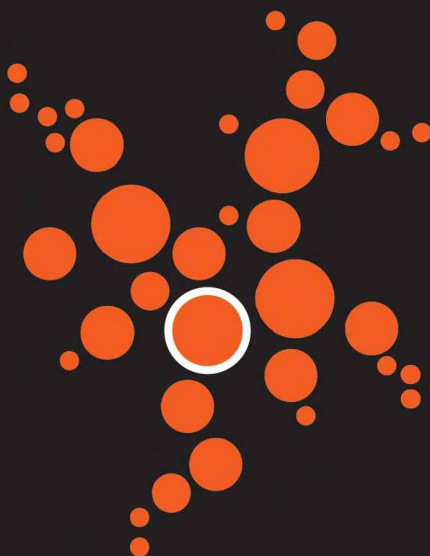


ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO  
ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD

# DOENÇAS INFECCIOSAS

CONSULTA RÁPIDA





CONSULTA RÁPIDA



---

P284d Pasqualotto, Alessandro Comarú  
Doenças infecciosas [recurso eletrônico] : consulta rápida / Alessandro  
Comarú Pasqualotto, Alexandre Vargas Schwarzbold. – Dados eletrônicos.  
– Porto Alegre : Artmed, 2007.

Editado também como livro impresso em 2006.

ISBN 978-85-363-1202-6

1. Doenças infecciosas. 2. Infectologia. I. Schwarzbold, Alexandre  
Vargas. II. Título.

CDU 616.9

---

Catálogo na publicação: Juliana Lagôas Coelho – CRB 10/1798

**ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO**  
**ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD**



**CONSULTA RÁPIDA**

Versão impressa  
desta obra: 2006



2007



© Artmed Editora S.A., 2006

Capa: Tatiana Sperhacke

Preparação de originais: Carla Bigliardi

Leitura final: Magda Schwartzhaupt Chaves

Supervisão editorial: Heloísa Stefan

Projeto gráfico e editoração eletrônica: TIPOS design gráfico editorial

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à  
ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana

90040-340 Porto Alegre RS

Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,  
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,  
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Angélica, 1091 - Higienópolis

01227-100 São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL

*PRINTED IN BRAZIL*

# AUTORES

## **Alessandro Comarú Pasqualotto**

Médico infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Especialista em Medicina Interna e Infectologia. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Post doctoral research associate da University of Manchester, UK. Fellow do Wythenshawe Hospital, UK.

## **Alexandre Vargas Schwarzbold**

Médico infectologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Fellow da European AIDS Clinical Society. Aluno do Diplôme d'Etudes Spécialisés em Cancerologia da Universidade Livre de Bruxelas.

## **Adriana Macêdo Dell'Aquila**

Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Supervisora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Geral de Vila Penteado Dr. José Pangella, São Paulo. Médica infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo.

## **Afrânio L. Kritski**

Professor adjunto de Tisiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Pneumologia pela UFRJ. Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo. Pesquisador do CNPq 1-A. Coordenador do Programa Acadêmico de Tuberculose da UFRJ. Coordenador do Setor de Ciências Pneumológicas do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFRJ. Coordenador da Comissão de Investigação Científica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Diretor adjunto de Pesquisa do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ. Coordenador da Área Diagnóstica da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose – REDE/TB. Membro do Comitê Nacional Técnico Assessor de Tuberculose e de TB/HIV do Ministério da Saúde. Editor associado do International Journal Tubercle and Lung Disease e do Jornal Brasileiro de Pneumologia.

## **Aida Chaparro**

Professor assistente da Divisão de Doenças Infecciosas e Imunologia da University of Miami School of Medicine.

**Alberto da Costa Stein**

Médico urologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia e do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Mestre em Cirurgia / Urologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Alessandro Finkelsztejn**

Médico neurologista do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Divina Providência.

**Ana Paula Longaray Delamare**

Bióloga. Doutora em Microbiologia pela Universidade de São Paulo. Professora de Genética Microbiana da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Subcoordenadora do Laboratório de Microbiologia Aplicada do Instituto de Biotecnologia da UCS.

**Beatriz Graeff Santos Seligman**

Médica internista. Professora assistente de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Ex-coordenadora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2001-2003). Mestre em Clínica Médica pela UFRGS.

**Carlos Graeff Teixeira**

Doutor em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro. Professor titular da Faculdade de Biociências e Coordenador do Laboratório de Parasitologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Cezar Augusto Aldabe**

Médico infectologista. Professor adjunto da disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Charles D. Mitchell**

Professor da Divisão de Doenças Infecciosas e Imunologia da University of Miami School of Medicine.

**Cícero Dias**

Professor assistente de Microbiologia e Virologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Microbiologista do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre.

**Clarice Gabardo Ritter**

Médica-residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Claudia Balbuena Dal Forno**

Médica infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Israelita Albert Einstein. Coordenadora do Serviço de Controle de Infecção Hos-

pitalar do Hospital Geral de Pirajussara/Universidade de São Paulo. Mestre em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal de São Paulo.

**Cristiane Benvenuto-Andrade**

Médica dermatologista. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutoranda em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Fellow do Sloan Kettering Institute, New York.

**Cristine Kloeckner Kraemer**

Médica dermatologista. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Daniela Dornelles Rosa**

Médica internista e oncologista. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médica do Serviço de Oncologia do Hospital Fêmina – Grupo Hospitalar Conceição.

**Denusa Wiltgen**

Médica do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Especialista em Medicina Interna. Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Diego Rodrigues Falci**

Médico infectologista. Médico de Referência em Genotipagem (Ministério da Saúde).

**Dimas Alexandre Kliemann**

Médico infectologista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Eduardo Sprinz**

Professor de Medicina. Coordenador do Ambulatório HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutor em Medicina pela UFRGS.

**Eveline Pipolo Milan**

Médica infectologista. Mestre e Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo. Professora adjunta do Departamento de Infectologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

**Fábia Rafaela Corteletti**

Médica infectologista do Serviço de Controle de Infecção do Hospital São Rafael em Novo Hamburgo. Médica do Departamento de Vigilância em Saúde do Município de Novo Hamburgo. Médica do SAE/Ambulatório de Infectologia do Município de Sapucaia do Sul. Médica de Referência em Genotipagem (Ministério da Saúde).

**Fábio José Fabrício de Barros Souza**

Médico do Curso de Especialização em Pneumologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Fábio Munhoz Svartman**

Médico internista. Médico-residente do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Fernando Bergel Lipp**

Especialista em Medicina Preventiva e Social pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Médico do trabalho (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Médico-residente de Infectologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Gabriela Goettems Zoratto**

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estagiária do Ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Gilberto Comarú Pasqualotto**

Médico oncologista pediátrico do Hospital Universitário Pequeno Anjo e Hospital Maternidade Marieta Konder Bornhauser, Itajaí. Professor convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

**Giorgia Torresini Ribeiro**

Médica infectologista do Hospital Nossa Senhora de Fátima e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Círculo, Caxias do Sul. Especialista em Medicina Interna e Infectologia.

**Giovanni M. Travi**

Médico oftalmologista. Especialista em Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo (Wills Eye Hospital, Philadelphia, PA). Preceptor do Setor de Oftalmologia Pediátrica da Santa Casa de Porto Alegre.

**Helenice Pankowski Breyer**

Médica gastroenterologista e endoscopista do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Isabela Osorio Freitas**

Médica infectologista do Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição e do Serviço de Ambulatório Especializado de DST/AIDS.

**Janete Vettorazzi Stuczynski**

Médica contratada do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em Clínica Médica com área de ênfase em Gestação de Alto Risco na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do

Sul (UFRGS). Aluna do Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFRGS. Médica preceptora da Residência em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Luterana do Brasil.

**Jean Carlos de Matos**

Médico do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Jordan Lopes dos Santos**

Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Jorge Augusto de Oliveira Guerra**

Médico infectologista. Mestre em Medicina Tropical pela FIOCRUZ – RJ. Pesquisador da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Professor do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Amazonas.

**Lessandra Michelim**

Médica infectologista. Coordenadora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Unimed e Hospital Geral de Caxias do Sul. Mestre em Biotecnologia pela Universidade de Caxias do Sul (UCS). Professora adjunta de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UCS.

**Lisangela Preissler**

Médica internista. Médica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Mãe de Deus. Médica do Serviço de Emergência do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre.

**Luciano Nogueira**

Médico neurologista pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Luciano Serpa Hammes**

Médico do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Luiz Carlos Severo**

Médico pneumologista. Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pós-Doutorado na Public Health Laboratory Service, PHLS, UK. Pesquisador 1-C do CNPq. Livre-docente pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Professor adjunto de Medicina Interna pela UFRGS. Chefe do Laboratório de Micologia Clínica da Santa Casa de Porto Alegre.

**Luís Thompson**

Médico infectologista. Professor de Medicina e Microbiologia da Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Marcelle Duarte Alves**

Médica-residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Marcelo Basso Gazzana**

Médico internista e pneumologista. Preceptor do Serviço de Medicina Interna e da Unidade de Endoscopia Respiratória do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Márcia Salete Zampese**

Médica dermatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Orientadora da Residência Médica e Curso de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Presidente do Centro de Estudos de AIDS do Rio Grande do Sul.

**Marcilene Gomes Paes**

Médica infectologista. Mestre em Entomologia pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia. Pesquisadora e Diretora de Ensino Pesquisas e Endemias da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

**Marcio Dalla Colleta**

Médico. Aluno do Curso de Extensão em Neurologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Marcio Menna-Barreto**

Médico do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas. Doutor em Neurociências pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Marcos Wengrover Rosa**

Médico da Maternidade do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

**Maria Angélica Pires Ferreira**

Médica pneumologista. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médica da Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Maria das Graças Vale Barbosa**

Bióloga. Doutora em Entomologia pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia. Pesquisadora da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Coordenadora do Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade do Estado do Amazonas. Docente da Pós-Graduação do Centro Universitário Nilton Lins.

**Maria Giacomini**

Médica infectologista do Serviço de Doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

**Marília Maria dos Santos Severo**

Professora assistente da disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Assessora Técnica

da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Especialista em Medicina Tropical pela Universidade de São Paulo. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Infectologista da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Coordenadora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Complexo Hospitalar da Universidade Luterana do Brasil.

**Marineide Gonçalves de Melo**

Médica infectologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Mario Ferreira Peixoto**

Médico infectologista e internista. Mestre em Hepatologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Infectologista da Unidade de Prevenção à Transmissão Vertical do Hospital Fêmina – Grupo Hospitalar Conceição.

**Mário Reis Álvares-da-Silva**

Médico hepatologista. Mestre e Doutor em Gastroenterologia. Professor do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Mauro Cunha Ramos**

Médico dermatologista. Mestre em Saúde Pública pela Universidade da Califórnia, Berkeley. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe do Serviço de Saúde Genital do Ambulatório de Dermatologia Sanitária – SES. Coordenador executivo do Centro de Estudos de AIDS/DST do Rio Grande do Sul.

**Mônica Baumgardt Bay**

Doutoranda da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Estagiária do Ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Paula Berenhauser D’Elia**

Médica dermatologista. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médica do Serviço de Assistência Especializada em DST/AIDS de Guaíba, RS. Pesquisadora do Centro de Estudos de AIDS/DST do Rio Grande do Sul.

**Paulo José Zimmermann Teixeira**

Médico do Hospital Pavilhão Pereira Filho. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Centro Universitário Feevale de Novo Hamburgo e do Programa de Pós-Graduação em Medicina – Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Paulo Naud**

Professor adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Setor de



DST/AIDS do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutor em Medicina.

**Paulo Renato Petersen Behar**

Professor de Infectologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutor em Medicina pela UFRGS. Médico infectologista do Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

**Paulo Roberto Lerias de Almeida**

Médico gastroenterologista. Mestre em Hepatologia pela Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre. Preceptor do Programa de Residência Médica em Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

**Paulo Roberto Schuck Guedes**

Médico de Família e Comunidade. Professor substituto do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Raquel Goldhardt**

Médica oftalmologista. Fellow da University of California (UCLA) – Jules Stein Eye Institute. Especialista em Doenças Inflamatórias Intra-oculares. Aluna do Doutorado do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

**Raquel Scherer de Fraga**

Médica internista e gastroenterologista. Médica do Hospital da Cidade de Passo Fundo. Mestranda em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Ricardo Ariel Zimmerman**

Médico infectologista do Serviço de Controle de Infecção da Santa Casa de Porto Alegre.

**Ricardo Bica Noal**

Médico internista. Médico-residente do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Ricardo da Silva de Souza**

Médico-chefe do Laboratório de Pesquisa em HIV/AIDS da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Professor da UCS.

**Ricardo Siegle**

Médico infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regina, Novo Hamburgo. Especialista em Medicina de Família e Comunidade.

**Roberto Lodeiro Müller**

Médico-residente do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Rosana Campos da Fonseca**

Médica pediatra neonatologista. Consultora do Ministério da Saúde do Projeto Nascer-Maternidades/Grupo Matricial. Coordenadora do Serviço Materno-Infantil de Infectologia do Hospital Fêmina, Porto Alegre.

**Sidnei Alves dos Santos Júnior**

Médico-residente em Infectologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Sílvia Kelbert**

Médica-residente de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Sinéio Talhari**

Médico dermatologista. Doutor em Dermatologia Tropical pela Universidade Paulista. Pesquisador da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Docente do curso de mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade do Estado do Amazonas.

**Tatiana Freitas Tourinho**

Médica internista e reumatologista. Professora assistente da disciplina de Reumatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

# APRESENTAÇÃO

O conhecimento disponível na área de doenças infecciosas tem aumentado de forma substancial nos últimos anos. Esse fenômeno é resultado não apenas da melhor caracterização clínica e epidemiológica de diferentes síndromes infecciosas, mas, sobretudo, dos avanços registrados nas áreas de microbiologia e imunologia. Felizmente, junto à emergência de novos desafios na área de doenças infecciosas, a comunidade científica e a indústria vêm sendo capazes de oferecer à sociedade globalizada novos recursos para o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de doenças causadas por agentes transmissíveis.

Entretanto, apesar desses avanços, as doenças infecciosas ainda constituem desafio importante para a política de saúde de países do mundo todo. Tendo em vista a grande concentração de renda existente no mundo, parcela significativa da população de países da América Latina, África e Ásia é marginalizada dos benefícios da ciência e tecnologia. Neste contexto, ainda hoje, cerca de 15 milhões de pessoas morrem por ano vítimas de doenças transmissíveis, sendo a maioria delas originária de países em desenvolvimento. A miséria e a ocupação desordenada de áreas urbanas em grandes cidades constituem importante causa de aumento de agravos de saúde por agentes infecciosos, particularmente de doenças relacionadas a problemas de saneamento básico, tuberculose e doenças transmissíveis por insetos.

Outro aspecto a ser considerado na epidemiologia das doenças infecciosas na medicina contemporânea é a mudança no perfil dos pacientes admitidos em hospitais terciários. O aumento na expectativa média de vida da população, assim como a maior ocorrência de diversas doenças degenerativas e neoplásicas em pacientes idosos, têm levado a uma mudança na complexidade dos problemas clínicos associados aos pacientes hospitalizados. Para oferecer maior sobrevida a pacientes portadores de diferentes falências orgânicas e/ou doenças malignas, realizam-se cada vez mais transplantes de órgãos, tratamentos com quimioterápicos e outras drogas imunossupressoras. A utilização de antibióticos de amplo espectro e o emprego de múltiplos procedimentos médicos invasivos são práticas comuns no atendimento médico da maior parte dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva. Esse cenário clínico é responsável pelo crescente número de agentes oportunistas e microrganismos multirresistentes, causando infecções graves em pacientes hospitalizados.

A atuação profissional do infectologista é focada na definição de estratégias de controle, prevenção e tratamento de complicações infecciosas diversas no ambiente comunitário e hospitalar. Diante desse desafio, a educação continuada

destes profissionais deve ser objeto de preocupação das sociedades médicas, dos órgãos governamentais, bem como das instituições universitárias.

Livros-texto e manuais terapêuticos ainda cumprem um papel importante na veiculação de conceitos e informações técnicas de valia para o aprimoramento do atendimento médico em diferentes especialidades. É com grande entusiasmo que apresento este livro, fruto do trabalho coletivo de 74 colegas coordenados por dois jovens infectologistas de Porto Alegre, Alessandro C. Pasqualotto e Alexandre V. Schwarzbold, todos comprometidos com a educação médica de qualidade.

Dou meu testemunho sobre a seriedade profissional dos coordenadores desta obra, infectologistas de excelente formação clínica, cujo perfil acadêmico vem sendo consolidado com suas recentes experiências em centros de excelência em pesquisa na Europa. Ambos os organizadores trabalharam junto aos demais autores para que os capítulos deste livro fossem escritos à luz das melhores evidências científicas disponíveis em cada tópico selecionado. É importante realçar que os organizadores tiveram a preocupação de envolver, na confecção dos diferentes capítulos, autores com grande experiência nas áreas específicas dos tópicos abordados. Conseqüentemente, o presente manual oferece uma revisão bastante atualizada e objetiva sobre assuntos de grande relevância para profissionais que atuam na área de doenças transmissíveis.

Finalizando, acredito que esta obra possa contribuir para ampliar o interesse dos estudantes na área de doenças infecciosas, assim como aprimorar as práticas terapêuticas de profissionais envolvidos na assistência a pacientes portadores de doenças transmissíveis.

ARNALDO LOPES COLOMBO  
Professor Titular da Disciplina de Infectologia  
Coordenador da Pós-Graduação em Doenças  
Infecciosas e Parasitárias, UNIFESP

# PREFÁCIO

É inequívoco que o sucesso atingido pela humanidade no que se refere ao aumento da expectativa de vida possa ser atribuído, em muito, ao controle da morbimortalidade causada pelas doenças infecciosas. Nesse contexto, atribui-se um papel importante à melhoria das condições sanitárias, ao emprego massivo de vacinas e ao desenvolvimento de terapia antimicrobiana eficaz.

Apesar desse sucesso, as doenças infecciosas permanecem como um dos principais problemas de saúde pública, sendo a principal causa de óbito no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, uma em cada três mortes é causada por doenças infecto-parasitárias. Nessa categoria, as principais causas são as doenças do trato respiratório inferior, a tuberculose, as doenças diarréicas, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e a malária. Muitas dessas condições altamente letais afetam populações jovens em países pobres, acarretando um grande impacto socioeconômico.

Com a pandemia da SIDA, esse quadro se agravou, passando a mostrar a sua face também nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, por exemplo, a SIDA se tornou a principal causa de morte entre homens de 25 a 44 anos, o que nos mostra a dimensão social da epidemia.

Frente a um paciente suspeito de ter adquirido uma doença infecciosa, passam a desafiar o profissional de saúde questões como a etiologia do processo, o correto diagnóstico e as melhores opções terapêuticas para ele. Nesse último momento, tem-se outra importante questão: deve-se ou não fazer uso de terapia antimicrobiana? Trata-se, de fato, de um paciente *com doença, infectado* ou apenas *colonizado*? Esses questionamentos e conceitos são de grande importância (embora muitas vezes pouco presentes para os profissionais da saúde) e foram muito bem apresentados pelos doutores Pirofski e Casadevall no artigo "The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice".<sup>1</sup>

E como, afinal, o paciente adquiriu essa doença? Quais os riscos a que estava submetido? Existem outras pessoas expostas? A abordagem de um paciente com uma doença infecciosa não se limita à análise do indivíduo, o hospedeiro doente, mas vai além, exigindo informação das condições ambientais, geográficas e históricas (entendido como uma sucessão de fenômenos) que proporcionaram a perda da homeostase individual.

---

<sup>1</sup> Pirofski LA, Casadevall A. The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 628-35.

Este livro foi planejado para responder objetivamente a essas questões. Procuramos valorizar a integralidade exigida na atenção aos pacientes, tentando compilar o melhor da medicina baseada em evidências no que tange às doenças infecciosas. Evitamos o uso excessivo do experimental, sem, no entanto, cair em um modelo esquemático e simplista. O desafio tomado como idéia nesta obra foi o de um projeto que, embora compacto, atendendo à praticidade exigida pela medicina atual, fosse atualizado, didático e atrativo ao leitor. Como resultado, elaboramos este guia para avaliação, diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas em nível ambulatorial. Ele não foi destinado apenas a infectologistas, mas também a clínicos gerais, a médicos-residentes de diversas áreas, a estudantes de medicina e a todos os profissionais de saúde envolvidos na avaliação de pacientes e na prescrição de antimicrobianos. Neste projeto, tivemos a satisfação de contar com a colaboração de um renomado elenco de infectologistas e clínicos envolvidos no tratamento de doenças infecciosas no Estado do Rio Grande do Sul, além da preciosa colaboração de colegas de outros Estados brasileiros e também do exterior.

Os capítulos introdutórios deste livro versam sobre os princípios do uso de anti-infecciosos, apresentando as diretrizes que norteiam o diagnóstico e o tratamento em infectologia; sobre a resistência bacteriana na comunidade, reforçando a importância de conhecer os dados locais ao raciocinar sobre o agente etiológico e ao optar entre um e outro medicamento; e sobre febre e doenças infecciosas, lembrando que febre não é sinônimo de infecção. Esses capítulos são a base para a avaliação de um paciente com suspeita de doença infecciosa, conceitos esses nem sempre trabalhados nas escolas médicas. Esperamos que essa abordagem possa contribuir para a redução do elevado percentual de uso inapropriado de antimicrobianos, que costuma atingir cifras superiores a 50%. Essa responsabilidade é exclusiva da classe médica.

A segunda parte do livro inclui as principais infecções presentes na prática ambulatorial, organizadas por sistemas, com o intuito de facilitar a busca. Cada um desses capítulos é dividido em nove tópicos, o que nos pareceu essencial para manter a linearidade da obra. São eles: conceito e aspectos epidemiológicos, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento, complicações, prevenção e referências sugeridas. No que concerne ao tratamento, salientamos que não basta ao médico selecionar a substância mais efetiva para determinado contexto clínico: o impacto de determinados tratamentos na epidemiologia local não deve ser menosprezado, bem como o custo. Sempre que possível, preceitos de medicina baseada em evidências foram incluídos nos capítulos.

A terceira parte aborda doenças infecciosas específicas, com especial ênfase para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Novamente, gostaríamos de salientar que foram incluídas nesta obra as infecções mais prevalentes em nosso meio; por isso, informações sobre doenças tropicais ou outras podem não ser encontradas aqui.

Embora as informações aqui veiculadas sejam originárias de literatura médica atualizada, incluindo periódicos e livros-texto, esta obra não teve, por razões óbvias, a pretensão de esgotar os assuntos, e não deve servir como fonte exclusiva

de consulta. Sua função é a de ser um guia de consulta rápida, fornecendo informações atualizadas para atender à prática médica.

Por fim, gostaríamos de agradecer a todos os colaboradores deste livro, que, com sua competência, primaram por manter a qualidade da obra, à Artmed Editora, que acreditou neste projeto e ajudou a frutificá-lo, e, especialmente, às nossas esposas, Daniela e Lissandra, por sua paciência e apoio nos mais de dois anos levados para a realização deste livro. Além disso, queremos agradecer, em especial, ao Dr. Elvino Barros, cujo estímulo para início do projeto e auxílio na conclusão do livro devem ser destacados.

ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO  
alessandro.pasqualotto@manchester.ac.uk

ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD  
avargas@ulb.ac.be

# SUMÁRIO

## INTRODUÇÃO / 25

### PARTE I

#### ASPECTOS GERAIS

- 1 PRINCÍPIOS DO USO DE ANTIBIÓTICOS E DE OUTROS ANTIINFECCIOSOS / 29**  
Paulo Renato Petersen Behar
- 2 RESISTÊNCIA BACTERIANA NA COMUNIDADE / 39**  
Cícero Dias
- 3 FEBRE E DOENÇAS INFECCIOSAS / 45**  
Beatriz Graeff Santos Seligman

### PARTE II

#### DOENÇAS INFECCIOSAS NOS DIFERENTES SISTEMAS

#### INFECÇÕES DE PELE, ANEXOS E TECIDO SUBCUTÂNEO

- 4 INFECÇÕES BACTERIANAS ENVOLVENDO A PELE E O TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO / 55**  
Fernando Bergel Lipp  
Cezar Augusto Aldabe
- 5 INFECÇÕES NA UNHA / 67**  
Cristine Kloeckner Kraemer  
Cristiane Benvenuto-Andrade  
Márcia Salette Zampese
- 6 MICOSES CUTÂNEAS SUPERFICIAIS / 73**  
Cristine Kloeckner Kraemer  
Cristiane Benvenuto-Andrade  
Márcia Salette Zampese

#### INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

- 7 FARINGITE AGUDA / 81**  
Alessandro Comarú Pasqualotto
- 8 RINOSSINUSITE AGUDA / 87**  
Fábio Munhoz Svartman  
Marcelo Basso Gazzana
- 9 RINOSSINUSITE CRÔNICA / 103**  
Fábio Munhoz Svartman  
Marcelo Basso Gazzana
- 10 OTITE MÉDIA AGUDA / 117**  
Lisangela Preissler
- 11 BRONQUITES / 123**  
Maria Angélica Pires Ferreira
- 12 PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE / 129**  
Dimas Alexandre Kliemann  
Fábio José Fabricio de Barros Souza  
Paulo José Zimmermann Teixeira
- 13 ABSCESSO PULMONAR / 151**  
Ricardo Bica Noal  
Marcelo Basso Gazzana

#### INFECÇÕES CARDIOVASCULARES

- 14 ENDOCARDITE INFECCIOSA / 167**  
Claudia Balbuena Dal Forno
- 15 FEBRE REUMÁTICA AGUDA / 181**  
Giorgia Torresini Ribeiro

#### INFECÇÕES GASTROINTESTINAIS

- 16 DIARRÉIA AGUDA / 189**  
Dimas Alexandre Kliemann  
Clarice Gabardo Ritter
- 17 DIARRÉIA ASSOCIADA A ANTIMICROBIANOS / 203**  
Helenice Pankowski Breyer  
Raquel Scherer de Fraga



## **INFECÇÕES PERITONEAIS**

- 18 PERITONITE PRIMÁRIA / 209**  
Denusa Wiltgen
- 19 PERITONITE SECUNDÁRIA / 215**  
Denusa Wiltgen

## **INFECÇÕES HEPATOBILIARES**

- 20 ABSCESSOS HEPÁTICOS / 225**  
Raquel Scherer de Fraga  
Mário Reis Álvares-da-Silva
- 21 COLANGITE / 233**  
Raquel Scherer de Fraga

## **INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

- 22 MENINGITES AGUDAS / 239**  
Marcio Dalla Colleta  
Marcio Menna-Barreto
- 23 MENINGITE CRÔNICA / 257**  
Maria Giacomini
- 24 ENCEFALITE HERPÉTICA / 267**  
Alessandro Finkelsztein  
Luciano Nogueira
- 25 ABSCESSO CEREBRAL / 273**  
Lessandra Michelim

## **INFECÇÕES OSTEOARTICULARES**

- 26 ARTRITES INFECCIOSAS / 281**  
Tatiana Freitas Tourinho
- 27 OSTEOMIELITE / 289**  
Adriana Macêdo Dell'Aquila

## **INFECÇÕES OCULARES**

- 28 CONJUNTIVITES / 299**  
Raquel Goldhardt  
Giovanni M. Travi
- 29 ENDOFTALMITE / 305**  
Raquel Goldhardt  
Giovanni M. Travi
- 30 CORIORRETINITES / 311**  
Raquel Goldhardt  
Giovanni M. Travi

## **INFECÇÕES GENITURINÁRIAS**

- 31 CISTITE / 319**  
Sidnei Alves dos Santos Júnior  
Marcelle Duarte Alves  
Cezar Augusto Aldabe
- 32 PIELONEFRITE AGUDA / 325**  
Sidnei Alves dos Santos Júnior  
Cezar Augusto Aldabe
- 33 CANDIDÚRIA / 331**  
Alessandro Comarú Pasqualotto  
Luis Thompson
- 34 BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA / 335**  
Sidnei Alves dos Santos Júnior  
Cezar Augusto Aldabe
- 35 VULVOVAGINITES E CERVICITES / 339**  
Janete Vettorazzi Stuczynski  
Paulo Naud  
Jean Carlos de Matos  
Luciano Serpa Hammes
- 36 DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA / 349**  
Marcos Wengrover Rosa
- 37 PROSTATITE AGUDA / 355**  
Alberto da Costa Stein  
Roberto Lodeiro Müller
- 38 EPIDIDIMITE AGUDA / 359**  
Alberto da Costa Stein  
Roberto Lodeiro Müller

---

## **PARTE III**

## **DOENÇAS ESPECÍFICAS**

---

## **INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

- 39 EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO PELO HIV / 365**  
Diego Rodrigues Falci  
Cezar Augusto Aldabe
- 40 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV / 373**  
Diego Rodrigues Falci  
Cezar Augusto Aldabe

**41 AVALIAÇÃO LABORATORIAL  
DA INFECÇÃO PELO HIV / 379**

Fábia Rafaela Corteletti

**42 CRITÉRIOS PARA  
DEFINIÇÃO DE CASOS  
DE SIDA / 393**

Diego Rodrigues Falci

**43 TERAPIA  
ANTI-RETROVIRAL / 405**

Diego Rodrigues Falci  
Mônica Baumgardt Bay

**44 TESTAGEM DE  
RESISTÊNCIA DO  
HIV-1 / 449**

Ricardo Ariel Zimmerman  
Sílvia Kelbert  
Gabriela Goettens Zoratto  
Eduardo Sprinz

**45 TRANSMISSÃO VERTICAL  
DA INFECÇÃO PELO HIV / 459**

Rosana Campos da Fonseca  
Mário Ferreira Peixoto

**PRINCIPAIS INFECÇÕES OPORTUNISTAS**

**46.1 CANDIDOSE / 469**

Dimas Alexandre Kliemann  
Alessandro Comarú Pasqualotto  
Eveline Pipolo Milan

**46.2 TOXOPLASMOSE / 477**

Ricardo da Silva de Souza  
Aida Chaparro  
Charles D. Mitchell

**46.3 CRIPTOCOCOSE / 487**

Ricardo Siegle  
Alessandro Comarú Pasqualotto

**46.4 PNEUMOCISTOSE / 497**

Alessandro Comarú Pasqualotto

**46.5 CITOMEGALOVIROSE / 505**

Ricardo da Silva de Souza

**46.6 HISTOPLASMOSE / 515**

Marineide Gonçalves de Melo

**47 PROFILAXIA  
PÓS-EXPOSIÇÃO / 523**

Fernando Bergel Lipp

**OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS**

**48 GRIPE / 531**

Paulo Roberto Schuck Guedes

**49 DOENÇAS EXANTEMÁTICAS / 537**

Gilberto Comarú Pasqualotto

**50 SÍNDROME DE  
MONONUCLEOSE INFECCIOSA / 547**

Daniela Dornelles Rosa

**51 HEPATITES VIRAIS  
AGUDAS E CRÔNICAS / 559**

Paulo Roberto Lérias de Almeida

**52 HERPES ZOSTER / 591**

Fernando Bergel Lipp  
Cezar Augusto Aldabe

**53 DENGUE / 595**

Marília Maria dos Santos Severo

**54 HANTAVIROSE / 601**

Marília Maria dos Santos Severo

**55 HTLV-I E HTLV-II / 609**

Marcio Menna-Barreto

**TUBERCULOSE**

**56 TUBERCULOSE  
PULMONAR / 615**

Dimas Alexandre Kliemann  
Afrânio L. Kritski

**57 TUBERCULOSE  
EXTRAPULMONAR / 657**

Isabela Osório Freitas

**LEPTOSPIROSE**

**58 LEPTOSPIROSE / 669**

Alexandre Vargas Schwarzbold

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

**59 PARACOCCIDIOIDOMICOSE / 679**

Lessandra Michelim  
Luiz Carlos Severo

**DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS**

**60 SÍFILIS / 687**

Diego Rodrigues Falci  
Jordan Lopes dos Santos

**61 GONORRÉIA / 701**  
Paulo Roberto Schuck Guedes

**62 HERPES SIMPLES / 707**  
Lessandra Michelim  
Ana Paula Longaray Delamare

**63 HPV / 715**  
Mauro Cunha Ramos  
Paula Berenhauser D'Elia

**64 URETRITES  
NÃO-GONOCÓCICAS / 727**  
Lisangela Preissler

## **INFECÇÕES PARASITÁRIAS**

**65 PARASITOSE  
INTESTINAIS / 733**  
Carlos Graeff Teixeira

**66 ESCABIOSE  
E OUTROS  
ECTOPARASITAS / 745**  
Cristine Kloeckner Kraemer  
Cristiane Benvenuto-Andrade  
Márcia Salete Zampese

**67 DOENÇA DE CHAGAS / 751**  
Ricardo Siegle  
Carlos Graeff Teixeira

**68 LEISHMANIOSE VISCERAL / 759**  
Ricardo Siegle  
Jorge Augusto de Oliveira Guerra

**69 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA / 769**  
Jorge Augusto de Oliveira Guerra  
Sinésio Talhari  
Marcilene Gomes Paes  
Maria das Graças Vale Barbosa

**70 MALÁRIA / 781**  
Marília Maria dos Santos Severo

---

## **PARTE IV ANEXO**

---

**CÓDIGO INTERNACIONAL DE  
DOENÇAS (CID) PARA AS  
DOENÇAS INFECCIOSAS / 791**

**ÍNDICE / 811**

# INTRODUÇÃO

Em uma era na qual convivemos com a SIDA, o bioterrorismo e a globalização das doenças infecciosas, a difusão de conhecimento e o instrumental adequado para a prevenção e o manejo das doenças infecciosas são de fundamental importância. Nesse contexto, diferencia-se o médico apto a reconhecer a epidemiologia dessas infecções, bem como a utilizar os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis pela medicina atual, tendo como base os preceitos da medicina baseada em evidências.

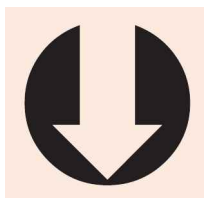
Foi com essa visão que *Doenças Infecciosas – Consulta Rápida* foi elaborado. Trata-se de um guia prático, didático e atualizado, que traz informações muito úteis para o profissional de saúde que lida com doenças infecciosas em nível ambulatorial. Esta obra é direcionada a infectologistas, a clínicos gerais, a médicos-residentes de diversas áreas, a estudantes de medicina e a todos os profissionais de saúde envolvidos na avaliação de pacientes e na prescrição de antibióticos.

*Doenças Infecciosas – Consulta Rápida* foi, na sua maioria, escrito por infectologistas e clínicos envolvidos no tratamento de doenças infecciosas no Estado do Rio Grande do Sul, e contou com a participação de colaboradores do País e do exterior. Trata-se de uma obra pioneira em seu meio, trazendo dados epidemiológicos pertinentes à realidade brasileira.

Este livro não pretende substituir os grandes tratados existentes, mas, certamente, vem na medida certa para o leitor que busca um texto com maior objetividade e poder de síntese. Além disso, foi enriquecido com anotações de resultados de exames laboratoriais e código internacional de doenças.

O formato do livro, somado à sua abordagem objetiva, didática e atualizada, o tornam uma ferramenta muito útil na prática clínica. A comunidade médica brasileira está de parabéns por mais esse valioso lançamento.

# PARTE I



**1** PRINCÍPIOS DO USO DE ANTIBIÓTICOS E DE OUTROS ANTIINFECCIOSOS

**2** RESISTÊNCIA BACTERIANA NA COMUNIDADE

**3** FEBRE E DOENÇAS INFECCIOSAS

# 1

## **PRINCÍPIOS DO USO DE ANTIBIÓTICOS E DE OUTROS ANTIINFECIOSOS**

PAULO RENATO PETERSEN BEHAR

### **INTRODUÇÃO**

O uso criterioso dos antibióticos é um objetivo primário dos profissionais de saúde responsáveis. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), metade das 100 milhões de prescrições anuais de antibióticos realizadas em ambulatorios nos Estados Unidos são desnecessárias, direcionadas para resfriados e outras viroses. Em hospitais, o mesmo problema tem sido comumente relatado.

A antibioticoterapia malconduzida pode culminar no desenvolvimento de resistência, na emergência de novos patógenos e até mesmo em óbito. Assim, a prescrição racional e responsável de antibióticos ultrapassa a dimensão individual do prescritor, cabendo também aos controles de infecção hospitalar, às sociedades de especialistas e aos órgãos governamentais. Para a prescrição apropriada de antibióticos, são necessários educação, conhecimento e mudança de comportamento. Um exemplo disso é a campanha nacional sobre o uso apropriado de antibióticos conduzida pelo CDC ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). Tal campanha tem como alvo não apenas os profissionais de saúde, mas também toda a população norte-americana, enfatizando orientações relacionadas ao manejo clínico de pacientes com infecções virais e ao uso de antibióticos em infecções comuns, como rinosinusites, faringites e bronquites agudas.

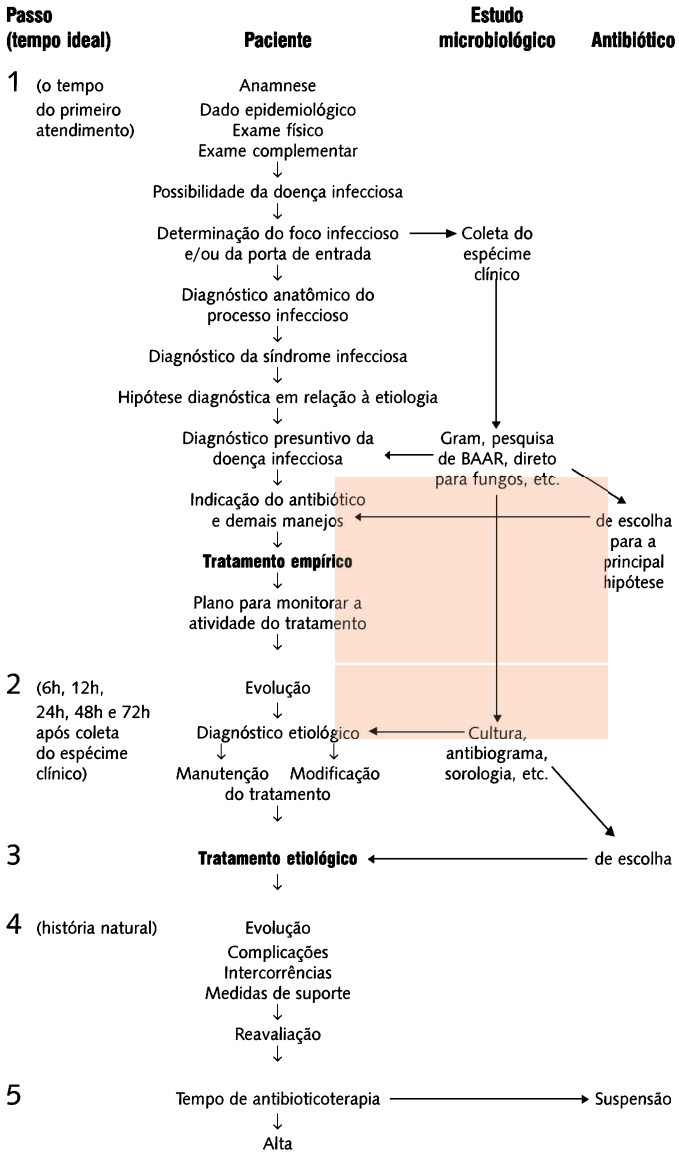
O sucesso da antibioticoterapia baseia-se no conhecimento que se tem do paciente, da sua doença infecciosa, do agente etiológico e dos medicamentos a serem usados no seu tratamento. São necessárias noções mínimas de farmacologia, de microbiologia, da clínica das doenças infecciosas e da relação médico-paciente. A arte médica e o bom senso são fundamentais nesse contexto, em que a clínica é soberana, e a técnica é cada vez mais complexa, específica e multidisciplinar. Em relação ao médico, o juramento de “primeiro não causar mal” e a postura de cuidado para com a pessoa que é confiada a ele tem significado denso, cheio de

conteúdo e está no centro da atitude de ser médico. Cuidado e cura são palavras relacionadas etimologicamente. O cuidado com o paciente e com sua antibioticoterapia está intimamente ligado à sua cura.

O diagnóstico específico da doença infecciosa é fundamental. Para isso, a anamnese deve ser detalhada, e o exame físico, minucioso. A maior parte dos diagnósticos pode ser feita a partir da história do paciente. Em 1975, pesquisadores avaliaram a contribuição relativa da história, do exame físico e dos exames complementares na obtenção do diagnóstico e concluíram que o valor preditivo foi de, respectivamente, 82%, 9% e 9%. Em 1992, outros autores concluíram que a história contribui em 76% para a elaboração do diagnóstico médico, o exame físico, 12%, e a investigação laboratorial, 11%. O julgamento clínico permanece como um determinante importante para o sucesso do tratamento, por isso o diagnóstico diferencial, a evolução e a interpretação dos exames complementares à luz da clínica precisam ser realizados com cuidado.

Com a descoberta da base microbiológica das infecções, no século XIX, e, principalmente, a partir da década de 1930, o princípio número um para manejar pacientes com doença infecciosa é sempre raciocinar a partir do agente etiológico e da doença infecciosa que o microrganismo está causando. É enorme a diferença entre a atitude médica que segue esses princípios e que trabalha com diagnósticos, daquela que toma decisões embasadas apenas em manifestações como febre, leucocitose ou desvio à esquerda. As tomadas de decisão que levam em conta apenas essas manifestações configuram acompanhamento médico inapropriado e oferecem risco ao paciente. O trabalho médico é realizado sobre hipóteses diagnósticas ou de diagnósticos estabelecidos. Não se mudam condutas por causa de persistência de sinais isolados. As tomadas de decisão são realizadas quando a evolução do paciente não coincide com a história natural da doença infecciosa, modificada pelo tratamento. Quando uma superinfecção acontece de modo subsequente e, em parte, concomitante à primeira doença, o primeiro diagnóstico não deve ser esquecido, e o segundo tratamento deve ser adicionado, e não substituído. Por exemplo, um paciente interna com diagnóstico presuntivo de pneumonia necrosante por anaeróbios e inicia o tratamento com penicilina, dose para anaeróbios, associada à gentamicina. É hospitalizado após três dias e adquire sepse hospitalar por *E. coli* produtora de  $\beta$ -lactamase de espectro ampliado (ESBL), sensível a ciprofloxacino e o imipenem. O procedimento, nesse caso, é manter a penicilina para completar o tratamento da pneumonia por anaeróbios, iniciar o uso de ciprofloxacino para o tratamento da sepse por *E. coli* e ter a gentamicina suspensa.

Os princípios do uso de antibióticos e de outros anti-infecciosos não são princípios isolados, formam um conjunto de conhecimento, o qual pode ser analisado do ponto de vista temporal, desde o momento do primeiro atendimento ao paciente até a sua alta médica. Tal visão dos princípios do uso de antibióticos, a “abordagem por passos”, é apresentada no texto a seguir e no Quadro 1.1. Este capítulo utiliza termos mais relacionados ao tratamento de infecções bacterianas, porém os princípios aqui discutidos, guardadas as devidas diferenças, valem também para as outras doenças infecciosas.





