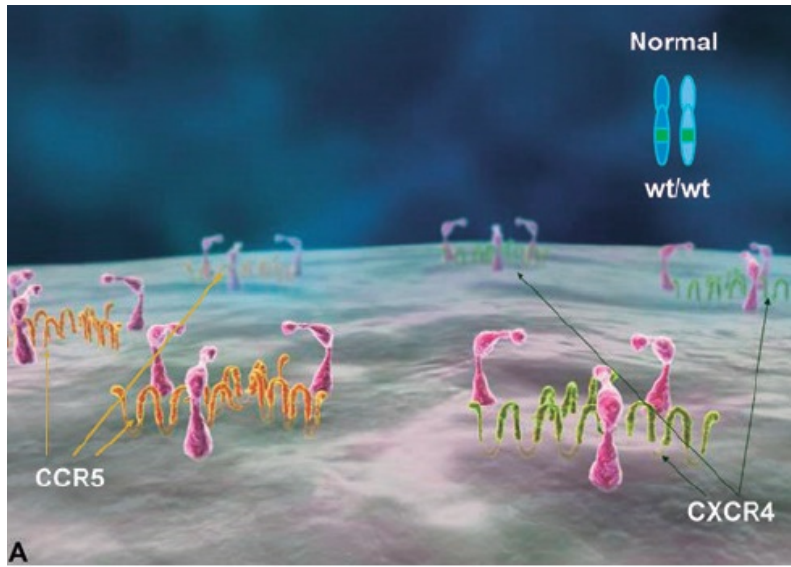


Figura 46.6 Desenho esquemático da proporção de receptores CCR5 e CXCR4 na superfície celular (linfócitos T CD4+) de acordo com o polimorfismo do alelo que codifica o CCR5. **A.** Presença dos dois alelos normais (wt) que codificam o CCR5. **B.** Um alelo normal e um alelo delta 32 ($\Delta 32$). **C.** Dois alelos delta 32 ($\Delta 32$).