## ANTIBIOTICOTERAPIA: ABORDAGEM POR PASSOS

Segundo textos clássicos, vários fatores importantes devem ser considerados na escolha do antibiótico. Primeiro, a identidade do microrganismo infectante deve ser conhecida, ou, no mínimo, é preciso que se chegue a uma escolha estatística razoável em relação à etiologia, tendo como base a informação clínica. Segundo, deve haver informação tão acurada quanto possível sobre a sensibilidade do microrganismo aos antibióticos. Finalmente, devem ser considerados os fatores relacionados ao hospedeiro.

A seguir, são detalhados os passos necessários para uma escolha antibiótica apropriada.

A anamnese e o exame físico devem ser detalhados, incluindo perguntas específicas dirigidas para evidenciar algum possível dado epidemiológico que possa sugerir o agente etiológico. Em seguida, deve-se diagnosticar a síndrome infecciosa, determinar o foco infeccioso e a porta de entrada. Após os diagnósticos anatômico e sindrômico, deve-se estabelecer a hipótese diagnóstica em relação à etiologia, coletando espécimes clínicos para o estudo microbiológico. Com o resultado do Gram, do diagnóstico sindrômico e da hipótese etiológica, completa-se o *diagnóstico presuntivo* (p. ex., pneumonia pneumocócica no lobo inferior direito). Nesse ponto, a indicação do antibiótico e os demais manejos do paciente consistem no *tratamento empírico ou inicial*. Segundo os princípios da antibioticoterapia, com ou sem o Gram, deve-se dirigir a escolha para a melhor hipótese etiológica. Para isso, também é necessário pensar na possível sensibilidade do agente etiológico – dados locais são fundamentais nessa etapa. O primeiro atendimento é finalizado com a formulação de um plano para monitorizar a efetividade do tratamento a ser iniciado.

Segue a primeira parte da evolução, na qual se dispõe de mais tempo para complementar dados de anamnese, de exame físico e de exames complementares. Obtém-se o resultado do exame cultural e do teste de sensibilidade, chegando ao *diagnóstico definitivo ou etiológico*.

O *tratamento definitivo* é dirigido pelo antibiograma, embasado nos princípios da antibioticoterapia. Pode ser diferente do tratamento inicial e deve ser ajustado e instituído tão logo estejam disponíveis o exame cultural e o antibiograma. Por motivos ecológicos, pela crescente resistência aos antibióticos – problema de saúde pública mundial –, mesmo que o paciente esteja melhorando, a escolha antibiótica deve ser ajustada segundo os princípios da antibioticoterapia. O antibiótico precisa ser mudado para o de menor espectro, com menor toxicidade e custo, desde que garanta a mesma eficácia. Muitas vezes, a troca garante maior eficácia, pois altera-se para o antibiótico de escolha para a doença diagnosticada e seu agente etiológico.

Na segunda parte da evolução (acompanhamento no período do tratamento definitivo), deve-se comparar a evolução do paciente com a evolução teórica possível: a história natural da doença modificada pelo tratamento. Reavalia-se o paciente com frequência relacionada ao diagnóstico e à gravidade do caso, prevenindo complicações, que devem ser tratadas precocemente. Pacientes com doença infecciosa aguda devem ser acompanhados com proximidade.

Para cada diagnóstico síndrômico e etiológico, existe um tempo de antibioticoterapia preestabelecido; completado esse tempo, procede-se à suspensão do antibiótico. Quando o tratamento permanece empírico até o fim, outros critérios de suspensão podem ser utilizados, como a resolução dos sinais sistêmicos e os locais de infecção há pelo menos 4 dias. De acordo com o quadro clínico, após observação de 24 a 48 horas da suspensão, efetua-se a alta médica.

É sempre possível chegar ao diagnóstico síndrômico e às hipóteses etiológicas da infecção e, portanto, ao tratamento empírico. Por vezes, o diagnóstico etiológico (definitivo) não é alcançado; nesses casos, após a instituição do tratamento empírico, alguns passos devem ser considerados. Se a evolução for a esperada, mantém-se o antibiótico; se a febre persistir por 2 a 3 dias, deve haver reavaliação clínico-laboratorial e, caso haja piora clínica, o antibiótico deve ser mantido. Se existir evidência de progressão da doença, deve-se considerar a sua fisiopatogenia e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, o déficit imunológico, a aquisição de superinfecção ou de resistência, as doenças que cursam com febre prolongada e a margem de erro possível no momento da elaboração da hipótese diagnóstica. Deve-se procurar afastar ou tratar intercorrência clínica ou cirúrgica não-infecciosa, coleções purulentas ou corpos estranhos, febre como paraefeito de antibiótico, litíases, seqüestros, e adequar as medidas de suporte. Recomenda-se cuidado na interpretação da febre: isoladamente, esse sinal é insuficiente para indicar uma tomada de decisão; se acompanhada de outras evidências de progressão da doença, adquire outro significado. A falência terapêutica pode ser decorrente de problemas na escolha ou no tempo do início do antibiótico; entretanto, ela pode ocorrer na vigência do tratamento e do tempo apropriados.

Tratada a intercorrência e afastadas e consideradas essas possibilidades, se houver boa evolução, mantém-se o antibiótico. No caso de má evolução, o antibiótico é considerado ineficaz, sendo associado ou substituído, de acordo com o quadro clínico e o melhor diagnóstico da falência do tratamento utilizado. Para isso, novas tentativas de alcançar o diagnóstico específico devem sempre ser realizadas.

## AVALIAÇÃO POR TÓPICOS

Outra abordagem consiste na avaliação dos princípios do uso de antibióticos por tópicos, como os descritos a seguir:

- ▶ **Faixa etária:** permite fazer a hipótese diagnóstica etiológica e embasar o tratamento empírico nos dados estatísticos da literatura que correlacionam o diagnóstico síndrômico aos microrganismos mais freqüentemente encontrados nas diferentes idades.
- ▶ **Dados demográficos e epidemiológicos:** local de nascimento, procedência, viagens a zonas endêmicas, profissão, atividade sexual, uso de drogas, contato com doentes, exposição a animais ou a seus produtos e uso de imunossuppressores também podem sugerir a etiologia.
- ▶ **Noções mínimas da clínica das doenças infecciosas:** o reconhecimento da síndrome infecciosa é importante para o diagnóstico clínico. A toxemia é

um sinal infeccioso importante para reconhecer a gravidade da infecção e permite que se façam algumas hipóteses em relação à etiologia. Além dos sinais sistêmicos, podem existir sinais de localização ou sinais locais, referentes aos órgãos envolvidos. O reconhecimento da síndrome infecciosa de origem bacteriana evita o uso de antibióticos para a “febre” do paciente. Há doenças bacterianas febris em que o antibiótico não está indicado, como a leptospirose no período das localizações. *S. aureus*, *Leptospira* spp. e *M. tuberculosis* podem causar doença com febre prolongada sem significar falha de tratamento. Febre acompanhada de boa evolução clínica e com melhora do leucograma não significa ineficácia do antibiótico, nem indica substituição ou associação de outro. Febre após 48 a 72 horas de antibioticoterapia não pressupõe ineficácia do antibiótico, mas antes deve ser descartada a possibilidade de coleção purulenta, corpo estranho e erro diagnóstico. Outras causas de febre devem ser reconhecidas, como doenças do colágeno, hipertireoidismo, neoplasias (como rim e fígado), doenças hematológicas, intoxicações, paraefeito de antibióticos e causas infecciosas não passíveis de antibioticoterapia, como viroses, e as parcialmente sensíveis, como malária e toxoplasmose. Deve-se diferenciar ainda febre de hipertermia.

- ▶ **Sítio da infecção:** relaciona-se com o agente etiológico, auxiliando na escolha do antibiótico, na dose e na via de administração:
  - Sistema nervoso central: aminoglicosídeos e cefalosporinas de 1ª geração não alcançam níveis adequados nesse sítio, mesmo por via intravenosa.
  - Vegetações de endocardite bacteriana, ossos, tecido desvitalizado: a penetração pode ser inadequada, necessitando de altas doses de antibiótico por tempo prolongado.
  - Pus: inativa aminoglicosídeos e polimixinas.
  - Hematoma: torna penicilinas e tetraciclinas menos efetivas.
  - Corpo estranho (válvula cardíaca, implante de articulação): freqüentemente a cura da infecção requer sua remoção.

## ESCOLHA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

- ▶ **Oral:** em geral é escolhida nas infecções leves ou moderadas. Nem todos os antibióticos podem ser administrados dessa maneira (p. ex., vancomicina, polimixinas e aminoglicosídeos).
- ▶ **Intravenosa:** usada para antibióticos que não são absorvidos no trato gastrointestinal e para infecções graves.
- ▶ **Intramuscular:** útil para aminoglicosídeos e polimixinas, exceto para infecções com risco de vida, em que a via intravenosa é preferida.

## AGENTE ETIOLÓGICO

A etiologia da quase totalidade das doenças infecciosas é um ser vivo, um (micro)organismo; na dependência da interação entre estes seres, o hospedeiro e

o(s) agente(s) etiológico(s), a doença pode ou não ocorrer. Essa interação vai desde a simbiose e a comensalidade até doenças que evoluem para a destruição ou para o controle do agente etiológico (a cura), para a morte dos dois (hospedeiro e agente), ou ainda para o óbito do paciente e a sobrevivência do agente etiológico em outro hospedeiro (contágio). A variabilidade biológica tem de ser considerada, para que se possa vislumbrar completamente todos os aspectos que envolvem o assunto. A prescrição de antibióticos tem implicações diretas mais amplas do que apenas o tratamento da doença infecciosa de um determinado paciente. Os microrganismos estão presentes na natureza: no meio ambiente, nos animais e nas plantas. Muitas espécies fazem parte da microbiota humana normal, sendo encontrados nas superfícies mucosas (respiratória, gastrointestinal e do trato genital) e/ou na pele; até mesmo tecidos anteriormente considerados estéreis, como o sistema nervoso central, os pulmões e os músculos, podem conter microrganismos vivos e quiescentes. O uso de antibióticos e de imunossuppressores pode alterar essa convivência, desencadeando o processo infeccioso.

## **HIPÓTESE ETIOLÓGICA**

O raciocínio sobre a etiologia da infecção diminui o uso inapropriado de antibióticos, os custos e os efeitos adversos desses medicamentos, os óbitos por superinfecção e a frequência de trocas posteriores de antibióticos.

## **COLETA DE ESPÉCIME CLÍNICO PARA ESTUDO MICROBIOLÓGICO**

Deve ser realizada em doenças infecciosas, moderadas ou graves, sempre que houver material disponível: sangue, liquor, escarro, outras secreções, urina, fezes, escarificados de pele ou mucosa ou biópsia de tecido. O estudo microbiológico para doença bacteriana consiste em Gram ou Ziehl-Nielsen (pesquisa de BAAR), cultura e antibiograma.

## **COLONIZAÇÃO, INFECÇÃO E DOENÇA**

Para um manejo terapêutico apropriado, é fundamental que se faça diferenciação desses termos. Doença pressupõe dano tecidual ou reação inflamatória causada pelo microrganismo, com clínica correspondente. Por exemplo, toxoplasmose e tuberculose infecção são diferentes de toxoplasmose ou tuberculose doença; para as primeiras, não está indicado tratamento. Colonização é simplesmente a presença de um microrganismo em superfície corporal, fluido corporal ou corpo estranho implantado.

## **INFECÇÃO ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E ADQUIRIDA NO HOSPITAL**

Essa discriminação também é importante. A infecção é hospitalar quando a doença inicia 48 a 72 horas após a hospitalização.

## NOÇÕES DE MICROBIOLOGIA MÉDICA

- ▶ Conhecer a microbiota humana normal, os patógenos primários e os oportunistas e a sua quantidade e proporção em cada sítio (estatística microbiológica).
- ▶ Conhecer a ecologia da comunidade e do hospital, quando for o caso.
- ▶ Conhecer os padrões de sensibilidade e resistência local e mundial, mas principalmente o padrão local.
- ▶ Gram *versus* cultura: o Gram, quando realizado com critérios, fornece o diagnóstico presuntivo, e a cultura, o diagnóstico definitivo, desde que o germe isolado corresponda ao agente etiológico, e não a um colonizante. O ideal em antibioticoterapia é coletar o material disponível, ao final da anamnese e do exame físico, no primeiro atendimento, realizar o Gram e, só então, prescrever o antibiótico. O resultado do Gram deve ser correlacionado com a cultura e com o quadro clínico.

## VIRULÊNCIA *VERSUS* RESISTÊNCIA

Infecções muito graves podem ocorrer por bactérias pouco resistentes. Pacientes com sepse estafilocócica grave adquirida na comunidade, por exemplo, com todas as suas complicações possíveis, podem estar infectados por cepa sensível à oxacilina, cefalotina, gentamicina ou mesmo penicilina. Já outro paciente com infecção hospitalar por estafilococo sensível apenas à vancomicina pode fazer apenas um abscesso de antebraço após punção venosa e curar-se sem antibioticoterapia, após drenagem cirúrgica.

## ANTIBIÓTICO FOCADO NO PATÓGENO, NÃO NA INFLAMAÇÃO

O antibiótico é um fármaco com mecanismo de ação específico para um dado microrganismo (agente etiológico) e não para a manifestação clínica da invasão. Por exemplo, penicilina G em pneumonia lobar para o pneumococo, não para a inflamação pneumônica.

## ANTIBIÓTICO DE ESCOLHA

Usar sempre o fármaco de primeira escolha para cada agente etiológico, que pode variar de local para local nos diferentes países, Estados, hospitais ou nas diferentes unidades de um mesmo hospital. O antibiótico de escolha pode ser encontrado em livros clássicos de Medicina Interna e Infectologia.

## HIPÓTESE ETIOLÓGICA

Escolher o antibiótico para a melhor hipótese etiológica no tratamento empírico.

## INÍCIO DA ANTIBIOTICOTERAPIA

Deve ser empírico e precoce nas urgências; em outras circunstâncias, deve-se aguardar o diagnóstico etiológico para então iniciar o tratamento.

## ANTIBIOTICOTERAPIA PROLONGADA (> 15 DIAS)

Principalmente com medicamentos antianaeróbios, substâncias de amplo espectro, associações de drogas ou drogas com alguma ação contra anaeróbios (cefalosporinas de 3ª geração e vancomicina) predispõem à superinfecção por germes multirresistentes e à sepse de origem endógena, como candidose sistêmica.

## PRESSÃO SELETIVA

Existe correlação entre o grau de uso de antibióticos e a prevalência de mutantes geneticamente desreprimidos em várias áreas de um hospital de modo estável. Está claramente demonstrada a importância da pressão seletiva causada por cefalosporinas e a disseminação secundária da resistência dentro do hospital. Isso também ocorre na comunidade.

## ANTIBIÓTICOS INDUTORES DE RESISTÊNCIA

Tem-se demonstrado correlação entre uso de antibióticos em grande escala (principalmente as novas cefalosporinas) e o surgimento de multirresistência, mas a magnitude desse problema é freqüentemente subestimada. Os fármacos envolvidos são todas as novas cefalosporinas, cefamicinas, monobactâmicos e penicilinas de espectro ampliado. Os mais potentes indutores de  $\beta$ -lactamases são cefoxitina e imipenem; indutores menores incluem cefuroxima, cefotaxima, cefoperazona, ceftriaxona, ceftazidima, carbenicilina, ticarcilina, aztreonam e ácido clavulânico.

## ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Pode ser usada para prevenção de emergência resistentes (claramente documentada apenas para a tuberculose e para o HIV), infecções polimicrobianas, tratamento empírico inicial de infecções graves ou para obtenção de sinergismo ou adição de efeito (endocardite enterocócica, endocardite por *S. viridans* e criptococose).

Apesar de haver informação proveniente de ensaios humanos limitados de que ocorra sinergismo com o uso de  $\beta$ -lactâmico antipseudomonas mais aminoglicosídeo para infecções por *Pseudomonas* spp., essa forma de tratamento ainda não foi sujeita a um estudo controlado definitivo. A associação de antibióticos para infecções por *Pseudomonas* spp. também não garante o não surgimento de resistência durante o tratamento.

## ANTIBIÓTICO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFECCIOSA, NÃO PARA OUTROS OBJETIVOS

- ▶ Evitar o uso de antibiótico como "medida de conforto para o médico", como se a prescrição do antibiótico eliminasse a necessidade da atenção meticulosa aos detalhes da história e do exame físico, de reexaminar freqüentemente o paciente e de acompanhá-lo criteriosamente.

- Evitar a prescrição do antibiótico como “ansiolítico para o médico”, no desejo de não deixar nenhum patógeno descoberto, ou como se o antibiótico substituísse o correto acompanhamento do paciente.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG. Clinical management of patients with infectious diseases. In: Harvey McG, editor. The principles and practice of medicine. 22th ed. Norwalk: Appleton and Lange; 1988.

Lietman PS. Use and misuse of antimicrobial agents. In: Harvey McG, editor. The principles and practice of medicine 22th ed. California: Appleton e Lange; 1988.

Moellering RG. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Wilkoske CJ. General principles of antimicrobial therapy: Symposium on antimicrobial agents: Part I. Mayo Clin Proc 1991; 66: 931-41.

Young L. Antimicrobial therapy. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994.

# 2

## RESISTÊNCIA BACTERIANA NA COMUNIDADE

CÍCERO DIAS

### INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é um problema de saúde pública global, limitando opções terapêuticas no tratamento de doenças infecciosas. Embora seja mais proeminente entre os microrganismos encontrados em pacientes hospitalizados, também pode ocorrer entre os agentes de infecções comunitárias.

Tipicamente, os tratamentos antimicrobianos são instituídos em bases empíricas, sem que se conheça precisamente o agente ou seu comportamento *in vitro*. Para que o tratamento empírico seja fundamentado, é necessário que se determine a prevalência de resistência dos possíveis causadores da infecção na comunidade. A resistência é um fenômeno dinâmico, em que a prevalência pode variar ao longo do tempo, com considerável variação geográfica para algumas combinações microrganismo-antimicrobiano. Nesse contexto, estudos de vigilância de resistência bacteriana, dirigidos para patógenos específicos, contribuem para uma melhor terapia empírica, uma vez que estabelecem um perfil de suscetibilidade de um microrganismo aos antimicrobianos. Aqueles que utilizam dados de estudos de vigilância para estabelecer as bases de antibioticoterapia empírica devem levar em conta a abrangência do estudo (local ou multicêntrico), a faixa etária dos pacientes (a resistência pode ser maior em algumas faixas etárias), além de outras condições específicas (patologia estudada, por exemplo).

O objetivo deste capítulo é apresentar estudos contemporâneos de vigilância de resistência aos antimicrobianos, realizados no Brasil, com os principais patógenos comunitários. A base da pesquisa bibliográfica empregada foi o MedLine, sendo aqui apresentados dados dos estudos mais relevantes. Pela inexistência de resistência clinicamente relevante, ou pela falta de dados nacionais, microrganismos como *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Leptospira* spp., *Campylobacter* spp. e *Yersinia* spp. não serão abordados.



## AGENTES CAUSADORES DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS E MENINGITES

### *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Diversos estudos realizados no Brasil com amostras de *S. pneumoniae* isoladas, durante a década de 1990, revelam um padrão homogêneo, com prevalência de resistência intermediária à penicilina entre 10 e 15% e resistência plena à penicilina ( $MIC \geq 2,0$  mg/mL) inferior a 3%. As amostras integrantes desses estudos são provenientes de diferentes tipos de pacientes, com diferentes patologias e de diferentes regiões (a maioria do sudeste e nordeste). As resistências aos macrolídeos e às tetraciclina observadas nesses estudos são em geral  $< 10\%$ . Mais recentemente, em estudo multicêntrico (isolados provenientes de São Paulo, Rio de Janeiro e Porto Alegre) que envolveu 448 amostras de *S. pneumoniae* (1999-2000), observou-se resistência intermediária à penicilina em 19,9%, e resistência plena em 2,9%. A resistência a outros  $\beta$ -lactâmicos (amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona e cefuroxima) e aos macrolídeos foi  $< 10\%$ , não se tendo observado resistência a levofloxacino ou à vancomicina. A resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP) foi verificada em 38,6%. É importante mencionar que nesse estudo houve correlação entre resistência à penicilina e aos demais  $\beta$ -lactâmicos, macrolídeos e SMZ-TMP.

A tendência de aumento da resistência aos antimicrobianos pode ser constatada pelos resultados de outra publicação recente, em que foi verificada a resistência intermediária à penicilina em 25,8% e resistência plena em 8,1%, dentre 260 amostras obtidas de São Paulo, Brasília e Florianópolis. Nesse mesmo estudo, a resistência à eritromicina foi de 6,9% e, em uma amostra (0,4%), detectou-se resistência ao levofloxacino.

É importante considerar que os critérios vigentes para a definição de resistência do pneumococo à penicilina indicam que as infecções causadas por amostras com resistência intermediária ( $MIC$  entre 0,1 e 1,0  $\mu\text{g/mL}$ ) poderiam ser tratadas com altas doses dessa substância, excluídas infecções no sistema nervoso central. Amostras com  $MIC \geq 2,0$   $\mu\text{g/mL}$  seriam resistentes, impossibilitando o uso de penicilina, independentemente do local da infecção. Há, contudo, algum debate em torno desse tema, uma vez que resultados de ensaios clínicos envolvendo pneumonias acompanhadas de bacteremia não mostram diferenças nos desfechos de pacientes infectados com amostras apresentando resistência plena, tratados com penicilina, em relação aos controles (pacientes com infecções causadas por pneumococos suscetíveis à penicilina).

### *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Resultados de estudo multicêntrico com 3.204 amostras obtidas de infecções invasivas (88,2% provenientes de meningites e 90,9% de crianças  $< 5$  anos) demonstraram que 18,1% eram cepas produtoras de  $\beta$ -lactamase (resistentes à ampicilina), sendo 19,1% resistentes ao cloranfenicol; não foi verificada resistência à ceftriaxona ou à rifampicina. Em outro estudo multicêntrico, com amostras de procedência mais heterogênea, a produção de  $\beta$ -lactamase foi de 10,6%, não

tendo sido detectada resistência a levofloxacino, à ceftriaxona, à cefuroxima ou azitromicina, e 40,1% das amostras foram resistentes ao SMZ-TMP.

### *MORAXELLA CATHARRALIS*

A produção de  $\beta$ -lactamase é praticamente universal (97,9% em estudo multicêntrico brasileiro). A resistência a outros antimicrobianos, no entanto, não foi encontrada (amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona, cefuroxima, azitromicina, claritromicina, SMZ-TMP e levofloxacino).

### *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

É um importante patógeno humano, para o qual a penicilina é o antibiótico de escolha há mais de meio século. Embora a resistência a esse antimicrobiano ainda não tenha sido descrita, a resistência a outros antimicrobianos (usados alternativamente nos casos de alergia grave à penicilina) encontra-se disseminada em muitos países. Em um estudo realizado com 357 amostras clínicas de *S. pyogenes* isoladas, no Rio de Janeiro (1994-1997), a resistência à eritromicina, à tetraciclina e ao SMZ-TMP foi de, respectivamente, 1,6%, 43,1% e 77,9%; não foi encontrada resistência à penicilina ou à vancomicina.

### *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Cepas com suscetibilidade reduzida à penicilina já foram descritas em diversos países, embora com significado clínico não bem estabelecido. No Brasil, não há estudos que tenham abordado essa questão de maneira sistemática.

## **AGENTES CAUSADORES DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

### *NEISSERIA GONORRHOEAE*

A produção de  $\beta$ -lactamases já foi descrita em diversas regiões do mundo, bem como a resistência a outros antimicrobianos, incluindo tetraciclina, fluoroquinolonas, macrolídeos e cefalosporinas. Pela ausência de estudos mais abrangentes, a resistência ainda é bastante desconhecida no Brasil. Recentemente, um estudo realizado com amostras de Manaus (AM) detectou a produção de  $\beta$ -lactamase em 8,2%; a resistência às tetraciclina, à penicilina, ou a ambas, ocorreu em 85,2%. A presença de amostras com suscetibilidade reduzida à azitromicina e a ciprofloxacino também foi descrita.

## **AGENTES CAUSADORES DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

### *ESCHERICHIA COLI* E OUTROS BASTONETES GRAM-NEGATIVOS

Dos diversos bastonetes gram-negativos causadores de infecções urinárias, *Escherichia coli* é o mais freqüente. Considerando-se esse grupo de microrganismos, há relativamente poucos estudos dirigidos à vigilância de resistência utilizando

exclusivamente amostras obtidas de pacientes da comunidade. A natureza não-complicada da maioria das infecções urinárias, sobretudo cistites, e a facilidade de se obter testes de suscetibilidade aos antimicrobianos a partir de amostras clínicas contribuem para isso. Na Tabela 2.1, mostra-se a prevalência de resistência de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* a alguns dos antimicrobianos empregados em infecções urinárias, observada em um estudo multicêntrico com amostras obtidas de diferentes cidades brasileiras (São Paulo, Brasília, Curitiba, Fortaleza e Porto Alegre).

À parte o estudo multicêntrico já mencionado, vale também considerar outro em que foram analisadas amostras de *E. coli* obtidas de crianças com infecção urinária febril de Porto Alegre, em três períodos distintos de tempo (1986-1989, 1990-1991 e 1997). A resistência à nitrofurantoína e ao ácido nalidíxico foi < 10% nas 228 amostras de *E. coli* incluídas no estudo, o que faz destes uma opção segura para o tratamento oral de infecções urinárias baixas não-complicadas em crianças.

Um padrão emergente de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, particularmente em *E. coli* e *K. pneumoniae*, é a produção de  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado (*extended-spectrum beta-lactamases*, *ESBL*), bastante prevalente em alguns hospitais brasileiros. As amostras produtoras dessa enzima são resistentes a todos os  $\beta$ -lactâmicos, exceto aos carbapenêmicos. Não há estudos brasileiros que tenham investigado sistematicamente esse comportamento em amostras comunitárias, ainda que o assunto mereça atenção especial.

### STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

A definição laboratorial da resistência de *S. saprophyticus* aos  $\beta$ -lactâmicos é controversa, e a recomendação é de que não seja feita. Contudo, as infecções respondem às concentrações atingidas na urina por antimicrobianos usados para o tratamento de infecções urinárias agudas não-complicadas (nitrofurantoína, SMZ-TMP ou quinolonas).

	<i>Escherichia coli</i> (n=294)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=116)
Ampicilina	53,1	94,5
Cefalotina	13,7	12,9
Ciprofloxacino	7,9	0,0
SMZ-TMP	45,7	20,7
Adaptada de Oplustil et al., 2001.		

## AGENTES CAUSADORES DE DIARRÉIA AGUDA

### *SALMONELLA*

A resistência à ampicilina observada entre amostras de sangue obtidas em um estudo multicêntrico latino-americano (n=144, 1997-2000) foi de 7,6%. Em outro estudo multicêntrico, também se observou resistência à ampicilina < 10%. Em ambos os casos, a resistência às quinolonas e ao SMZ-TMP foi < 10%.

### *SHIGELLA*

A alta prevalência de resistência à ampicilina e ao SMZ-TMP (mais de metade das cepas resistentes a um dos agentes) foi constatada entre 39 amostras de *S. flexneri* isoladas em pacientes do nordeste do Brasil (1988-1993). Mais recentemente, a alta prevalência de resistência ao SMZ-TMP foi verificada em um estudo multicêntrico (82,5% e 69,2% para pacientes hospitalizados e para não-hospitalizados, respectivamente; n = 70). A resistência às quinolonas foi extremamente baixa ou mesmo inexistente nesses estudos. Tais dados devem ser considerados com cautela, uma vez que as amostragens são pequenas.

## AGENTES CAUSADORES DE INFECÇÕES EM MÚLTIPLOS SISTEMAS

### *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Essencialmente, há dois fenótipos de resistência de *S. aureus*: o representado por amostras encontradas em infecções comunitárias (resistente à penicilina, suscetível à oxacilina e aos outros antimicrobianos) e o representado por amostras hospitalares, possuidoras do gene *mecA* (resistentes à oxacilina – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA – e aos demais antimicrobianos, exceto aos glicopeptídeos). Amostras com o comportamento MRSA são resistentes a todos os β-lactâmicos, ainda que possam aparecer suscetíveis *in vitro*. Recentemente, tem sido registrado o surgimento de cepas CA-MRSA (community acquired *S. aureus*). Ainda que sejam raras, sua presença vem sendo detectada em diversos países, o que reforça a necessidade de vigilância para este tipo de resistência. No Brasil, a resistência à oxacilina em amostras de *S. aureus* procedentes da comunidade ainda não foi documentada.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Critchley IA, Blosser RS, Karlowsky JA, Yamakita J, Barth A, Sader HS, et al. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 294-304.

Dillon JA, Rubabaza JP, Benzaken AS, Sardinha JC, Li H, Bandeira MG, et al. Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 521-6.

D'Oliveira RE, Barros RR, Mendonça CR, Teixeira LM, Castro AC. Antimicrobial susceptibility and survey of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pyogenes* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *Microb Drug Resist* 2003; 9: 87-91.

Gales AC, Sader HS, Mendes ME, Jones RN. *Salmonella* spp. Isolates causing bloodstream infections in Latin America: report of antimicrobial activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1977-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 313-8.

Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 173-6.

Lima AA, Lima NL, Pinho MC, Barros Júnior EA, Teixeira MJ, Martins MC, Guerrant RL. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 256-9.

Mendes C, Marin E, Quiñones F, Sifuentes-Osorio J, Suller CC, Castanheira M, et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory pathogens recovered from patients in Latin America: results of the PROTEKT Surveillance Study (1999-2000). *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 44-61.

Oplustil CP, Nunes R, Mendes C, RESISTNET Group. Multicenter evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 8-12.

Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidaemia. *J Hosp Infect* 2005; 60: 129-34.

Yu VL, Chiou CCC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris A, et al for the International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-7.

Zanella RC, Casagrande ST, Bokermann S, Almeida SC, Brandileone MC. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolated from invasive disease in Brazil from 1990 to 1999. *Microb Drug Resist* 2002; 8: 67-72.

# 3

## FEBRE E DOENÇAS INFECCIOSAS

BEATRIZ GRAEFF SANTOS SELIGMAN

### INTRODUÇÃO

Embora a febre seja um dos sinais clássicos de infecção, diferentes etiologias podem estar associadas a ela, como alergias, neoplasias, doenças endócrinas, reação a fármacos, doenças inflamatórias e do colágeno. Indivíduos com infecção grave podem, ainda, não apresentar febre – isso ocorre mais comumente em idosos e em recém-nascidos debilitados, bem como em pacientes gravemente desnutridos, indivíduos urêmicos ou em uso de corticosteróides. Eventualmente, por alteração prévia no sistema termorregulatório, a infecção também pode ocorrer na ausência de febre (por exemplo, em casos de exposição prolongada a hipotermia ou dano hipotalâmico).

### DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

A temperatura do organismo é mantida em níveis normais, apesar da variação da temperatura ambiental e da atividade metabólica. Ela é regulada pelo centro termorregulador, que equilibra a produção de calor, bem como a sua dissipação. Na febre, esse equilíbrio é rompido. A elevação da temperatura pode decorrer do aumento da produção de calor (calafrios) ou da diminuição da perda de calor (vasoconstrição periférica). Os estímulos variáveis promovem a produção de *citocinas pirogênicas* (interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral e interferon gama) pelos monócitos e macrófagos, que elevarão a temperatura por meio de sua ação sobre o hipotálamo. Os estímulos externos ao hospedeiro que desencadeiam a febre são chamados *pirógenos exógenos*, e via de regra são microrganismos ou seus produtos, como as toxinas. Exemplos clássicos são as endotoxinas produzidas pelas bactérias gram-negativas, ou pelos gram-positivos, como o *Staphylococcus aureus*, atuando como toxinas diretas (síndrome do choque tóxico) ou mesmo como superantígenos.

Durante a febre, os níveis de prostaglandina E2 estão aumentados, especialmente nas redes capilares que envolvem as áreas pré-ópticas do hipotálamo

anterior; acredita-se que a interação dos pirógenos endógenos ou exógenos com o endotélio desses capilares seja o passo inicial do processo febril. A síntese da prostaglandina E2 depende da ciclooxigenase, cujo substrato é o ácido aracdônico liberado pela membrana celular. Os inibidores da ciclooxigenase são potentes antipiréticos, havendo correlação entre a sua inibição em termos de sistema nervoso central e a magnitude do efeito antitérmico. Enquanto o acetaminofeno, os salicilatos e outros antiinflamatórios não-esteróides são substâncias antitérmicas sem diferença em relação a esse efeito, a ação antitérmica dos corticosteróides ocorre tanto por redução da síntese de prostaglandina E2 (inibição da fosfolipase A2 necessária para liberar ácido aracdônico da membrana) quanto por bloqueio da transcrição de RNA mensageiro para as citocinas.

A temperatura normal apresenta variação circadiana, sendo menor às 6 horas e elevando-se de 0,5 a 1,0°C entre 16 e 18 horas. O limite máximo normal para a temperatura axilar é de 36,3°C às 6 horas e 37,3°C às 16 horas (correspondendo a 37,2 e 37,7°C de temperatura oral, respectivamente), definindo o percentil 99 dos indivíduos saudáveis entre 18 e 40 anos. Para efeitos práticos, considera-se a temperatura axilar igual ou superior a 37,8°C como sendo febre, independentemente do horário.

## RESPOSTAS METABÓLICAS E FISIOLÓGICAS À FEBRE

As alterações metabólicas associadas à febre são conhecidas: aumento da taxa metabólica basal, elevação das perdas insensíveis de água (alcançando 300 a 500 mL/dia), aumento da frequência cardíaca e depleção de eletrólitos. Quando a febre é causada por infecção, somam-se a esses achados consequências nutricionais (desnutrição e diminuição progressiva da imunidade) e alteração nas funções do hepatócito (maior captação de aminoácidos livres do plasma, gliconeogênese e glicogenólise aumentadas, liponeogênese e ureagênese elevadas, maior captação e seqüestro de ferro pela transferrina e hemossiderina, e de zinco, por meio da metalotioneína), com queda nos níveis de ferro circulante, bem como síntese de reagentes de fase aguda.

A hipertermia é o aumento da temperatura, não mediado pelas citocinas pirogênicas, mas pelo aumento da produção metabólica de calor ou pela sobrecarga de calor ambiental, não respeitando o padrão circadiano. A síndrome neuroléptica maligna (provocada por fármacos) e a insolação são exemplos de hipertermia. Um conceito clínico prático é que o uso de antitérmicos (capazes de alterar o *set point* hipotalâmico) pode ser eficaz para corrigir a temperatura nos processos febris, mas não na presença de hipertermia, quando medidas mecânicas se tornam necessárias.

## EPIDEMIOLOGIA: PADRÕES DE FEBRE

O padrão de febre já foi considerado uma pista diagnóstica muito importante, não havendo, no entanto, evidências de que seja um sinal patognomônico para determinados agentes infecciosos. Ainda assim, conhecer diferentes padrões de febre pode ser um dado epidemiológico importante na avaliação de um indivíduo febril.

## FEBRE INTERMITENTE

Os pacientes apresentam amplas variações na temperatura (entre 0,3 e 1,4°C), normalizando em alguns momentos ao longo do dia. Entre as causas comuns estão os abscessos piogênicos e o uso irregular de antitérmicos; a tuberculose miliar e a endocardite por gonococo também podem se apresentar com dois picos febris isolados. Exemplos clássicos de febre intermitente em que a apresentação clínica tem maior especificidade são as infecções por *Plasmodium vivax* (um dia febril alternado com um dia sem febre) ou por *Plasmodium malariae* (um dia febril seguido de dois dias sem febre).

## FEBRE REMITENTE

A temperatura oscila menos do que na intermitente, mas se mantém acima do normal. É a situação clínica mais frequentemente associada a infecções, particularmente em processos virais acometendo as vias aéreas superiores, na pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* e na malária por *Plasmodium falciparum*.

## FEBRE HÉCTICA OU SÉPTICA

Pode ser remitante ou intermitente, com flutuação > 1,4°C entre o pico febril e as médias ao longo do dia. É muito pouco específica para ter valor na busca do diagnóstico etiológico.

## FEBRE SUSTENTADA OU CONTÍNUA

Pacientes mantêm níveis  $\geq 38^\circ\text{C}$ , com muito pouca flutuação. São exemplos as pneumonias por gram-negativos, a febre tifóide, a tularemia, a pneumococemia e a fase inicial da síndrome respiratória aguda grave (SARS).

## FEBRE RECORRENTE

É comum haver vários dias sem febre alternados com vários dias febris em casos de linfomas, dengue e borreliose. A dissociação pulso-temperatura classicamente tem sido relacionada à febre tifóide, mas pode ser vista também na brucelose, na psitacose, na legionelose e nas febres factícias.

Qualquer um dos padrões de febre citados pode estar presente quando a febre é relacionada a fármacos. Esse diagnóstico deve ser lembrado especialmente quando o paciente se mantém em bom estado geral, apesar do aumento da temperatura, hemodinamicamente estável e sem sinais clínicos de infecção. As substâncias mais frequentemente associadas são os antimicrobianos, em geral surgindo mais tardiamente após o início dos fármacos (em torno de 10 dias), com normalização da temperatura após a sua suspensão. Os fármacos mais frequentemente envolvidos são  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), interferon, anfotericina B, bleomicina, barbituratos e metildopa. O paciente pode apresentar mialgias, calafrios, alteração de provas hepáticas, proteinúria, rash cutâneo (18%, em geral não-pruriginoso), leucocitose (22%) e eosinofilia (22%).



## FEBRE DE ORIGEM OBSCURA

A febre de origem obscura (FOO) identifica uma síndrome febril sem resolução espontânea e sem definição de causa após uma ampla investigação diagnóstica. A expressão foi definida em 1961 pela presença de temperaturas  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  por mais de 3 semanas, sem um diagnóstico após investigação hospitalar durante 7 dias (esse período foi escolhido para permitir que doenças virais autolimitadas pudessem ser afastadas). Atualmente, o conceito não implica mais que a investigação seja necessariamente realizada em hospital, e a duração da investigação básica sem diagnóstico foi reduzida para 3 dias. Além disso, foram incluídas no conceito de FOO algumas subcategorias, já que a epidemiologia é diferente nestes grupos:

- **FOO nosocomial.** Vários episódios de febre  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  em paciente internado, sem infecção presente ou incubando durante a admissão, sem diagnóstico após 3 dias de investigação, incluindo pelo menos 2 dias de culturas microbiológicas negativas. Com frequência, associa-se a procedimentos invasivos ou cateteres.
- **FOO associada à neutropenia.** Vários episódios de febre  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  e neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  por 1 a 2 dias, sem diagnóstico após 3 dias de investigação, incluindo pelo menos 2 dias de culturas microbiológicas negativas. Em geral, os episódios são relacionados à bacteremia, e as infecções fúngicas surgem no período posterior (após 7 dias). O manejo desse grupo de indivíduos é particularmente difícil, uma vez que ocorre em um contexto clínico no qual as próprias condições subjacentes podem determinar a febre. Além disso, os pacientes são expostos a muitas medicações, apresentam graus variáveis de imunossupressão, recebem medicamentos que por si só podem determinar a elevação da temperatura, têm portas de entrada, como cateteres, e, no caso de transplantados, podem apresentar febre por rejeição do enxerto. Se a febre persistir após a supressão da neutropenia, a candidose disseminada é uma causa a ser afastada.
- **FOO associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).** Vários episódios de febre  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ , com sorologia confirmada para HIV, e febre  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  durando mais que 4 semanas em paciente ambulatorial ou 3 dias hospitalizado, sem diagnóstico após 3 dias de investigação, incluindo pelo menos 2 dias de culturas microbiológicas negativas. Em torno de 50% dos casos, a FOO em HIV é secundária a micobacterioses, algumas vezes atípicas (mais frequentemente *Mycobacterium avium complex* – MAC). Entre as neoplasias, a principal causa são os linfomas não-Hodgkinianos. Assim como nos demais tipos de FOO, a prevalência das infecções varia de acordo com o país, de modo que infecções como doença de Chagas e leishmaniose visceral podem determinar a FOO.

### Epidemiologia e etiologia da FOO

Há mais de 200 causas relatadas de FOO, sendo difícil definir um plano de investigação geral baseado em evidências. A Tabela 3.1 mostra as principais causas da FOO, em diferentes séries, e a investigação deve ser sempre particularizada para cada caso.

**Tabela 3.1** PRINCIPAIS CAUSAS DE FEBRE DE ORIGEM OBSCURA, EM DIFERENTES SÉRIES

Etiologia	Incidência média	Causas mais comuns
Infecção	23-36%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tuberculose, endocardite bacteriana com cultura negativa ou devida a bactérias fastidiosas, abscessos localizados, osteomielite, tromboflebite pélvica, infecção por citomegalovírus (CMV) ou vírus Epstein-Barr</li> <li>– Em pacientes infectados pelo HIV, 79% são infecções oportunistas (como tuberculose, micobacteriose atípica, histoplasmose e CMV)</li> <li>– Urêmicos: as infecções correspondem a 69% das causas</li> </ul>
Neoplasias	7-31%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Em pacientes infectados pelo HIV, 10% das FOO são associadas a neoplasias (90% destas são linfomas)</li> </ul>
Doenças do colágeno	9-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide juvenil (doença de Still), arterite temporal</li> </ul>
Doença multissistêmica e outras causas	17-24%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Embolias pulmonares de repetição, doenças granulomatosas, doença inflamatória intestinal</li> <li>– Correspondem a 25-30% das causas de FOO após os 65 anos (arterite de células gigantes, polimialgia reumática e sarcoidose)</li> </ul>
Sem diagnóstico	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– As séries variam de 10-26% sem diagnóstico</li> <li>– Em geral, os pacientes têm evolução clínica favorável; entre aqueles com FOO recorrente e investigação negativa, 20% acabarão demonstrando infecção, neoplasia ou doença inflamatória subjacente</li> </ul>

### Abordagem do paciente com FOO

Os dados mais importantes na abordagem de um paciente com FOO são uma história detalhada (viagens, exposição a animais, a drogas e a toxinas e sintomas

de localização) e um exame físico minucioso, repetido periodicamente, se a causa não for esclarecida. A sequência de exames laboratoriais deve obedecer à suspeita clínico-epidemiológica oriunda de cada caso em particular – exames solicitados de forma aleatória têm alta chance de apresentar resultados falso-positivos, proporcionais ao número de testes solicitados. Hemoculturas são exames imprescindíveis (2 a 3 amostras em 24 horas, de diferentes sítios).

A complexidade dos casos e sua grande variabilidade não permitem que haja um padrão-ouro de investigação de indivíduos com FOO; a maior parte das informações provém de séries de casos e coortes, não havendo ensaios clínicos randomizados. Por outro lado, uma abordagem racional deve obrigatoriamente levar em conta as causas mais frequentes em cada contexto clínico. Nos Quadros 3.1 e 3.2, são descritas estratégias de abordagem baseadas em evidências para pacientes com FOO.

#### FIGURA 3.1. Exames de rotina recomendados

- História e exame físico completos
- Hemograma e análise da lâmina pelo hematologista
- Bioquímica do sangue (incluindo aminotransferases, lactato desidrogenase e bilirrubinas)
- Exame comum de urina e microscopia do sedimento urinário
- Hemocultura (2-3 amostras) e urocultura
- Fator antinuclear e fator reumatóide
- Anticorpos anti-HIV e IgM anticitomegalovírus
- Anticorpos heterófilos (se houver suspeita de síndrome de mononucleose infecciosa)
- Radiograma de tórax
- Sorologias para hepatite (se as enzimas hepáticas estiverem alteradas)

Testes sorológicos devem ser solicitados apenas quando houver indícios de determinada infecção. Em um estudo prospectivo recente envolvendo 167 pacientes, as sorologias não ajudaram na ausência de suspeita clínica. A realização de biópsias de linfonodos, artéria temporal, pleura ou pericárdio pode ser recomendada, dependendo da situação clínica. Via de regra, tratamentos empíricos em pacientes sem diagnóstico não são recomendados, podendo inclusive ser danosos. A evolução posterior dos pacientes depende da causa. A maior parte dos adultos sem diagnóstico evolui bem, e, algumas vezes, o diagnóstico se torna aparente após alguns meses.

### **Quadro 3.2** TESTES DIAGNÓSTICOS PARA FEBRE DE ORIGEM OBSCURA: EVIDÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES

#### **Tomografia computadorizada de abdome**

Benefício diagnóstico de 19%; ajuda a identificar abscessos intra-abdominais e doenças linfoproliferativas. Recomendada.

#### **Medicina nuclear**

É útil para localizar focos infecciosos ou inflamatórios, com mínima toxicidade. Sensibilidade e especificidade variáveis de acordo com o agente usado (Tecnécio mais estudado). Mais evidências no idoso (29% de ganho com Gálio). Recomendada.

#### **Crítérios de Duke para endocardite infecciosa**

Altamente específicos e sensíveis (99%), incorporando ecocardiografia. Recomendados.

#### **Biópsia hepática**

Ganho diagnóstico de 14-17%, com baixo índice de complicações em pacientes com FOO. Deve ser encaminhado material para cultura de fungos e micobactérias, especialmente em imunodeprimidos.

#### **Culturas de medula óssea**

Recomendação contrária à realização, devido ao baixo ganho diagnóstico (em torno de 40%), exceto quando associadas ao HIV.

#### **Velocidade de eritrossedimentação (VSG) e proteína C reativa**

Evidências não-disponíveis para recomendar ou não. VSG > 100 em indivíduos com FOO: 58% neoplasias, 25% infecções. Pacientes com arterite de células gigantes podem apresentar VSG normal.

#### **Laparotomia/laparoscopia**

Evidências insuficientes para recomendar.

#### **Ecocardiografia transtorácica**

Sensibilidade de 63% e especificidade de 98%. Recomendada.

#### **Ecocardiografia transesofágica**

Sensibilidade de 100% e especificidade de 98%. Recomendada.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Altiparmak MR, Apaydin S, et al. Fever of unknown origin in uremic patients: a controlled prospective study. Scand J Infect Dis 2001; 33: 851-3.

Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO). In: Gorbach SL, Bartlett JB, Blacklow NR. Infectious Diseases 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.

de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 1997; 76: 404-14.

Hashmey RH, Roberts Jr NJ. Fever and fever of unknown etiology. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL. Reese and Betts': a practical approach to infectious diseases 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:291-6.

Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 252: 263-75.

Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 119-38.

Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.

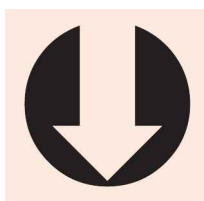
Schmitt SK, Mehta N. Surfing the Web: systematic reviews of infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1515-23.

Soares JLMF, Brauner JS, Pasqualotto AC, Salgado Filho PA, Granetto AM. Doença de Still do adulto: uma causa pouco comum de febre de origem indeterminada. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica* 1999; 25: 158-61.

Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med* 2002; 252: 295-304.

## PARTE II

# DOENÇAS INFECCIOSAS NOS DIFERENTES SISTEMAS



INFECÇÕES DE PELE, ANEXOS E TECIDO SUBCUTÂNEO

INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

INFECÇÕES CARDIOVASCULARES

INFECÇÕES GASTRINTESTINAIS

INFECÇÕES PERITONEAIS

INFECÇÕES HEPATOBILIARES

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

INFECÇÕES OSTEOARTICULARES

INFECÇÕES OCULARES

INFECÇÕES GENITURINÁRIAS

# 4

## INFECÇÕES BACTERIANAS ENVOLVENDO A PELE E O TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO

FERNANDO BERGEL LIPP  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### INFECÇÕES CUTÂNEAS

#### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Abrange um grupo de infecções que apresentam como fator comum o acometimento do tecido cutâneo e seus anexos. Entre as patologias, destacam-se impetigo, ectima, foliculite, furúnculo, carbunculose, antraz (carbúnculo), síndrome da pele escaldada, febre escarlate, erisipela e celulite (as duas últimas são abordadas mais detalhadamente no decorrer deste capítulo). Sua ocorrência é comum tanto na comunidade quanto em pacientes hospitalizados. A existência de deficiências na imunidade, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e diabetes, predispõe ao seu surgimento, bem como à ocorrência de quadros atípicos e graves.

#### ETIOLOGIA

O *impetigo* comumente é dividido em duas formas de apresentação: o não-bolhoso e o bolhoso. O primeiro é ocasionado principalmente pelo *Streptococcus pyogenes* (podendo ocasionar glomerulonefrite pós-estreptocócica), e o segundo tem como agente principal o *Staphylococcus aureus*. O *S. pyogenes* também ocasiona o *ectima*, lesão semelhante ao impetigo, porém de penetração cutânea mais profunda. Pode ocorrer em pele sã ou lesada.

O *S. aureus* é o principal responsável pelos casos de *foliculite*. Em pacientes expostos à água contaminada (piscina, poços), *Pseudomonas aeruginosa* pode desencadear um quadro de foliculite.

Tanto o *furúnculo* (nódulo inflamatório, comumente surgindo de uma foliculite prévia) quanto a *carbunculose* (processo mais extenso, acometendo o subcutâneo

em áreas de pele espessa) têm *S. aureus* como o agente etiológico principal. Áreas com folículos pilosos e sujeitas à fricção constante e à transpiração fornecem o meio propício para seu desenvolvimento.

O *carbúnculo*, ou *antraz* (não deve ser confundido com a carbunculose), é causado pelo *Bacillus anthracis*. Apesar de não ser um quadro clínico comum, esteve em relevância após uma série de casos de contaminação ocorrida nos Estados Unidos por meio do envio do agente pelo correio.

O *S. aureus* produz duas síndromes clínicas que possivelmente representam quadros extremos do mesmo processo: a *síndrome da pele escaldada* e a *febre escarlate estafilocócica*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos casos de *impetigo não-bolhoso* ocorre em crianças. Surge como pequenas pápulas, evoluindo para vesículas com halo inflamatório e, posteriormente, para pústulas, as quais se rompem e ocasionam a formação de crostas douradas espessas, denominadas milicéricas. Prurido e linfadenopatia podem estar associados. Não são comuns manifestações sistêmicas ou dor local. As áreas expostas são as mais propensas.

O *impetigo bolhoso* também afeta crianças, sendo a forma menos freqüente (10%). Surge como vesículas contendo fluido amarelado, evoluindo para bolhas flácidas, as quais se rompem com facilidade e liberam secreção, deixando uma base eritematosa. Segue-se a formação de crostas amareladas e delgadas, facilmente removíveis. O prurido pode ser intenso.

O *ectima* apresenta evolução inicial semelhante ao impetigo. Contudo, evolui para planos teciduais mais profundos, ocasionando lesão ulcerada com bordas elevadas e violáceas. Acomete principalmente os membros inferiores.

A *foliculite* apresenta pápula com pústula central e eritema perilesional. Queixa de prurido pode estar associada. Em quadros ocasionados por *P. aeruginosa*, as lesões costumam surgir até dois dias após a exposição (lesões em diferentes estágios de desenvolvimento).

O *furúnculo* se apresenta como nódulo eritematoso, firme e doloroso. Com a evolução do quadro, ocorre drenagem de secreção purulenta, diminuindo a sintomatologia local. Quadros recorrentes ou extensos são denominados *furunculose*.

A *carbunculose* abrange uma área maior, afetando diversos folículos. Devido à pele espessa, a drenagem de secreção ocorre em um estágio mais tardio, ocorrendo por diversos folículos simultaneamente. Mal-estar, febre e leucocitose podem ocorrer.

O *carbúnculo* se manifesta como lesão pustular, com posterior necrose. A forma cutânea é a mais comum (90% dos casos), podendo evoluir para sepsse ou apresentar forma pulmonar, bastante grave.

A *síndrome da pele escaldada* é a manifestação mais grave da ação de uma exotoxina do *S. aureus*; apresenta-se com bolhas disseminadas e posterior descamação de grandes porções da epiderme, deixando um eritema no local. A *febre escarlate* corresponde a um estágio leve do quadro descrito, ocorrendo apenas eritema generalizado.



## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se fundamenta na ectoscopia das lesões, associada à história e aos dados epidemiológicos do paciente. O bacteriscópico de lesões do *impetigo* pode fornecer uma evidência do tipo de agente considerado (mais comumente se visualizam cocos gram-positivos). Os valores de antiestreptolisina O não costumam estar elevados, sendo que isso não ocorre com anti-DNase B. Em pacientes com sintomatologia sistêmica importante, a colheita de hemocultura pode auxiliar no diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A infecção por varicela e herpes simples pode assemelhar-se ao impetigo em sua fase inicial. A evolução das lesões e a anamnese costumam ser suficientes para a diferenciação.

## TRATAMENTO

A prescrição de terapia empírica baseada na história e na avaliação das lesões costuma ser feita. A falta de recursos para exames complementares em estruturas de atendimento primário torna útil essa abordagem terapêutica bastante comum.

Em patologias predominantemente estreptocócicas, como o *impetigo não-bolhoso* e o *ectima*, a penicilina permanece como o fármaco de escolha. Penicilina G benzatina (1,2 milhão UI IM em dose única), penicilina V (500 mg, 6/6 horas, VO, por 10 dias) e amoxicilina (500 mg, 8/8 horas, VO) são os mais usados. Eritromicina (250 a 500 mg, 6/6 horas, VO) é a alternativa para alérgicos.

Na suspeita de *S. aureus* como causa da infecção (*impetigo bolhoso*), o emprego de cefalosporina de 1ª geração (cefalexina, 500 mg, 6/6 horas) é opção em casos leves a moderados; a eritromicina é a alternativa para alérgicos. Oxacilina (2 g, 4/4 horas, IV) pode ser utilizado em infecções mais graves provenientes da comunidade.

A penicilina também é o tratamento para os casos de *carbúnculo*. Em casos de coleções purulentas, a drenagem cirúrgica pode ser necessária para a resolução do quadro. Cuidados locais (limpeza, curativo, calor) não devem ser menosprezados.

## COMPLICAÇÕES

Quaisquer das patologias consideradas atuam como porta de entrada tanto para o patógeno causador quanto para outros agentes. Complicações locais (abscesso, gangrena, linfangite) podem ocorrer, requerendo reavaliação constante do paciente para preveni-las ou para intervir precocemente. A disseminação sistêmica é possível, especialmente em situações de imunodeficiência e em quadros graves. Tanto o *S. aureus* quanto o *S. pyogenes* podem ocasionar *síndrome de choque tóxico*, caracterizada por elevada morbi-mortalidade e necessitando de internação e tratamento emergenciais.

## PREVENÇÃO

Cuidados com eventuais lesões de pele (fissuras, picadas, abrasões, dermatites) constituem medida primordial e eficiente para a prevenção primária. A observação de sintomatologia sugestiva de infecção no local (sinais flogísticos, secreção purulenta) deve ser constante.

Por ser a microbiota endógena a principal fonte de patógenos, a erradicação com antimicrobianos para evitar quadros primários e secundários pode ser utilizada em certas situações. Contudo, deve-se avaliar o risco de proliferação de organismos resistentes com o uso inadequado ou prolongado desses agentes. Cita-se a mupirocina tópica (3 x/dia, por 5 dias) e a rifampicina oral (600 mg, 12/12 horas, por 3 dias) para erradicar estafilococos em portadores nasais. Seu efeito, entretanto, é apenas temporário.

## ERISPELA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Mais comum em crianças e idosos, acomete a camada cutânea superficial, podendo haver envolvimento linfático. O sítio preferencial é o membro inferior (70 a 80%), seguido da face (5 a 20%). A presença de lesão na pele (úlceras, abrasão, infecção) serve como porta de entrada para o agente.

### ETIOLOGIA

*Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A de Lancefield) é o microrganismo responsável pela maioria dos casos. A ocorrência do grupo C ou G é incomum. Em recém-nascidos, *Streptococcus agalactiae* (grupo B) pode ser o responsável, comumente adquirido no canal de parto. *S. aureus* raramente é o causador.

Diversos fatores podem predispor ao quadro, tais como: estase venosa, diabetes melito, abuso de álcool e síndrome nefrótica. Áreas com obstrução linfática estão predispostas à ocorrência de erisipela.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Lesão dolorosa e eritematosa, com edema importante associado; pode apresentar linfangite acentuada. Suas margens são definidas, sendo esta uma das características para a diferenciação da celulite. Achados sistêmicos, tais como febre, mal-estar, linfadenopatia e leucocitose, são comuns. Infecção sintomática de trato respiratório superior ocorre em um terço dos pacientes, em geral precedendo o quadro cutâneo.

### DIAGNÓSTICO

A aparência da lesão e a história do paciente costumam ser suficientes para um adequado diagnóstico presuntivo. A presença de lesões próximas à área afetada

pode corresponder à porta de entrada. A ausência de quebra evidente da barreira cutânea não exclui o diagnóstico, já que ela pode passar despercebida ou estar obscurecida pela lesão inflamatória.

Os exames laboratoriais são inespecíficos, podendo haver hemograma sugestivo de infecção e marcadores inflamatórios elevados (velocidade de sedimentação globular, proteína C reativa). A antiestreptolisina A (ASLO) pode estar elevada, não tendo valor diagnóstico. A coleta de hemocultura apresenta baixo rendimento e, por isso, é recomendada.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Herpes zoster envolvendo o segundo ramo do quinto par craniano pode assemelhar-se à erisipela em seu estágio inicial, podendo ser diferenciado pelos pródromos (dor neuropática). Quadros de dermatite ou reações inflamatórias localizadas diferenciam-se pela ausência de sintomatologia sistêmica. Patologias mais graves, como o carcinoma inflamatório de mama, também podem ser de difícil diagnóstico, especialmente quando a sintomatologia for pouco expressiva.

## **TRATAMENTO**

Devido à sensibilidade e à predominância do estreptococo como agente causal, a penicilina permanece como o tratamento de escolha. Casos leves e iniciais podem ser manejados com penicilina V (250 a 500 mg, 6/6 horas, VO). A eritromicina (250 a 500 mg, 6/6 horas, VO) é a alternativa para os pacientes alérgicos. Quadros mais extensos ou graves necessitam do uso inicial de penicilina G cristalina intravenosa (0,6 a 2 milhões UI, 6/6 horas, IV); havendo melhora da lesão e da sintomatologia, pode-se terminar o tratamento com terapia oral. O tratamento deve ser realizado por 10 dias. Tratamento sintomático e cuidados locais são medidas importantes.

## **COMPLICAÇÕES**

A extensão do quadro infeccioso para planos teciduais mais profundos é a principal complicação; celulite, abscesso e fasciíte necrosante (ver ao término deste capítulo) podem surgir em consequência de erisipela não-tratada.

## **PREVENÇÃO**

O cuidado com eventuais lesões em qualquer área do corpo é primordial para evitar a entrada do agente. A manutenção da área limpa e o tratamento de infecções locais costumam ser suficientes para diminuir a ocorrência de tais quadros. A higienização das mãos no manejo de diversos pacientes deve ser constante em membros de serviços de saúde. Em casos recorrentes, penicilina V (250 a 500 mg, 12/12 horas, VO), eritromicina (250 a 500 mg, VO, 1 x/dia ou de 12/12 horas) ou penicilina G benzatina (1,2 milhão UI, IM, 1 x/mês) podem ser utilizadas, mantendo-se as medidas citadas.

## CELULITE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O principal agente responsável, *Staphylococcus aureus*, é encontrado em produtos alimentares (leite, ovos, carne), no solo e em certas áreas corporais, residindo como germe saprófita: narinas, axilas e região inguinal. As lesões de pele servem como porta de entrada, podendo não ser visíveis quando o quadro clínico já estiver instalado.

### ETIOLOGIA

Mesmo sendo o agente etiológico mais freqüente, a diferenciação do *S. aureus* para o *Streptococcus viridans* baseada no aspecto clínico da lesão é difícil. Pacientes usuários de droga, diabéticos e nefropatas em hemodiálise podem apresentar colonização maciça. A propensão do *S. aureus* de migrar pelos linfáticos torna vulneráveis os pacientes que apresentam dificuldade de drenagem (especialmente em membros inferiores) por razões diversas: varicosidades, radiação, cirurgia. A ocorrência de celulite por disseminação hematogênica é possível, porém rara. Celulite causada por outros agentes costuma estar associada a situações de imunodeficiência ou a situações particulares.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após trauma que cause quebra na barreira cutânea (muitas vezes não-percebido), surgem sinais flogísticos no local, os quais evoluem rapidamente. A área envolvida pode ser extensa, apresentando sinais de inflamação exuberantes, porém com uma demarcação da área afetada menos nítida daquela observada em quadros de erisipela.

Sinais e sintomas sistêmicos (febre, mal-estar, calafrios) são comuns, bem como a presença de linfadenopatia regional. Episódios de bacteremia podem ocorrer. A leucocitose está presente, independentemente do patógeno causador. Havendo estase linfática, a chance de ocorrência de quadros extensos e graves se eleva, requerendo intervenção rápida e eficiente.

### DIAGNÓSTICO

Apesar de o diagnóstico ser fundamentado na aparência clínica da lesão e nos achados ao exame físico, a definição do agente causador não é tão simples, devendo-se considerar os dois agentes já citados. Baseado na história do paciente, pode-se inferir o agente, não havendo, contudo, um critério de diferenciação confiável.

A celulite se apresenta como área com sinais flogísticos e de comprometimento difuso, com margens não tão definidas como a erisipela. O envolvimento do subcutâneo pode ser extenso, com formação de abscessos associados. Sintomatologia sistêmica é proeminente. Em quadros graves, pode ocorrer bacteremia.

*Erisipelóide* (erisipela de Baker-Rosenbach) é uma forma de celulite causada pelo agente *Erysipelotrix rhusiopathiae* em trabalhadores que lidam com carne (pescadores, açougueiros). Apresenta-se como lesão intensamente eritematosa e elevada, associada à região central com pele normal, especialmente em extremidades. A biópsia e a cultura da lesão podem ser necessárias para o diagnóstico – o agente pode não ser visualizado no bacterioscópico.

A aspiração da lesão pode fornecer o agente em até 30% dos casos, desde que a coleta seja realizada de forma asséptica. Na presença de lesão de entrada, até um terço das coletas adequadas fornece o agente causador. Biópsia de pele e aspirado das margens da lesão fornecem um rendimento menor. Hemoculturas são positivas em uma porcentagem muito baixa dos casos. Outros exames laboratoriais costumam sugerir infecção (leucocitose com desvio à esquerda, por exemplo), mas não auxiliam no diagnóstico etiológico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A diferenciação clínica da erisipela e da celulite nem sempre é fácil. Na falta de um agente etiológico identificável, o tratamento empírico pode ser a opção mais viável. Pode ocorrer comprometimento cutâneo por abscessos diversos – sendo necessário drená-los – associado ao uso de antibacteriano. Quadros graves, como fasciíte necrosante e síndrome do choque tóxico, são bem menos comuns, mas devem ser prontamente considerados na ausência de resposta ao tratamento ou na vigência de piora clínica.

## TRATAMENTO

Havendo suspeita clínica razoável de etiologia estreptocócica, o uso de penicilina para casos leves pode ser recomendado (ver Erisipela). Na suspeita de estafilococcia ou na falta de evidências que indiquem o agente, o uso de cefalosporina com cobertura estafilocócica é mais adequado (cefalexina, 500 mg, 6/6 horas, VO). Eritromicina (500 mg, 6/6 horas, VO) é a alternativa para alérgicos. Casos moderados a graves necessitam de terapia parenteral inicial, optando-se por oxacilina (2 g, 4/4 horas, IV) para pacientes provenientes da comunidade. Em suspeita de infecção por germe hospitalar, a escolha recai sobre as informações do antibiograma ou uso de vancomicina (1 g, 12/12 horas, IV). Pacientes com doenças subjacentes (como diabetes ou cirrose hepática) podem necessitar de cobertura antibacteriana mais ampla (aminoglicosídeo ou clindamicina).

A elevação e a imobilização temporária do membro afetado, associadas ao calor local, apresentam efeito benéfico na fase inicial. Analgesia e cuidados de higiene no local não devem ser ignorados. A identificação e a avaliação de sensibilidade do agente etiológico devem ser sempre buscadas, mesmo havendo resposta ao esquema proposto.

## COMPLICAÇÕES

A formação de abscessos pode ocorrer tanto no início do quadro quanto em fases avançadas, após a melhora dos sinais flogísticos. A área de flutuação, associa-

da ao calor e à hiperestesia local, indica a formação de abscesso; a drenagem é requerida na maioria das vezes. Pode ocorrer inflamação extensa, com áreas de necrose na pele, o que torna necessário retirar o tecido desvitalizado e manter os cuidados higiênicos locais.

A fasciíte necrosante é uma complicação temida, podendo levar o paciente à descompensação em questão de horas. Sua terapêutica implica, além de tratamento antibacteriano amplo, ressecção cirúrgica para o controle do processo, muitas vezes necessitando-se de procedimento de grande porte.

A síndrome do choque tóxico, tanto por *S. aureus* quanto por *S. pyogenes*, deve ser prontamente suspeita em casos de piora do quadro sistêmico. Tratamento antimicrobiano adequado deve ser imediatamente instituído.

## PREVENÇÃO

O tratamento e o controle das eventuais soluções de continuidade na barreira cutânea constituem a principal medida preventiva. A higienização das mãos é medida indispensável entre profissionais que lidam com pacientes, bem como a compensação das doenças predisponentes. Assim como em quadros de erisipela, pode-se utilizar penicilina e eritromicina VO em quadros de recorrência.

## OUTRAS INFECÇÕES BACTERIANAS SUBCUTÂNEAS

A seguir, são discutidas algumas entidades clínicas de relevância, devendo-se lembrar que infecções por patógenos diversos podem apresentar-se de modo semelhante. Do mesmo modo, os agentes citados podem ocasionar quadros clínicos atípicos. Em função do espaço restrito, neste capítulo não serão discutidas as infecções fúngicas subcutâneas ou a nocardiose.

## CELULITE ANAERÓBICA POR CLOSTRÍDIO

Infecção necrosante de tecido desvitalizado, tendo como principal agente o *Clostridium perfringens*. O agente é introduzido por contaminação local (traumatismo, ferida operatória, infecção cutânea), sendo que a presença de corpo estranho e/ou de tecido desvitalizado fornece um meio extremamente propício para o seu desenvolvimento. Quadros devido à bacteremia também podem ocorrer, tendo o *Clostridium septicum* como agente importante.

O período de incubação é de diversos dias, evoluindo de maneira gradual. A sintomatologia (dor local, edema e sinais de toxicidade sistêmica) não costuma ser proeminente. A formação de gás em grande quantidade (com crepitação subcutânea evidente) é característica desse quadro, que muitas vezes se estende além dos limites da infecção ativa. Secreção escura e fétida pode ser obtida da lesão. Radiografia da área afetada evidencia a quantidade abundante de gás – sem o padrão linear observado em mionecrose. Bacterioscopia da secreção demonstra bacilos gram-positivos e diversos polimorfonucleares.

A diferenciação com mionecrose por clostrídio (gangrena gasosa) é essencial, uma vez que essa última necessita de intervenção cirúrgica urgente com o objetivo de debridamento. Em certos casos, tal diferenciação só ocorre no transoperatório.

Devido à dificuldade de diferenciação clínica de necrose muscular, a intervenção cirúrgica, associada à antibioticoterapia, torna-se essencial. Em função da gravidade da infecção, o uso empírico de antibióticos está indicado. Penicilina G cristalina (1 a 2 milhões UI, 4/4 horas) ou ampicilina (1 a 1,5 g, 6/6 horas) associada à clindamicina (600 mg, 6/6 horas) ou ao metronidazol (500 mg, 8/8 horas) são as escolhas mais adequadas. A terapia deve ser direcionada conforme informações do material coletado.

## CELULITE ANAERÓBICA DIVERSA

Diversos patógenos podem levar a um quadro de celulite semelhante ao que foi descrito, inclusive com ocorrência de infecções mistas. *Bacteroides* spp., peptostreptococo e peptococo podem ocasionar um quadro de infecções mistas; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Aeromonas* spp. podem produzir infecção com formação de gás tecidual.

O tratamento empírico é semelhante ao descrito anteriormente, sendo, após, alterado pelos resultados bacterioscópicos e bacteriológicos. Na maioria das vezes, o tratamento cirúrgico também deve ser empregado.

## FASCIÍTE NECROSANTE

Esse termo engloba duas entidades bacteriológicas distintas: tipo I e tipo II. No *tipo I*, um agente anaeróbio é isolado conjuntamente com uma ou mais espécies de anaeróbios facultativos (como estreptococo e enterobactérias). Somente os casos com anaeróbios obrigatórios parecem ser raros. No *tipo II*, estreptococo do grupo A é isolado, quer sozinho ou associado a outras espécies (sendo o *Staphylococcus aureus* o mais comum). A ocorrência de lesões cutâneas (trauma, cirurgia) predispõe ao seu surgimento; contudo, outras situações clínicas, como diabetes, vasculopatia, cirrose e uso de corticóides, também são fatores agravantes. Em crianças, quadros graves podem ocorrer, com disseminação para as paredes abdominal e torácica. O mesmo agente (estreptococo do grupo A) também é responsável pela síndrome do choque estreptocócico, infecção que costuma acometer pacientes jovens, previamente saudáveis, após traumas menores.

O curso clínico costuma ser agudo, com comprometimento da fáscia superficial e profunda. Pode acometer qualquer área corporal, mas apresenta predileção pelos membros inferiores; outras áreas comumente afetadas são a parede abdominal, a região inguinal e perineal e as feridas pós-operatórias.

A área afetada apresenta eritema e edema, sem margens definidas, bastante dolorosas. A progressão é rápida, com alteração da aparência das lesões e surgimento de bolhas e gangrena em 3 a 5 dias. As lesões se tornam anestésicas (destruição nervosa por trombose e morte tecidual) – o surgimento de anestesia prévia à necrose da pele pode fornecer um indício de que se trata de fasciíte

necrosante em progressão. Ocorre a formação de gás junto à lesão. A sintomatologia sistêmica costuma ser proeminente, com febre alta.

O hemograma costuma evidenciar leucocitose. O bacterioscópico da secreção retirada da lesão pode evidenciar microrganismos diversos, bem como um único agente predominante (usualmente cocos gram-positivos). As hemoculturas frequentemente são positivas. Em casos de necrose lipídica extensa, pode-se observar hipocalcemia (sem tetania).

Um tipo especial de fasciíte que costuma acometer a genitália masculina é a *gangrena de Fournier*. Origina-se de um quadro de celulite próxima a uma lesão cutânea, podendo permanecer restrita à região escrotal ou estender-se para o períneo ou mesmo para a parede abdominal. Os fatores predisponentes incluem diabetes, trauma ou infecções locais, parafimose e cirurgia genital. Dor e toxicidade sistêmica são achados frequentes, bem como crepitação subcutânea e alteração de coloração da pele. A investigação microbiológica da lesão revela uma infecção em geral polimicrobiana.

Quadros de fasciíte necrosante também podem acometer a face, em geral após traumas mínimos. Os achados clínicos são semelhantes aos de outras áreas corporais.

*Celulite necrosante sinérgica* é uma variante que apresenta comprometimento muscular associado ao tecido cutâneo e subcutâneo. Costuma ser uma infecção polimicrobiana, tendo no *Bacteroides* seu principal agente. Os fatores predisponentes e a sintomatologia são semelhantes, com achados locais proeminentes e envolvimento mínimos dos tecidos superficiais (pele com aspecto normal); podem ocorrer ulcerações mínimas com drenagem de secreção fétida. Gás tecidual é observado em um quarto dos casos.

O tratamento empírico e precoce é imprescindível: a mortalidade é de 20 a 47%, podendo ser reduzida a 12%, se o diagnóstico e o tratamento forem feitos em até 4 dias a partir do início dos sintomas. A diferenciação de quadros de celulite, em seus estágios iniciais, pode ser extremamente difícil, necessitando de uma alta suspeita clínica. Toxicidade sistêmica exuberante, sem correlação com a sintomatologia local, pode ser um indício. A intervenção cirúrgica precoce é recomendada, com o propósito de debridamento amplo. A cobertura antibiótica é a mesma referida no início do capítulo (cobertura para anaeróbios e estreptococo), considerando-se a adição de aminoglicosídeo (gentamicina) devido à gravidade do quadro.

## QUADROS DIVERSOS

*Abscessos após injeções* intramusculares ou subcutâneas são incomuns. Quando ocorrem, geralmente são ocasionados por *S. aureus*, bacilos gram-negativos e anaeróbios. Hematomas podem ser um sítio para sua ocorrência. Usuários de drogas injetáveis também podem ser acometidos de abscessos secundários. Debridamento e cobertura para os patógenos citados devem ser instituídos.

*Abscessos auto-induzidos* em geral são recorrentes, consistindo comumente em microbiota oral ou fecal. Abscessos estéreis por introdução de corpo estranho não-contaminado também podem ocorrer.



Quadros infecciosos como osteomielite e pioderma primário podem ocasionar o surgimento de *abscessos por contigüidade*, tendo no *S. aureus* o principal agente isolado e para o qual é direcionado o tratamento (muitas vezes iniciado de maneira empírica). *Abscessos múltiplos* oriundos de episódios de bacteremia ou endocardite também têm como principal agente o *S. aureus*. Em casos de imunossupressão (SIDA, neoplasia, quimioterapia, desnutrição), a ocorrência de abscessos devido a organismos incomuns deve ser considerada, especialmente na ausência de resposta ao tratamento empírico. A coleta de material para exame direto e cultural deve ser tentada sempre antes do início do tratamento.

Por fim, vale sempre lembrar-se da máxima “abscesso drenado é abscesso tratado”: a drenagem dos abscessos é uma etapa fundamental no seu tratamento, sendo a terapia antimicrobiana importante quando o abscesso for associado a manifestações sistêmicas e/ou na suspeita de infecção a distância.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Batista RS, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJ. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.

Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334: 240-5.

Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. Common bacterial skin infections. Am Fam Physician 2002; 66: 119-24.

Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

# 5

## INFECÇÕES NA UNHA

CRISTINE KLOECKNER KRAEMER  
CRISTIANE BENVENUTO-ANDRADE  
MÁRCIA SALETE ZAMPESE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A onicomicose é a afecção ungueal mais freqüente. Sua prevalência é de 2 a 8% em diferentes populações, sendo ainda maior entre diabéticos e imunossuprimidos.

### ETIOLOGIA

A onicomicose pode ser causada por fungos dermatófitos, não-dermatófitos e por leveduras. Os dermatófitos mais freqüentemente isolados são *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. As infecções bacterianas raramente acometem o leito ungueal e, quando acometem, sua causa mais comum é o *Pseudomonas* spp.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### SUBUNGUEAL DISTAL E LATERAL

É a mais comum, caracterizada por onicólise (descolamento da unha) e ceratose subungueal. A descoloração varia do branco ao marrom.

#### SUBUNGUEAL PROXIMAL

É a menos comum. Apresenta-se como manchas brancas, próximas à cutícula, podendo avançar distalmente. Esse padrão tem sido relatado em associação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

#### SUPERFICIAL

Caracteriza-se por pequenos focos brancos nas unhas, que vão coalescendo. A unha se torna ondulada e quebradiça.

## DISTRÓFICA TOTAL

Pode ser a fase mais avançada dos três tipos prévios (Figuras 5.1 e 5.2). A unha torna-se frágil e esfarela. Também pode ser primária e, nesses casos, a unha será espessa e amarelada. Essa forma é mais comum na candidíase mucocutânea.

## PROXIMAL

Pode estar associada à paroníquia crônica, com inflamação nas pregas ungueais. É mais freqüente nas mãos, sendo a candidose a causa mais comum.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da onicomicose pode ser confirmado por meio de exame direto (com hidróxido de potássio), de culturas e de exame histopatológico com coloração PAS. A coleta adequada de material é essencial para a otimização dos resultados.



▲ **Figura 5.1** Onicomicose distrófica total (mão).



▲ **Figura 5.2** Onicomicose distrófica total (pé).

Deve-se cortar a unha e utilizar sua porção mais proximal, bem como material subungueal. Diante de forte suspeita clínica, a biópsia de unha é recomendada para reconhecer os falso-negativos na cultura.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### PARONÍQUIA MICROBIANA

A paroníquia aguda geralmente ocorre após um trauma. Caracteriza-se por eritema, edema, dor, podendo estar acompanhada de secreção purulenta. Deve-se realizar a coleta com *swab* para identificar o microrganismo.

### SÍNDROME DA UNHA VERDE

É caracterizada por paroníquia e coloração verde da placa ungueal. *Pseudomonas* spp. é o agente causador.

### INFECÇÕES PARASITÁRIAS (COMO ESCABIOSE CROSTOSA)

Podem apresentar ceratose periungueal (Figura 5.3), subungueal e distal. O exame microscópico revela a presença do parasita.

### PSORÍASE

Apresenta depressões puntiformes na unha (Figura 5.4), onicólise, aspecto de “mancha de óleo” e ceratose subungueal. Pode ser confirmada por estudo histológico.

## TRATAMENTO

É imprescindível a confirmação diagnóstica para o tratamento das afecções das unhas. Existem várias opções terapêuticas antifúngicas. O uso sistêmico requer



▲ **Figura 5.3** Ceratose periungueal na escabiose crostosa.



▲ **Figura 5.4** Depressões puntiformes na psoríase ungueal.

avaliação e monitoramento hepático. A Tabela 5.1 contém informações sobre os tratamentos sistêmicos. Não há, até o momento, estudos randomizados comparando as três substâncias sistêmicas empregadas para o tratamento das onicomicoses. Dois trabalhos recentes demonstraram desfechos superiores da terbinafina no tratamento da onicomicose do hálux.

Além das substâncias sistêmicas, pode-se empregar antifúngicos em esmalte, como amorolfina 5% esmalte ou ciclopirox 8% esmalte (ambos uma vez por semana, para casos brandos de onicomicose).

## COMPLICAÇÕES

Em indivíduos marcadamente imunodeprimidos, estas infecções podem ser uma eventual porta de entrada para infecção sistêmica (em especial por *Fusarium* spp.).

## PREVENÇÃO

Evitar umidade nas mãos e nos pés. Também evitar traumas locais, como a remoção de cutículas.

**Tabela 5.1** TRATAMENTO SISTÊMICO DAS ONICOMICOSSES

<b>Fármaco</b>	<b>Espectro</b>	<b>Doses</b>	<b>Interações</b>
Terbinafina (Alilamina)	Dermatófitos e alguns fungos não-dermatófitos	Adultos e crianças > 40 kg: 250 mg/dia, por 6 semanas (mãos), ou 250 mg/dia por 12 semanas (pés) Crianças (10 a 40 kg): 3-6 mg/kg/dia	Cimetidina, fenobarbital, rifampicina
Itraconazol (Tiazólico)	Dermatófitos, leveduras e alguns fungos não-dermatófitos	Pulso: 200 mg, 2 x/dia, durante 7 dias do mês Unhas das mãos: 2-3 pulsos (pés: 3-4 pulsos) Terapia contínua: 200 mg/dia, por 6 semanas (mãos) ou 12 semanas (pés)	Astemizol, ciclosporina, cisaprida, digoxina, fenitoína, hipoglicemiantes orais, lovastatina, midazolan, sinvastatina, terfenadina, triazolan, warfarina
Fluconazol (Tiazólico)	Dermatófitos, leveduras e alguns fungos não-dermatófitos	150 mg, 1x/semana Unhas das mãos: 3 meses Unhas dos pés: 6-9 meses	Astemizol, ciclosporina, cisaprida, cumarínicos, digoxina, fenitoína, hipoglicemiantes orais, rifampicina, teofilina, terfenadina

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Crawford F, Young P, Godfrey C, et al. Oral Treatments of toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 811-6.

Cribier BJ, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. *Br J Dermatol* 2001; 145: 446-52.

Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* 1999; 318: 1031-5.

Haugh M, Helou S, Boissel JP, Cribier BJ. Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta analysis of randomized clinical trials. *Br J Dermatol* 2002; 147: 118-21.

Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, et al. Methods for diagnosing onychomycosis. a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1112-6.

Moossavi M, Bagheri B, Scher RK. Systemic antifungal therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19: 35-52.

# 6

## MICOSES CUTÂNEAS SUPERFICIAIS

CRISTINE KLOECKNER KRAEMER  
CRISTIANE BENVENUTO-ANDRADE  
MÁRCIA SALETE ZAMPESE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Devido à presença universal dos fungos, as micoses cutâneas estão entre as dermatoses mais encontradas na prática médica. Os fatores relacionados ao hospedeiro, como sexo, idade, imunidade, hábitos, migrações, bem como os ambientais e geográficos, influenciam a distribuição e a apresentação clínica das micoses cutâneas. Segundo dados norte-americanos, as tinhas (causadas por fungos dermatófitos) são a segunda afecção de pele mais comum na prática clínica. Entre os dermatófitos, um estudo realizado na cidade de São Paulo (1996-1998) demonstrou que a espécie isolada com maior frequência foi *Trichophyton rubrum* (65,5%).

Com exceção de pitíriase, que finaliza com o sufixo “íase”, as demais infecções fúngicas costumam ser seguidas do sufixo “ose” (como histoplasmose, criptococose, pneumocistose e aspergilose), o que serve para diferenciá-las da maioria das infecções parasitárias; dessa forma, candidose foi preferida neste livro à candidíase, embora este último seja um termo frequentemente encontrado na literatura norte-americana.

### ETIOLOGIA

As micoses cutâneas abrangem uma extensa nosologia, fugindo ao escopo deste capítulo o seu estudo detalhado. Serão abordadas, portanto, as micoses cutâneas superficiais de maior relevância clínica.

### DERMATOFIToses

São infecções por dermatófitos – fungos aptos para colonizar o estrato córneo da pele, dos cabelos e das unhas. Compreendem três gêneros principais: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*. Os dermatófitos disseminam-se pelo



contato direto com humanos (organismos antropofílicos), animais (organismos zoofílicos) e com o solo (organismos geofílicos), bem como por meio de fômites.

## PITIRÍASE VERSICOLOR

Infecção causada pelo fungo lipofílico *Malassezia furfur*, que faz parte da flora normal da pele humana e pode ser encontrado no couro cabeludo e no tegumento torácico de até 97% das pessoas normais.

## CANDIDOSES

Candidose superficial é a infecção das membranas mucosas, da pele ou das unhas, causada por leveduras do gênero *Candida*. Muitas espécies são comensais na mucosa oral, gastrointestinal e vaginal. Podem tornar-se patogênicas, de acordo com fatores relacionados ao hospedeiro ou à levedura. Imunossupressão, antibióticoterapia e doenças endócrinas são fatores predisponentes.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

## DERMATOFIToses

Podem ser denominadas pela sua localização anatômica.

- ▶ **Tinha do corpo:** infecções do tronco e dos membros. Lesões eritematoescamosas circulares de crescimento centrífugo e cura central, com a “borda ativa” – eritema e escamas mais acentuadas na borda da lesão. Pode aparecer também como vesículas inflamatórias ou placas (Figuras 6.1 e 6.2).
- ▶ **Tinha inguino-crural:** é mais comum no homem do que na mulher e rara antes da puberdade. As lesões são semelhantes à tinha do corpo, geralmente bilaterais, podendo propagar-se para o períneo, as nádegas e o abdome.
- ▶ **Tinha do pé:** manifesta-se com descamação, pápulas e vesículas. Nos interdígitos ocorrem maceração e fissuras. Quando extensa, compromete os pés na forma de mocassim.



▲ **Figura 6.1** Tinha do corpo.



▲ **Figura 6.2** Tinha da mão.

- ▶ **Tinha do couro cabeludo:** acomete primordialmente crianças. Embora a aparência clínica varie com o agente causal, sempre há perda de cabelo, graus variáveis de descamação e eritema, podendo ocorrer inflamação intensa. A alopecia é tonsurante, ou seja, são observados cotos pilosos de poucos milímetros nas áreas aparentemente desprovidas de cabelos (Figura 6.3).



▲ **Figura 6.3** Tinha do couro cabeludo.

## PITIRÍASE VERSICOLOR

Acomete preferencialmente adultos de ambos os sexos. As lesões são descamativas, assintomáticas e discrômicas (hipocrômicas, hiperocrômicas ou róseas). Localizam-se habitualmente no pescoço, no tórax e na porção proximal dos braços.

## CANDIDOSE

Na apresentação orofaríngea há placas brancas, solitárias ou confluentes, removíveis com espátula. Na candidose interdigital há escamas e maceração (pés), ou mesmo erosões (mãos). Na candidose intertriginosa (Figura 6.4) ocorre eritema, descamação e/ou maceração nas dobras cutâneas corporais, geralmente com prurido. A candidose ungueal é abordada no Capítulo "Infecções na unha".

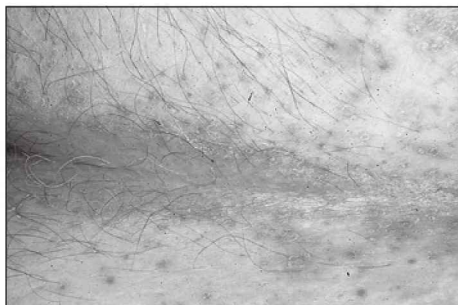
## DIAGNÓSTICO

### DERMATOFIToses

O diagnóstico das dermatofitoses pode ser confirmado por meio de exame direto (com hidróxido de potássio, 10 a 20%) e de culturas. As escamas devem ser coletadas na borda da lesão, e, no couro cabeludo, os pêlos tonsurados devem ser removidos com pinça. Ao exame dermatológico com a luz de Wood, os dermatófitos do gênero *Microsporum* têm fluorescência esverdeada; os do *T. schönlleinii*, verde-palha; e os do *M. furfur*, amarelada ou branca. Sua utilidade, porém, é limitada. Nos casos de dificuldade diagnóstica, pode-se recorrer ao exame histopatológico com coloração PAS.