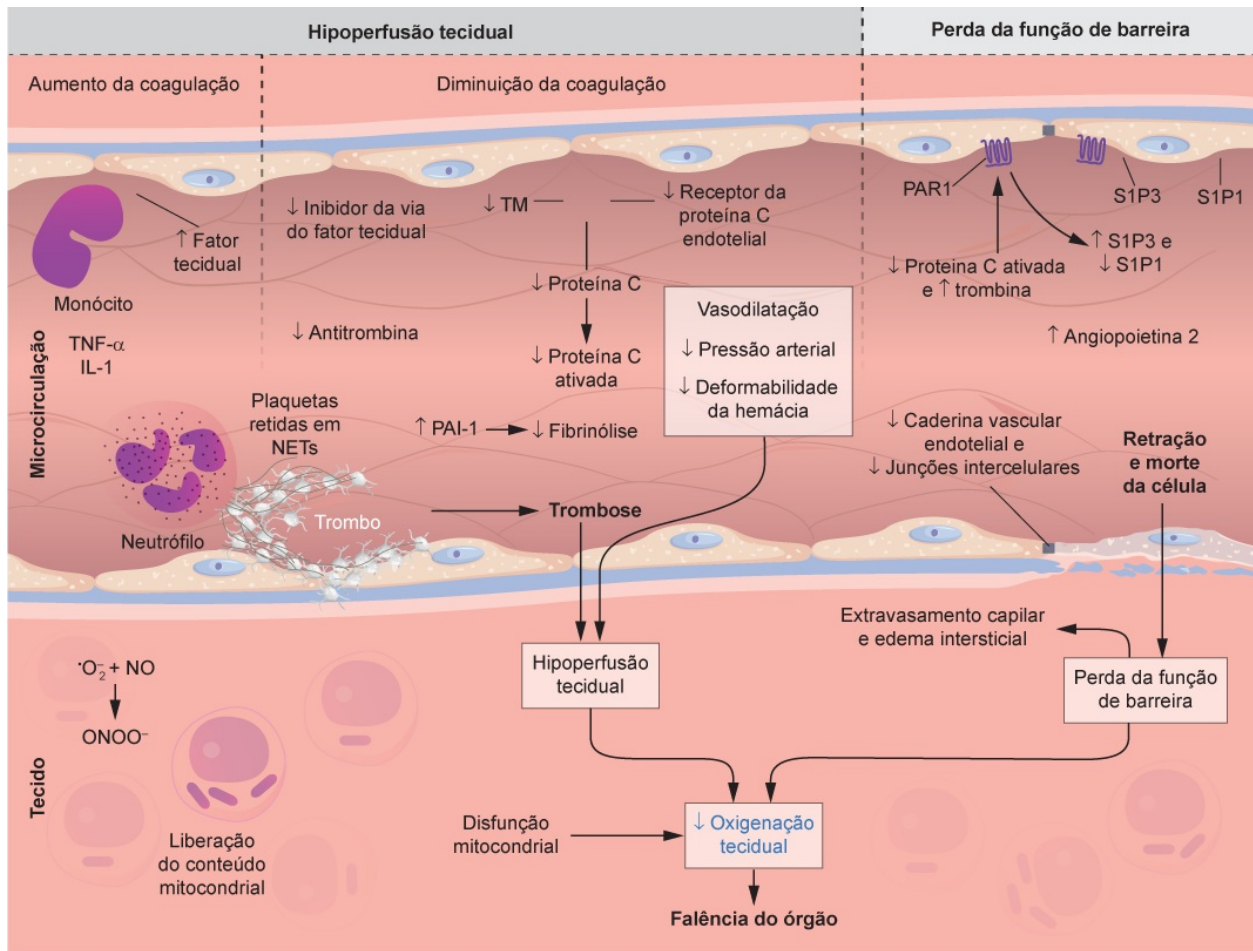


Figura 51.2 Alterações endoteliais, celulares e subcelulares na sepse. A resposta inflamatória desencadeia alterações endoteliais, com liberação de quimiocinas e outros mediadores, como óxido nítrico, que, somados aos sistêmicos, acarretam alterações de permeabilidade, estado pró-coagulante (expressão de fatores pró-coagulantes e inibição de anticoagulantes) e microtrombos. O comprometimento da oxigenação celular é agravado pelo efeito tóxico mitocondrial. NET: *neutrophils extracellular traps*; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor type 1*; PAR1: *protease activated receptor 1*; S1P: *sphingosine-1 phosphate receptor*; TM: trombomodulina.