## PITIRÍASE VERSICOLOR

Quando a pele lesionada é distendida, surge uma descamação bem fina (sinal de Zileri). A lâmpada de Wood evidencia fluorescência róseo-dourada. Por meio do exame micológico direto são encontrados esporos e pseudo-hifas.



▲ **Figura 6.4** Candidose intertriginosa.

## CANDIDOSE

O diagnóstico da infecção por *Candida* spp. pode ser realizado com exame micológico direto e com cultivo de raspado da lesão.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### TINHA DO COURO CABELUDO

Deve ser diferenciada de dermatite seborréica, dermatite atópica e psoríase. Quando há alopecia, considerar alopecia areata, tricotilomania e sífilis secundária.

### TINHA DO CORPO

Na forma anular, diferenciar de eczema numular e de eritema anular centrífugo; nas lesões papuloescamosas, considerar dermatite seborréica, psoríase, sífilis secundária e pitíriase rósea. A tinha facial pode lembrar o lúpus eritematoso e a dermatomiosite.

### TINHA INGUINO-CRURAL

Outras dermatoses têm apresentação similar, como a dermatite seborréica, o eritrasma, a psoríase e a dermatite de contato.

### TINHA DO PÉ

Considerar psoríase, queratodermias, síndrome de Reiter e dermatite de contato. Em crianças, pode assemelhar-se à dermatite atópica.

### PITIRÍASE VERSICOLOR

Deve ser diferenciada das lesões hipocrômicas residuais, que surgem após traumas ou após a regressão de patologias cutâneas, como a psoríase. Pode assemelhar-se à pitíriase alba, que também acomete os braços e o tórax, além do vitiligo, que apresenta manchas acrómicas.

## CANDIDOSE

O diagnóstico diferencial pode ser complicado, principalmente nas áreas de dobras, e inclui eczemas, dermatofitoses, impetigo, dermatite de fraldas, psoríase e dermatite seborréica.

## TRATAMENTO

As Tabelas 6.1 e 6.2 contêm os fármacos disponíveis em nosso meio para o tratamento das micoses superficiais.

A tinha do couro cabeludo requer o uso de antifúngicos sistêmicos, para que haja penetração nos folículos pilosos. É recomendável o tratamento complementar da criança e dos familiares com xampu antifúngico até a cura clínica e micológica – cetoconazol 2% ; sulfeto de selênio 2,5% (3 x/semana).

<b>Fármaco</b>	<b>Apresentações</b>	<b>Doses</b>
<b>Alilaminas</b> (terbinafina)	Creme, solução ou <i>spray</i>	Tinha do corpo: 1 x/dia, por 2-4 semanas
<b>Imidazólicos</b> (bifonazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, miconazol, oxiconazol e tioconazol)	Creme, solução, <i>spray</i> ou gel oral (miconazol)	Tinha do corpo: 1-2 x/dia, por 2-4 semanas Candidose cutânea: 2 x/dia, por 2-4 semanas Candidose oral do lactente: gel oral, 6 x/dia, até resolução Pitíriase versicolor: 1 x/dia, 2-4 semanas
<b>Ciclopirox</b>	Creme ou solução	Tinha do corpo: 2 x/dia, por 4 semanas Candidose cutânea: 2 x/dia, por 4 semanas Pitíriase versicolor: 1 x/dia, por 2 semanas
<b>Amorolfina</b>	Creme	Tinha do corpo: 1 x/dia, por 2-4 semanas

A maioria das micoses superficiais pode ser manejada com tratamento tópico. Lesões extensas ou refratárias aos tópicos e pacientes imunossuprimidos podem necessitar de tratamento sistêmico. Uma revisão sistemática sobre tratamento antifúngico tópico para os pés pode ser encontrada na Cochrane Library. Os autores concluíram que as alilaminas curam um número levemente maior de infecções fúngicas dos pés, se comparadas com os imidazólicos, mas seu custo é muito maior.

## PREVENÇÃO

Evitar umidade, maceração e calor. Secar bem as áreas intertriginosas após o banho e usar talco simples ou à base de imidazólico. Evitar o uso contínuo de calçados oclusivos e usar meias de algodão, com trocas frequentes.



<b>Fármaco</b>	<b>Espectro</b>	<b>Doses</b>	<b>Interações</b>
Terbinafina (alilamina)	Dermatófitos e alguns fungos não- dermatófitos	Tinha do corpo: 250 mg/dia, por 2-4 semanas; tinha do pé: 250 mg/dia, por 2-6 semanas; tinha do couro cabeludo: 3-6 mg/kg/dia, por 2-8 semanas	Cimetidina, fenobarbital e rifampicina
Itraconazol (triazólico)	Dermatófitos, leveduras e alguns fungos não- dermatófitos	Tinha do corpo: 200 mg/dia, por 7 dias; tinha do pé: 400 mg/dia, por 7 dias; tinha do couro cabeludo: 3-5 mg/kg/dia, por 4-8 semanas; candidose mucocutânea: 100-200 mg/dia, por 2 semanas; pitiríase versicolor: 200 mg/dia, por 5-7 dias	Astemizol, ciclosporina, cisaprida, digoxina, fenitoína, hipoglicemiantes orais, lovastatina, midazolan, sinvastatina, terfenadina, triazolan e warfarina
Fluconazol (triazólico)	Dermatófitos, leveduras e alguns fungos não- dermatófitos	Tinha do corpo: 150 mg/semana, por 2 semanas; tinha do pé: 150 mg/semana, por 4-6 semanas; tinha do couro cabeludo: 4-6 mg/kg/dia, por 3-8 semanas; candidose mucocutânea: 100-200 mg/dia, por 1-2 semanas; pitiríase versicolor: 400 mg dose única	Astemizol, ciclosporina, cisaprida, cumarínicos, digoxina, fenitoína, hipoglicemiantes orais, rifampicina, teofilina e terfenadina
Cetoconazol (imidazólico)	Dermatófitos e leveduras	Candidose mucocutânea: 200-400 mg/dia, por 2 semanas; pitiríase versicolor: 400 mg/semana, por 1-2 semanas	Antiácidos, ciclosporina, cimetidina, cumarínicos, omeprazol, ranitidina e rifampicina
Griseofulvina	Dermatófitos	Tinha do couro cabeludo: 20 mg/kg/dia, por 8-12 semanas	Anticoagulantes orais e barbitúricos

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bell-Syer SEM, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, n.1, 2003. Oxford: Update Software.

Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, n.1, 2003. Oxford: Update Software.

Elewski BE. Treatment of tinea capitis: beyond griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S27-30.

Hainer BL. Dermatophyte infections. *Am Fam Physician* 2003; 67: 101-8.

Hay RJ. The management of superficial candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S35-42.

Leshner JL. Oral therapy of common superficial fungal infections of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S31-4.

# 7

## FARINGITE AGUDA

ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A faringite aguda é uma síndrome inflamatória da faringe causada por diferentes tipos de microrganismos. A incidência dessa condição é maior no inverno e no início da primavera, e a transmissão ocorre pelas secreções respiratórias. A faringite estreptocócica afeta predominantemente crianças (5 a 15 anos), após uma incubação de 2 a 5 dias.

### ETIOLOGIA

A maioria dos casos se deve a vírus, particularmente rinovírus, coronavírus, adenovírus, herpes simples, influenza, parainfluenza e sincicial respiratório, além de Coxsackie, ecovírus, citomegalovírus, rubéola, sarampo e vírus da imunodeficiência humana (HIV, na primoinfecção). A mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr) é discutida adiante neste livro (Capítulo 50).

*Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hemolítico do grupo A) é a principal bactéria envolvida (15 a 30% em crianças e 5 a 10% em adultos). Outras bactérias são incomuns (estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo C, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um desconforto faríngeo leve a moderado é freqüente no resfriado comum, embora não seja uma queixa proeminente, e costuma haver melhora em 3 a 4 dias. Ao exame, a faringe pode ser normal ou haver leve edema e eritema, sem exsudatos ou linfadenopatia dolorosa.

Os pacientes com faringite por *S. pyogenes* apresentam em geral marcada dor à deglutição, de início agudo e febre alta; a doença pode ser leve e não-exsudativa, como em pacientes submetidos à tonsilectomia. Cefaléia, dor abdominal, náuseas ou vômitos podem ocorrer, amiúde em crianças. Ao exame, há eritema tonsilofaríngeo, com ou sem exsudato e linfadenite cervical anterior, dolorosa; a



faringite exsudativa é rara em crianças com menos de três anos. Pode haver edema e eritema na úvula e petéquias no palato mole. A escarlatina resulta de infecção com cepas produtoras de toxina eritrogênica, com *rash* eritematoso característico, seguido por descamação, e língua avermelhada, semelhante à framboesa. A ausência de febre ou de eritema faríngeo e a presença de manifestações de resfriado comum (conjuntivite, coriza, rouquidão, tosse, estomatite anterior e diarreia) fortemente sugerem uma etiologia viral.

## DIAGNÓSTICO

O objetivo primário é definir a probabilidade de haver faringite estreptocócica. A habilidade de médicos experientes para esse diagnóstico é apenas moderada, mas pode melhorar com o uso dos critérios de Centor: presença de febre, exsudatos tonsilares, linfadenite dolorosa anterior e ausência de tosse. Se houver três a quatro desses critérios, o tratamento antibiótico empírico pode ser recomendado; pacientes com um ou nenhum dos critérios não devem ser tratados. Testes microbiológicos devem ser aplicados nos pacientes com dois a três critérios, que serão tratados apenas se o resultado for positivo. Anticorpos antiestreptolisina O (ASLO) se desenvolvem em 1 a 2 semanas, com pico em 3 a 4 semanas, sendo pouco úteis no diagnóstico da doença aguda.

A cultura da faringe permanece o padrão-ouro para o diagnóstico, com sensibilidade de 90 a 95%. O *swab* deve ser colhido da superfície das tonsilas (ou fossa tonsilar) e da parede posterior da faringe e inoculado em placas de ágar-sangue (35 a 37°C) por 24 a 48 horas. A cultura em anaerobiose não é justificada como rotina. Resultados falso-negativos podem ocorrer por baixa concentração bacteriana ou por uso prévio de antibióticos.

Testes imunológicos rápidos para a detecção de antígenos em *swabs* faríngeos possuem especificidade maior que 95%, mas maior custo e baixa sensibilidade (80 a 90%). Embora resultados positivos não necessitem de confirmação microbiológica, resultados negativos devem ser confirmados com cultura (exceto em adultos, nos quais a incidência de faringite estreptocócica é baixa e o risco de febre reumática é mínimo).

Nenhum desses testes diferencia pacientes agudamente infectados de portadores assintomáticos com faringite viral intercorrente; sua maior virtude, quando negativos, é permitir a suspensão dos antibióticos. Após o tratamento, não é preciso repetir os testes rotineiramente em pacientes assintomáticos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A difteria produz uma pseudomembrana que pode ser confundida com o exsudato. Os diagnósticos de mononucleose, HIV e difteria podem ser sugeridos por suas manifestações não-faríngeas. Deve-se ainda lembrar de outras causas da

dor de garganta em imunocompetentes, como epiglote, angina de Ludwig, abscesso retrofaríngeo ou peritonsilar e tireoidite. Causas não-infecciosas incluem doenças do colágeno, vasculites, refluxo gastroesofágico e neoplasias.

## TRATAMENTO

A terapia sintomática é recomendada para todos os pacientes com faringite (gargarejos com solução salina, repouso, analgésicos e líquidos). O ibuprofeno se mostrou superior ao paracetamol para o alívio da dor em crianças (6 a 12 anos).

A terapia antimicrobiana é de benefício comprovado apenas para a faringite por *S. pyogenes* (exceto infecções raras causadas por *C. diphtheriae* e *N. gonorrhoeae*), e seu uso visa a prevenir complicações, a diminuir a infectividade e a encurtar o curso da doença. O antibiótico pode ser iniciado após o resultado da cultura ou teste rápido, sem diminuir sua eficácia na prevenção da febre reumática; pode-se abreviar o curso da doença em 1 a 2 dias se a terapia for iniciada em 48 a 72 horas. Cultura negativa autoriza a suspensão do tratamento.

A penicilina permanece a substância de escolha para *S. pyogenes*, com comprovada eficácia, espectro estreito, segurança e baixo custo; são necessários 10 dias de terapia oral para maior erradicação. Embora cefalosporinas sejam mais eficazes na erradicação do estado de carreador, o uso rotineiro não é justificado (maior custo e espectro). A eritromicina é o fármaco de escolha em alérgicos à penicilina; cefalosporinas são alternativas, na ausência de hipersensibilidade imediata. O uso dos novos macrolídeos deve ser evitado; apesar das vantagens da terapia com 5 dias de azitromicina (há boa tolerância em dose única diária), envolve maior custo (20 vezes) e chance de desenvolver resistência. Sulfonamidas e tetraciclina também não são recomendadas devido às elevadas taxas de resistência.

Os pacientes com novo episódio documentado de faringite estreptocócica podem ser tratados com uma das substâncias listadas na Tabela 7.1, mas múltiplos episódios recorrentes podem requerer antibióticos com maior taxa de erradicação (Tabela 7.2). A tonsilectomia pode ser considerada para os raros pacientes cujos episódios sintomáticos não diminuem em frequência com o tempo; o procedimento pode diminuir as recorrências, mas em geral é por um período de tempo limitado.

## COMPLICAÇÕES

A faringite estreptocócica é em geral autolimitada, com melhora em 3 a 4 dias. Complicações supurativas (abscesso peritonsilar ou retrofaríngeo, linfadenite cervical, mastoidite, sinusite e otite média) são de baixa incidência. Febre reumática é a principal complicação não-suprativa e será discutida no Capítulo 15; o uso de antibiótico (em até 9 dias) pode prevenir a febre reumática, mas não a glomerulonefrite aguda.

Substância	Dose	Duração
<b>Oral</b>		
Penicilina V <sup>a</sup>	Crianças: 250 mg 12/12 h ou 8/8 h Adultos: 250 mg, 6/6 h ou 500 mg 12/12 h	10 dias 10 dias
<b>Intramuscular</b>		
Penicilina G benzatina	600.000 U, se peso < 27 kg 1.200.000 U, se peso > 27 kg	1 dose 1 dose
Penicilina G benzatina + penicilina G procaína <sup>b</sup>	1.200.000 U	1 dose
<b>Para alérgicos à penicilina</b>		
Estolato de eritromicina	20-40 mg/kg/dia, dividido em 2-4 tomadas (máximo 1 g/dia)	10 dias
Etilsuccinato de eritromicina	40 mg/kg/dia, dividido em 2-4 tomadas (máximo 1 g/dia)	10 dias
Estearato de eritromicina	1 g/dia, dividido em 2-4 tomadas (adultos)	10 dias
<sup>a</sup> Suspensão de amoxicilina pode ser usada para crianças incapazes de deglutir comprimidos. <sup>b</sup> Contém apenas 900.000 U de penicilina G benzatina e não é recomendada para adultos.		

## PREVENÇÃO

É alto o risco de contágio em adultos que tenham contato com crianças em idade escolar. Cerca de 25% dos contatos domiciliares são portadores do *S. pyogenes*; não há necessidade de rastreamento de rotina.

**Tabela 7.2** TRATAMENTO DE PESSOAS SINTOMÁTICAS COM EPISÓDIOS MÚLTIPLOS, RECORRENTES E COMPROVADOS DE FARINGITE ESTREPTOCÓCICA DO GRUPO A

Medicamento	Dose	Duração
<b>Oral</b>		
Clindamicina	Crianças: 20-30 mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas Adultos: 600 mg/dia, dividido em 2-4 tomadas	10 dias
Amoxicilina-clavulanato	Crianças: 40 mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas <sup>a</sup> Adultos: 500 mg, 12/12 h	
<b>Parenteral, com ou sem oral</b>		
Penicilina G benzatina	600.000 U, se peso < 27 kg 1.200.000 U, se peso > 27 kg	1 dose 1 dose
Penicilina G benzatina + rifampicina	Rifampicina, 20 mg/kg/dia, dividido em 2 tomadas	4 dias
<sup>a</sup> Referente ao componente amoxicilina (dose máxima de 750 mg/dia em crianças).		

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344: 205-11.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.

Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Intern Med 2001; 134: 509-17.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. Ann Intern Med 2001; 134: 506-8.

# 8

## RINOSSINUSITE AGUDA

FÁBIO MUNHOZ SVARTMAN  
MARCELO BASSO GAZZANA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A sinusite é definida como o processo inflamatório e/ou infeccioso da mucosa de um ou mais seios paranasais. O termo rinossinusite vem sendo empregado como sinônimo, sendo preferido por muitos autores em virtude de a cavidade nasal e os seios paranasais representarem a mesma unidade anatômica e funcional. A rinite pode ocorrer isoladamente, mas rinossinusite na ausência de rinite é muito raro.

Embora a literatura não seja unânime nas definições, a rinossinusite é considerada aguda quando tem duração menor que 4 semanas, subaguda de 4 a 12 semanas e crônica quando ultrapassa esse tempo. É denominada recorrente (ou recidivante) quando ocorrem mais de quatro episódios agudos por ano, com duração de 7 a 10 dias e resolução completa dos sintomas nos intervalos. A rinossinusite complicada se caracteriza por rinossinusite com complicações locais ou sistêmicas em qualquer fase (aguda, subaguda ou crônica).

Estatísticas norte-americanas revelam uma incidência média de quatro episódios de resfriado comum por ano, que provocam cerca de 20 milhões de casos de rinossinusite bacteriana. A rinossinusite é um dos 10 diagnósticos mais comuns na prática ambulatorial; cerca de 14% da população adulta é acometida durante a vida, gerando gastos superiores a 2 bilhões de dólares por ano. Estima-se que a rinossinusite seja uma das cinco principais causas de uso de antimicrobianos na comunidade. Embora apenas 0,2 a 2% das infecções virais de via aérea superior em adultos compliquem com rinossinusite bacteriana (5 a 10% em crianças), estimativas norte-americanas apontam que 85 a 98% desses pacientes recebam antimicrobianos, sendo a quinta maior causa de prescrição desse agente (cerca de 7 a 12% dessas prescrições). Razões para esse abuso incluem dificuldades diagnósticas, crenças do paciente (de que mesmo infecções virais necessitam de antibiótico para a cura) ou do próprio médico que, com pouco tempo, muitas vezes prefere prescrever esses medicamentos a explicar ao paciente a natureza, em geral autolimitada, do processo infeccioso. Infelizmente, não há estatísticas confiáveis sobre essa doença no Brasil.

## ETIOLOGIA

O dogma atual do mecanismo patofisiológico causador da rinossinusite sugere que a obstrução do complexo ostiomeatal (área sobre o meato médio onde drenam os seios etmoidais anteriores, frontais e maxilares), combinada com a presença de bactérias na cavidade obstruída, são eventos críticos. De fato, grande parte das rinossinusites bacterianas ocorre como complicação das rinossinusites virais, que levam à obstrução do óstio. A diferenciação entre essas duas entidades clínicas pode ser bastante difícil. Manifestações tomográficas de inflamação nos seios da face foram demonstradas em 87% dos pacientes com resfriado comum, o que ocorre, sem dúvida, devido à mucosa dos seios da face ser um prolongamento da mucosa nasal. Dessa forma, é necessário considerar os vírus respiratórios tanto como promotores da infecção bacteriana quanto como agentes etiológicos propriamente ditos, embora se deva ressaltar que a imensa maioria das infecções virais de vias aéreas superiores não cursa com a síndrome clínica rinossinusite. Os vírus mais freqüentemente implicados são os rinovírus, seguidos por influenza, parainfluenza e adenovírus.

Em cerca de 60% das rinossinusites é possível isolar bactérias (Tabela 8.1). O *S. pneumoniae* e o *H. influenzae* são de longe os mais freqüentes, estando implicados (isolados ou em associação) em até 50% dos casos. *M. catarrhalis* é relativamente rara em adultos, porém é responsável por até 20% dos casos em crianças. Em imunocompetentes, a rinossinusite por *S. aureus* é rara, porém, deve-se ter presente que uma parcela significativa da população é portadora desse germe na mucosa nasal, o que pode provocar contaminação de amostras diagnósticas obtidas de modo não-invasivo.

Bactérias anaeróbias e microaerófilas estão freqüentemente envolvidas na rinossinusite maxilar odontogênica, que ocorre por extensão de um abscesso periodontal dos molares ou do segundo pré-molar da arcada dentária superior, representando 5 a 10% das rinossinusites maxilares. Nesse caso, a infecção costuma ser polimicrobiana, envolvendo com freqüência *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. Embora a maioria

Microrganismo	Freqüência (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-43
<i>Haemophilus influenzae</i>	22-35
Anaeróbios ( <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> e <i>Bacteroides</i> spp.)	0-9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2-10
<i>Staphylococcus aureus</i>	0-8
<i>Streptococcus</i> spp.	3-9
Outros	4

dos episódios de rinossinusite sejam causados por uma única bactéria, estudos demonstraram que múltiplas bactérias foram isoladas em 26 a 30% dos casos.

No ambiente hospitalar, as rinossinusites são causadas geralmente por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp. e outras bactérias gram-negativas nosocomiais. Alguns casos podem ser devidos a anaeróbios, *Candida* spp. ou mesmo etiologia polimicrobiana.

Vários fungos foram associados à rinossinusite no indivíduo imunocompetente, tanto alérgica como invasiva. Entre eles, *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii* e *Zygomycetes*. Entretanto, a sua frequência é muito baixa.

Em pacientes com imunodepressão grave ou com deficiência do transporte mucociliar (fibrose cística, síndrome do cílio imóvel) e nos portadores de sonda nasogástrica e de outros corpos estranhos intranasais, tornam-se freqüentes germes como *S. aureus*, bacilos gram-negativos (especialmente *P. aeruginosa*) e fungos. Em pacientes com neoplasia hematológica e, principalmente, em transplantados de medula óssea, a rinossinusite invasiva por *Aspergillus* deve ser sempre considerada. Imunocomprometidos em geral e, sobretudo, diabéticos em cetoacidose são suscetíveis à mucormicose rinocerebral, uma infecção de alta letalidade causada por fungos da ordem *Mucorales* (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*). A agressividade dessa forma de rinossinusite é caracterizada pela rápida invasão da órbita e do seio cavernoso, com comprometimento freqüente de pares cranianos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas de rinossinusite são múltiplos e, de forma geral, muito pouco específicos. Rinorréia purulenta, congestão nasal, dor facial, gota pós-nasal, hiposmia ou anosmia, febre, tosse e fadiga estão presentes em proporções variáveis dos casos. Febre, por exemplo, só costuma manifestar-se em cerca de 50% dos casos agudos. A purulência do escarro é comum, mas não deve ser interpretada de forma precipitada como indicativo preciso de infecção bacteriana. A rinossinusite que envolve a inflamação dos seios esfenoidais e etmoidais posteriores, os quais drenam para a cavidade faríngea, causa gota pós-nasal.

A duração dos sintomas na rinossinusite viral não-complicada varia de 1 a 33 dias, sendo que a maioria dos pacientes apresenta melhora em 7 a 10 dias e um quarto persiste com sintomas por 14 dias. Tal persistência por mais de 7 dias tem sido usada como marcador para infecção bacteriana (marcador de moderada sensibilidade e baixa especificidade). O diagnóstico de rinossinusite bacteriana pode ser sugerido pela presença de infecção de vias aéreas superiores com curso bifásico (melhora inicial com piora após o quinto dia), persistência além dos sintomas por mais de 10 dias e sintomas com intensidade maior do que no resfriado comum. Da mesma forma, a ausência de melhora com descongestionantes e anti-histamínicos se correlaciona com uma probabilidade maior de rinossinusite.

A dor facial localizada também pode ser de utilidade diagnóstica, especialmente quando de predomínio unilateral. Classicamente, a dor com origem no seio maxilar é percebida sobre a proeminência do osso correspondente e nos dentes superiores;

a do seio etmoidal, entre os olhos ou na região retrorbital; a frontal, entre as sobrancelhas; e a esfenoidal, na metade superior da face ou na região retrorbital com irradiação para a região occipital. Mudança nas características ou na intensidade da dor facial, de acordo com a posição da cabeça, também é sugestiva.

No paciente pediátrico os sintomas podem ser ainda menos específicos, dificultando o diagnóstico diferencial com as infecções virais ou a rinite vasomotora. Além de rinorréia, obstrução nasal e febre, apenas podem manifestar-se como achado principal respiração oral, ronco, dificuldade de alimentação, halitose, tosse ou fala anasalada. Dor facial e cefaléia (comuns no adulto) raramente são referidas.

Na história clínica, é fundamental a identificação de fatores de risco para rinossinusite (Quadro 8.1). Nos pacientes hospitalizados, sondagem nasogástrica, sedação ou coma com Glasgow abaixo de sete aumentam o risco de rinossinusite nosocomial.

## DIAGNÓSTICO

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da rinossinusite aguda para fins de manejo inicial, na maioria das vezes, pode ser baseado exclusivamente na história clínica e no exame físico. A maior dificuldade diagnóstica na prática diária consiste em diferenciar a rinossinusite viral das rinossinusites alérgica e bacteriana secundária, principalmente nas crianças, acometidas por infecção de vias aéreas superiores com uma frequência maior que os adultos.

As diretrizes canadenses recomendam a utilização da regra de predição clínica de Williams, que foi baseada em um estudo prospectivo (Tabela 8.2). O diagnóstico de rinossinusite é estabelecido quando quatro fatores estão presentes e excluído quando menos de dois fatores estão presentes. Nos casos de 2 ou 3 fatores presentes, recomenda-se a solicitação de radiograma dos seios da face.

Recentemente, a Força Tarefa da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço propôs a adoção de critérios diagnósticos para rinossinusite (sete critérios maiores e sete critérios menores, considerando rinossinusite se dois maiores estiverem presentes ou um maior e dois menores, com duração de até 4 semanas). Entretanto, esses critérios não foram validados prospectivamente.

### RADIOGRAFIA CONVENCIONAL DOS SEIOS DA FACE

Radiografias simples dos seios da face são de fácil obtenção e baixo custo, porém, não são recomendadas de rotina devido à sua baixa acurácia diagnóstica. O achado de espessamento mucoso ( $\geq 6$  mm), por exemplo, é visto em mais de 90% dos casos de rinossinusite; pode, porém, ter uma especificidade tão baixa quanto 36%. Níveis hidroaéreos e opacificação completa do seio são mais específicos, embora vistos em somente 60% dos casos. Além disso, há grande variabilidade de interpretação entre observadores diferentes. Radiografia em criança com três anos ou menos não são úteis pela “falsa” opacificação em decorrência do não-desenvolvimento dos seios da face (seios maxilares e etmoidais estão presentes ao nascimento, seio esfenoidal se desenvolve entre 3 meses e 7 anos, e o seio



### Quadro 8.1 FATORES DE RISCO PARA RINOSSINUSITE

- Infecção prévia nas vias superiores
- Infecção concomitante por estreptococo do grupo A
- Rinite alérgica ou não-alérgica
- Poluentes
- Irritantes locais
- Medicções tópicos intranasais
- Cocaína
- Infecções ou extrações dentárias
- Fatores iatrogênicos
  - Intubação nasotraqueal
  - Sonda nasogástrica
  - Tamponamento nasal prolongado
  - Procedimentos odontológicos
- Alterações anatômicas
  - Anormalidades do complexo ostiomeatal
  - Hipertrofia de tonsila faríngea e/ou palatina
  - Desvio de septo nasal
  - Concha média bolhosa
  - Hipertrofia dos cornetos médios
  - Polipose nasal
  - Fenda palatina
- Células de Haller (células etmoidais infra-orbitais)
- Imunodeficiência
  - Imunodeficiência comum variável
  - Deficiência de IgA
  - Deficiência de subclasses de IgG
  - SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida)
  - latrogênica
- Tabagismo
- Diabetes melito
- Ventilação mecânica
- Fibrose cística
- Traumatismo cranioencefálico
- Alteração de sensorio (coma, sedação)
- Sarcoidose
- Granulomatose de Wegener
- Tríade de Samter (polipose, asma, uso de aspirina)
- Natação (ou mergulho) ou alpinismo
- Síndrome do cílio imóvel
- Bronquiectasias
- Presença de corpo estranho

**Tabela 8.2** REGRA DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA RINOSSINUSITE AGUDA (WILLIAMS)

Número de fatores*	Sinusite presente	Sinusite ausente	Razão de verossimilhança	Probabilidade pós-teste positiva (pré-teste 15%)	Probabilidade pós-teste positiva (pré-teste 40%)
≥ 4	16	4	6,4	53%	81%
3	29	18	2,6	31%	63%
2	27	39	1,1	16%	43%
1	14	48	0,5	8%	24%
0	2	32	0,1	2%	6%

\*Fatores preditivos: odontalgia maxilar, secreção nasal purulenta, má resposta a des-congestionante, transiluminação anormal e história de rinorréia amarelada.

frontal em torno dos 12 anos). Outras limitações importantes da radiografia incluem má visualização das células etmoidais e dificuldade de diferenciação entre infecção, tumor ou pólipos em um seio opacificado.

Uma incidência em occipitomentual (Waters) parece tão acurada quanto o exame completo com quatro incidências (Figura 8.1). Como a resolução radiológica da rinossinusite pode levar semanas após a resolução clínica, a imagem de espessamento da mucosa pode permanecer mesmo na ausência da infecção, não havendo, portanto, indicação de radiografias de seguimento. É importante lembrar-se de que a presença de hipoplasia do seio maxilar unilateral, que não é rara na população, pode simular o velamento total do seio.

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DOS SEIOS DA FACE

A tomografia computadorizada proporciona informações bem mais detalhadas sobre a anatomia e as anormalidades dos seios paranasais e do complexo ostiomeatal. A sensibilidade é bem maior que na radiografia, principalmente para os seios etmoidais e esfenoidal. A especificidade, entretanto, também é baixa: mais de 80% dos pacientes com infecções virais de vias aéreas superiores e um grande número de adultos assintomáticos (até 40%) apresentam alterações sugestivas de rinossinusite à tomografia computadorizada. O diagnóstico de rinossinusite geralmente é realizado em nível de pronto-atendimento ou consultório, contextos nos quais a tomografia computadorizada não tem sido validada. Portanto, esse



▲ **Figura 8.1** Radiografia convencional dos seios da face em incidência occipitomentual (Waters), demonstrando nível hidroaéreo em seio maxilar esquerdo.

exame tem como papel principal auxiliar no diagnóstico e no manejo de rinossinusites crônicas, recorrentes ou com má resposta à terapêutica inicial, podendo identificar causas para essas evoluções desfavoráveis. Também é um excelente exame para definir a anatomia dos seios da face previamente a um procedimento cirúrgico.

Cerca de 4 a 5 cortes coronais realizados sem contraste são em geral suficientes e de custo relativamente baixo. Reserva-se o uso de contraste para melhor visualização quando há suspeita de complicações (por exemplo, celulite periorbital ou abscesso). Incidências axiais são melhores para evidenciar envolvimento da órbita. É necessário um estudo completo na avaliação pré-operatória (Quadro 8.2). No paciente imunocomprometido, o envolvimento de múltiplos seios da face e erosão óssea associada devem levantar a suspeita de rinossinusite fúngica aguda.

## EXAMES MICROBIOLÓGICOS

Na grande maioria dos casos de rinossinusite aguda, a etiologia é previsível, e não está indicada a obtenção sistemática de material para diagnóstico microbiológico. Em situações selecionadas, entretanto, o isolamento do agente causal pode ser de grande valia. A cultura de material obtido por aspiração nasal simples é sujeita à contaminação pela microbiota do vestíbulo nasal, tendo correlação de apenas 65% com a de material obtido por punção sinusal. A aspiração de secreção do meato médio por visualização endoscópica tem sido cada vez mais utilizada, pela razoável correlação com a aspiração direta e pela menor morbidade, embora estudos definitivos não tenham sido realizados. As culturas devem ser quantitativas, sendo que na maioria dos pacientes com rinossinusite maxilar aguda são isolados mais de  $10^4$  UFC/mL. Contagens menores de  $10^3$  UFC/mL provavelmente se devem à contaminação. O método padrão-ouro para o diagnóstico de rinossinusite bacteriana continua sendo a punção dos seios da face.

## OUTROS TESTES

O *exame por transiluminação* e a *ecografia* mostram-se de pouca valia, tendo alcances limitados e muita variabilidade entre examinadores.

### **Quadro 8.2** INDICAÇÕES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE SEIOS DA FACE EM PACIENTES COM RINOSSINUSITE

Rinossinusite aguda com má resposta à terapia antimicrobiana

Suspeita de complicações

- Abscesso periorbital
- Abscesso cerebral
- Meningite bacteriana por contigüidade

Avaliação pré-operatória de tratamento cirúrgico

Rinossinusite crônica

Rinossinusite recorrente

A *ressonância magnética* não identifica tão bem as estruturas ósseas quando comparada à tomografia computadorizada, mas permite melhor diferenciação de tecidos moles dentro dos seios paranasais, podendo ser útil em casos de suspeita de neoplasia ou de rinossinusite fúngica invasiva. Tem como desvantagens o alto custo, a alta taxa de falso-positivos e a visualização inadequada de estruturas ósseas.

A *endoscopia nasal*, além da coleta de material microbiológico e da biópsia de mucosa nasal, pode evidenciar áreas de necrose, que podem sugerir invasão vascular por fungos. O achado de secreção purulenta no meato médio, no meato superior e no recesso esfenoidal sugere o diagnóstico de rinossinusite bacteriana. Não sendo possível a endoscopia completa, uma rinoscopia anterior (com rinoscópio ou mesmo otoscópio) sob o uso de descongestionante prévio, com visualização do septo e dos cornetos, pode ser útil para verificar o tipo de secreção, sangramentos e pólipos.

A avaliação para doença sistêmica que compromete os seios da face deve ser feita racionalmente e com base no quadro clínico, no exame físico e na presença ou não de fatores predisponentes. Por exemplo, a dosagem do anticorpo anticitoplasmático (c-ANCA) é útil na granulomatose de Wegener, assim como a dosagem de imunoglobulinas no diagnóstico de imunodeficiência humoral.

Na Tabela 8.3 estão resumidos dados referentes a fatores clínicos e de exames subsidiários preditores de rinossinusite aguda.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A principal dificuldade diagnóstica reside em diferenciar rinossinusite bacteriana aguda de infecções virais das vias aéreas superiores, a qual leva à prescrição, muitas vezes desnecessária, de antibióticos. O principal ponto para essa distinção é a história clínica, especialmente o relato de uma infecção com evolução bifásica, persistente, com pouca melhora após manejo sintomático e com proeminência de rinorréia purulenta, gota pós-nasal e dor facial unilateral.

Também devem ser consideradas as rinites alérgica e vasomotora, não só como diagnósticos alternativos, mas também como perpetuadores do processo patogênico na rinossinusite.

Patologias dentárias, corpo estranho na cavidade nasal, enxaqueca, cefaléia em *cluster*, arterite temporal, cefaléia tensional e patologias temporomandibulares são entidades que, sem uma história clínica e um exame físico detalhados, podem mimetizar a rinossinusite bacteriana.

A neoplasia maligna dos seios paranasais deve ser sempre lembrada no diagnóstico diferencial. Presença de destruição óssea nos exames de imagem, acometimento de nervo craniano, dor persistente, epistaxe ou curso clínico prolongado devem levantar essa possibilidade.

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da rinossinusite bacteriana aguda são aliviar os sintomas, reduzir o tempo de duração da doença, prevenir as complicações e evitar a evolução para rinossinusite crônica.

**Tabela 8.3** FATORES PREDITORES DE RINOSSINUSITE AGUDA

Fatores preditivos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
<b>Sintomas</b>				
– Dor maxilar	51	61	1,4	0,8
– Odontalgia maxilar	18-36	83-93	2,1-2,5	0,7-0,9
– História de rinorréia purulenta	72-89	42-52	1,5	0,3-0,5
– Piora após melhora inicial	72	65	2,1	0,4
– Infecção prévia de vias aéreas	85-99	8-28	1,1-1,2	0,1-0,6
– Má resposta a descongestionante	41	80	2,1	0,7
– Dor com a cabeça pendente	67-90	22-58	1,2-1,6	0,5-0,6
<b>Sinais</b>				
– Hipersensibilidade sobre maxilar	49	69	1,5	0,8
– Secreção purulenta	32-62	67-89	1,4-5,5	0,5-0,9
– Transiluminação anormal	73	54	1,6	0,5
– Impressão clínica geral	69	79	3,2	0,3
<b>Exames de imagem</b>				
<i>Radiografia</i>				
– Opacificação	85	41	1,4	0,37
– Nível hidroaéreo ou opacificação	73	80	3,7	0,34
– Nível hidroaéreo ou opacificação ou espessamento da mucosa (> 6 mm)	90	61	2,3	0,16
<i>Ecografia</i>	54-89	30-94	2,7	0,23
<i>Tomografia computadorizada</i>	NA*	NA*	NA*	NA*

\*NA: a tomografia computadorizada de seios da face não foi avaliada comparada ao padrão-ouro, que é a punção dos seios da face.

Há pouca informação sobre a história natural da doença e do efeito da antibioticoterapia. Mesmo em pacientes com rinossinusite bacteriana aguda, estima-se que uma proporção significativa (40 a 69%) dos casos apresente resolução completa, mesmo sem o uso de antimicrobianos. Há poucos ensaios clínicos bem delineados e bem conduzidos que tenham comparado tratamento antibiótico com placebo na rinossinusite aguda. Estes utilizaram somente critérios clínico-radiológicos, mas nenhum com punção dos seios da face pré e pós-tratamento. A cura microbiológica da rinossinusite bacteriana foi estudada somente em ensaios não-controlados.

A melhor evidência disponível provém de duas metanálises recentes que concluíram que, embora os antibióticos sejam estatisticamente superiores ao placebo em reduzir ou eliminar os sintomas após 10 a 14 dias, a dimensão do benefício é relativamente pequena. A metanálise do Grupo Colaborativo Cochrane demonstrou benefício discreto da penicilina sobre o placebo, com risco relativo de 0,76 e número necessário tratar de 7 (*number needed to treat*). A outra metanálise demonstrou que a antibioticoterapia reduziu as falhas clínicas em cerca de 46% (risco relativo 0,54), em comparação com placebo.

Uma análise de custo-efetividade concluiu pela recomendação de se usar antibióticos somente para os casos com sintomas moderados a intensos, mantendo-se o tratamento sintomático para os casos leves. Porém, deve-se levar em conta que as rinossinusites frontal e esfenoidal têm um potencial maior de complicações graves por extensão local, sendo menos recomendável o manejo expectante nesses casos.

A escolha do antibiótico para os casos agudos não-complicados é empírica, uma vez que a obtenção de material adequado para cultura é tecnicamente complexa, requerendo procedimento invasivo. Não há evidência que demonstre superioridade de antibióticos de maior espectro em comparação com amoxicilina, sulfametoxazol/trimetoprim ou doxiciclina, estes permanecendo como primeira escolha. Uma das metanálises já citadas verificou que não foi estatisticamente significativa a diferença entre amoxicilina ou sulfas e antibióticos mais caros (risco relativo de 0,62 a 1,19, englobando a unidade).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos tem-se tornado um problema. Nos Estados Unidos, 15% dos pneumococos têm resistência intermediária e 25%, resistência plena à penicilina. A resistência do pneumococo a macrolídeos e sulfonamidas também é freqüente. A produção de  $\beta$ -lactamases ocorre em 30% dos casos de *H. influenzae* e, virtualmente, em todos os casos de *M. catarrhalis*.

A elevada resistência à doxiciclina (especialmente no pneumococo) e às sulfonamidas (pneumococo e *H. influenzae*) impede que esses medicamentos sejam empregados no tratamento de sinusite aguda em nosso meio.

O fator mais associado à ocorrência de germes resistentes é o uso prévio de antimicrobianos nas 4 a 6 semanas precedentes. Sendo assim, a ocorrência de pneumococo resistente à penicilina e de germes produtores de  $\beta$ -lactamase pode ser causa de falha no tratamento, devendo-se orientar a escolha dos antimicrobianos de segunda linha. Em regiões onde é elevada a prevalência de pneumococo com resistência intermediária ou alta à penicilina, é recomendado o uso de doses maiores de amoxicilina (1 g, 8/8 horas) ou quinolonas "respiratórias". Combina-

ções de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamases não são efetivas contra pneumococos resistentes à penicilina (o mecanismo de resistência não é produção de  $\beta$ -lactamases, mas de alterações na parede celular).

Cabe salientar que eritromicina, bem como cefalosporinas de 1ª geração, não oferecem boa cobertura para os microrganismos causadores de rinossinusite, sobretudo *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Também é relevante reconhecer o uso indiscriminado de quinolonas "respiratórias" para casos de rinossinusite, o que pode levar a um aumento significativo da resistência bacteriana a esses fármacos. Em função da meia-vida prolongada da azitromicina, esse medicamento não deve ser usado por mais de 3 a 5 dias.

O tempo de tratamento empregado na maioria dos estudos e atualmente recomendado é de 10 a 14 dias. Alguns autores sugerem tratar por 7 dias após a resolução dos sintomas. Embora um estudo que comparou 3 com 10 dias de tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim não tenha observado diferença nos desfechos em 14 dias, o tamanho amostral não apresentou poder suficiente para detectar diferença em relação a taxas de recaída, recorrência ou complicações graves. Também existem estudos isolados de tratamento de rinossinusite maxilar aguda não-complicada por 5 a 7 dias com gatifloxacino, moxifloxacino e telitromicina, com resultados semelhantes ao uso de  $\beta$ -lactâmicos por 10 dias. Porém, a falta de melhora com tratamento em 72 horas, considerada arbitrariamente como critério de falha terapêutica, deve levar à suspeita de falha terapêutica por drenagem insuficiente das secreções, resistência bacteriana (considerar a troca do antimicrobiano para segunda linha, ou uma combinação, se este já estiver sendo utilizado), diagnóstico equivocado ou complicações (Quadro 8.3).

Enfim, na escolha do antimicrobiano, o médico deve levar em conta o modesto benefício desse tratamento, o custo, a comodidade posológica e o perfil de sensibilidade na comunidade (se esse dado for disponível).

Pacientes com sintomas leves (isto é, não preenchendo dois dos seguintes critérios: secreção purulenta, dor maxilar facial ou dentária, hipersensibilidade maxilar unilateral ou piora dos sintomas após melhora inicial), de curta duração, geralmente não necessitam de antibioticoterapia, podendo utilizar somente tratamento sintomático (Quadro 8.4). Esses tratamentos complementares também podem ser utilizados junto aos antimicrobianos nos casos de sintomas moderados ou graves, tais como descongestionantes (no máximo por 3 dias para evitar rinite medicamentosa), anti-histamínicos e corticóides nasais, esses últimos em pacientes alérgicos. O uso de descongestionantes sistêmicos não é recomendado para crianças, especialmente quando há potencial de estimulação cardíaca, hipertensão ou complicações neurológicas. Cabe ressaltar que a identificação e o tratamento das condições predisponentes para rinossinusite são importantes para o sucesso terapêutico.

A rinossinusite aguda grave, com repercussão sistêmica ou complicações, deve ser manejada com o paciente internado e com antibioticoterapia intravenosa, como cefalosporina de 3ª geração ou combinação de  $\beta$ -lactâmico com inibidor da  $\beta$ -lactamase. A abordagem cirúrgica para a desobstrução do complexo osteomeatal e a drenagem de secreções espessas raramente é necessária na rinossinusite aguda; pode ser de grande valia, entretanto, nos casos graves acometendo os

Antimicrobiano	Posologia	Eficácia clínica <sup>a</sup>
Primeira linha (sintomas leves, sem história de uso recente de antimicrobianos)		
– Amoxicilina	500 mg, 8/8 h <sup>b</sup>	87-88%
Segunda linha (sintomas moderados ou com uso recente de antimicrobianos)		
– Amoxicilina-clavulanato	500 mg, 8/8 h a 2 g, 12/12 h	90-91%
– Cefuroxima axetil	250-500 mg, 12/12 h	85%
– Clindamicina <sup>c</sup>	150-450 mg, 6/6 h	92%
– Levofloxacino	500 mg, 1 x/dia	92%
– Gatifloxacino	400 mg, 1 x/dia	92%
– Moxifloxacino	400 mg, 1 x/dia	92%
– Azitromicina	500 mg, no 1º dia; 250 mg, do 2º ao 5º dia	77%
– Claritromicina	250-500 mg, 12/12 h	77%
– Terapia combinada	Conforme texto	—
<sup>a</sup> A eficácia clínica foi calculada a partir do modelo matemático de desfecho terapêutico de Poole. <sup>b</sup> Em áreas de elevada prevalência de pneumococo com resistência intermediária ou alta à penicilina, sugere-se utilizar amoxicilina 1 g, VO, 8/8 h. <sup>c</sup> Clindamicina utilizada em combinação com uma cefalosporina de 2ª ou 3ª geração ou quinolona.		

seios frontal, etmoidal e esfenoidal e que não respondem à terapêutica inicial. Nesses casos mais graves, potencialmente graves ou com evolução desfavorável, está indicada a avaliação formal do otorrinolaringologista (Quadro 8.5). Já a cobertura inicial para a rinossinusite nosocomial deve ser guiada pelo perfil de sensibilidade na instituição. Caso isso não esteja disponível, deve-se optar por antimicrobianos efetivos para *S. aureus* e bacilos gram-negativos, trocando o esquema conforme o resultado das culturas.

A Figura 8.2 sugere um algoritmo de tratamento para pacientes com rinossinusite aguda.

Pacientes com rinossinusite fúngica invasiva devem receber anfotericina B até melhora clínica e, se possível, reversão da imunossupressão, seguido por itraconazol com terapia supressiva. Exceção é a infecção causada pelo fungo



Tratamento	Posologia
<b>Provavelmente efetivos</b>	
– Descongestionantes orais Pseudoefedrina	60 mg, 6/6 h ou 120 mg, 12/12 h, por até 5 dias
– Descongestionantes nasais Oximetazolina	2 jatos, 12/12 h, por até 3 dias
Fenilefrina	2 jatos, 12/12 h, por até 3 dias
<b>Possivelmente efetivos</b>	
– Anti-histamínicos de 1ª geração Dexclorfeniramina	2 mg, 6/6 h ou 8/8 h
Difenidramina	25-50 mg, 6/6 h
– Anticolinérgicos tópicos Brometo de ipratrópio <i>spray</i> nasal	2 jatos, 6/6 h
– Corticóides <i>sprays</i> nasais Beclometasona	50-100 mcg, 12/12 h
Budesonida	50-100 mcg, 12/12 h
Fluticasona	50-100 mcg, 1 x/dia
Mometasona	50-100 mcg, 1 x/dia
– Irrigação nasal hipertônica	Regime variável
<b>Benefício não-demonstrado</b>	
– Salina nasal	
– Anti-histamínicos menos sedativos	
– Suplementação de zinco	
– Vitamina C	
– Extrato de <i>Echinacea</i>	

*Pseudollescheria boydii*, que tem os azoles como tratamento primário, pois responde melhor a estes do que a anfotericina B. Para tanto, é imprescindível que se identifique o agente causal em cultura. Sempre que possível, o debridamento deve ser associado aos antifúngicos no tratamento da rinossinusite fúngica invasiva.

O tratamento da rinossinusite aguda em crianças segue as mesmas recomendações do tratamento em adultos, exceto pela restrição ao uso de quinolonas.

## COMPLICAÇÕES

Como regra, as complicações das rinossinusites são extremamente graves e exigem, na grande maioria dos casos, internação hospitalar, antibioticoterapia in-

#### Sintomas e sinais de rinossinusite grave

- Febre alta ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) ou persistente
- Edema periorbital
- Dor facial ou dentária de grande intensidade
- Estado mental alterado
- Diplopia
- Hiperestesia infra-orbital
- Deterioração do estado geral após 2 dias de tratamento

#### Complicações

- Celulite periorbital
- Abscesso intracraniano
- Meningite
- Trombose do seio cavernoso
- Erosão infecciosa do seio frontal ou esfenoidal (tumor de Pott)

#### Defeito anatômico causando obstrução

Falha no tratamento após curso prolongado de antimicrobiano

Recorrências frequentes ( $> 3$  episódios por ano)

Rinossinusite nosocomial

Paciente imunocomprometido

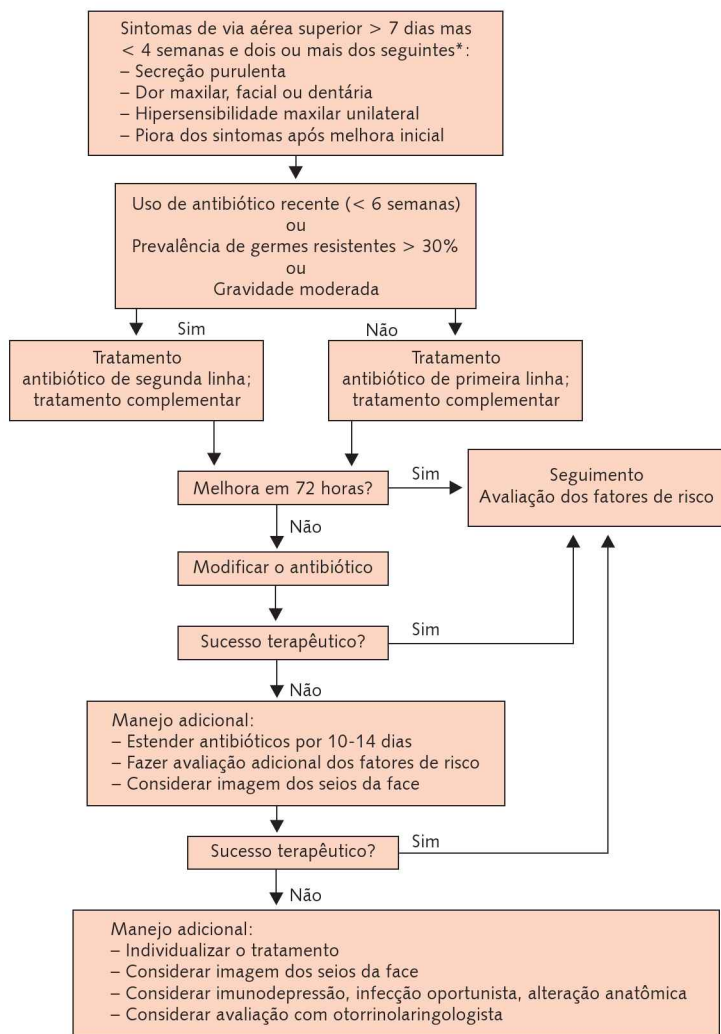
Necessidade de biópsia para excluir doença granulomatosa, neoplásica ou fúngica

travenosa e drenagem de quaisquer abscessos ou coleções. Pacientes tabagistas e imunocomprometidos têm maior risco de complicações graves. Os sinais que sugerem complicação são febre alta ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) ou persistente, edema periorbital, dor facial ou dentária de grande intensidade, estado mental alterado, diplopia, hiperestesia infra-orbital e deterioração do estado geral após 2 dias de tratamento.

A celulite e o abscesso da órbita geralmente são resultantes de rinossinusites etmoidais em função da proximidade dessas estruturas. O quadro clínico envolve febre, sinais flogísticos periorbitais, quemose, hiperemia conjuntival, proptose e restrição da movimentação ocular.

A osteomielite e o abscesso subperiósteo são complicações clássicas da rinossinusite frontal acometendo o osso adjacente. Nesse caso, são necessárias drenagem cirúrgica e antibioticoterapia por 6 semanas ou mais (osteomielite). Mucocelos são mais comuns no seio frontal e nas células etmoidais supra-orbitárias. Aparecem como opacidades homogêneas nos exames de imagem e podem infectar secundariamente. O tratamento é cirúrgico com drenagem ou excisão.

Estudos sugerem que a incidência de complicações intracranianas da rinossinusite aguda varie entre 3 e 3,7%. Tais complicações estão associadas principalmente às infecções dos seios frontal e esfenoidal e incluem abscesso epidural,



▲ **Figura 8.2** Manejo da rinossinusite aguda.

\*Se sintomas leves, pode-se optar somente por tratamento sintomático.

empiema subdural, meningite, abscesso cerebral e tromboflebite das veias da dura. As rinossinusites são a causa primária de dois terços dos casos de abscesso

cerebral e de 5% das meningites bacterianas adquiridas na comunidade. A rinossinusite esfenoidal é uma das principais causas de trombose do seio cavernoso que cursa com oftalmoplegia, quemose e perda visual. Apesar do tratamento adequado, a mortalidade e a morbidade da trombose do seio cavernoso permanecem altas, 30 e 60%, respectivamente.

## PREVENÇÃO

A prevenção da rinossinusite deve ser direcionada para o tratamento e/ou a prevenção dos fatores associados, tais como rinite alérgica, infecções por vírus da influenza e alterações anatômicas (pólipos nasais). Entretanto, não foram realizados estudos consistentes avaliando rinossinusite como desfecho, sendo impossível determinar o benefício absoluto dessas intervenções.

Crianças devem ser consideradas de alto risco para recorrência nos seguintes casos: têm menos de seis meses de idade, convivem com tabagistas, frequentam creches ou têm história de múltiplas infecções respiratórias de vias aéreas altas. O papel da adenotonsilectomia na profilaxia das rinossinusites recorrentes da infância é controversa.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Balk EM, Zucker DR, Engels EA, et al. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis: a cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 701-11.

Brook I, Gooch WM, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, Yamauchi T. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; (Suppl) 182: 2-20.

De Ferranti SD, Ioannidis JPA, Lau J, et al. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 632-7.

Eagles EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 852-62.

García Rodríguez JA, García Sánchez M, Serrano MG, Puerto JM, Guerrero JL, et al. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las sinusitis. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 239-251.

Gwaltney JM, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 227-33.

Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1-45.

Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 495-7.

# 9

## RINOSSINUSITE CRÔNICA

FÁBIO MUNHOZ SVARTMAN  
MARCELO BASSO GAZZANA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A rinossinusite crônica (RSC) é definida como uma inflamação da cavidade nasal e dos seios paranasais que persiste, com ou sem tratamento, por ao menos 12 semanas. Rinossinusite é um termo mais acurado que sinusite, já que a sinusite virtualmente sempre é precedida ou acompanhada por rinite.

Estimativas norte-americanas apontam que mais de 20 mil pacientes apresentam um ou mais diagnósticos de rinossinusite crônica por ano. Avalia-se que a prevalência de RSC nos Estados Unidos, em 1994, tenha sido de 13,4%, maior do que, por exemplo, a asma (5,6%), gerando gastos de cerca de 5,8 bilhões de dólares. Porém, esses dados são difíceis de precisar, pela heterogeneidade da doença e pela imprecisão do diagnóstico.

A mortalidade dessa condição não é significativa, mas a morbidade é considerável. A rinossinusite causa um impacto expressivo na qualidade de vida dos pacientes, mesmo quando comparada com doenças crônicas debilitantes, como diabetes ou insuficiência cardíaca.

### ETIOLOGIA

Dois cenários de RSC são bem distintos. O primeiro envolve paciente com RSC e asma, levando ao conceito de “doença das vias aéreas”. O outro ocorre em pacientes com RSC por doença dentária, sem envolvimento das vias respiratórias. Os mecanismos fisiopatogênicos são diversos, atópico e infeccioso, respectivamente. Entretanto, as causas de RSC são muitas (Quadro 9.1).

Em geral, acredita-se que as RSC decorram de rinossinusites agudas ou recorrentes que não tenham sido tratadas, ou por falha terapêutica, e/ou pela presença de fatores desencadeantes persistentes para rinossinusite. A divisão temporal de 12 semanas é arbitrária e não considera as diferentes respostas inflamatórias provocadas por microrganismos diversos (bactérias, vírus, fungos) ou por outros fatores etiológicos (Figura 9.1).

### Quadro 9.1 CAUSAS MAIS FREQUENTES DE RINOSSINUSITE CRÔNICA

#### Causas extrínsecas

##### ► Infeciosas

- Bactérias
- Vírus
- Fungos
- Parasitas

##### ► Não-infeciosas

- Alérgicas IgE-mediadas
- Hipersensibilidade não-mediada por IgE
- Farmacológica (imunossuppressores)
- Irritantes

##### ► Defeito na ventilação normal ou na drenagem mucociliar

- Cirurgia
- Infecção
- Trauma

#### Causas intrínsecas

##### ► Genéticos

- Anormalidade mucociliar
- Fibrose cística
- Discinesia ciliar primária

##### ► Estrutural

##### ► Imunodeficiência

- Imunodeficiência comum variável
- Deficiência de IgA
- Deficiência de subclasses de IgG

- Agamaglobulinemia ligada ao X
- Deficiência de complemento

##### ► Adquiridos

- Hipersensibilidade à aspirina, associada à asma e à polipose nasal

- Desregulação autonômica

##### ► Hormonal

- Rinite da gestação
- Hipotireoidismo

##### ► Estrutural

- Neoplasia
- Osteogênese e obstrução do fluxo
- Cistos de retenção e pólipos na coana antral

##### ► Auto-imune ou idiopática

- Doença granulomatosa Sarcoidose
- Granulomatose de Wegener
- Vasculites
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome de Churg-Strauss

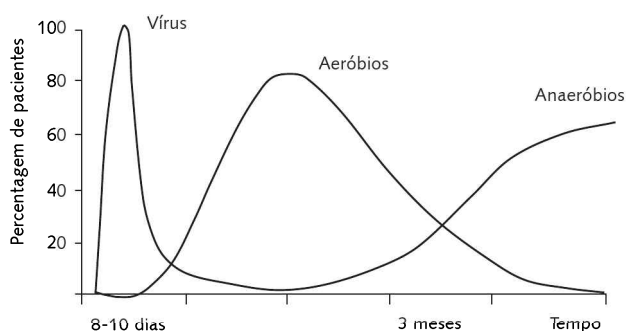
- Penfigóide

##### ► Imunodeficiência

- Transplantes
- Doenças linfoproliferativas (leucemia, linfoma)

A doença alérgica é certamente a causa subjacente mais comum de RSC. Pode ser identificada por doença sazonal, asma ou dermatite atópica concomitantes, história familiar de atopia, mucosa nasal pálida, eosinofilia moderada, ou exacerbação quando exposta a alérgenos como pêlos ou poeira. A sensibilidade à aspirina pode ser encontrada em 10% dos casos de RSC. A concordância entre RSC e alergia ocorre em 25 a 50% dos casos, mas, na subpopulação de pacientes com RSC sintomática que necessita de cirurgia, ocorre alergia em 41 a 81% dos casos, com hipersensibilidade perene predominante.

As rinossinusites bacterianas crônicas não têm um perfil etiológico bem definido. Além dos germes comuns nas formas agudas, são encontrados com frequência *Staphylococcus aureus*, anaeróbios, estreptococos, *Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos (Tabela 9.1). Há alta prevalência de *S. aureus*, bacilos gram-negativos e anaeróbios resistentes aos antibióticos comuns em pa-



▲ **Figura 9.1** Dinâmica microbiológica na rinossinusite.

cientes com RSC. Também é interessante perceber que a microbiota bacteriana é diferente antes e depois que o paciente adquire RSC. O uso de antibióticos pode contribuir para a persistência de infecção por inibição de organismos não-patogênicos no trato respiratório superior, que geralmente interferem com o crescimento de bactérias patogênicas.

Um estudo recente com cinco pacientes que falharam em responder à antibioticoterapia demonstrou a transição de rinossinusite aguda para crônica, comprovada por punções repetidas dos seios da face. À medida que o processo se torna crônico, as espécies aeróbias facultativas são substituídas gradualmente por anaeróbias. Essa mudança pode resultar da pressão seletiva dos agentes antimicrobianos que são inábeis para organismos resistentes e das condições am-

**Tabela 9.1** MICROBIOLOGIA DAS RINOSSINUSITES CRÔNICAS

Microrganismo	Frequência (%)
Anaeróbios ( <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> )	56-86
<i>Staphylococcus aureus</i>	14-24
Enterobactérias	6-47
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3-14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	5-15
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6
Outros	6-8

bientais, como baixa tensão de oxigênio e aumento da acidez nos seios da face. Isso é resultante do edema persistente, que reduz o suprimento sanguíneo, e do consumo de oxigênio pelas bactérias aeróbias.

Do ponto de vista fisiopatológico, na RSC há o desenvolvimento de hiperplasia mucosa, em geral acompanhado de infiltrado eosinofílico. Entretanto, o perfil de células inflamatórias predominantes depende da causa da RSC (Quadro 9.2). Pólipos nasais podem ocorrer. Dados atuais indicam um papel central dos linfócitos T *helper* 2 no desenvolvimento dessa entidade. Diferentemente da rinossinusite aguda, onde predomina a produção de citocinas próinflamatórias interleucina 1 e interleucina 6, na RSC há elevação da interleucina 3, bem como da interleucina 5, nos casos com polipose associada.

Alguns estudos apontam a presença de fungos em até 93% dos casos de RSC. A rinossinusite fúngica deve ser considerada no diagnóstico diferencial ou concomitantemente ao diagnóstico de RSC bacteriana, podendo ser dividida em extramucosa (não-invasiva) ou invasiva: a não-invasiva é subdividida em micose sinonasal superficial, bola fúngica ou sinusite fúngica alérgica, e a invasiva acomete pacientes imunocomprometidos (leucemia, transplante, diabetes), podendo ser fatal em alguns casos. É importante lembrar-se de que a identificação de fungo na cultura nasal não confirma o diagnóstico, tampouco o não-crescimento exclui a doença. O diagnóstico dependerá da combinação de cinco itens: hipersensibilidade ao fungo (IgE mediada), polipose nasal, achados à tomografia computadorizada de seios da face, biópsia demonstrando infiltrado eosinofílico, com ou sem invasão pelo fungo, e resultados das culturas micológicas. A RSC fúngica é especificamente associada a *Mucorales*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Candida*,

Eosinofílico	Neutrofílico	Outros
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Rinite alérgica (perene, sazonal)</li> <li>▶ Alérgeno-específica (alimento, fumaça)</li> <li>▶ Sinusite fúngica alérgica</li> <li>▶ Rinossinusite crônica eosinofílica               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rinossinusite crônica eosinofílica não-alérgica</li> <li>– Pólipos nasais</li> <li>– Aspirina, asma, pólipos</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bactérias</li> <li>▶ Discinesia ciliar</li> <li>▶ Fibrose cística</li> <li>▶ Corpo estranho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Viral (resposta mista)</li> <li>▶ Granulomas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose de Wegener</li> <li>– Sarcoidose</li> <li>– Infecções não-usuais</li> </ul> </li> <li>▶ Vasculites               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Síndrome de Churg-Strauss</li> <li>– Lúpus eritematoso sistêmico</li> </ul> </li> <li>▶ Penfigóide</li> </ul>



*Sporothrix schenckii* e *Pseudallescheria boydii*. O manejo envolve repetidos debridamentos cirúrgicos, correção da imunodeficiência e terapia antifúngica sistêmica e tópica a longo prazo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, os sintomas e sinais de rinossinusite, seja aguda ou crônica, são semelhantes, e o quadro clínico é diferenciado basicamente pela forma de evolução. A RSC se caracteriza pela persistência dos sintomas por mais de 3 meses.

A rinorréia, seja aquosa ou purulenta, é o sintoma mais freqüente, ocorrendo mais pela manhã e melhorando com o passar do dia. Eventualmente, pode haver apenas sensação de gota pós-nasal. A dor facial não é comum na RSC, mas pode aparecer em reagudizações do quadro. A tosse é muito comum, sobretudo em crianças, e costuma ser seca e pior à noite, quando a drenagem posterior é maior e causa irritação laríngea.

A suspeita de infecção por bactéria anaeróbia pode surgir pelo odor fétido da cavidade nasal, pelo hálito desagradável ou pelo uso de vários cursos de antibióticos de amplo espectro.

Outras queixas relatadas são sensação de pressão constante sobre a face, obstrução nasal e anosmia/hiposmia/cacosmia. Febre e piora no aspecto da secreção apontam para exacerbação do quadro.

## DIAGNÓSTICO

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Recentemente, a Força Tarefa da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço propôs a adoção de critérios diagnósticos para rinossinusite (sete critérios maiores e sete critérios menores, considerando rinossinusite se dois maiores estiverem presentes ou um maior e dois menores, com duração de mais de 12 semanas) (Quadro 9.3). Porém, dor facial ou cefaléia são pobres preditores isolados de RSC. Utilizando a rinoscopia rígida como padrão-ouro de comparação, a sensibilidade da história e do exame físico foi de 81,3%, com especificidade de 94%.

O exame da cavidade nasal durante o exame físico fornece embasamento ao diagnóstico (Quadro 9.4). Estudos têm observado que a presença de secreção purulenta ou a presença de pólipos nasais à rinoscopia anterior se correlaciona com a evidência de RSC na tomografia computadorizada em 100% dos casos. A rinoscopia anterior (feita com rinoscópio ou mesmo com otoscópio) permite estabelecer o diagnóstico em até 75% dos casos. Se não houver comprometimento do meato médio ou do etmóide, o diagnóstico radiológico é necessário.

### RADIOGRAFIA CONVENCIONAL DOS SEIOS DA FACE

Apesar da baixa sensibilidade e especificidade do raio X dos seios da face, essa modalidade pode ser útil para confirmar o diagnóstico em pacientes sintomáticos com achados físicos duvidosos, particularmente quando critérios radiológicos es-

### **Fatores maiores**

- Dor ou pressão facial
- Congestão facial
- Obstrução nasal
- Rinorréia ou gota pós-nasal, purulenta ou amarelada
- Hipo ou anosmia
- Purulência à rinoscopia
- Febre (rinossinusite aguda somente)

### **Fatores menores**

- Cefaléia
- Febre (não-aguda)
- Halitose
- Fadiga
- Odontalgia
- Tosse
- Dor ou desconforto auricular

\*O diagnóstico clínico é estabelecido se dois fatores maiores ou um maior e dois menores estiverem presentes por mais de 12 semanas. Dor facial ou febre não constituem sintomas sugestivos de rinossinusite na ausência de sintomas ou sinais nasais.

### **Exame externo**

- Edema e eritema das áreas maxilares, oculares, orbitais e frontais

### **Rinoscopia anterior**

- Hiperemia
- Edema
- Crostas
- Purulência
- Pólipos
- Modificação nos sinais após descongestionante tópico

### **Endoscopia nasal**

- Descoloração azulada dos cornetos
- Purulência no complexo ostiomeatal
- Formação de pólipos
- Deflexão septal
- Concha bolhosa
- Cornetos paradoxais
- Outras anormalidades

pecíficos são preenchidos. O exame radiológico pode revelar espessamento de mucosa (> 5 mm) e opacificação do seio. Nível hidroaéreo pode ocorrer, mas é mais comum na rinossinusite aguda.

Entretanto, há grande variabilidade de interpretação entre observadores diferentes. Também cabe lembrar que a radiografia em criança com 3 anos ou menos não é útil pela “falsa” opacificação em decorrência do não-desenvolvimento dos seios da face. Outras limitações importantes da radiografia incluem má visualização das células etmoidais e dificuldade de diferenciação entre infecção, tumor ou pólipos em um seio opacificado. A incidência em occipito-mental (Waters) parece tão acurada quanto o exame completo com quatro incidências.

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) DOS SEIOS DA FACE

Os achados clássicos de RSC na TC incluem espessamento da mucosa e opacificação de um ou mais seios da face (Figura 9.2). A observação de envolvimento ósseo sugere cronicidade do processo patológico.

O uso rotineiro de TC dos seios da face não é custo-efetivo. Atualmente, a recomendação é o uso seletivo em paciente que não teve melhora após tratamento clínico empírico e/ou que se apresenta à rinoscopia anterior com edema da mucosa e dos cornetos. Se tal rinoscopia for normal, a maioria dos pacientes apresentará TC dos seios da face sem alterações significativas. Por outro lado, cerca de 80% das TC normais são acompanhadas por endoscopia nasal normal. A presença de secreção purulenta e/ou pólipos na endoscopia tem valor preditivo positivo de 74% de alterações na TC e valor preditivo negativo de 67%. Doença polipóide franca na endoscopia se correlaciona com doença extensa na TC em 94% dos casos. Em circunstâncias específicas, a TC pode ser útil em regiões não-acessíveis à endoscopia. Se o paciente tem sintomas de RSC, mas TC negativa, um diagnós-



▲ **Figura 9.2** Tomografia computadorizada de seios da face em corte coronal, demonstrando opacificação parcial do seio maxilar direito, discreto espessamento mucoso da base do seio maxilar esquerdo e anatomia detalhada dos cornetos.

tico alternativo deve ser levantado. Por outro lado, se o paciente tem achados de RSC na TC, mas é assintomático, ele pode ser acompanhado sem intervenção e tratado somente quando os sintomas surgirem.

Para o propósito de confirmação diagnóstica de rinossinusite crônica, a TC coronal com cortes limitados é suficiente. Um exame completo com mais cortes e incidência axial complementar é necessário na avaliação pré-operatória para verificar variantes anatômicas e/ou outros defeitos associados. Entre elas, incluem-se concha bolhosa (isto é, aeração do corneto médio), desvio do septo nasal, corneto médio paradoxal, variações do processo uncinado, células de Haller (células etmoidais aeradas), cefalocele, pneumotização extensa do seio esfenoidal, deiscência ou desvio da lâmina papirácea.

A TC também é útil para o estadiamento da RSC. Existem vários sistemas de estadiamento, mas o mais conhecido é o de Lund-Mackay, proposto em 1993 (Quadro 9.5). Esse sistema apresenta boa reprodutibilidade, em torno de 98%; entretanto, não permite uma graduação evolutiva (por exemplo, grau de espessamento) e, semelhante aos outros sistemas, não tem boa correlação com sintomas.

## ENDOSCOPIA NASAL

O uso rotineiro da endoscopia nasal (anterior e posterior) também não é custo-efetivo, devendo ser utilizada para casos selecionados, não-responsivos ao tratamento clínico inicial. Entretanto, é mandatória antes e após o tratamento cirúrgico. Em pacientes operados, a endoscopia pode demonstrar graus de inflamação não-observados na TC.

A rinoscopia rígida é considerada o padrão-ouro para amostragem de tecido e coleta de material para cultura, a fim de se obter diagnóstico patológico e microbiológico. Os achados histopatológicos são o padrão-ouro para diagnóstico, embora do ponto de vista assistencial não necessitem ser obtidos em todos os casos. Ter material para biópsia é necessário quando há suspeita de neoplasia

0 ponto – sem anormalidade

1 ponto – parcialmente opacificado

2 pontos – totalmente opacificado

Score 0, 1 ou 2 para cada lado (esquerdo e direito) para cada região a seguir:

- Maxilar
- Etmoidal anterior
- Etmoidal posterior
- Esfenoidal
- Frontal
- Complexo ostiomeatal (pontuada 0 ou 2, somente)

(polipose unilateral ou sinusite unilateral) ou para demonstrar osso inflamado, que tem sido proposto como sendo um dos componentes fisiopatogênicos da RSC. Biópsia do corneto médio ou de quaisquer áreas deve ser feita se houver suspeita de rinossinusite fúngica invasiva.

Se possível, deve-se aspirar secreção diretamente dos seios acometidos. Irrigação com solução salina pode ser feita para recuperar material. Porém, a amostra pode ser originada mais da cavidade nasal do que dos seios da face. Culturas são consideradas contaminadas se houver crescimento de raras ou poucas colônias de estafilococos coagulase-negativo.

## OUTROS TESTES

A *ressonância magnética dos seios da face* é altamente sensível, mas pouco específica para o diagnóstico de RSC, não sendo empregada no algoritmo diagnóstico, exceto quando há suspeita de neoplasia ou sinusite fúngica.

A *ultra-sonografia* não é útil no diagnóstico de RSC.

*Outros testes* auxiliares em casos isolados são testes cutâneos, citologia nasal, rinomanometria, rinometria acústica, testes de depuração mucociliar (radioisótopos, sacarina), avaliação olfatória, detecção de doença sistêmica associada (eosinofilia, IgE, testes genéticos). Para fins de estudos clínicos, os pacientes incluídos devem apresentar os critérios clínicos de sinusite, bem como fatores associados, e confirmar o diagnóstico por TC e/ou por endoscopia.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial mais freqüente é entre a RSC e a rinite perene. Caso haja dificuldade de diferenciação pelos critérios clínicos, a rinoscopia complementada pela TC é suficiente na maioria dos casos.

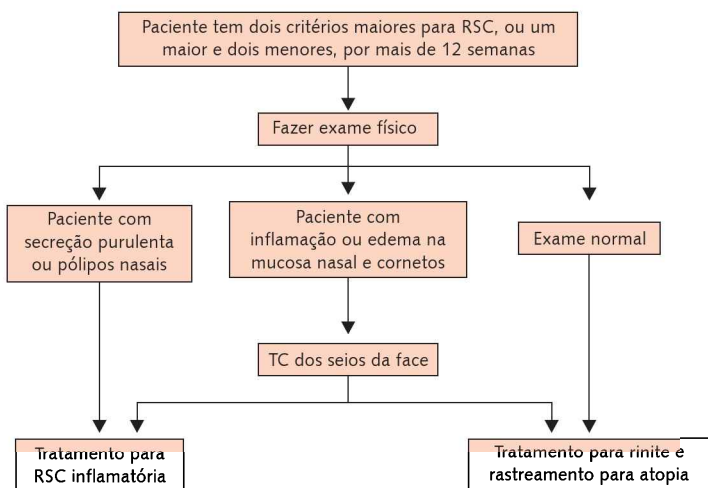
Patologias dentárias, corpo estranho na cavidade nasal, enxaqueca, cefaléia em *cluster*, arterite temporal, cefaléia tensional e patologias temporomandibulares são entidades que, sem uma história clínica e um exame físico detalhados, podem mimetizar a RSC.

A neoplasia maligna dos seios paranasais deve ser sempre lembrada no diagnóstico diferencial. Presença de destruição óssea nos exames de imagem, acometimento de nervo craniano, dor persistente, epistaxe ou curso clínico prolongado devem levantar essa possibilidade.

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da RSC são o controle da infecção, a redução do edema tissular, a facilitação da drenagem de secreção sinusal e a manutenção da permeabilidade do complexo ostiomeatal. A Figura 9.3 apresenta um algoritmo do manejo da rinossinusite crônica.

Apesar de haver, na literatura médica, inúmeros fármacos utilizados na RSC, nenhum tratamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para essa doença, tendo em vista a insuficiência de ensaios clínicos consistentes (Quadro 9.6). Estima-se que somente 50% dos pacientes têm necessidade de usar anti-



▲ **Figura 9.3** Algoritmo de manejo da rinossinusite crônica.

bioticoterapia, pois uma parcela significativa apresenta RSC não-infecciosa, isto é, alérgica. Nesses casos, deve-se fortalecer os cuidados ambientais, utilizar anti-histamínicos sistêmicos e corticóides nasais. Não há comparação em termos de eficácia no contexto de RSC entre os anti-histamínicos de 1ª e de 2ª geração (exceto sedativos). Sugere-se que os corticóides nasais sejam utilizados em doses mais elevadas no início do tratamento (por exemplo, 3 jatos, 2 vezes ao dia, por 2 semanas, seguido de 2 jatos, 2 vezes ao dia, por 2 a 8 semanas, até estar sintomaticamente bem; após, 1 a 2 jatos, 1 a 2 vezes ao dia, até a resolução completa da rinossinusite). É importante também orientar o uso correto do *spray* (em direção ao olho, distante do septo nasal, fazendo uma apnéia de 10 segundos em inspiração máxima após o jato). Adicionalmente, o corticóide nasal pode auxiliar na prevenção na rinite medicamentosa pelos vasoconstritores. Um curso inicial de corticóide sistêmico pode acelerar a melhora (por exemplo, prednisona, 40 mg/dia, por 10 dias). Antileucotrienos (montelukaste, zafirlukast) podem ser usados em casos refratários.

Outra parcela dos casos de RSC tem etiologia infecciosa isolada ou concomitante. Os agentes antimicrobianos devem cobrir bactérias anaeróbias e aeróbias. A infecção polimicrobiana, comum na RSC, é sinérgica e pode dificultar a erradicação com antimicrobianos de espectro estreito. Os esquemas possíveis incluem os seguintes: (1)  $\beta$ -lactâmico associado a inibidor da  $\beta$ -lactamase (como amoxicilina-clavulanato, amoxicilina-sulbactam ou ampicilina-sulbactam); (2) clindamicina; (3) cloranfenicol; (4) metronidazol associado a macrolídeo (como claritromicina ou teletromicina); (5) cefalosporinas com espectro para anaeróbios (cefoxitina,

## Quadro 9.6 MEDIDAS TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS PARA RINOSSINUSITE CRÔNICA\*

### Antimicrobianos

Amoxicilina-clavulanato  
Sultamicina  
Cefuroxima-axetil  
Claritromicina  
Roxitromicina  
Teletromicina  
Ciprofloxacino  
Levofloxacino  
Gatifloxacino  
Moxifloxacino  
Clindamicina  
Metronidazol

### Anti-histamínicos

De 1ª geração  
– Hidroxizina  
– Prometazina  
– Clorfeniramina  
– Dexclorfeniramina

### De 2ª geração

– Loratadina  
– Desloratadina  
– Cetirizina  
– Fexofenadina

### Corticóides nasais

Beclometasona  
Budesonida  
Flunisolida  
Fluticasona  
Mometasona  
Triancinolona

### Outras

Salina nasal isotônica  
Salina nasal hipertônica  
Descongestionantes  
Expectorantes

\* Nenhuma destas medidas terapêuticas é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da rinossinusite crônica.

de uso hospitalar); (6) quinolonas “respiratórias” (moxifloxacino); e (7) carbapenêmicos (para infecções nosocomiais por patógenos multirresistentes). Se houver indícios de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, deve-se utilizar uma cefalosporina de 3ª ou 4ª geração (ceftazidima ou cefepima), associada ou não a aminoglicosídeo (amicacina), ou quinolona (ciprofloxacino, para pacientes pós-puberais).

A duração da antibioticoterapia deve ser de ao menos 3 semanas, podendo ser estendida por até 10 semanas em casos refratários, apesar de não haver estudos controlados nesse contexto. A antibioticoterapia deve ser suspensa somente quando o paciente sentir-se bem por, no mínimo, 7 dias. O efeito do tratamento pode não ocorrer antes de 2 semanas.

Na RSC infecciosa, mais importante que a escolha do antibiótico é a avaliação otorrinolaringológica, em que pode ser obtida amostra de secreção para cultura, bem como ser indicado o manejo cirúrgico (desobstrução do complexo ostio-meatal).

Outra medida terapêutica descrita, com resultados promissores, é a lavagem nasal com solução salina hipertônica, que aumenta a frequência do batimento ciliar e reduz o edema da mucosa nasal, melhorando a depuração mucociliar e diminuindo a obstrução nasal. Também permite a remoção de crostas e restos

epiteliais. Inicia-se com solução isotônica, 2 x/dia e, após 1 a 2 semanas, modifica-se para solução hipertônica. As soluções são preparadas conforme segue:

► *Solução isotônica*

Água fervida morna	1.000 mL
Sal marinho ou grosso	1 colher de sobremesa
Bicarbonato de sódio	1 colher de sobremesa

► *Solução hipertônica*

Água fervida morna	1.000 mL
Sal marinho ou grosso	2 colheres de sobremesa
Bicarbonato de sódio	1 colher de sobremesa

Alguns estudos abertos sugerem que o uso crônico de macrolídeos pode melhorar a evolução dos pacientes com RSC, bem como os resultados de tratamentos cirúrgicos nesses pacientes. Esse efeito parece relacionado não somente ao efeito antimicrobiano, mas também ao antiinflamatório e ao imunomodulador.

Cerca de 75% dos pacientes com RSC melhoram inicialmente com tratamento médico, alguns permanentemente. A cirurgia é habitualmente reservada para aqueles pacientes que falham em melhorar após 4 a 6 meses de tratamento clínico intensivo. A presença de alterações anatômicas (pólipos, desvios septais, alterações ostiomeatais), as rinosinusites fúngicas e a concomitância de uma doença sistêmica associada (fibrose cística, imunodeficiência, doença mucociliar) também podem ter indicação cirúrgica. Entretanto, cerca de 20% dos indivíduos normais têm concha bolhosa. Essa variante, bem como o desvio de septo nasal, não são necessariamente indicações para tratamento cirúrgico.

O tratamento cirúrgico pode ser conservador, funcional ou radical. A revolução no tratamento cirúrgico foi feita pelos trabalhos de Messerklinger e Stammberger, por meio da cirurgia endoscópica funcional dos seios da face, que restaura sua fisiologia. Esse é o procedimento de escolha atualmente, cujo foco é o complexo ostiomeatal médio e as células etmoidais. Inclui, entre outros, a dacriocistorrinostomia, a drenagem de mucocoele, o manejo da rinorréia por fístula líquórica e a descrompressão orbital e/ou do nervo óptico. Os resultados da cirurgia endonasal são bons (melhora em até 80 a 95%), mas a maioria dos estudos é de curto seguimento. A duração adequada dos resultados cirúrgicos deve ser de, no mínimo, 18 meses, e a melhora deve envolver pelo menos um sintoma subjetivo e um sinal objetivo. As complicações variam de 0,3 a 8%. As complicações menores envolvem enfisema periorbitário, epistaxe, sinéquia nasal pós-operatória e odontalgia. As complicações maiores são raras, mas quando ocorrem podem causar seqüelas, como cegueira, fístula líquórica, meningoencefalite, hemorragia maciça por mecanismos diversos, ou podem ser fatais.

Antrostomia meatal inferior e antrostomia sublabial radical (procedimento de Caldwell-Luc) foram usadas no passado como procedimentos populares no manejo da RSC. Hoje em dia, podem ser utilizadas ocasionalmente em casos selecionados.

Antes e depois da cirurgia, os pacientes devem utilizar corticóides tópicos e lavagem extensa para reduzir a inflamação pós-operatória e evitar as recorrências. A maior parte das recorrências pós-operatórias ocorrem em até 2 anos do procedi-



mento. O manejo da RSC fúngica envolve repetidos debridamentos cirúrgicos, correção da imunodeficiência e terapia antifúngica sistêmica e tópica a longo prazo.

Por fim, cabe reforçar que o tratamento das co-morbidades exerce um papel fundamental para o sucesso terapêutico da RSC.

## COMPLICAÇÕES

As complicações da RSC são semelhantes às das rinossinusites agudas, pois frequentemente ocorrem durante as exacerbações. Pacientes imunossuprimidos são mais propensos a curso desfavorável, incluindo celulite e abscesso orbitários, osteomielite do crânio, mucocelos, meningite, abscesso cerebral e tromboflebite do seio cavernoso.

O desenvolvimento de hiper-responsividade brônquica e/ou a piora do quadro de asma são eventos recentemente descobertos. A associação entre asma e sinusite ocorre entre 40 e 75% dos casos; os mecanismos envolvidos são diversos. O controle da sinusite facilita o tratamento da asma.

## PREVENÇÃO

A prevenção da RSC deve ser direcionada ao tratamento correto dos casos de rinossinusite aguda, bem como do manejo das causas e dos fatores predisponentes a essa patologia. Manter boa higiene dentária, controlar a alergia, prevenir a influenza, evitar contato com pacientes resfriados e usar descongestionantes tão logo iniciem os sintomas de resfriado podem ser úteis na prevenção da exacerbação. Os benefícios dessas medidas não foram, no entanto, comprovados.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Benninger MS, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: S1-S32.

Devaiah AK. Adult chronic rhinosinusitis: Diagnosis and dilemmas. *Oto Clin North Am* 2004; 37: 243-52.

Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 428-33.

Lanza DC. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 10-4.

Muzaffar K, Stankiewicz JA. How to evaluate patients with chronic rhinosinusitis. *J Resp Dis* 2004; 25: 228-33.

Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. I Consenso sobre Rinossinusite. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1999; 65 (supl 9): 6-30.

Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17: 139-42.

Zacharek MA, Hwang PH, Fong KJ. The office management of recalcitrant rhinosinusitis. *Oto Clin North Am* 2004; 37: 365-80.

# 10

## OTITE MÉDIA AGUDA

LISANGELA PREISSLER

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A otite média se refere à inflamação da orelha média (espaço aerado do osso temporal) e de seus anexos, freqüentemente relacionada a processos alérgicos, infecções por vírus ou bactérias. A doença geralmente ocorre nos primeiros cinco anos de idade, com pico de incidência entre os 6 e 12 meses, decorrente de condições anatômicas e funcionais da orelha das crianças menores. Na criança, a tuba auditiva é mais curta, mais horizontalizada e mais larga, facilitando, assim, a contaminação do interior da orelha por bactérias que venham da região da nasofaringe. Dados do Ministério da Saúde evidenciam que 20 a 40% das visitas de crianças com menos de cinco anos aos serviços de saúde são atribuídos às otites médias. Embora seja uma entidade comum na infância, pode ocorrer em todas as idades.

Os vários tipos de otite média (diferentes estágios de uma mesma entidade clínica) são classificados clinicamente em:

- ▶ **Otite média aguda (OMA):** inflamação aguda da orelha média, da tuba auditiva e das células da mastóide, de etiologia viral ou bacteriana, que geralmente se desenvolve após quadro de rinofaringite viral aguda.
- ▶ **Otite média serosa (ou secretora):** é a que se segue à OMA e se caracteriza pela inflamação da orelha média com a presença de líquido, sem que haja sintomas de infecção aguda.
- ▶ **Otite média crônica (com efusão):** é uma evolução dos quadros anteriormente descritos. A efusão da orelha média se torna crônica, permanecendo na caixa do tímpano por período prolongado ( $\geq 3$  meses), e é a principal responsável pela diminuição de acuidade auditiva em crianças.
- ▶ **Otite média recorrente:** definida como  $\geq 3$  episódios em período de 6 meses, ou  $\geq 4$  episódios em 12 meses.