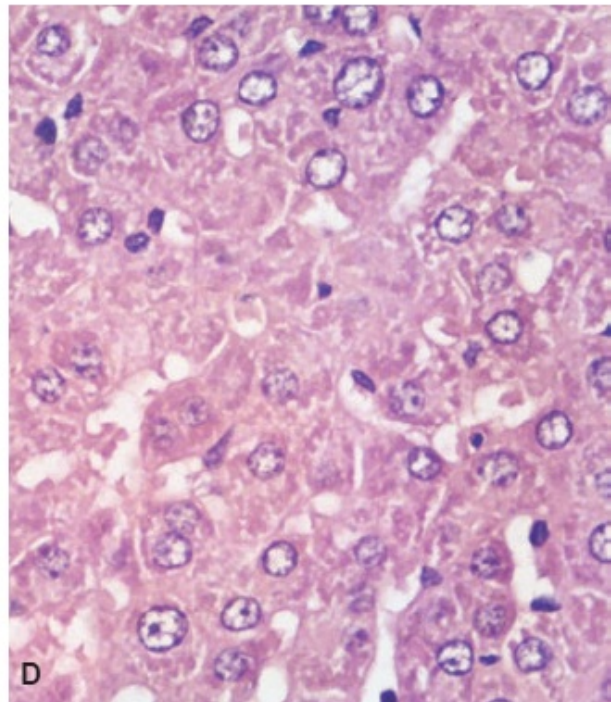
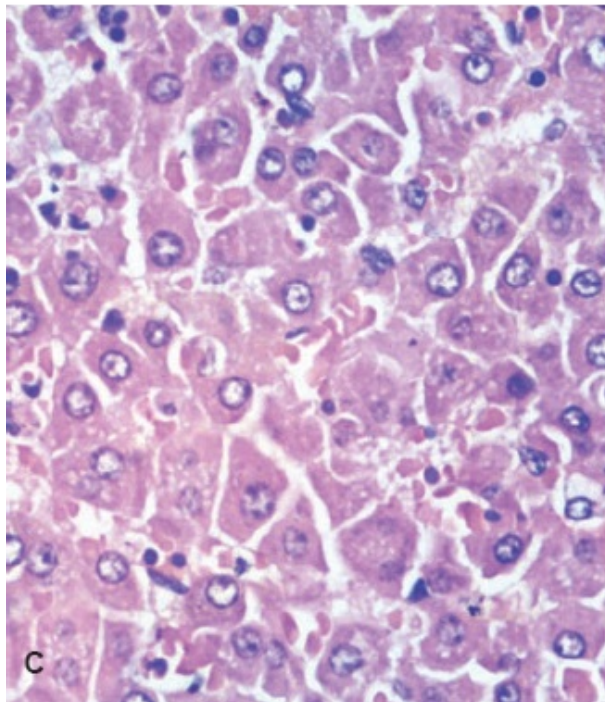
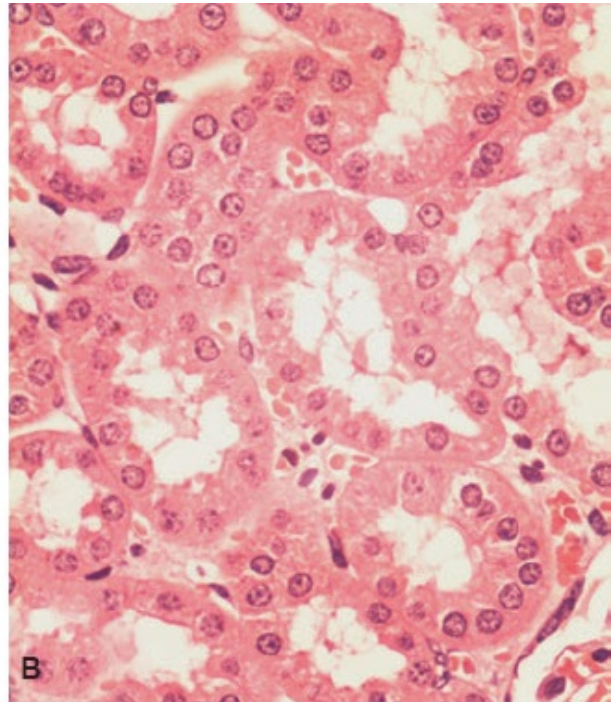
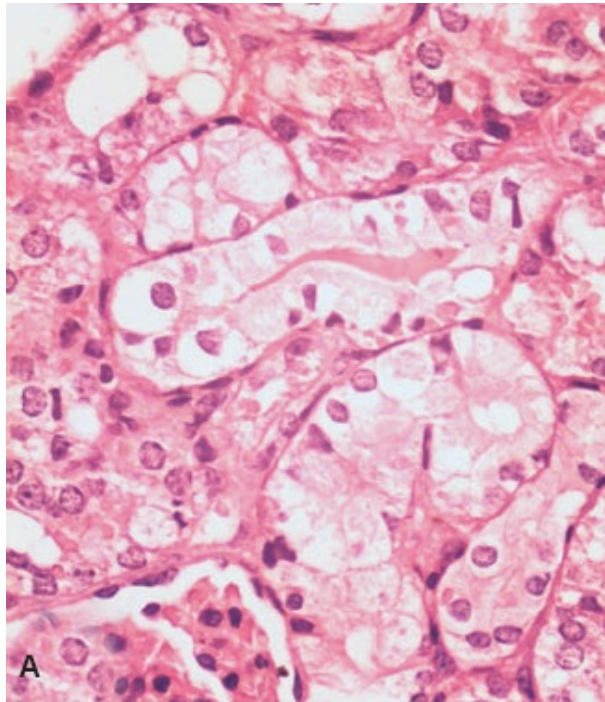


Figura 52.2 Histopatologia típica da leptospirose. Imagens da doença aguda letal em hamsters que simulam a doença humana. Lesão aguda tubular caracterizada por proeminente tumefação de células do epitélio tubular (**A**); em comparação com túbulos proximais normais em um animal não infectado (**B**). Difusa perda de coesão entre hepatócitos com detrabeculação (**C**); em

comparação com traves hepáticas normais em animais não infectados (**D**). Todas as fotos de lâminas coradas com hematoxilina-eosina (aumento de 400×).



Figura 52.3 A. Sufusão conjuntival em pacientes com leptospirose associada à icterícia; **(B)** e isolada.