## ETIOLOGIA

*Streptococcus pneumoniae* costuma estar envolvido em 27 a 52% dos casos, seguido de *Haemophilus influenzae* (16 a 52%, sendo que 15 a 33% das cepas são produtoras de  $\beta$ -lactamase). *Moraxella catharralis* é responsável por 2 a 15% (66 a 85% das cepas sendo produtoras de  $\beta$ -lactamase); bactérias menos frequentes incluem *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O processo pode ser agudo ou crônico, podendo cursar sem sintoma algum. Classicamente, os pacientes com OMA têm apresentação súbita de otalgia, diminuição da acuidade auditiva e febre; ao exame clínico (otoscopia pneumática), observa-se eritema e diminuição da mobilidade da membrana timpânica. Pode haver coleção purulenta na orelha média (empiema), com abaulamento e risco de ruptura da membrana, acompanhado de diminuição repentina da dor e, em seguida, de otorréia. Com a instituição de terapia adequada, ocorre a cicatrização espontânea da membrana; persistindo a perfuração, pode haver evolução para otite média crônica. A ocorrência de bolhas junto à membrana timpânica (miringite bolhosa) associa-se às infecções pouco comuns por *Mycoplasma pneumoniae*.

## DIAGNÓSTICO

A otoscopia é o exame fundamental para o diagnóstico das otites. O exame do conduto revela membrana timpânica acinzentada, especialmente no seu terço superior. A membrana timpânica se apresenta opaca e eritematosa, com mobilidade limitada ou ausente.

- ▶ **Otite média aguda.** Nenhum dos sinais e sintomas têm boa sensibilidade ou especificidade no diagnóstico da OMA. À otoscopia, encontra-se alteração da translucidez da membrana timpânica, com perda dos “pontos de referência” da orelha média. Observa-se hiperemia de grau variável, que se inicia no terço superior da membrana, podendo ocorrer neoformação vascular com disposição radial dos vasos em relação ao processo longo do martelo (sinal do raio de roda), opacificação, abaulamento e, às vezes, perfuração da membrana, com saída de material mucopurulento para o conduto auditivo externo (caso a OMA evolua com supuração).
- ▶ **Otite média serosa (ou secretora).** Como o quadro é assintomático, o diagnóstico é realizado casualmente nas otoscopias realizadas de rotina. Quando existe alguma queixa, é a da criança, que refere sensação de “ouvido tapado” ou com “estalido”. À otoscopia, observa-se efusão na orelha média com membrana opacificada, espessada e, por vezes, com aumento da vascularização, podendo haver abaulamento ou retração, bolhas e coleções.
- ▶ **Otite média crônica com efusão.** À otoscopia, percebe-se membrana branca-centa, de aspecto crônico, onde as referências da orelha média podem ou não ser visualizadas. Há retração importante da membrana, com coleção na orelha média observada como nível hidroaéreo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A infecção aguda da orelha média dificilmente é confundida com outras entidades clínicas quando a história for complementada por otoscopia. Em pacientes com história compatível com otite e com tumefação dolorosa ao toque na região retroauricular, deve-se suspeitar de acometimento da mastóide (mastoidite), situação em que se torna mandatório a hospitalização e a instituição de antibioticoterapia em caráter de urgência.

## TRATAMENTO

Frente às diversas etiologias possíveis, a decisão central ante um paciente com OMA é a necessidade de administrar terapia antimicrobiana. Em uma metanálise, a OMA resolveu-se, em 1 semana, em 81% dos pacientes que receberam placebo e em 94% dos que receberam antibióticos.

Uma estratégia para minimizar a prescrição desnecessária de antibióticos é retardar o tratamento por 48 a 72 horas após o diagnóstico, para determinar se houve melhora clínica espontânea, com monitoramento próximo. Essa estratégia pode ser aplicada a pacientes com OMA sem abaulamento da membrana timpânica; obviamente, médicos muito atarefados ou pouco conscientes quanto à questão da resistência bacteriana poderão optar por administrar antibiótico a todos os pacientes com OMA.

Para pacientes com OMA associada à membrana timpânica abaulada, a seleção inicial dos antimicrobianos deve ser precoce e empírica, com fármacos efetivos contra pneumococo, *H. influenzae* e *M. catharralis*. Amoxicilina é tão efetiva quanto qualquer outra substância, mesmo que uma parcela crescente dos pneumococos tenha adquirido resistência à penicilina e amoxicilina, e que mais de um quarto dos *H. influenzae* e a maioria das cepas de *M. catarrhalis* produzam  $\beta$ -lactamase. O significado clínico de uma dose única de ceftriaxona ou azitromicina por 5 dias não difere do efeito de amoxicilina por 7 a 10 dias. A Tabela 10.1 mostra as opções para terapia antimicrobiana empírica.

A otite média resistente é reconhecida pela persistência da febre, da otalgia e dos sinais inflamatórios na membrana timpânica ou pela otorréia persistente após ao menos 3 dias de terapia antimicrobiana. Cultura do fluido purulento costuma demonstrar bactérias resistentes em apenas um terço dos casos; na ausência de dados sobre a eficácia dos antibióticos para otite bacteriana resistente, recomenda-se amoxicilina-clavulanato em altas doses, cefuroxima ou ceftriaxona, IM, por 3 dias. Timpanocentese pode auxiliar na terapia.

Substâncias de maior espectro (como macrolídeos e fluoroquinolonas) devem ser evitadas na OMA, limitando-se, assim, o desenvolvimento de resistência. Lembrar-se de que a elevada resistência bacteriana na comunidade à combinação sulfametoxazol-trimetoprim inviabiliza o uso desse medicamento como terapia empírica (ver Capítulo 2, "Resistência bacteriana na comunidade"). Uma vez que se identifique o agente causador em cultivo, a terapia específica deve ser adequada de acordo com o antibiograma (ver Capítulo 1, "Princípios do uso de antibióticos e de outros anti-infecciosos").

**1ª escolha****2ª escolha**

Tratamento inicial	Adultos: amoxicilina, 500 mg, VO, 8/8 h, por 7-10 dias; Crianças: amoxicilina, por 10 dias (20-40 mg/kg/dia, dividida em 3 doses, se < 20 kg, ou 250-500 mg, 8/8 h, se > 20 kg)	Adultos: amoxicilina-clavulanato, 500 mg, VO, 8/8 h, 7-10 dias, cefuroxima, 500 mg, VO, 7-10 dias; Crianças: amoxicilina-clavulanato (ver dose de amoxicilina ao lado) ou cefuroxima (10 mg/kg, 12/12 h) por 10 dias*
Falha terapêutica (após 72h)	Amoxicilina-clavulanato ou cefuroxima	Considerar timpanocentese
Doença recorrente em crianças	Amoxicilina, 40 mg/kg/dia (única tomada diária) ou azitromicina, 10 mg/kg (dose semanal)**	

\* Nas primeiras semanas de vida, a meia-vida da cefuroxima pode ser 3 a 5 vezes maior que no adulto.

\*\* Lembrar que o uso de antibióticos para "prevenir" otite média é um grande contribuinte para o surgimento de pneumococo resistente.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns são hipoacusia (por perda condutiva), mastoidite e perfuração da membrana timpânica. É incomum a ocorrência de vertigem (por labirintopatia), paralisia facial periférica, meningite e triade de Gradenigo (otite média com dor retrorbitária e paralisia no nervo abducente). Um mês após a resolução da otite, 50% das crianças ainda apresentam fluido na orelha média, sem levar em conta o fato de terem ou não recebido terapia antimicrobiana; esse fluido não é mais encontrado em 90% das crianças após 3 meses de acompanhamento, independentemente do uso de antibióticos.

## PREVENÇÃO

Especialmente em crianças, é importante lembrar-se de que o aleitamento materno, por conferir imunidade ao lactente, pode auxiliar na prevenção da OMA. No caso dos bebês que usam mamadeira, é recomendável segurá-los no colo, em posição sentada, evitando que a utilizem deitados. Além dos cuidados com a

higiene e das políticas de restrição ao uso indiscriminado de antibióticos, a vacina antipneumocócica pode ser um poderoso aliado na prevenção às infecções causadas por esse agente.

Infecções respiratórias frequentes se associam a episódios repetidos de otite, especialmente em crianças expostas a ambientes conglomerados, como creches e escolas. As seguintes situações de risco, associadas à presença de OMA na criança, podem favorecer diagnósticos mais precisos, assim como permitir intervenções preventivas: sexo masculino (mais suscetível, na proporção de 3:1), desmame precoce, respiradores bucais, doença do refluxo gastroesofágico, atopia, tabagismo passivo, presença de imunodeficiências adquiridas, anormalidades craniofaciais, fenda palatina e trissomia do 21 (síndrome de Down).

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Barnett ED, Klein J. The problem of resistant bacteria for management of acute otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 509-17.

Duncan B, Schmidt MI, Giugliani E, et al. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Gates G. Otitis media: current therapy in otolaryngology: head and neck surgery. 6th ed. 1998.

Hendley JO. Otitis media. *N Engl J Med* 2002; 347: 1169-74.

Lee DJ. Antibiotic guide 2003. Johns Hopkins Division of Infectious Diseases. Otitis media.

# 11

## BRONQUITES

MARIA ANGÉLICA PIRES FERREIRA

Para fins didáticos, este capítulo é dividido em dois tópicos principais: bronquite aguda e bronquite crônica.

### BRONQUITE AGUDA

#### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A bronquite aguda é uma infecção das vias aéreas inferiores, frequentemente com envolvimento traqueal associado e com alterações inflamatórias transitórias, levando a um edema brônquico e a um aumento da produção de muco. É uma causa frequente de consulta ambulatorial, com maior incidência nos meses de inverno.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal manifestação da bronquite aguda é a tosse, inicialmente improdutiva e do tipo irritativa, podendo haver dor retroesternal associada. No 3º ou 4º dia costuma surgir expectoração, no início mucóide e posteriormente purulenta e abundante. Sinais e sintomas de obstrução brônquica, como sibilos e dispnéia, podem ocorrer transitoriamente em indivíduos predispostos. A tosse costuma durar de 7 a 10 dias, mas 25 a 50% dos casos persistem com tosse por 3 a 4 semanas.

À ausculta são evidenciados roncosp e eventualmente sibilos, mas não há sinais de consolidação pulmonar, e o radiograma de tórax não mostra opacidades parenquimatosas.

#### ETIOLOGIA

Mais de 80% dos casos são de etiologia viral, causados mais frequentemente por rinovírus, coronavírus, vírus influenza e adenovírus. *Mycoplasma pneumoniae*,

*Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis* também podem causar bronquite aguda. Além disso, pode ocorrer infecção bacteriana secundária após bronquite viral, sobretudo por pneumococo ou *Haemophilus influenzae*.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é basicamente clínico. A aparência do escarro não é preditiva de etiologia viral ou bacteriana, e a expectoração purulenta na maioria das vezes decorre de infecções virais. O exame microscópico do escarro na bronquite aguda em indivíduo previamente sadio é de pouco valor. As culturas geralmente são negativas ou mostram flora mista.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devem ser consideradas outras condições que se apresentam com a tosse, como asma, exposição ocupacional a agentes irritantes ou a alérgenos, rinossinusite aguda e resfriado comum. Sintomas constitucionais importantes, como febre alta, taquipnéia e dor pleurítica, podem determinar pneumonia. Esse diagnóstico, no entanto, é altamente improvável na ausência de anormalidades nos sinais vitais.

A bronquite aguda deve também ser diferenciada de uma exacerbação aguda de bronquite crônica, sendo esta mais frequente em tabagistas de longa data. A tosse prolongada costuma ser decorrente de hiper-responsividade brônquica pós-infecciosa, mas outros diagnósticos, como neoplasia brônquica, devem ser excluídos.

## TRATAMENTO

Os pacientes devem receber cuidados sintomáticos, sendo que estudos randomizados não mostraram benefício clínico significativo do uso de antibióticos. Pacientes com tosse persistente devem ser reavaliados do ponto de vista diagnóstico, e cobertura para germes atípicos deve ser considerada.

## BRONQUITE CRÔNICA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são uma das principais causas de consultas ambulatoriais e de internações no Brasil, e maioria dos casos ocorre no inverno. A DPOC é quarta causa de morte no mundo. O fumo é o principal fator de risco para bronquite crônica e para DPOC.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A bronquite crônica é definida por critérios clínicos: presença de expectoração no mínimo 3 meses ao ano, por pelo menos 2 anos consecutivos. Pode ser simples ou obstrutiva, esta última caracterizada por limitação irreversível ao fluxo aéreo



e incluída na definição de DPOC. As exacerbações agudas de DPOC (EA-DPOC) são caracterizadas por aumento dos sintomas respiratórios, na maioria dos casos de origem infecciosa.

ETIOLOGIA

No escarro de pacientes com bronquite crônica estável leve a moderada crescem sistematicamente diversas bactérias, sendo as mais freqüentes *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*; em menor número (1 a 10%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. Estima-se que vírus respiratórios sejam responsáveis por 30% das exacerbações de DPOC. A Tabela 11.1 mostra que, com o declínio da função pulmonar, eleva-se a proporção de casos devidos a enterobactérias e a *Pseudomonas* spp. (naturalmente, esses pacientes se tornam muito mais experimentados em antibióticos por infecções prévias).

DIAGNÓSTICO

O exame de escarro não é rotineiramente indicado para avaliação etiológica das EA-DPOC. No entanto, o exame microbiológico do escarro pode ser útil em algumas situações, como falha terapêutica, uso freqüente de antimicrobianos, concomitância de doença pulmonar estrutural (por exemplo, bronquiectasias) ou limitação grave ao fluxo aéreo (VEF<sub>1</sub> < 35%).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uma exacerbação de bronquite crônica deve ser diferenciada de uma crise de asma, sendo a distinção mais difícil em tabagistas. A suspeita de pneumonia precisa ser excluída se houver acometimento sistêmico significativo; como a distinção clínica é muitas vezes difícil, o radiograma de tórax é mandatório. Causas não-infecciosas de exacerbação de bronquite crônica devem ser lembradas, como poluição atmosférica, embolia pulmonar e pneumotórax.

Tabela 11.1 BACTÉRIAS ISOLADAS DO ESCARRO DE PACIENTES COM EXACERBAÇÕES AGUDAS DE DPOC, CONFORME A FUNÇÃO PULMONAR			
Função pulmonar	Bactérias (%)		
	Pneumococo e outros cocos gram-positivos	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Enterobactérias <i>Pseudomonas</i> spp.
VEF <sub>1</sub> > 50%	47	23	30
VEF <sub>1</sub> 50-35%	27	33	40
VEF <sub>1</sub> < 35%	23	13	63

## TRATAMENTO

Pacientes com pelo menos dois dos três sinais cardinais de exacerbação de EA-DPOC (critérios de Anthonisen) são aqueles que se beneficiam mais do uso de antibióticos: aumento do volume do escarro, aumento da dispnéia e mudança da cor do escarro. Na escolha do esquema, devem ser consideradas, além da gravidade da exacerbação, a história clínica e a presença de fatores de risco para gram-negativos. Limitação grave ao fluxo aéreo, institucionalização, bronquiectasias, uso freqüente de antibióticos e corticosteróides, bem como alta recente de unidade de terapia intensiva (UTI) são fatores de risco para infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Em estudo com pacientes com DPOC agudizada, *P. aeruginosa* foi isolada em 40% dos casos com VEF<sub>1</sub> entre 35 e 50%, e em 63% dos casos com VEF<sub>1</sub> < 35%.

O consenso brasileiro de DPOC divide as exacerbações em dois grupos com vistas à escolha do antibiótico (Tabela 11.2).

### EXACERBAÇÕES EM PACIENTES DO GRUPO I

O tratamento deve ser realizado com antimicrobianos com atividade contra pneumococo, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, os quais incluem amoxicilina, cefalosporinas orais de 2ª geração e macrolídeos. No Brasil, a resistência do *H. influenzae* à amoxicilina varia entre 20 e 40%, enquanto *M. catarrhalis* apresenta altos níveis de resistência (80 a 100%). Uma boa alternativa para o tratamento de pacientes do grupo I é a doxiciclina, embora haja resistência crescente do pneumococo a esse fármaco. Sulfametoxazol-trimetoprim apresenta maior índice de falha microbiológica que os anteriormente descritos, devido ao elevado percentual de resistência do pneumococo.

Grupo de pacientes	Características clínico-funcionais	Antibiótico recomendado
Grupo I	Idade < 60 anos Ausência de co-morbidades, < 4 exacerbações no ano anterior DPOC estágios I e II	Amoxicilina Azitromicina, claritromicina Doxiciclina, tetraciclina Sulfametoxazol-trimetoprim
Grupo II	Idade > 60 anos Presença de co-morbidades ≥ 4 exacerbações no ano anterior Uso freqüente de corticosteróides DPOC estágios III e IV	Quinolonas Amoxicilina-clavulanato Cefalosporinas de 2ª geração (p. ex., cefuroxima) Macrolídeos

Os novos macrolídeos, atualmente representados por azitromicina e claritromicina, são uma alternativa para o tratamento de primeira linha em ambos os grupos de pacientes, exceto nos casos com alta suspeição de infecção por *P. aeruginosa*. Uma resistência crescente a essas substâncias, no entanto, tem sido observada no pneumococo.

## EXACERBAÇÕES DO GRUPO II

*H. influenzae* produtor de  $\beta$ -lactamase e bacilos gram-negativos devem ser considerados, tendo-se como opção  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase (por exemplo, amoxicilina-clavulanato), quinolonas e cefalosporinas de 2ª ou 3ª geração. Quinolonas são ativas contra a maioria das bactérias responsáveis por exacerbações de DPOC, mas devem ser reservadas para situações especiais, em função do potencial para indução de resistência. Ciprofloxacino apresenta atividade limítrofe contra pneumococo, não devendo ser usado em infecções por esse germe. As novas quinolonas ("respiratórias" ou "antipneumocócicas") têm menor atividade contra gram-negativos em relação ao ciprofloxacino e maior custo em relação a outras opções com boa atividade antipneumocócica, como amoxicilina e doxiciclina. Ciprofloxacino é a quinolona de escolha para o tratamento de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

## PREVENÇÃO

A vacina antiinfluenza tem efeito comprovado na redução das internações por gripe e pneumonia em pacientes idosos com DPOC, além de haver evidências de redução da mortalidade nesse grupo.

Não há benefício comprovado do uso de vacina pneumocócica sobre o número ou a gravidade das exacerbações de DPOC. A vacina contra *H. influenzae* atualmente disponível é ativa apenas contra o tipo B, não apresentando atividade contra o *H. influenzae* não-tipável, envolvido nas EA-DPOC. Uma vacina oral contra *H. influenzae* não-tipável já está sendo testada.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.

Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 200: a State-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336-63.

Smucny J, Fahey T, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2004; (2). Chichester: John Wiley & Sons.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol* 2000; 26: S1-S2.

# 12

## **PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE**

DIMAS ALEXANDRE KLIEMANN  
FÁBIO JOSÉ FABRÍCIO DE BARROS SOUZA  
PAULO JOSÉ ZIMERMANN TEIXEIRA

### **CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou que surge nas primeiras 48 horas da admissão. A frequência anual de casos de PAC varia com a idade, os fatores do hospedeiro e a estação. A incidência de PAC é maior no inverno e aumenta com surtos de influenza na comunidade, que podem facilitar a infecção bacteriana secundária. As infecções de trato respiratório inferior são incomuns em crianças abaixo dos seis meses de idade, mas aumentam no segundo ano de vida; as maiores frequências ocorrem nos extremos etários (entre 0 e 4 anos e acima de 65 anos de idade).

Várias co-morbidades predis põem a infecções do trato respiratório, como insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica, diabetes melito, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), desnutrição, alcoolismo, neoplasias, fibrose cística ou obstrução traqueobrônquica e institucionalização. Acidente vascular cerebral, demência e convulsões também são associados com risco aumentado. Fatores de risco para pneumonia em crianças incluem cuidados em creche, pouco peso ao nascer, idade materna baixa, ausência de amamentação e história de pneumonia prévia ou sibilância.

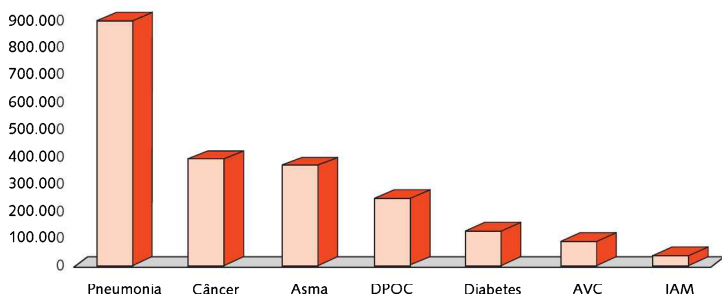
Por não ser doença de notificação compulsória, as informações sobre a incidência de PAC são estimadas. A ocorrência mundial suposta é de 12 casos por 1.000 indivíduos/ano. Desse modo, extrapola-se para o Brasil 1,92 milhão de casos/ano, sendo as pneumonias a primeira causa de morte entre as doenças respiratórias e o quinto lugar geral entre os adultos. Outros estudos apontam que as doenças respiratórias são responsáveis por aproximadamente 12% das mortes notificadas no País, sendo as pneumonias responsáveis por quase metade desses óbitos. Cerca de 5% de todas as mortes no Brasil são causadas por pneumonia. Em nível

ambulatorial, a incidência das mortes é  $< 5\%$ , e a dos pacientes hospitalizados pode chegar a  $50\%$ , principalmente nos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (Figura 12.1).

Rio Grande do Sul (RS) e Porto Alegre tiveram, respectivamente, 129.135 e 11.077 indivíduos adultos acometidos por pneumonia, registrados pelo DATASUS no período entre janeiro de 1992 e agosto de 2003. Em 2001, a morbidade por pneumonia em adulto registrada na cidade de Porto Alegre foi de 322 casos (taxa de 0,23 casos/1.000 habitantes/ano). No Estado do Rio Grande do Sul, 6.347 pessoas foram internadas por PAC (0,61 casos/1.000 habitantes/ano). Em relação à mortalidade por pneumonia, em Porto Alegre, no mesmo período, houve registro de 230 óbitos (taxa de letalidade de  $71\%$ ), sendo que no RS ocorreram 1.782 óbitos (taxa de letalidade de  $28\%$ ). Esses números são um forte indício de um registro de casos abaixo do número real em Porto Alegre e no Rio Grande do Sul, aumentando as taxas de letalidade e subestimando o número de casos de PAC. Como exposto, há uma enorme dificuldade na estimativa real dos casos, uma vez que essa doença não é de notificação compulsória e a maioria dos casos ambulatoriais não entra nos registros dos órgãos oficiais.

## ETIOLOGIA

De maneira geral, a PAC pode ser causada por bactérias, vírus, micobactérias ou fungos, conforme demonstrado no Quadro 12.1. A maioria dos estudos epidemiológicos das PAC foram realizados em pacientes internados; mesmo quando métodos diagnósticos mais elaborados e invasivos são realizados, não é possível identificar a etiologia em aproximadamente  $50\%$  dos casos de PAC. Dessa forma, é polêmica a necessidade de insistir em estudos microbiológicos (coloração de Gram e cultura) para a obtenção do diagnóstico etiológico no diagnóstico da PAC. Argumentos favoráveis à obtenção de culturas incluem melhora do cuidado do paciente individual (permitindo terapia específica, com possibilidade de troca para terapia de menor espectro ou por via oral, com menor custo e paraefeitos)



▲ **Figura 12.1** Número e causas de internações no Brasil em 2001. Fonte: Ministério da Saúde (Sistema de Informações Hospitalares do SUS).

**Quadro 12.1** ETIOLOGIA DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE ENTRE 1990 E 1999 (N = 8.116)

Agente	Ocorrência (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6-43
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-33
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1-25
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-19
<i>Legionella</i> spp.	2-15
Vírus	4-21
Bacilo gram-negativo	1-9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-6
Aspiração	3-9
Mista	3-12
Desconhecida	23-58

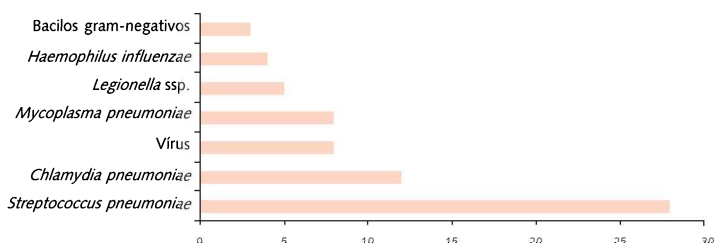
Adaptado do Consenso Brasileiro de Pneumonias.

e melhora do cuidado de outros pacientes (identificando microrganismos de relevância epidemiológica e permitindo o monitoramento de padrões de resistência aos antimicrobianos).

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) continua sendo a etiologia mais freqüente nas PACs, inclusive em PACs grave. De maneira geral, é responsável por 24% dos casos, seguido por *Legionella* (11%) e bacilos gram-negativos (5%). Os agentes atípicos (como *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) representam aproximadamente um terço das PACs, justificando a sua cobertura quando da elaboração dos esquemas de antibioticoterapia empírica. A Figura 12.2 mostra a etiologia das PAC em países europeus. O Quadro 12.1 mostra a prevalência de agentes de PAC e a contribuição dos chamados agentes atípicos. O *Mycoplasma* é mais evidente em indivíduos com menos de 60 anos e a *Chlamydia* é freqüente em idosos, podendo ser causa de pneumonia grave. O *Haemophilus influenzae* tem maior relevância em pacientes que necessitam de internação, em tabagistas e em portadores de DPOC.

Os grupos influenza, parainfluenza e adenovírus, isolados ou em associação, são os principais agentes virais. Como as infecções virais do trato respiratório costumam servir de porta de entrada para as pneumonias bacterianas, pode-se ter associação de ambas.

Os fatores que podem levar a um risco maior de infecção por determinados agentes são citados no Quadro 12.2. Bacilos gram-negativos e *Staphylococcus aureus* são mais freqüentes em pacientes idosos, principalmente nos debilitados por doença crônica e nos que fizeram uso recente de antibióticos. Gram-negativos entéricos têm sido identificados em torno de 9 a 10% dos pacientes com PAC,



▲ **Figura 12.2** Etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade em países europeus (%). Fonte: Woodhead MA. Chest 1998; 113:1835-1875.

havendo maior risco na presença de doença cardíaca, DPOC, insuficiência renal, doença hepática, doença neurológica crônica, diabetes e doença maligna ativa no último ano. A incidência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* não costuma ser alta (cerca de 4% de todas as PACs); há, no entanto, controvérsias quanto a esse dado, uma vez que a cultura do escarro não distingue entre colonização ou verdadeira infecção; em pacientes internados em UTI, a incidência se eleva.

### Pneumococo resistente

Idade > 65 anos  
Terapia com antibiótico  $\beta$ -lactâmico nos últimos 3 meses  
Alcoolismo  
Imunossupressão (incluindo terapia com corticosteróides)  
Múltiplas co-morbidades

### Bacilo gram-negativo entérico

Residência em asilo  
Doença cardiopulmonar  
Múltiplas co-morbidades  
Terapia antibiótica recente

### *Pseudomonas aeruginosa*

Doença pulmonar estrutural (bronquiectasias, DPOC)  
Terapia com corticóide (> 10 mg de prednisona por dia)  
Antibioticoterapia de amplo espectro (> 7 dias no último mês)  
Desnutrição

Os bacilos gram-negativos aeróbios aumentam em frequência nos pacientes com PAC que necessitam de UTI, enquanto outros organismos são menos frequentes nesse grupo, como *Legionella* e *H. influenzae*; em algumas séries, *S. aureus* é um agente frequentemente relacionado. Além disso, patógenos atípicos, como *C. pneumoniae*, e *M. pneumoniae*, podem levar à doença grave, e, em alguns estudos, esses organismos são mais comuns do que *Legionella* como causa de PAC grave. A necessidade de UTI costuma ocorrer em mais de 10% dos pacientes admitidos por PAC; em pelo menos um terço desses, o pneumococo está presente. Em relação aos anaeróbios, há incerteza sobre a sua estatística, pois a maioria dos estudos se correlaciona com as amostras de escarro, que é inadequado para o isolamento desse grupo.

Cada vez mais se verifica a existência de co-patogenicidade ou associação de agentes causando pneumonia por meio de exames sorológicos. Desses, 7 a 8% em geral incluem pelo menos um patógeno atípico. Dessa forma, pode haver associação de mais de uma espécie bacteriana ou de um agente viral concomitante com um bacteriano. As associações bacterianas mais comuns são entre *S. pneumoniae* e *M. pneumoniae*, e *S. pneumoniae* e *H. influenzae*.

Em uma análise de 11 estudos em idosos, demonstrou-se que, em 785 pacientes com mais de 65 anos, o *S. pneumoniae* era o causador mais comum de PAC. A pneumonia comunitária por *H. influenzae*, bacilos gram-negativos entéricos, vírus respiratório e *S. aureus* também costuma ser mais frequente em idosos do que em pessoas com menos de 65 anos.

Em crianças, bactérias e vírus são responsáveis por 80% das doenças respiratórias em geral. A etiologia bacteriana advém principalmente de estudos onde foram isolados os agentes, por meio de aspirados, em crianças admitidas no hospital, antes de receberem tratamento antimicrobiano. Os principais patógenos são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*. Porém, essa etiologia parece variar com a idade e com a condição básica de saúde da criança.

Crianças com menos de três meses de idade apresentam como principais patógenos: *S. aureus*, enterobactérias, *Streptococcus* do grupo A e B, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis jiroveci*, vírus respiratórios e citomegalovírus. Pneumococo e *H. influenzae* também podem ocorrer. Entre 3 e 24 meses de idade, as crianças apresentam como principais agentes etiológicos: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e vírus respiratórios; *S. aureus*, enterobactérias e *M. pneumoniae* também podem causar pneumonia nessa faixa etária. Em crianças com mais de dois anos, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* são os agentes mais importantes. *M. pneumoniae* também pode ser um patógeno encontrado nessa faixa etária, aumentando sua importância após os cinco anos de idade.

Os imunodeprimidos têm como agentes etiológicos, além dos frequentes na sua faixa etária, bacilos gram-negativos, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophyla* e outros fungos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As apresentações clínicas dependem do agente etiológico e de fatores do hospedeiro, como idade, estado imune, exposição (geográfica, animal e sexual) e co-



morbidades. Estudos têm confirmado que não é possível a diferenciação microbiológica baseada apenas nos achados clínicos, uma vez que qualquer agente pode apresentar qualquer manifestação clínica. Esses mesmos estudos fornecem evidências para que não mais se utilize a apresentação clínica de pneumonia típica e atípica na tentativa de presumir o agente etiológico. Mesmo assim, uma detalhada história de exposição, viagens, hábitos e a história médica pregressa podem ser úteis em sugerir determinados agentes etiológicos e, dessa forma, nortear a investigação (Quadro 12.3).

Embora os sintomas variem, a maioria dos pacientes com PAC apresenta febre, calafrios, tosse, dispnéia e, ocasionalmente, dor torácica. No entanto, em estudo de 503 pacientes idosos com PAC, a tríade de tosse, expectoração purulenta e dor torácica pleurítica esteve presente em apenas 30% dos casos. A tosse é o sintoma mais comum da PAC, podendo ser seca, produtiva e/ou hemática. O escarro pode ter cor de tijolo ou ferruginosa na pneumonia pneumocócica, e na pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* pode apresentar coloração vermelho-escura (geléia de groselha). Quando associada ao abscesso pulmonar, a pneumonia pode resultar em escarro malcheiroso e pútrido, que é indicativo de anaeróbios.

Condição	Patógenos comumente encontrados
Alcoolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaeróbios, bacilos gram-negativos, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC/tabagismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Higiene oral precária	Anaeróbios
Exposição a morcegos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposição a pássaros	<i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposição a coelhos	<i>Francisella tularensis</i>
Suspeita de aspiração de grande volume	Anaeróbios, pneumonite química ou obstrução
Doença estrutural do pulmão (bronquiectasias, etc.)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> ou <i>Staphylococcus aureus</i>
Drogadição	<i>S. aureus</i> , anaeróbios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Obstrução endobrônquica	Anaeróbios
Antibioticoterapia recente	Pneumococo resistente, <i>P. aeruginosa</i>

Pacientes idosos podem apresentar confusão e não ter elevação da temperatura corporal. Na pneumonia pneumocócica, os pacientes desenvolvem calafrios, febre, escarro mucopurulento e dor ventilatório-dependente. Sintomas gastrintestinais, como a diarreia, podem surgir em pneumonia causada por *Chlamydia* ou *Legionella*. A ocorrência de tosse seca, dor de ouvido, miringite bolhosa e, ocasionalmente, a presença de estado mental alterado, podem sugerir pneumonia causada por *M. pneumoniae*. Cefaléia é comum nos pacientes com pneumonia por *Legionella*. Na pneumonia por *Chlamydia* pode ocorrer infecção prolongada no trato respiratório superior com laringite, simulando uma infecção viral.

No exame físico, os sinais mais comuns de pneumonia são taquipnéia e taquicardia. A temperatura corporal está comumente elevada. Na ausculta pulmonar, podem-se evidenciar estertores crepitantes e roncos. Sinais de consolidação, como a macicez mediante percussão, o aumento do frêmito toracovocal e a diminuição ou abolição do murmúrio vesicular, podem estar presentes em consolidações maiores. Sinais de consolidação lobar são mais comumente encontrados na pneumonia bacteriana; pode ser detectado derrame pleural. O uso de musculatura acessória, cianose, confusão e taquipnéia indicam disfunção respiratória grave. Hipotensão ocorre em casos graves. Eritema multiforme pode ser encontrado na infecção por *M. pneumoniae*, já o eritema nodoso está associado a *C. pneumoniae*, *M. tuberculosis* ou infecção fúngica. Os achados no exame físico, especialmente de pacientes com *Mycoplasma*, pneumocistose ou pneumonia viral, podem ser mínimos, diferentemente das alterações que podem ser evidenciadas no radiograma de tórax. A avaliação da gravidade da infecção e da necessidade de hospitalização deve ser realizada em todos os pacientes, por meio da utilização dos índices de gravidade disponíveis atualmente (critérios de Fine ou CURPA-65).

Embora o radiograma de tórax, mesmo quando avaliado conjuntamente com os achados clínicos, não possa prever com segurança o agente etiológico, é essencial para definir a existência e a extensão da pneumonia. A consolidação de um ou mais lobos, com ou sem derrame pleural, sugere pneumonia bacteriana. O envolvimento multilobar com infiltrado de surgimento repentino ou a presença de cavitações são indicadores de maior morbidade e mortalidade. Pneumonia estafilocócica pode resultar em cavitações com níveis hidroaéreos, embora esses achados possam estar presentes devido a bactérias gram-negativas. Infiltrado pulmonar com cavitação sugere tuberculose, porém cavitação em segmento superior de lobo inferior ou segmento posterior do lobo superior sugere aspiração. Menos comumente, aspiração crônica pode resultar em infiltrados bilaterais. Infiltrado intersticial difuso bilateral é visto em pneumonias ocasionadas por *P. jiroveci* (ver Capítulo 46.4, "Pneumocistose"), *Legionella* spp., *Mycoplasma*, *Chlamydia* ou devido a vírus.

## DIAGNÓSTICO

Os achados clínicos de PAC são maus condutores diagnósticos. Porém, alguns destes aumentam a probabilidade da pneumonia estar presente, como temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , frequência respiratória  $> 25$  mpm, presença de expectoração purulenta, frequência cardíaca  $> 100$  bpm, estertores, diminuição dos sons respi-

ratórios, mialgia e sudorese noturna. Entretanto, o encontro de um ou mais desses achados são insuficientes para estabelecer o diagnóstico.

O radiograma de tórax deve ser realizado em todo paciente com suspeita de pneumonia (em projeção frontal e perfil); assim, pode-se obter mais informações que orientem o raciocínio diagnóstico. Esse exame pode ser útil para diferenciar a pneumonia de outras condições que a mimetizam ou para identificar condições coexistentes, como obstrução brônquica e derrame pleural. O achado de consolidação, por si só, não dá o diagnóstico de pneumonia infecciosa, uma vez que traduz, simplesmente, a presença de conteúdo patológico no espaço aéreo distal. Carcinoma alvéolo-celulado, doença linfoproliferativa (linfoma), actinomicose e proteinose alveolar são algumas das doenças que podem cursar com consolidação.

Esse exame de imagem, em conjunto com a clínica, auxilia na avaliação da extensão do comprometimento pulmonar e da sua gravidade, identificando complicações, monitorando a evolução e a resposta ao tratamento. Em alguns pacientes, a história e o exame físico sugerem a presença de pneumonia, mas o radiograma é negativo. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução apresenta maior sensibilidade do que o radiograma de tórax no diagnóstico de PAC, podendo demonstrar infiltrados pulmonares em alguns pacientes com radiograma negativo.

O hemograma pode revelar leucocitose com desvio à esquerda, achado com baixa especificidade e sensibilidade diagnóstica na PAC; a leucopenia geralmente se correlaciona com pior prognóstico, independentemente do agente etiológico. Outras análises sanguíneas podem ser solicitadas, como glicemia, uréia, creatinina, bioquímica do fígado e eletrólitos, visando obter critérios de gravidade, identificação de co-morbidades e, mais raramente, sugerir um diagnóstico etiológico.

A sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) deve ser solicitada para pacientes em que haja suspeita de imunossupressão, após consentimento informado, principalmente aqueles com idade entre 15 e 54 anos (deve-se ressaltar que a infecção pelo HIV pode ocorrer em qualquer faixa etária). Nos casos em que se suspeite de retenção de  $\text{CO}_2$  e hipoxemia e em que se intencione averiguar distúrbio ácido-básico, deve-se solicitar gasometria arterial.

O diagnóstico definitivo da etiologia das PACs é obtido pelo isolamento da bactéria em tecido estéril, como sangue e líquido pleural, podendo ser inferido com o isolamento do microrganismo em escarro, aspirado pulmonar, fragmento de pulmão e ainda por meio de métodos imunológicos ou de biologia molecular. A coloração de Gram e a cultura do escarro são sempre recomendadas em pacientes que necessitam de internação por PAC, principalmente quando houver suspeita de patógeno resistente ao tratamento ou organismo não-coberto pela terapia empírica. Nesse exame, o pneumococo é o patógeno mais comumente encontrado (9 a 20%).

Abre-se aqui uma discussão sobre a importância da coleta do escarro. Este é constituído principalmente por secreções expectoradas (de origem infraglótica), que acabam sendo adicionadas à saliva e/ou a produto de aspiração faríngea. Comumente, o paciente não sabe distinguir entre um espécime e outro; para tanto, cabe ao médico e aos demais profissionais da saúde orientarem sobre a

coleta de uma amostra adequada. Compete idealmente ao médico, ao fisioterapeuta ou ao enfermeiro essa coleta. Geralmente, um exame bem colhido deve ser mais viscoso que a saliva, podendo, contudo, ser mucóide, purulento, hemático e “espumoso”. Outro aspecto importante é que o microbiologista, freqüentemente um bioquímico ou um biomédico, muitas vezes não tem conhecimento ou informações clínicas adequadas que permitam a valorização do que estão vendo no Gram e cultural do escarro. A informação de vários achados microbiológicos no Gram e cultura também pode ser interpretada de maneira errônea quando o clínico desconhece a microbiologia. A maneira mais adequada de resolver essas diferenças reside na interação do clínico com o laboratório. A união dos profissionais aprimora a elaboração diagnóstica. O Quadro 12.4 demonstra os erros e as limitações desse exame.

Após, o escarro deve ser levado ao laboratório e processado em menos de 2 horas; o atraso de 2 a 5 horas reduz o crescimento bacteriano de microrganismos patogênicos, como *S. pneumoniae*, *S. aureus* e bacilos gram-negativos. Após, selecionam-se os grumos de muco-pus, dessalivando-os. As amostras que, ao exame direto, mostrem < 10 células epiteliais e > 25 leucócitos polimorfonucleares em campo de pequeno aumento (x100) devem ser processados em cultura. O achado de mais de 10 diplococos gram-positivos em forma de lança presentes no exame possui especificidade de 85 a 90% para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica. *H. influenzae* é sugerido pela averiguação de cocobacilos pleomórficos gram-negativos, freqüentemente dentro do citoplasma de leucócitos, e *Moraxella catarrhalis* é sugerida pela presença de diplococos gram-negativos. Embora bacilos gram-negativos sejam colonizadores comuns da via aérea superior em pacientes com co-morbidades, sendo muitas vezes considerados contaminantes, em alguns casos não se pode excluir seu papel patogênico.

Quando não se encontram bactérias no exame direto de escarro (Gram e Ziehl), e o paciente apresenta quadro clínico-radiológico sugestivo de pneumonia, deve-se pensar nos agentes filtráveis (vírus, *Mycoplasma*, *Chlamydia*) ou na *Legionella* como agentes causais. A tuberculose pode apresentar-se sob a forma de pneumonia, devendo-se lembrar da pesquisa de BAAR (bacilos álcool-ácido resistentes) no escarro.

#### **Quadro 12.4** ERROS E LIMITAÇÕES DOS ACHADOS MICROBIOLÓGICOS DO ESCARRO

- Alguns pacientes com pneumonia adquirida na comunidade não produzem escarro
- Qualidade do escarro inadequada, mesmo com coleta supervisionada
- Valorização da cultura dissociada do exame direto
- Interpretações equivocadas freqüentes
- Contaminação da via aérea superior
- Antibioticoterapia prévia à cultura

A hemocultura, antes recomendada para todos os pacientes admitidos no hospital, atualmente deve ficar reservada aos pacientes que não respondam ao tratamento ou àqueles admitidos com PAC grave. Essa recomendação reside no fato de vários estudos terem demonstrado que resultados falso-positivos são comuns e que o exame tem baixo rendimento, especialmente quando houver uso prévio de antibiótico. Na suspeita de bacteremia, no entanto, a coleta desse exame é fundamental, visto que o isolamento do agente no sangue estabelece o diagnóstico etiológico com certeza. Ao menos duas amostras devem ser colhidas para minimizar a chance de resultados falso-positivos (como com crescimento de estafilococo coagulase-negativo ou *Corynebacterium* spp. em única amostra).

Os testes sorológicos não demonstram utilidade para a avaliação inicial de pacientes com PAC e não devem ser solicitados rotineiramente. Por haver necessidade de se demonstrar soroconversão, há retardo no diagnóstico, de modo que, embora possam servir para o reconhecimento da etiologia, não ajudam no plano terapêutico inicial. O teste de fixação do complemento para *Mycoplasma* é diagnóstico quando aumenta a medida da IgM em 4 vezes; em 75 a 100% dos casos, essa elevação ocorre na quarta semana. O organismo mais identificado nos exames sorológicos (responsável por 13 a 37%) é o *M. pneumoniae*. *Legionella* e *Chlamydia* têm como exame sorológico mais sensível e específico o teste de microimunofluorescência. Para considerar diagnóstico, deve haver aumento de 4 vezes na IgM  $\geq 1:16$  ou IgG  $\geq 1:512$ ; essa elevação pode ser demorada, levando até 3 semanas nos anticorpos IgM e até 8 semanas nos anticorpos IgG. Os testes sorológicos devem ficar reservados para os pacientes com PAC grave e para os não-responsivos ao tratamento inicial.

A detecção de antígeno urinário de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 tem como vantagens a facilidade técnica e um bom rendimento, mesmo em vigência do uso de antibióticos. Esse teste tem sensibilidade em torno de 50 a 60% e especificidade  $> 95\%$ ; porém, pode permanecer positivo por muitos meses depois da infecção aguda, além de ser pouco disponível em nosso meio. A detecção do antígeno urinário do pneumococo por imunocromatografia de membrana permite o diagnóstico da infecção em 15 minutos, com sensibilidade de 86% e especificidade de 94%. As desvantagens desse método incluem o fato de não permitir a realização de testes de suscetibilidade, a experiência limitada com o ensaio e a paucidade de dados publicados sobre as suas características; da mesma maneira, é pouco disponível em nosso meio.

Os métodos diagnósticos invasivos só devem ser realizados em situações específicas e em pacientes graves que internam na UTI, não sendo indicados na maioria dos pacientes com PAC. Entre esses métodos estão o endotraqueal, os bronoscópicos, a toracocentese e a biópsia pulmonar. Para a identificação do agente etiológico infeccioso, há trabalhos que demonstram concordância de 70% entre o aspirado endobrônquico, o escovado protegido e o lavado broncoalveolar, e uma discordância de 10%. O aspirado endobrônquico tem sensibilidade superior, tendo resultados falso-positivos, além de especificidade menor que os outros métodos. O ponto de corte para diferenciar colonização de infecção pelo aspirado brônquico, lavado broncoalveolar e escovado é de  $10^6$  UFC/mL,  $10^4$  UFC/mL e  $10^3$  UFC/mL, respectivamente.

Qualquer derrame pleural significativo (acima de 10 mm de espessamento em decúbito lateral, demonstrado pelo radiograma de tórax ou loculado) deve ser amostrado, preferencialmente antes de iniciar antibioticoterapia, com o objetivo de descartar empiema ou derrame pleural complicado.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sinais e sintomas de pneumonia são muito inespecíficos; portanto, os indicadores clínicos não permitem distinguir com segurança pneumonia de outras doenças respiratórias. Doenças que podem mimetizar pneumonia bacteriana incluem infecções do trato respiratório superior, infarto pulmonar, neoplasia pulmonar, atelectasia, infecções fúngicas pulmonares, fratura de costela, infecção subdiafragmática, pneumonite urêmica e doenças intersticiais. Por isso, todo paciente tratando PAC deve ser revisto no terceiro dia de tratamento. Se apresentar resposta satisfatória, continua-se o tratamento. Caso não tenha resposta, deve-se iniciar a investigação para situações que mimetizem pneumonia.

## TRATAMENTO

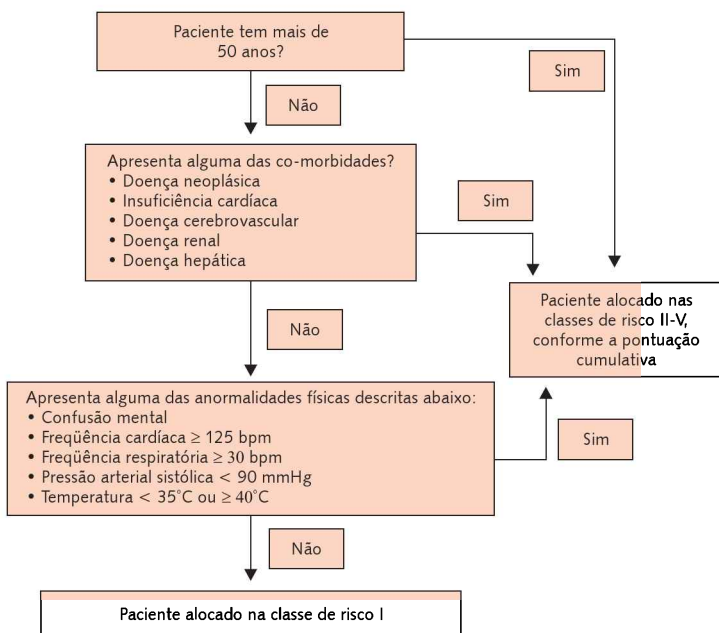
A gravidade da doença e a avaliação dos fatores de risco é essencial na decisão da terapia e no julgamento da necessidade de hospitalização de um paciente com PAC. A presença de co-morbidades, imunossupressão, frequência respiratória > 30 mpm, hipotensão, envolvimento multilobar, hipoxemia, acidose, distúrbios hidreletrolíticos, leucopenia ( $< 4.000$  células/mm<sup>3</sup>) ou leucocitose ( $> 20.000$  células/mm<sup>3</sup>) é indicio de pneumonia grave que necessita de internação hospitalar. Essa avaliação deve ser conduzida de maneira rápida e eficiente, porque esses pacientes podem rapidamente progredir para colapso circulatório e insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica.

Os critérios de Ewig devem ser seguidos para se definir PAC grave; eles são divididos em maiores (necessidade de ventilação mecânica, choque séptico) e menores ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ , envolvimento de mais de um lobo no radiograma de tórax, pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg). Recomenda-se a admissão na UTI quando dois critérios menores ou um dos maiores estiverem presentes.

Qualquer paciente com PAC deve receber terapia antimicrobiana imediata, pois um atraso maior do que 4 horas no início da antibioticoterapia determina uma maior morbimortalidade. Os fluxogramas a seguir demonstram as estratégias de reconhecimento da gravidade e do local de tratamento adotados a partir dos critérios de Fine (Figura 12.3) e os critérios modificados da Sociedade Torácica Britânica, denominado CURPA-65 (Figura 12.4).

Definidos a gravidade da pneumonia e o local de tratamento, o próximo passo é decidir o esquema terapêutico. Embora a escolha seja sempre empírica, uma vez que a etiologia não pode ser prontamente definida, algumas questões são fundamentais para serem respondidas:

- ▮ Existem dados para pensar em uma pneumonia infecciosa?
- ▮ Estes dados favorecem a etiologia bacteriana?



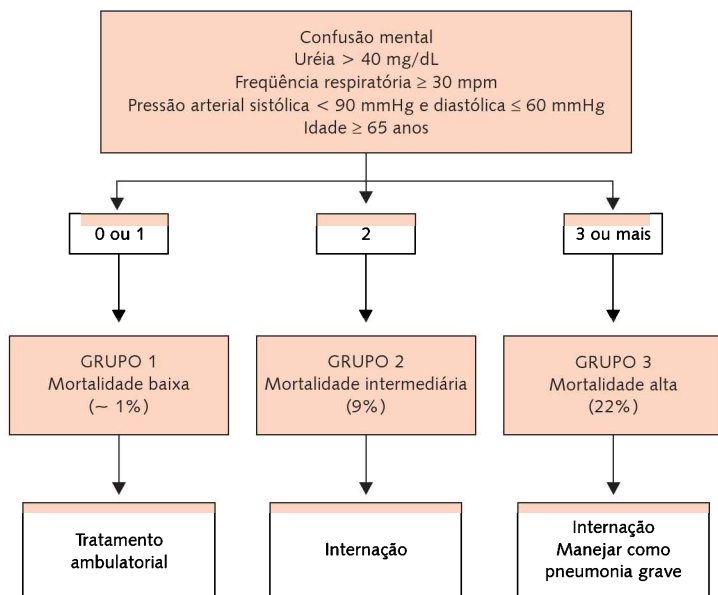
Critério	Pontos	Pontos cumulativos
Sexo masculino	Idade	
Sexo feminino	Idade - 10	
Reside em abrigo	+ 10	
Doença neoplásica	+ 30	
Doença hepática	+ 20	
Insuficiência cardíaca	+ 10	
Doença cerebrovascular	+ 10	
Doença renal	+ 10	
Confusão mental	+ 20	
Frequência respiratória ≥ 30 mpm	+ 20	
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg	+ 20	
Temperatura < 35°C ou ≥ 40°C	+ 15	
Frequência cardíaca ≥ 125 bpm	+ 10	
pH < 7,35	+ 30	
Uréia ≥ 30 mg%	+ 20	
Sódio < 130 mEq/L	+ 20	
Glicose > 250 mg%	+ 10	
Hematócrito < 30%	+ 10	
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg ou SaO <sub>2</sub> < 90%	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
Total de pontos obtidos		

▲ **Figura 12.3** Algoritmo de definição dos critérios de Fine.

LOCAL DE TRATAMENTO DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE SEGUNDO CRITÉRIOS DE FINE			
Risco	Pontos	Mortalidade (%)	Recomendação
I	–	0,1	Tratamento ambulatorial
II	≤ 70	0,6	Tratamento ambulatorial
III	71-90	2,8	Tratamento hospitalar breve
IV	91-130	8,2	Tratamento hospitalar
V	> 130	29,2	Tratamento hospitalar

▲ **Figura 12.3** Algoritmo de definição dos critérios de Fine (*continuação*).

- ▶ Considerando que o pneumococo é a bactéria mais prevalente, a resistência à penicilina é um problema no meio onde estou inserido?
- ▶ O antibiótico a ser escolhido cobre os agentes atípicos, uma vez que não existem mais dúvidas da sua participação como agente etiológico?
- ▶ Existe alguma co-morbidade que predisponha a algum agente específico?



▲ **Figura 12.4** Critérios de gravidade modificados da British Thoracic Society, denominado de CURPA-65.



## PACIENTES AMBULATORIAIS

Para terapia empírica de pacientes ambulatoriais com PAC, é apropriado usar um macrolídeo, como claritromicina ou azitromicina, ou uma nova fluoroquinolona com atividade estendida para *S. pneumoniae*, como levofloxacino ou gatifloxacino, oferecendo cobertura para pneumococo, *H. influenzae* e microrganismos atípicos. Amoxicilina oral e cefalosporinas orais de 2ª geração são apropriadas para tratar PAC por *S. pneumoniae* suscetível à penicilina ou com resistência intermediária.

Em nosso meio, a resistência do pneumococo à penicilina ainda não representa um problema que contra-indique o uso de  $\beta$ -lactâmicos (lembrar-se de que mesmo PAC causada por pneumococo com resistência intermediária à penicilina pode ser tratada com  $\beta$ -lactâmico em altas doses, o que não é verdade para isolados com alta resistência à penicilina ou para casos de meningite). No entanto,  $\beta$ -lactâmicos não oferecem cobertura adequada para os agentes atípicos, que em um estudo brasileiro representaram 47% dos agentes isolados em PAC ambulatorial. Dessa forma, recomenda-se o uso de macrolídeo para pacientes com PAC que sejam previamente hígidos, sem co-morbidades e que não tenham utilizado antibiótico nos últimos 3 meses. A resistência *in vitro* aos macrolídeos entre isolados de *S. pneumoniae* com sensibilidade intermediária e franca à penicilina é de aproximadamente 10 a 25%. Considerando-se a baixa prevalência de cepas resistentes no nosso meio, os macrolídeos podem ser usados com boa resposta.

Se, no entanto, o paciente apresenta co-morbidades ou utilizou antibiótico recentemente, recomenda-se o uso de fluoroquinolona em monoterapia. Devido ao receio de emergir cepas resistentes, é preferível reservar o uso de fluoroquinolonas para os pacientes mais graves, em especial àqueles que necessitam de internação em UTI.

Uma vez que a resistência à penicilina em pneumococos é causada pela diminuição da afinidade a proteínas ligadoras das penicilinas que são estruturalmente alteradas,  $\beta$ -lactâmicos com inibidores da  $\beta$ -lactamase não são mais efetivos do que penicilinas contra esses microrganismos. Pacientes com fatores de risco adicional, como idade avançada ou co-morbidades e suspeita de pneumonia por pneumococo resistente à penicilina, devem ser avaliados quanto à necessidade de internação para uso de terapia antimicrobiana parenteral. Ciprofloxacino tem atividade marginal contra *S. pneumoniae* suscetível à penicilina, não sendo a quinolona de escolha para tratar PAC (é, por outro lado, a quinolona de escolha para o tratamento de *P. aeruginosa*).

A combinação de sulfametoxazol+trimetoprim oferece cobertura a menos de 50% dos agentes de PAC, ficando reservada apenas para tratar pneumocistose, nocardiose ou infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*. Na suspeita de pneumonia aspirativa, a associação de  $\beta$ -lactâmico com inibidor de  $\beta$ -lactamase (como amoxicilina-clavulanato, amoxicilina-sulbactam ou ampicilina-sulbactam) ou clindamicina são excelentes opções. Embora doxiciclina seja recomendada em vários consensos, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia não recomenda seu uso, devido ao fato de que as tetraciclinas são ativas somente contra 65% dos pneumococos sensíveis à penicilina, segundo dados que reúnem várias amostras brasileiras.

## PACIENTES HOSPITALIZADOS

A gravidade da doença na apresentação e os fatores do hospedeiro, incluindo idade, co-morbidades e alergia a substâncias, ajudam a determinar a terapia antimicrobiana empírica para pacientes hospitalizados com PAC. A combinação de macrolídeo com  $\beta$ -lactâmico é apropriada para o tratamento de pacientes hospitalizados com doença moderada e que não necessitam de internação em UTI; embora seja em geral recomendada a associação de macrolídeo com cefalosporina de 2ª ou 3ª geração nesse contexto, parece bastante lógico combinar macrolídeo com penicilina em altas doses, visto que o propósito de se acrescentar  $\beta$ -lactâmico é para melhorar a cobertura para o pneumococo. Fluoroquinolona isolada também pode ser utilizada nesses casos; lembrar-se de que as fluoroquinolonas não são aprovadas para uso em crianças (< 18 anos).

Pacientes com PAC grave, necessitando manejo em UTI, demandam regime antibiótico empírico inicial de amplo espectro, com atividade contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina e organismos atípicos, como *Legionella* spp. Nesse caso, a co-administração de fluoroquinolona ou macrolídeo com  $\beta$ -lactâmico tem mostrado redução na mortalidade. A monoterapia com macrolídeo não é recomendada em tais pacientes, em especial pela emergência de cepas de pneumococo resistentes; embora com excelente espectro *in vitro* contra pneumococo e patógenos atípicos, a monoterapia com fluoroquinolona não é recomendada por alguns autores, em função da carência de estudos clínicos com pacientes críticos tratados com esses regimes. Para pacientes com PAC grave (Figura 12.5) e doença pulmonar crônica estrutural subjacente, hospitalizações freqüentes ou história de longa permanência em centros de cuidados (asilos), é recomendado incluir no esquema antimicrobianos com atividade anti-*Pseudomonas* (tais como cefepima, cef-tazidima, ciprofloxacino e piperacilina-tazobactam).

A terapia antimicrobiana empírica pode ser modificada, uma vez que tenha sido identificado o microrganismo específico e sua suscetibilidade esteja disponível. Penicilina G parenteral é o fármaco de escolha para pacientes internados com pneumonia pneumocócica sensível à penicilina ou com resistência intermediária (nesses casos, usar penicilina em altas doses, como 24 milhões UI/dia). Pneumonia pneumocócica com resistência plena à penicilina pode ser tratada com cefalosporina de 3ª geração (realizar teste de sensibilidade), fluoroquinolona (como levofloxacino ou gatifloxacino) ou vancomicina. PAC causada por *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* pode ser tratada com amoxicilina, se não houver produção de  $\beta$ -lactamase; em caso contrário, pode-se usar cefalosporina de 2ª ou 3ª geração, combinações de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores da  $\beta$ -lactamase, macrolídeos ou fluoroquinolonas. *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e *Legionella* spp. respondem à terapia com macrolídeo ou fluoroquinolonas. A terapia oral pode ser considerada para infecções leves a moderadas. Não há evidências sugerindo que a adição de rifampicina ou eritromicina à terapia com fluoroquinolonas seja mais efetiva do que uma fluoroquinolona sozinha; habitualmente, é necessária terapia por 3 semanas para legionelose.

Antibióticos parenterais devem ser trocados para terapia oral assim que o paciente apresentar resposta clínica favorável, estiver hemodinamicamente estável,

for capaz de tolerar medicações orais e não houver indícios de má absorção. A maioria dos pacientes apresenta defervescência dos sintomas e mostra melhora da tosse, da taquicardia e da taquipnéia dentro de 3 a 5 dias da terapia antimicrobiana efetiva (o tempo mediano é de 2 dias); pacientes com pneumonia pneumocócica bacterêmica ou com legionelose habitualmente levam mais tempo para melhorar (6 a 7 dias).

A duração ótima da terapia antimicrobiana para PAC não foi avaliada em estudos clínicos controlados. Embora a maioria dos trabalhos tenha administrado antimicrobianos por 10 a 14 dias, há na literatura forte tendência a se reduzir o tempo de tratamento na PAC, visando fundamentalmente a diminuir a chance de se emergir resistência bacteriana. A experiência clínica, no entanto, é limitada com tratamentos "curtos". Em um estudo nigeriano com 73 pacientes alocados para tratamento por apenas 24 horas após a defervescência, 80% deles foram tratados por menos de 3 dias (a maioria dos casos era de pneumonia pneumocócica). Em um estudo multicêntrico duplo-cego, comparando 3 com 5 dias de tratamento antimicrobiano em PAC não-complicada em crianças, a taxa global de resposta foi semelhante (falência ~ 20%), tendo havido, no entanto, menor adesão no grupo tratado por 5 dias. Na comparação de levofloxacino, 500 mg/dia, por 10 dias *versus* 750 mg/dia, por 5 dias, em PAC leve a grave, a taxa de resposta foi igual (lembrar-se de que as quinolonas agem na dependência de pico sérico, de modo que doses maiores produzem maior efeito pós-antibiótico). Devido ao prolongado efeito pós-antibiótico da azitromicina, não há indicação de se usar essa substância por mais de 5 dias (em um estudo comparando 3 dias de azitromicina, 500 mg/dia com 10 dias de claritromicina, 250 mg, 8/8 h, a taxa de resposta foi a mesma).

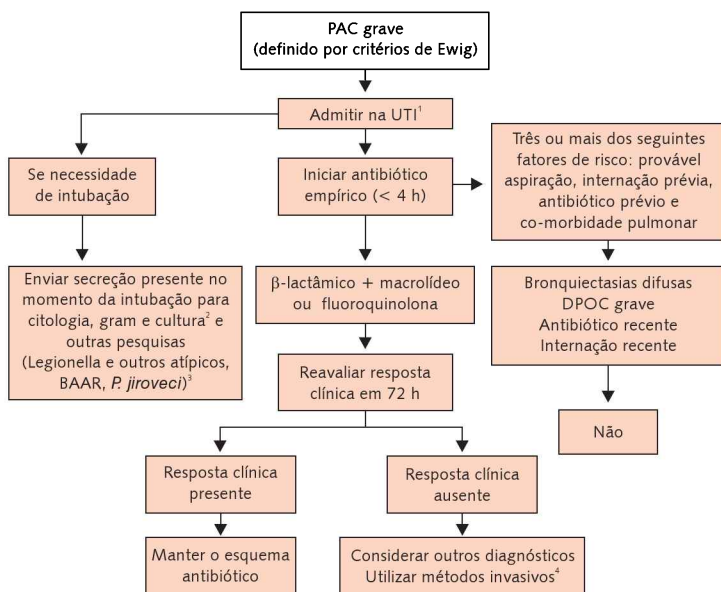
Dessa forma, a recomendação da maioria das sociedades é de tratar a PAC por período de 7 a 14 dias. Pacientes com pneumonia pneumocócica não-complicada podem ser tratados até que estejam afebris por pelo menos 72 horas. Considerando-se que o tempo de defervescência mediano na PAC é de 2 dias, muitos pacientes com PAC poderão ser tratados por menos de 5 dias de terapia antibiótica com o uso dessa abordagem. Pacientes com PAC ocasionada por bactérias que causam necrose do parênquima (como *S. aureus*, *K. pneumoniae* e anaeróbios) podem necessitar de tratamento por 3 semanas ou mais, dependendo da evolução individual.

Para considerar alta hospitalar a um paciente, ele não deve apresentar, nas 24 horas prévias à alta, mais de um dos seguintes critérios: temperatura > 37,8°C, frequência cardíaca > 100 bpm, frequência respiratória > 24 mpm, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, saturação de oxigênio < 90% e incapacidade de ingerir medicamentos por via oral.

Quando um paciente não responde à terapia empírica inicial ou sua condição se deteriora, um número de possibilidades deve ser considerado. Muitas vezes o diagnóstico está incorreto: não há infecção ou há doença não-infecciosa de base com um componente infeccioso (insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar, atelectasias, sarcoidose, neoplasia, pneumonia actínica, reações pulmonares a substâncias, SARA, hemorragia pulmonar e doença inflamatória pulmonar).

Mesmo com diagnóstico correto, deve-se lembrar que a mortalidade total por PAC é de 10 a 15%, ainda que tenha cobertura antimicrobiana apropriada. Ao se deflagrar eventos fisiológicos inflamatórios, freqüentemente em forma de cascata, muitas vezes não se consegue a reversão simplesmente eliminando o agente infeccioso. Ocasionalmente, os pacientes têm lesões locais que diminuem a resposta ótima, como corpo estranho ou neoplasia. Empiema também é uma causa freqüente de falha terapêutica. Outras causas de insucesso incluem sobrecarga hídrica, superinfecção pulmonar ou sepse relacionada a cateter intravenoso.

Problemas relacionados às substâncias incluem dose inapropriada, má adesão, má absorção, interação entre substâncias (reduzindo o nível terapêutico do anti-



▲ **Figura 12.5** Manejo do paciente com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave.

<sup>1</sup> Exames hematológicos, bioquímicos, hemoculturas e sorologia para HIV.

<sup>2</sup> Cultura quantitativa com ponto de corte de  $10^5$  UFC/mL.

<sup>3</sup> Imunofluorescência monoclonal para *Legionella pneumophila*, Ziehl-Nielsen, pesquisa de *P. jiroveci* com coloração de prata-metenamina e outras pesquisas de acordo com a epidemiologia.

<sup>4</sup> Fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar: enviar material bacterioscópico, bacteriológico, pesquisa de fungos, cultivo, citopatológico e citológico diferencial. O especialista deverá ser consultado a respeito de biópsia pulmonar.

microbiano) ou outros fatores que podem alterar a concentração do fármaco no sítio de ação. Problemas relacionados ao patógeno incluem resistência ao antimicrobiano (como pneumococo resistente à penicilina, *S. aureus* resistente à metilina ou cocobacilos gram-negativos multirresistentes).

## MANEJO DO ADULTO COM PAC

Os consensos da American Thoracic Society (ATS), da British Thoracic Society (BTS), da Infectious Diseases Society of America (IDSA), da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e de novas publicações canadenses foram importantes para alertar quanto aos fatores de riscos e à necessidade de hospitalização, além de orientar em novas terapêuticas. Outro estudo importante foi o PORT (*pneumonia patient outcomes research team*), que separou os pacientes de alto e baixo risco de morte, sendo validado na prática clínica. Vários fatores são associados a uma maior taxa de mortalidade em pacientes com pneumonia, como idade, consumo de álcool, extensão da área consolidada e presença de comorbidades. Para tanto, uma classificação objetiva por meio do risco de mortalidade e de presumível evolução desfavorável é importante para que o médico possa estabelecer a gravidade do quadro clínico.

É proposto um algoritmo que identifica o paciente de risco a partir de sua idade, caracterizando-o com relação a doenças associadas, alterações ao exame físico e achados laboratoriais, atribuindo a cada característica uma pontuação. Desse modo, estratifica-se o risco em cinco classes: pacientes de risco baixo compreendem as classes I, II, III; de risco moderado, a classe IV; e de risco alto, a classe V (Figura 12.3).

A classe I compreende os indivíduos com idade inferior a 50 anos, na ausência das cinco co-morbidades listadas (neoplasia, hepatopatia crônica, insuficiência cardíaca congestiva, enfermidade cerebrovascular e insuficiência renal), com sinais vitais normais ou pouco alterados e sem distúrbios sensoriais.

Os pacientes que não se enquadram na classe I são alocados para as classes II a V, sendo que o somatório de pontos obedece a algumas variáveis: três variáveis demográficas (idade, sexo e local de habitação – “lar do idoso” ou asilo), cinco co-morbidades (conforme Figura 12.3), cinco alterações de exame físico e sete anormalidades laboratoriais e/ou radiológicas.

Os indivíduos que se apresentam na classe III não devem ser tratados ambulatorialmente, recomendando-se breve internação. Os pacientes das classes IV e V devem ser tratados em regime hospitalar.

O modelo proposto pode não se aplicar a todos os pacientes, pois há outras variáveis, como fatores sociais, cognitivo e financeiro, que podem distorcer a adesão ao tratamento ou até mesmo modificar a conduta. Essas são algumas das situações que mostram a necessidade de o modelo ser aplicado em conjunção com o julgamento médico.

Em um estudo mais recente, foram selecionados nove critérios para PAC grave, sendo cinco critérios menores que devem estar presentes na admissão e quatro critérios maiores que podem estar presentes na admissão ou após. Os critérios

menores são frequência respiratória  $\geq 30$  mpm,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ , pneumonia bilateral ou multilobar, pressão sistólica  $< 90$  mmHg e pressão diastólica  $\leq 60$  mmHg. Os critérios maiores incluem necessidade de ventilação mecânica, aumento de 50% dos infiltrados pulmonares em 48 horas, choque séptico ou necessidade de vasopressores por mais de 4 horas e insuficiência renal aguda. Nesse estudo retrospectivo, a necessidade de admissão na UTI se correlaciona com a presença de pelo menos dois dos três critérios menores ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ , envolvimento de mais de 2 lobos e pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg) ou um dos dois critérios maiores (necessidade de ventilação mecânica e choque séptico). A sensibilidade é de 78%, a especificidade, de 94%, o valor preditivo positivo, de 75%, e o valor preditivo negativo, de 95%.

Ao mesmo tempo em que novos antibióticos vêm tornando-se disponíveis, a evolução dos mecanismos bacterianos de resistência a fármacos também tem ocorrido. O CDC de Atlanta (*Centers for Disease Control and Prevention*) demonstrou, por meio de alguns estudos, que o ponto de corte para relevância clínica de resistência à penicilina é de um MIC  $> 4,0$   $\mu\text{g/mL}$ . Com esses níveis, a resistência foi associada a um aumento da mortalidade; contudo, se houver resistência suspeita ou documentada, agentes alternativos à penicilina devem ser usados no tratamento. Alguns fatores de risco para resistência do pneumococo à penicilina são idade superior a 65 anos (razão de chances: 3,8), alcoolismo (razão de chances: 5,2), tratamento com  $\beta$ -lactâmico nos últimos 3 meses (razão de chances: 2,8), múltiplas co-morbidades médicas e doenças imunossupressoras.

## COMPLICAÇÕES

Derrame pleural e empiema são complicações potenciais e podem causar falha à resposta terapêutica esperada, como discutido anteriormente. Abscesso pulmonar é outra potencial complicação supurativa, especialmente após aspiração ou na presença de um problema pulmonar estrutural, como neoplasia. Pacientes podem desenvolver insuficiência respiratória, com ou sem choque séptico, e morte subsequente, mais comum em diabéticos, alcoólatras, idosos ou imunocomprometidos. Doença pulmonar preexistente é um fator de risco para insuficiência respiratória e suporte ventilatório. Pneumocistose é relacionada com pneumotórax espontâneo ocasional. Crianças com pneumonia por vírus sincicial respiratório podem desenvolver reatividade brônquica mais tardiamente.

## PREVENÇÃO

A imunização com vacinas para influenza A/B, antipneumocócica polivalente 23 e *H. influenzae* do tipo B diminui o número de infecções causadas por esses agentes. Populações suscetíveis, como idosos ( $> 65$  anos), ou com co-morbidades, como diabetes, imunossupressão, anemia falciforme ou asplenia, devem ser rotineiramente imunizados com vacina para influenza (ver Capítulo 48, "Gripe") e pneumococo. Vacina para *H. influenzae* do tipo B é recomendada para crianças e indivíduos de qualquer idade com anemia falciforme ou asplenia. Pacientes

não-vacinados, com fatores de risco para doença pneumocócica e influenza, devem ser vacinados durante a hospitalização, se possível. Não há contra-indicação para tais vacinas logo após um episódio de pneumonia.

A vacina antipneumococo tem eficácia > 60% em reduzir infecções bacterêmicas pneumocócicas causadas por cepas cobertas pela vacina, além de diminuir a gravidade da doença em pacientes imunocomprometidos, mas essa taxa diminui com a idade e com a imunossupressão. Não é recomendada a revacinação de rotina em indivíduos imunocompetentes; no entanto, revacinação é recomendada para indivíduos a partir de dois anos de idade que apresentam maior risco de infecção pneumocócica grave e para aqueles suscetíveis a um declínio rápido nos níveis de anticorpos contra pneumococos, desde que decorridos, pelo menos, 5 anos de recebimento da primeira dose da vacina pneumocócica. O grupo de maior risco inclui pessoas com asplenia anatômica ou funcional (por exemplo, anemia falciforme ou esplenectomia), infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer generalizado, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, ou outras condições associadas com imunossupressão (por exemplo, transplante de órgãos ou de medula óssea), e indivíduos que estejam recebendo quimioterapia imunossupressora (inclusive corticosteróides sistêmicos para uso crônico). Para crianças a partir de 10 anos à época da revacinação, pertencentes a grupo de alto risco de infecção pneumocócica grave ou em condições associadas com rápido declínio de anticorpos após vacinação, é recomendável a vacinação 3 anos após a primeira dose. Todos os indivíduos com idade  $\geq$  65 anos, que não receberam a vacina em um prazo de 5 anos (e tinham menos de 65 anos à época da vacinação), devem receber uma segunda dose. Em virtude da insuficiência de dados com relação à segurança da vacina administrada  $\geq$  3 vezes, a revacinação após uma segunda dose não é geralmente recomendada.

A vacina pneumocócica deve ser administrada antes de esplenectomia eletiva ( $\geq$  2 semanas), se possível. Para quimioterapia programada contra o câncer, ou outra terapia imunossupressora (por exemplo, para pacientes com doença de Hodgkin ou que receberam transplante de órgãos ou de medula óssea), o intervalo entre a vacinação e o início da terapia imunossupressora deve ser  $\geq$  2 semanas. A vacinação durante quimioterapia ou radioterapia deve ser evitada. A vacina pneumocócica pode ser administrada vários meses após o término da quimioterapia ou da radioterapia para doença neoplásica. Na doença de Hodgkin, pode ocorrer diminuição de resposta imunológica por 2 anos ou mais, após quimioterapia intensiva (com ou sem radiação). Para alguns pacientes, durante 2 anos após o término da quimioterapia ou de outra terapia imunossupressora (com ou sem radiação), foi observada melhora significativa na resposta de anticorpos, particularmente porque o intervalo entre o fim do tratamento e a vacinação pneumocócica aumentou. Pessoas com infecção assintomática ou sintomática por HIV devem ser vacinadas, assim que possível, após confirmação do diagnóstico.

A descontaminação e a identificação apropriada de fontes de água pode prevenir pneumonia por *Legionella*, e incluem hipercloração da água e descontaminação de unidades de ar condicionados resfriadas por água.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.

Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295-302.

Consenso Brasileiro de Pneumonias em indivíduos imunocompetentes. Parte I – Pneumonia adquirida na comunidade. *J Pneumol* 2001; 27 (S1).

File Jr TM. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S159-64.

Fine MJ, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.

Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community- acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.



# 13

## ABSCESSE PULMONAR

RICARDO BICA NOAL  
MARCELO BASSO GAZZANA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O abscesso pulmonar é definido como um processo necrosante, supurativo e localizado (geralmente  $> 2$  cm de diâmetro), que acomete o parênquima pulmonar. O termo pneumonia necrosante se refere à ocorrência de múltiplas pequenas lesões cavitárias de menor tamanho (geralmente  $< 2$  cm).

A incidência dessa condição tem declinado nas últimas décadas, principalmente após o início da terapia antimicrobiana. Estima-se que 0,5 a 2% das pneumonias adquiridas na comunidade evoluam para abscesso pulmonar. O principal fator predisponente para a formação do abscesso é a aspiração de material infectado, geralmente da cavidade oral. Embora indivíduos hígidos apresentem pequenas aspirações durante a noite, sem desenvolver abscesso, em algumas situações especiais o risco de aspiração é aumentado (Quadro 13.1). Apesar da descrição clássica desses fatores desencadeantes, não há na literatura estudos prospectivos controlados ou retrospectivos de caso-controle que os tenham caracterizado; logo, não é possível relatar a força dessas associações.

A aspiração de material infeccioso da orofaringe, como nas situações anteriormente descritas, é a base da formação do abscesso pulmonar. Grandes concentrações de bactérias potencialmente patogênicas, geralmente de origem orogengival, são encontradas na saliva. Possivelmente, o tamanho do inóculo aspirado também seja importante, já que a chance de formação do abscesso é maior quando houver  $> 10^{11}$  bactérias/mL de saliva, o que ocorre com frequência em pacientes com doença gengival ou dentição ruim. Aproximadamente 73% dos pacientes têm ao menos um fator predisponente para aspiração, sendo que muitos têm doença gengival clinicamente silenciosa. A fisiopatologia da formação do abscesso pulmonar, portanto, parece estar relacionada à combinação de aspiração, redução das defesas e tamanho do inóculo.

Quando a aspiração é em grande quantidade, uma única espécie de bactérias anaeróbias ou uma combinação de microrganismos pode causar pneumonite necrosante, a qual, se progressiva e/ou não-tratada, pode evoluir para a formação

### Quadro 13.1 FATORES PREDISPOANTES PARA ABSCESSO PULMONAR

Alteração do estado mental	Lesão do nervo laríngeo
Convulsões	Acidente vascular cerebral
Paralisia pseudobulbar	Trauma cranioencefálico
Anestesia geral	Alcoolismo
Uso de drogas	Encefalopatia metabólica
Cirurgia de cabeça ou pescoço	Nutrição enteral
Doença do refluxo gastroesofágico	Gastropatia diabética
Xerostomia	Doença periodontal
Pós-gastrectomia	Doença clínica grave
Traqueostomia	Intubação endotraqueal
Pneumonia recente	Imunossupressão
Diabetes melito	

do abscesso pulmonar em cerca de 8 a 14 dias. Mecanismos menos freqüentes incluem a síndrome de Lemierre (tromboflebite séptica supurativa por envolvimento da veia jugular interna secundário a infecções na faringe, que se espalham inferiormente) e a embolia séptica (devido à endocardite bacteriana de válvula tricúspide, em geral por *Staphylococcus aureus*).

## ETIOLOGIA

A maioria dos abscessos pulmonares é causada por agentes infecciosos; microbiota bacteriana mista pode ser encontrada na grande maioria dos casos, com anaeróbios presentes em mais de 90% e bacilos gram-negativos aeróbios em 50% das vezes. Entretanto, na maioria dos casos, anaeróbios e bacilos aeróbios coexistem e, em apenas 10% dos abscessos pulmonares, esses últimos aparecem como únicos patógenos. Entre as principais bactérias aeróbias causadoras de abscesso pulmonar, citam-se *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces* spp. e, raramente, pneumococo. Parasitas (*Paragonimus westermani*, *Entamoeba histolytica*), fungos e micobactérias também causam abscesso pulmonar. Quando é possível isolar um agente no escarro, denomina-se abscesso pulmonar inespecífico, o qual em geral é também devido a microrganismos anaeróbios (Tabela 13.1).

Em uma série de casos de abscessos pulmonares da comunidade, o número médio de espécies bacterianas encontrado por paciente foi de 2,3, com anaeróbios isolados sozinhos em 44% dos casos, aeróbios isolados sozinhos em 19% e microbiota mista em 22%, sendo o restante causado por micobactérias ou por agente não-identificado. Dentre os anaeróbios, a espécie mais comum foi *Prevotella*; entre os aeróbios, *S. aureus* e *Staphylococcus* spp. A tuberculose, indistinguível clinicamente do abscesso pulmonar agudo, ocorreu em 21% dos casos desse estudo.

**Tabela 13.1** MICRORGANISMOS MAIS FREQUENTEMENTE IDENTIFICADOS EM PACIENTES COM ABSCESSO PULMONAR

Microrganismos	Percentual
Total dos casos	
– Bactérias aeróbias, isoladamente	11%
– Bactérias anaeróbias, isoladamente	46%
– Misto entre bactérias aeróbias e anaeróbias	43%
Microrganismo isolado predominantemente	
– Aeróbios	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4%
<i>Escherichia coli</i>	3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1%
– Anaeróbios	
<i>Peptostreptococcus</i>	12%
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	5%
<i>Prevotella</i>	1%

Adaptada de Bartlett. Anaerobic bacterial infections of the lung. Chest 1987; 91:901-9.

Quanto à provável causa do processo, o abscesso pulmonar pode ser classificado em primário, resultado da necrose do parênquima após pneumonia não-tratada em hospedeiro normal, e secundário, devido a condições preexistentes, como obstrução, êmbolos vasculares sépticos, bronquiectasias ou imunossupressão. Aparentemente, a classificação em que se considera o tempo de duração dos sintomas tem mais utilidade. Tomando como base a duração dos sintomas, tem-se classificado o abscesso pulmonar em agudo, com menos de 4 a 6 semanas, e crônico, com duração maior. O agudo é frequentemente relacionado à infecção causada por agente aeróbio virulento, como o *S. aureus*, e menos provavelmente relacionado à neoplasia pulmonar. Já no crônico, os pacientes mais comumente apresentam neoplasia associada ou infecção por agente anaeróbio menos virulento.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes tem uma apresentação insidiosa, com sintomas há pelo menos 2 semanas antes da consulta, mais frequentemente há alguns meses, sobretudo se forem causados por bactérias anaeróbias. Quase a totalidade dos pacientes já vem em uso de antibioticoterapia. Dentre os sinais e sintomas salienta-se tosse, escarro fétido, hemoptise, febre, calafrios, sudorese noturna, anorexia, dor torácica pleurítica, perda de peso e hipocratismo digital. Embora a maioria desses achados seja observada frequentemente, a sua especificidade para abscesso

pulmonar é baixa. Por outro lado, escarro pútrido é um sinal altamente específico de infecção anaeróbia (encontrado em 50 a 60% dos pacientes). Hemoptise maciça é incomum, mas abscesso pulmonar deve ser lembrado, particularmente se há história de hemoptise “sentinela” recorrente. Pacientes que têm abscesso pulmonar causado por bactérias aeróbias apresentam quadro clínico mais agudo e, em geral, procuram atendimento médico na fase pneumônica, quando são observadas áreas necróticas (Tabela 13.2).

Dados importantes a serem coletados na anamnese são os fatores de risco de aspiração, como alcoolismo, abuso de drogas, convulsões, traumatismo craniano ou acidente vascular encefálico (ver Quadro 13.1). A ausência de fatores de risco deve chamar atenção para outro diagnóstico diferencial.

## DIAGNÓSTICO

### EXAMES LABORATORIAIS

Os exames de laboratório são inespecíficos. É comum haver anemia de doença crônica e leucocitose; a velocidade de hemossedimentação (VSG) pode estar elevada. A menos que o abscesso seja causado por micobactérias, fungos ou bactérias aeróbias, a bacterioscopia e o exame bacteriológico do escarro não são úteis; outra grande limitação do exame do escarro é o fato de haver contaminação com microbiota bacteriana da cavidade oral durante a coleta. Quando o abscesso é associado a empiema, a cultura do líquido pleural pode fornecer informações

Sintoma	Paciente Imunocompetente	Paciente Imunodeprimido <sup>1</sup>
Febre	20%	46%
Tosse	20%	42%
Dispnéia	20%	21%
Dor torácica pleurítica	40%	12%
Emagrecimento	10%	21%
Hemoptise	10%	8%

<sup>1</sup> Paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), receptor de transplante de órgãos, usuário crônico de corticóide (equivalente à prednisona,  $\geq 20$  mg/dia, por 2 meses) ou outros imunossuppressores, neoplasia hematológica ou de órgãos sólidos, diabetes melito.

Adaptada de Mansharamani N, Balachandran D, Delaney D, Zibrak JD, Silvestri RC, Koziel H. Lung Abscess in adults: clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. Resp Med 2002;96:178-85.

bacteriológicas preciosas. Hemoculturas devem ser obtidas, mas comumente são negativas. Um número limitado de estudos sorológicos pode ser útil no diagnóstico diferencial, tais como sorologia para fungos nas micoses pulmonares e dosagem de c-ANCA na suspeita de granulomatose de Wegener.

### RADIOGRAMA DE TÓRAX

A localização do abscesso é determinada pela ação da gravidade e pela posição do corpo no momento da aspiração (Figura 13.1). Tipicamente, os segmentos basais dos lobos inferiores e os segmentos posteriores dos lobos superiores são os mais afetados, localização análoga ao infiltrado pulmonar. O lado direito é afetado mais frequentemente. Quando o abscesso pulmonar é diagnosticado em pacientes sem dentes (sem anaeróbios orais) ou se localiza em segmentos não usuais, deve-se suspeitar de outro processo patológico, como infecção não-anaeróbia (tuberculose pulmonar), doença esofágica ou lesão obstrutiva endobrônquica (como neoplasia ou corpo estranho).

Os exames radiográficos do tórax geralmente evidenciam lesões cavitárias solitárias, de tamanho variável. A espessura da parede e a presença de infiltração perilesional podem ajudar a distinguir lesões neoplásicas de não-neoplásicas. Uma lesão cavitária com paredes de espessura < 1 mm geralmente sugere benignidade. A presença de cavidades com paredes espessas com > 15 mm são malignas em 95% dos casos. Das cavitações com paredes irregulares, 81% são causadas por câncer. Uma massa aderida à parede da cavidade, que já foi considerada altamente sugestiva de neoplasia, ocorre em 26% dos abscessos benignos.

### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) E ECOGRAFIA DO TÓRAX

Na TC de tórax, a observação de linfadenopatia hilar ou mediastinal ipsilateral pode ser devido à malignidade, mas também pode representar linfonodos hiperplásicos reativos. O diagnóstico definitivo pode ser feito com biópsia por agulha



▲ **Figura 13.1** Radiografia de tórax demonstrando abscesso pulmonar em lobo médio. À esquerda, incidência pósterio-anterior; à direita, perfil.

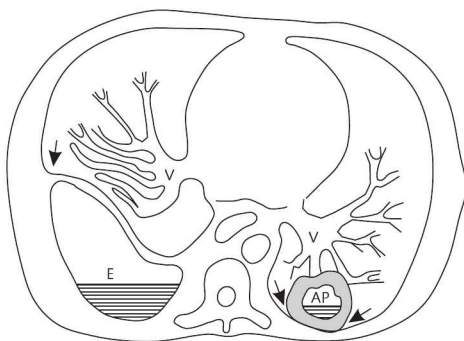
fina ou mediastinoscopia, mas a resolução com antibióticos ou a progressão apesar do tratamento pode sugerir o diagnóstico correto. Algumas vezes é difícil diferenciar, radiograficamente, empiema e bolhas infectadas de abscesso pulmonar. Empiema é uma infecção purulenta que na maioria dos casos é confinada ao espaço pleural, embora possa desenvolver-se como complicação ou ser causa de abscesso pulmonar. Uma bolha infectada é uma pneumonia dentro de uma cavidade bolhosa preexistente e não resulta de tecido necrótico. Embora em ambas as situações possa ocorrer a presença de nível hidroaéreo, a bolha infectada é intraparenquimatosa, e o empiema, representação da fístula broncopleural, é extraparenquimatoso. A presença de derrame pleural prévio, a extensão de nível hidroaéreo para a parede torácica e o estreitamento da coleção no radiograma sugere empiema.

A TC de tórax pode ajudar a diferenciar abscesso pulmonar de empiema. A presença de uma cavidade de paredes espessas e irregulares, sem compressão do parênquima pulmonar, sugere abscesso, já a presença de lesão de paredes finas e lisas, com compressão do pulmonar não-envolvido, sugere empiema ou bolha infectada (Tabela 13.3 e Figura 13.2). Em uma série de 63 pacientes com confirmação clínica e patológica de abscesso pulmonar ou empiema, os sinais mais confiáveis foram as características da parede, a compressão do parênquima pulmonar adjacente e a separação pleural (*"split pleura" sign*). A ecografia torácica pode ser útil na diferenciação entre empiema pleural e abscesso pulmonar periférico.

## MÉTODOS INVASIVOS

A aspiração transtraqueal e a broncoscopia são métodos mais invasivos, empregados quando o paciente se apresenta com quadro clínico inesperado ou não responde à terapêutica empírica (Quadro 13.2). A broncoscopia pode ser feita caso a análise do escarro falhar em detectar a causa da cavidade pulmonar, mesmo que em 3 amostras separadas tenham sido realizados pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e de fungos (com coloração pela prata), estudo bacteriológico

Característica	Abscesso pulmonar	Empiema
Parede	Espessa	Fina
– Margens luminais	Irregular	Lisa
– Parede externa	Irregular	Lisa
Ângulo com a parede do tórax	Agudo	Obtuso
Formato	Arredondado	Lenticular
Compressão do pulmão não-envolvido	Ausente	Presente
Visualização das camadas pleurais	Ausente	Presente



▲ **Figura 13.2** Esquema para diferenciação entre empiema (E) e abscesso pulmonar (AP). O abscesso tem ângulo agudo, superfície irregular, e os vasos (V) se estendem até ele.

e análise citológica. Cavidades pulmonares em pacientes com achados clínicos sugestivos de neoplasia pulmonar devem ser investigadas com broncoscopia, geralmente flexível. Alguns achados radiológicos podem ajudar na suspeita clínica: extensa inflamação ao redor da cavidade, comparativamente à discreta infiltração em vidro fosco da neoplasia, sugere abscesso pulmonar. Se o diagnóstico de abscesso anaeróbio for comprovado e o paciente mostrar sinais de melhora na primeira semana de tratamento, a broncoscopia é desnecessária. Vale ressaltar que a broncoscopia pode adicionar morbidade quando realizada em pacientes

### **Quadro 13.2** INDICAÇÕES DE BRONCOSCOPIA EM PACIENTES COM ABSCESSO PULMONAR

Apresentação atípica para abscesso pulmonar

- Ausência de febre
- Leucocitose leve ( $< 11.000/\text{mm}^3$ )
- Mínimos sintomas sistêmicos
- Curso fulminante
- Ausência de fatores predisponentes para aspiração
- Localização atípica para abscesso
- Abscesso pulmonar em paciente sem dentição

Falha na resposta aos antimicrobianos

Presença de adenopatia mediastinal

Suspeita de malignidade subjacente

Suspeita de aspiração de corpo estranho

com abscessos grandes (> 4 cm), pelo risco de ruptura da lesão, com extravasamento de material infectado no parênquima pulmonar sadio. Essa complicação pode ser prevenida ao utilizar mínima sedação e anestesia tópica para não abolir o reflexo da tosse, evitar manipulação excessiva com cateter no local do abscesso e posicionar o paciente em decúbito lateral, com o lado afetado em posição dependente, mantendo observação após o procedimento por 6 horas.

A broncoscopia também pode diagnosticar doenças cavitárias causadas por bactérias aeróbias pelo isolamento de uma única bactéria, como, por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*, por meio da realização de escovado brônquico, passado através da cavidade, com coleta de material. Em hospitais em que a cultura quantitativa do líquido do lavado broncoalveolar for disponível, a presença de > 1.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de líquido é considerada diagnóstico de infecção, afastando contaminação. Também em outras infecções, como fungos, actinomicoses, nocardiose e tuberculose, a broncoscopia pode ter importante papel.

Doenças pulmonares cavitárias não-infecciosas podem ser diagnosticadas pela fibrobroncoscopia; cerca de 80% das neoplasias podem ser detectadas dessa maneira. A incidência de carcinoma brônquico relatada em casos de abscesso pulmonar varia de 7 a 17%. Os achados endoscópicos mais frequentes por essa etiologia são estenose edematosa localizada (26%) e lesão vegetante endobrônquica (21%). As doenças cavitárias cujo rendimento da fibrobroncoscopia não é bom incluem metástases pulmonares, doença de Hodgkin, infarto pulmonar e granulomatose de Wegener.

A aspiração por agulha transtorácica é uma alternativa útil à fibrobroncoscopia, podendo levar ao diagnóstico nos casos em que a primeira falha, principalmente porque, ao contrário da amostra da broncoscopia, o material obtido não é misturado com anestésico local, reconhecidamente capaz de inibir o crescimento de organismos como o *Mycobacterium tuberculosis*.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui infecção pulmonar crônica, como pneumonia bacteriana pós-obstrutiva, nocardiose, pneumonia fúngica, tuberculose e actinomicose. Uma variedade de processos pulmonares não-infecciosos podem ser confundidos com abscesso pulmonar não-cavitário, como pneumonia organizante criptogênica, pneumonite actínica, pneumonia eosinofílica crônica e aspergilose broncopulmonar alérgica (Quadro 13.3). Nesses casos, muitas vezes é necessária a realização de procedimentos diagnósticos, como a broncoscopia e a biópsia pulmonar.

## TRATAMENTO

### ANTIBIOTICOTERAPIA

Na era pré-antibiótica, quando apenas três modalidades terapêuticas eram viáveis – terapia suporte, drenagem postural e cirurgia –, a mortalidade chegava a 35%. Com o advento dos antibióticos, penicilina sozinha, penicilina mais metronidazol



### Quadro 13.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CAUSAS DE CAVIDADES PULMONARES

#### Infecções necrosantes

- Bactérias anaeróbias
- Outras bactérias (*S. aureus*, *Enterobacteriaceas*, *Legionella*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus* tipo B, *Nocardia*, *Actinomyces*)
- Micobactérias
  - *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*
- Fungos
  - *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Pneumocystis*

#### Parasitas

- *Echinococcus*, amebas

#### Não-infecciosas

- Tromboembolia com infarto pulmonar
- Vasculites (granulomatose de Wegener)
- Sarcoidose
- Neoplasia pulmonar (carcinoma brônquico, linfoma, metástase de carcinoma renal ou de cólon)
- Seqüestração pulmonar

#### Mistas

- Bolhas ou cistos com nível hidroaéreo
- Bronquiectasias
- Empiema com nível hidroaéreo

ou clindamicina modificaram significativamente a mortalidade, chegando a índices de cura de aproximadamente 90%. Com o crescimento da resistência dos anaeróbios à penicilina por produção de  $\beta$ -lactamase, passou-se a procurar uma alternativa a esse antimicrobiano. Estudos comparando clindamicina com penicilina demonstraram que o uso de clindamicina foi associado com menor taxa de falência terapêutica e menor tempo para resolução dos sintomas. Outros estudos randomizados confirmaram a superioridade da clindamicina, que passou a ser o agente de escolha no tratamento do abscesso pulmonar. Apesar disso, penicilina cristalina em altas doses é ainda largamente empregada no tratamento do abscesso pulmonar, e a observação clínica sugere uma taxa de sucesso elevada. Devido à dificuldade de isolar os microrganismos anaeróbios e à incapacidade de determinar se há produção de  $\beta$ -lactamase em nosso meio, é difícil generalizar a recomendação de se usar penicilina para essas infecções.

Embora o metronidazol seja um excelente anaerobicida, a avaliação desse fármaco em monoterapia mostrou falha de até 43%, não sendo recomendado como agente único; o grande problema reside na falta de cobertura para gram-positivos, de modo que a combinação de metronidazol com agente ativo contra

esses microrganismos se mostra altamente eficaz. Como exemplo, a combinação de metronidazol com penicilina foi considerada alternativa apropriada para terapia do abscesso pulmonar, devido à atividade da penicilina contra estreptococos aeróbios e microaerófilos. Outras possibilidades de tratamento incluem a combinação de  $\beta$ -lactâmicos e inibidores da  $\beta$ -lactamase, como ticarcilina-clavulanato, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-sulbactam e piperacilina-tazobactam (Quadro 13.4). Dois estudos recentes comprovaram a segurança do uso de  $\beta$ -lactâmicos associados a inibidores da  $\beta$ -lactamase em paciente com infecção pulmonar por anaeróbios, incluindo os abscessos pulmonares. Para pacientes que desenvolveram o abscesso durante internação hospitalar, deve-se incluir antibióticos apropriados para o tratamento de infecções relacionadas a patógenos nosocomiais, como *S. aureus*, Enterobactérias e *P. aeruginosa*.

A duração da terapia, embora ainda seja motivo de controvérsia, tem seguido as orientações de Bartlett, que recomenda tratar pacientes até o infiltrado pulmo-

#### Agentes atualmente preferenciais

- Clindamicina ou  $\beta$ -lactâmico com inibidor da  $\beta$ -lactamase

#### Agentes testados em estudos clínicos antigos

- Penicilina isolada
- Tetraciclina isolada
- Penicilina + metronidazol

#### Agentes com boa atividade anaerobicida *in vitro*, mas com poucos estudos clínicos

- Cloranfenicol
- Cefoxitina
- Cefotetan
- Moxifloxacino
- Gatifloxacino
- Piperacilina
- Imipenem
- Meropenem

#### Agentes com atividade anaerobicida variável

- Cefalosporinas (outras que não as mencionadas acima)
- Tetraciclina
- Macrolídeos
- Levofloxacino
- Penicilina

#### Agentes virtualmente sem atividade anaerobicida

- Aztreonam
- Aminoglicosídeos
- Sulfametoxazol-trimetoprim
- Ciprofloxacino

nar ser resolvido ou até a lesão residual estar pequena e estável. Antibióticos são usados por via intravenosa até que o paciente esteja afebril ou mostre melhora clínica por cerca de 4 a 8 dias. Após esse período inicial, antibióticos por via oral são oferecidos por longos períodos de tempo (6 a 8 semanas). Alguns autores mantêm o tratamento por tempo mais prolongado, pois há relato de recidiva em alguns pacientes após a suspensão de antibioticoterapia por mais de 8 semanas.

Os fatores associados à falência da terapia antibiótica incluem aspiração recorrente, grandes cavidades (> 6 cm), apresentação após sintomas prolongados, abscesso associado à lesão obstrutiva, abscesso com cavidades de paredes espessas, idade avançada, neoplasia e outras condições crônicas. Em pacientes que permanecem febris, mas sem outros sintomas, devem ser descartadas outras causas de febre não diretamente relacionadas à infecção pulmonar, como febre por fármacos, colite pseudomembranosa, tromboembolia venosa e abscessos a distância.

## TRATAMENTO BRONCOSCÓPICO

O uso do broncoscópio no tratamento do abscesso pulmonar é reservado para pacientes com apresentações suspeitas de neoplasia ou de corpo estranho (Quadro 13.2). A aspiração de material purulento com cateter pelo broncoscópio é uma possibilidade em paciente com grave comprometimento do estado geral e alto risco cirúrgico; deve-se, no entanto, lembrar da possibilidade de disseminação desse processo infeccioso para áreas sadias. A broncoscopia terapêutica é mais útil no tratamento de obstrução brônquica maligna (*/aser*, crioterapia, braquiterapia, colocação de prótese endobrônquica) ou na remoção de corpos estranhos.

## DRENAGEM PERCUTÂNEA

Uma nova modalidade terapêutica tem sido utilizada nos pacientes com abscesso pulmonar: a drenagem percutânea guiada por fluoroscopia, por ecografia ou por TC, sendo este último o método de imagem preferido. Pode-se realizar apenas a aspiração do conteúdo ou mesmo deixar um cateter de drenagem em selo d'água, com irrigações periódicas com soro fisiológico estéril. Durante o procedimento, a posição do paciente é fundamental, não deixando o pulmão contralateral em área dependente. Esse método geralmente é curativo, podendo evitar a necessidade de intervenção cirúrgica.

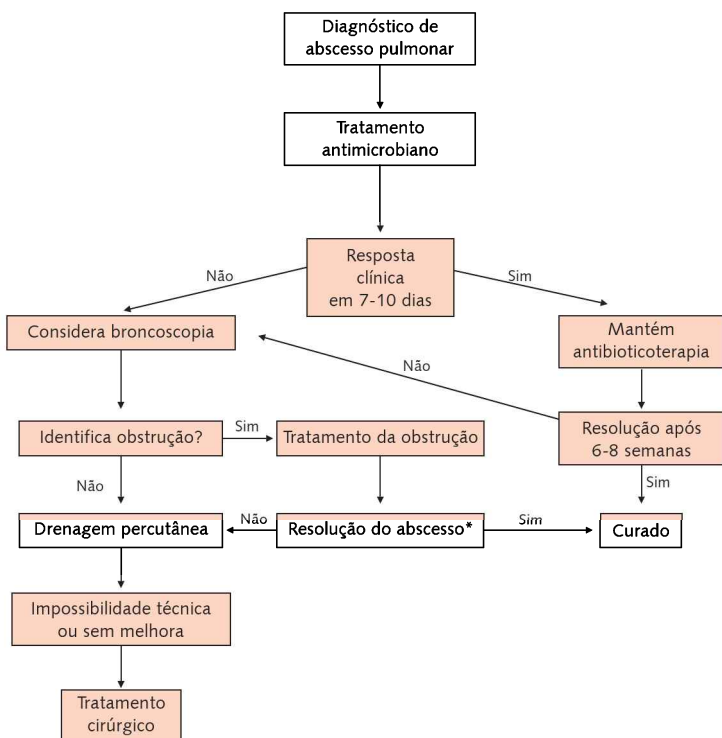
As indicações são semelhantes ao tratamento cirúrgico: persistência de sintomas de sepse após 7 a 10 dias de antibioticoterapia, abscesso > 4 cm, aumento da área do abscesso durante o tratamento clínico e pacientes dependentes de ventilação mecânica. Embora o tempo médio para resolução do abscesso seja de 10 a 15 dias (com drenagem, 9,8 dias), costuma haver marcada melhora dos sinais de sepse (febre, leucocitose) no período de 48 horas após a drenagem. Mesmo abscessos tão grandes quanto 15 cm podem ser curados por esse método.

A falha da drenagem percutânea é relatada com multiloculação, definição pobre da cavidade e parede espessa não-colapsável. A complicação mais comum desse procedimento é o pneumotórax, cuja incidência varia de 3 a 14%. Outras complicações possíveis são o hemotórax e o empiema.

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

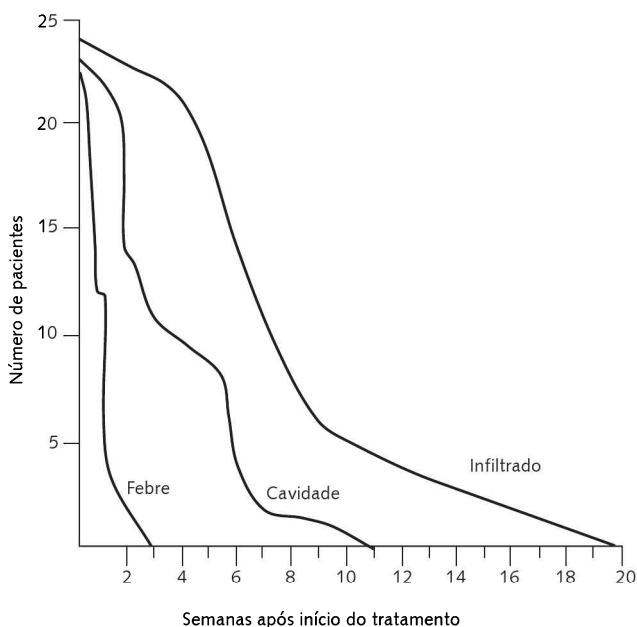
O tratamento cirúrgico do abscesso pulmonar, realizado em aproximadamente 10% dos casos, é reservado para os casos de complicações, como hemoptise maciça, fístula broncopleural, empiema, e, menos freqüentemente, em pacientes com curso fulminante com falha terapêutica. Durante o tratamento cirúrgico, é importante o isolamento do pulmão sadio para evitar contaminação, o que pode ser feito com intubação seletiva com tubo de duplo-lúmen (Carlens ou Robertshaw).

Na Figura 13.3, há uma sugestão de algoritmo de tratamento de pacientes com abscesso pulmonar proposta pelos autores. Na Figura 13.4, o gráfico esquemático demonstra a evolução clínica e radiológica habitual de pacientes com resposta favorável à antibioticoterapia.



▲ **Figura 13.3** Algoritmo de tratamento do abscesso pulmonar.

\* Após alívio da obstrução, permanece utilizando antibioticoterapia por 6 a 8 semanas.



▲ **Figura 13.4** Resposta à terapia antimicrobiana. Adaptada de Bartlett JG, Gorbach SL, Tally FP, Finegold SM. Bacteriology and treatment of primary lung abscess. *Am Rev Resp Dis* 1974; 109:510-8.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

### Abcesso pulmonar em imunocomprometidos

As características clínicas do abscesso pulmonar em imunocomprometidos e não-imunocomprometidos são similares, embora importantes diferenças possam existir (ver Tabela 13.2). Pacientes imunocomprometidos apresentam mais frequentemente sintomas gastrintestinais, têm mais abscessos múltiplos e mais frequentemente bactérias aeróbias isoladas, podendo ter vários agentes isolados.

Segundo recente estudo retrospectivo em hospitais terciários de Chicago, existem similaridades clínicas entre pacientes imunocomprometidos e não-imunocomprometidos, já que em ambos há predominância do sexo masculino (70 a 83%), com idade média de 50 a 59 anos, história de tabagismo (67 a 70%) e doença pulmonar subjacente (25 a 30%). Fatores de risco para aspiração ocorrem igualmente em ambos os grupos, em cerca de 46 a 50% dos casos. Em pacientes infectados pelo HIV, a presença de cavidade associada a lesões difusas torna a pneumocistose uma possibilidade diagnóstica.

A observação de que um amplo espectro de agentes seja isolado tem implicações importantes no manejo desses pacientes, suportando a estratégia de procurar agressivamente o agente etiológico.

### **Abscesso pulmonar em crianças**

Os sintomas, sinais e fatores predisponentes para abscesso pulmonar em crianças não diferem substancialmente daqueles encontrados em adultos, exceto pela febre ser mais freqüente e o alcoolismo não ser um fator associado comum. Como em adultos, os pacientes pediátricos imunodeprimidos têm maior chance de evolução desfavorável.

## **COMPLICAÇÕES**

Pacientes com abscesso pulmonar primário têm índices de cura entre 90 e 95%; entretanto, imunocomprometidos ou com obstrução brônquica por malignidade podem ter mortalidade tão alta quanto 75%. Em pacientes com graves fatores predisponentes, como grandes cavidades e localização no lobo inferior direito, o prognóstico é pior. O agente etiológico também influencia: *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* agravam o prognóstico.

As complicações do abscesso pulmonar incluem fístula broncopulmonar resultando em empiema, hemoptise maciça, ruptura espontânea para segmentos pulmonares não-envolvidos e falência do abscesso em se resolver. Embora incomuns, essas complicações freqüentemente necessitam de terapia antibiótica prolongada associada à intervenção cirúrgica.

## **PREVENÇÃO**

A prevenção do abscesso pulmonar passa, obrigatoriamente, pela prevenção de seus principais fatores predisponentes: dentes sépticos e perda de consciência, bem como tratamento precoce e eficaz de pacientes com pneumonia.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin + cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 163-70.

Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. Chest 1987; 90:1-9.

Bartlett JG. Antibiotics in lung abscess. Semin Respir Infect 1991; 6: 103-11.

Erasmus JJ, McAdams P, Rossi S, Kelley MJ. Percutaneous management of intrapulmonary air and fluid collections. Radiol Clin North Am 2000; 38: 385-93.

Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D, et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of micro-organisms in acute community-acquired lung abscess. Chest 1995; 108: 937-41.

Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Bem-Sira L, Krivoruk V, Kramer MR. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest* 1999; 115: 746-50.

Mansharamani N, Balachandran D, Delaney D, Zibrak JD, Silvestri RC, Koziel H. Lung abscess in adults: clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. *Resp Med* 2002; 96: 178-85.

Sosenko A, Glassroth J. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of lung abscess. *Chest* 1985; 87: 489-94.

# 14

## ENDOCARDITE INFECCIOSA

CLAUDIA BALBUENA DAL FORNO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Endocardite infecciosa (EI) é a infecção da superfície endocárdica do coração, que pode acometer válvulas cardíacas normais ou com algum tipo de defeito além dos defeitos septais, das cordoalhas tendinosas ou da superfície mural. Microscopicamente, as lesões (vegetações) são constituídas por plaquetas, fibrinas, microrganismos e células inflamatórias.

Nos Estados Unidos e na Europa, a incidência de EI adquirida na comunidade em pacientes com *válvulas nativas* varia de 1,7 a 6,2 casos/100.000 pacientes/ano, sendo os homens os mais acometidos (1,7:1). Devido ao aumento na longevidade, a faixa etária média aumentou para 47 a 69 anos. A incidência de EI em *usuários de drogas intravenosas* varia de 150 a 2.000/100.000 pacientes/ano, sendo a média de idade menor nesses pacientes. A EI do lado direito é uma característica desse grupo, o que geralmente compromete a válvula tricúspide (> 50%), aórtica (25%) ou mitral (20%).

Diabetes melito, insuficiência renal crônica, má higiene dental e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) são outras condições que têm contribuído para o aumento da incidência da EI. Prolapso de válvula mitral é o diagnóstico cardiovascular que mais predispõe à EI, com incidência de 100 casos/100.000 pacientes/ano (o risco pode ser maior em homens > 45 anos). Nos países desenvolvidos, no entanto, a doença cardíaca reumática que acomete o jovem é a principal condição predisponente para EI.

Nos últimos anos, tem-se descrito maior proporção de *EI de origem nosocomial*; em mais de 95% desses casos, é possível identificar infecção associada à bacteremia transitória, frequentemente relacionada a cateteres intravenosos ou a outros procedimentos invasivos.

Os pacientes com *prótese valvular* são responsáveis por 7 a 25% dos casos de EI. Embora o risco de EI nos 3 primeiros meses após a cirurgia seja maior na presença de prótese mecânica quando comparado com válvula biológica, esse risco é igualado após um período de 5 anos. É importante atentar para o momento em que a EI ocorre em relação à cirurgia valvular: casos precoces são aqueles



ocorridos  $\leq 2$  meses, em geral devidos à microbiota hospitalar; casos tardios ocorrem após período  $> 12$  meses e são adquiridos com maior frequência na comunidade; casos de EI que ocorrem entre 2 e 12 meses após a cirurgia, por sua vez, podem estar relacionados tanto à etiologia hospitalar quanto à comunitária.

## ETIOLOGIA

A maioria dos patógenos provém da microbiota endógena, penetrando na corrente sanguínea a partir de trauma cutâneo ou em mucosa. *S. aureus*, *Streptococcus* spp. e enterococo são responsáveis por mais de 80% dos casos acometendo válvulas nativas; entre os usuários de drogas intravenosas, no entanto, eleva-se a incidência de infecções causadas por patógenos menos frequentes, como *S. epidermidis*, bacilos gram-negativos e fungos.

*Streptococcus viridans*, ubíquo na orofaringe e no trato gastrointestinal, é isoladamente a causa mais frequente de EI em válvulas nativas. *S. bovis* tende a acometer idosos com lesão colônica (especialmente pólipos ou câncer), enquanto enterococo tem sido associado a infecções do trato geniturinário, ao uso de drogas intravenosas e a cateteres venosos (endocardite nosocomial). Pneumococo é causa incomum de EI, associado em geral à pneumonia bacterêmica em etilistas sem lesão valvular predisponente.

*S. aureus* é o principal agente da EI aguda e daquela acometendo drogaditos; é também causa comum de EI nosocomial e de EI de válvulas prostéticas. Apenas 6 a 15% dos pacientes com bacteremia por *S. aureus* possuem, no entanto, EI; o ecocardiograma transesofágico é particularmente útil para essa distinção. Fatores que aumentam a probabilidade de EI são a aquisição comunitária da bacteremia, a ausência de foco primário de infecção e a presença de focos metastáticos. *S. epidermidis* é causa rara de EI em válvulas nativas ( $< 5\%$ ), mas é o principal agente de EI de válvulas prostéticas (40 a 50%).

*Haemophilus* spp. (*H. parainfluenzae*, *H. aphophilus* e *H. paraphophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae* compreendem o grupo de bactérias gram-negativas fastidiosas denominadas HACEK, responsáveis por 3% dos casos de EI. Os demais bacilos entéricos aeróbios gram-negativos raramente causam EI; populações em maior risco incluem usuários de drogas intravenosas, pacientes com válvulas prostéticas e aqueles hospitalizados. *Candida* spp. leva à EI amiúde em usuários de drogas intravenosas e em pacientes recebendo nutrição parenteral. Endocardite por *Aspergillus* spp. é uma infecção incomum que acomete amiúde pacientes com próteses valvares. O diagnóstico desta condição é raramente feito pré-mortem, exceto nos pacientes com embolização periférica (é raro o isolamento de *Aspergillus* em hemocultura). Anaeróbios são causa muito rara de EI.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A EI pode apresentar-se de modo agudo (o mais frequente, com sintomas durando  $< 2$  semanas) ou subagudo-crônico (com tempo médio de apresentação de 5 semanas). Quatro grandes processos estão envolvidos na apresentação clínica:

1) processo infeccioso da valva, responsável pelas complicações intracardíacas locais; 2) embolização séptica em algum órgão; 3) bacteremias constantes desenvolvendo focos metastáticos de infecção; e 4) circulação de complexos imunes e outros fatores imunopatológicos.

As manifestações clínicas podem ser divididas em cardíacas e extracardíacas. Febre é o sintoma mais freqüente, mas pode estar ausente em pacientes muito debilitados, idosos, com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, com uso prévio de antimicrobianos ou, ainda, quando o agente causal for de baixa virulência. Outros sintomas inespecíficos são anorexia, perda de peso e palidez.

### MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

Sopro cardíaco (novo sopro, ou modificação de sopro preexistente) ocorre em virtualmente todos os pacientes durante algum estágio da doença; à apresentação inicial, 15% apresentam sopro. Sinais de insuficiência cardíaca podem estar presentes e determinam pior prognóstico. Bradicardia e síncope podem ocorrer como consequência de bloqueios atrioventriculares, e dor torácica pode indicar infarto do miocárdio, pericardite ou embolia pulmonar.

### MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Pneumonia metastática, embolia pulmonar e abscessos podem ser vistos, particularmente, na EI tricúspide. Pode haver tosse com expectoração purulenta, dor torácica e hemoptise.

### MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

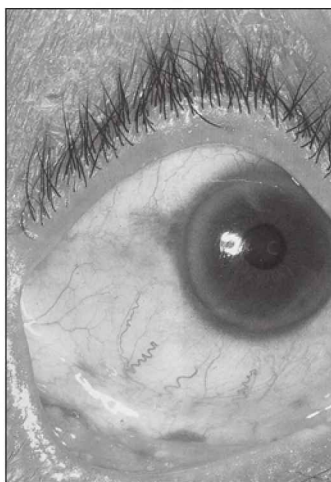
Os nódulos de Osler são pequenos e dolorosos à compressão, localizados principalmente nos dedos das mãos e dos pés; ocorrem em 10 a 25% dos casos, tendem a desaparecer rapidamente (dentro de horas ou poucos dias) e se originam, provavelmente, da deposição dérmica de complexos imunes. As manchas de Janeway são pequenas máculas hemorrágicas, de 1 a 4 mm, presentes nas palmas das mãos e solas dos pés; sua origem é embólica. Petéquias podem estar presentes em um terço dos pacientes (principalmente em EI subaguda), especialmente no palato, na conjuntiva e na mucosa bucal. O leito ungueal pode apresentar hemorragias em tiras, pequenas, lineares e de cor escura (sinal não-específico). No exame de fundo de olho, podem ser vistas manchas de Roth (vasculites ovais e com centro pálido nos vasos retinianos) (Figuras 14.1, 14.2, 14.3 e 14.4).

### MANIFESTAÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS

São consequência do depósito de complexos imunes. Artralgias são comuns, sendo incomum artrite de grandes articulações (joelhos, tornozelos e punhos). Pode haver artrite séptica (mais relacionada à EI por *S. aureus*).

### MANIFESTAÇÕES RENAIS

Proteinúria e hematúria microscópica são achados comuns relacionados com embolia renal ou glomerulonefrite focal; dor lombar e hematúria maciça podem refletir



▲ **Figura 14.1** Hemorragias conjuntivais em um paciente com endocardite por *Staphylococcus aureus*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 14.2** Lesões de Janeway em um paciente com endocardite por *Staphylococcus aureus*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 14.3** Nódulos de Osler em paciente com endocardite infecciosa. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 14.4** Mancha de Roth da endocardite infecciosa. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

infarto renal. A função renal normalmente é preservada; a insuficiência renal costuma ocorrer por glomerulonefrite difusa por depósito de imunocomplexos.

#### MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Podem ocorrer em mais de 40% dos pacientes, particularmente na EI mitral e aórtica (ver item Complicações, adiante).

## ESPLENOMEGALIA

Presente de 25 a 60%, sendo mais comum em pacientes com tempo prolongado da doença. Dor em hipocôndrio esquerdo de início abrupto pode ocorrer por infartos esplênicos.

## DIAGNÓSTICO

Achados laboratoriais inespecíficos incluem anemia, leucocitose com formas jovens, exame qualitativo de urina anormal e níveis aumentados da velocidade de eritrossedimentação glomerular e proteína C-reativa. Na suspeita de EI, deve-se, à admissão, obter um eletrocardiograma, repetindo-o conforme a evolução clínica (novos bloqueios podem ocorrer por invasão perivalvular ou formação de abscesso miocárdico).

O diagnóstico microbiológico é o exame complementar mais importante para a confirmação de EI e para a adequação da escolha antimicrobiana. Como a bacteremia é contínua na EI, as amostras de hemocultura podem ser colhidas a qualquer tempo, independentemente do pico febril. Ao menos três amostras devem ser colhidas nas primeiras 24 horas (colher um número maior de amostras de pacientes que utilizaram antimicrobianos nas últimas 2 semanas). A sensibilidade da hemocultura é em geral > 95% (a primeira amostra detecta 90% dos casos), o que pode ser reduzido com uso prévio de antimicrobianos ou técnica inadequada de processamento. A sensibilidade dos métodos de hemocultivo é cerca de 50% para *Candida*, e as leveduras costumam crescer em menos de 3 dias; *Aspergillus*, por sua vez, é raramente isolado no sangue. Alguns microrganismos de crescimento fastidioso podem levar > 3 semanas para se desenvolver, como bactérias do grupo HACEK, fungos, *Neisseria*, *Brucella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* e riquetsias; nesses casos, técnicas especiais de cultivo e uso de sorologias podem ser necessárias.

Depois da hemocultura, a ecocardiografia é o exame mais importante no diagnóstico de EI. O ecocardiograma transtorácico (ETT) é um exame rápido, não-invasivo e relativamente barato, com elevada especificidade para a detecção de vegetações (98%); possui, no entanto, baixa sensibilidade (60 a 70%), especialmente em obesos, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou com deformidades na parede torácica. O ecocardiograma transesofágico (ETE) é superior ao ETT, com sensibilidade de 75 a 95% e especificidade de 85 a 98%; esse método detecta vegetações a partir de 2 mm e possui valor preditivo negativo > 92%. O ETE é particularmente útil em pacientes com válvulas prostéticas e para a avaliação da extensão perivalvar. Pacientes com baixa probabilidade pré-teste de EI (como aqueles com febre e sopro cardíaco preexistente, sem outro estigma de EI) podem inicialmente realizar ETT; aqueles com resultado negativo e novos achados que aumentem a suspeita clínica devem realizar ETE. Nos pacientes de alto risco (válvulas prostéticas, EI prévia, cardiopatia congênita, novo sopro, insuficiência cardíaca ou estigmas de EI), ETE é o exame inicial de escolha. Métodos com os radioisótopos Índio e Gálio com leucócitos marcados não oferecem vantagens sobre a ecocardiografia. Nos casos de EI aórtica, a ressonância nuclear magné-

tica é superior à tomografia computadorizada no diagnóstico de complicações na raiz da aorta.

O diagnóstico definitivo de EI é estabelecido com a identificação microbiológica ou achados histopatológicos a partir da vegetação, do êmbolo arterial ou do abscesso intracardíaco. Na prática clínica, o diagnóstico é mais frequentemente feito por meio de elementos fornecidos pela história, pelos exames laboratoriais e pela ecocardiografia. Os critérios de Duke modificados são os mais comumente empregados para esse fim (Tabela 14.1): o diagnóstico requer a presença de dois critérios maiores, um maior e três menores ou cinco critérios menores; casos

**Tabela 14.1** CRITÉRIOS MODIFICADOS DE DUKE PARA O DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA

#### **Crítérios maiores**

1. Microbiologia
  - Microrganismo típico isolado em 2 hemoculturas separadas: *S. viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK, *S. aureus* ou bacteremia por enterococo adquirida na comunidade sem foco primário; **ou**
  - Microrganismo consistente com endocardite infecciosa isolado a partir de hemocultura persistentemente positiva; **ou**
  - Única hemocultura positiva para *C. burnetti* ou títulos de IgG fase I para *C. burnetti* > 1:800.
2. Evidência de comprometimento do endocárdio
  - Nova regurgitação valvular (aumento ou alteração de sopro preexistente não são suficientes), **ou**
  - Ecocardiografia positiva.<sup>1</sup>

#### **Crítérios menores**

1. Predisposição para endocardite infecciosa (inclui certas condições cardíacas<sup>2</sup> e uso de drogas injetáveis).
2. Febre (> 38°C).
3. Fenômeno vascular (excluindo petéquias e pontos hemorrágicos).
4. Fenômenos imunológicos (presença de fator reumatóide, glomerulonefrite, nódulos de Osler e manchas de Roth).
5. Achados microbiológicos (hemocultura positiva que não preencha critérios maiores ou evidência sorológica de infecção ativa).<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Três achados ecocardiográficos preenchem critérios maiores: massa intracardíaca oscilante ecogênica localizada em sítio de lesão endocárdica, abscesso perianular e nova deiscência em válvula prostética.

<sup>2</sup> Ver Tabela 14.2.

<sup>3</sup> Excluindo única hemocultura positiva para estafilococo coagulase-negativo ou hemocultura positiva para microrganismo raramente associado à endocardite infecciosa.

possíveis são aqueles com apenas um critério maior e um menor ou três menores.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A EI deve ser suspeita em todos os pacientes que apresentem febre e sopro cardíaco, principalmente na presença de fenômenos vasculares e embólicos e na ausência de uma causa direta para febre. Usuários de drogas intravenosas com febre devem ser investigados mesmo na ausência de sopro.

Além disso, a EI deve constar no diagnóstico diferencial de jovens com acidente vascular cerebral e febre e de pacientes com próteses valvulares que apresentem febre e disfunção valvular sem causa definida. A EI deve ainda ser lembrada em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica e anemia e em pacientes com doenças do colágeno que apresentem febre, artralgias e lesões cutâneas.

A endocardite não-infecciosa de Liebman-Sacks se localiza no endocárdio e pode estar presente no lúpus eritematoso, podendo produzir sopros e fenômenos embólicos. Mixomas atriais podem cursar com febre, sintomas constitucionais e embolia, assim como manifestações reumáticas. Neoplasias podem cursar com sintomas constitucionais, anemia, sopro e febre. Infecções crônicas devem também estar presentes no diagnóstico diferencial.

A maioria dos casos de EI com “cultura negativa” se devem ao uso prévio de antimicrobianos; outras possibilidades incluem patógenos de crescimento lento

### Condições de alto risco

Prótese de válvula cardíaca; endocardite infecciosa prévia; cardiopatia congênita complexa cianótica ou *shunt* sistêmico-pulmonar cirurgicamente construído.

### Condições de risco moderado

Outras doenças cardíacas congênitas (canal arterial patente, defeito de septo atrioventricular, defeito de septo atrioventricular parcial tipo *ostium primum*, coarctação da aorta e válvula aórtica bicúspide); disfunção valvular adquirida (como doença reumática ou doença do colágeno com lesão valvular) e cardiomiopatia hipertrófica.

### Condições de baixo ou nenhum risco

Defeito de septo interatrial tipo *ostium secundum*; após 6 meses de cirurgia reparadora de defeito de septo interatrial, interventricular ou canal arterial; cardiopatia isquêmica; *bypass* prévio de coronária; prolapso mitral sem regurgitação; sopro “inocente” em crianças; doença de Kawasaki ou febre reumática sem disfunção valvular; marca-passo cardíaco e desfibrilador implantado.

(como HACEK e micobactérias) ou que requeiram suplementação nutricional especial (*C. burnetii*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Bartonella* spp. e *Legionella* spp.), anaeróbios estritos e *Aspergillus* spp. ou outros fungos filamentosos. Causas não-infecciosas de endocardite (como endocardite marfântica) também devem ser consideradas.

## TRATAMENTO

O tratamento da endocardite envolve a erradicação do microrganismo causador e o tratamento das manifestações hemodinâmicas e embólicas da doença, secundária à destruição valvular e à formação da vegetação. A antibioticoterapia é fundamental no plano terapêutico, o qual também pode envolver o uso de cirurgia em mais de um terço dos casos. O antimicrobiano empregado deve ser preferencialmente bactericida, dado em altas concentrações para permitir melhor efetividade sobre a vegetação. A utilização intravenosa é a preferencial, por um período prolongado.

Esforços devem ser realizados para a identificação do microrganismo causador da EI, ajustando-se a terapia de acordo com o agente isolado em hemocultura. Os esquemas terapêuticos recomendados para os patógenos mais comuns seguem na Tabela 14.3.

### O PAPEL DA TERAPIA ANTIMICROBIANA COMBINADA

Até o momento, a associação entre sinergismo *in vitro* e melhor desfecho clínico tem sido demonstrada apenas para o enterococo, não havendo também técnica universalmente aceita para essa detecção *in vitro*. Devido ao sinergismo, a EI por enterococo é usualmente tratada com uma combinação de aminoglicosídeos e substâncias que atuam na parede celular (penicilina, ampicilina ou vancomicina); é importante, no entanto, estar atento à concentração inibitória mínima (MIC) do enterococo aos aminoglicosídeos, pois o sinergismo deixa de existir para cepas altamente resistentes (MIC = 2.000 mg/mL para estreptomicina e MIC = 500 mg/mL para gentamicina). Efeitos bactericidas sinérgicos contra o enterococo também têm sido documentados *in vitro* e em modelos animais com a combinação de 2  $\beta$ -lactâmicos; dados *in vivo* ainda são escassos.

Embora estudos *in vitro* demonstrem sinergismo entre aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos contra *S. viridans*, estudos clínicos não mostraram superioridade em relação à monoterapia; talvez a principal vantagem da combinação seja a possibilidade de encurtar o tratamento da doença não-complicada de 4 a 6 para 2 semanas. A American Heart Association recomenda combinar gentamicina nas primeiras 2 semanas nos casos envolvendo *S. viridans* com resistência intermediária à penicilina (Tabela 14.3); para espécies com elevada resistência, o aminoglicosídeo deve ser mantido por todo o tratamento, à semelhança da EI por enterococo (estudo prospectivo mostrou, no entanto, resposta de 81% na EI por enterococo com terapia combinada mantendo-se o aminoglicosídeo por apenas 2 semanas).

Embora combinações de  $\beta$ -lactâmicos com aminoglicosídeos sejam amplamente empregadas para EI por *S. aureus*, há pouca evidência em humanos demonstrando o benefício clínico dessa abordagem. Recomenda-se adicionar aminogli-



Patógenos	Endocardite de válvula nativa	Endocardite de prótese valvar
<i>Streptococcus</i> sensível à penicilina <sup>1</sup>	Penicilina G (12-18 milhões U/dia) ou ceftriaxona (2 g/dia) por 4 semanas <sup>2</sup>	Penicilina G (12-18 milhões U/dia) por 6 semanas, e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) por 2 semanas <sup>2</sup>
<i>Streptococcus</i> intermediário à penicilina <sup>1</sup>	Penicilina G (18 milhões U/dia) 4 semanas e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) por 2 semanas <sup>2</sup>	Penicilina G (18 milhões U/dia) por 6 semanas e gentamicina (1 mg/kg, 8/8h) por 2 semanas <sup>2</sup>
<i>Streptococcus</i> com alta resistência <sup>1</sup> ou enterococo	Penicilina G (18-30 milhões U/dia) ou ampicilina (12 g/d), e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) por 4-6 semanas <sup>2</sup>	Penicilina G (18-30 milhões U/dia) ou ampicilina (12 g/dia), e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) por 4-6 semanas <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus</i> sensível à meticilina (oxacilina)	Oxacilina (2 g, 4/4h) por 4-6 semanas ( $\pm$ gentamicina 1 mg/kg, 8/8 h nos primeiros 3-5 dias) <sup>3</sup>	Oxacilina (2 g, 4/4 h) com rifampicina (300 mg, 8/8 h) 6 semanas, e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) por 2 semanas <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus</i> resistente à meticilina (MRSA)	Vancomicina 15 mg/kg ( $\pm$ gentamicina 1 mg/kg, 8/8 h nos primeiros 3-5 dias)	Vancomicina (15 mg/kg) com rifampicina (300 mg, 8/8 h) 6 semanas e gentamicina (1 mg/kg, 8/8 h) 2 semanas
Organismo HACEK	Ceftriaxona (2 g/dia) por 4 semanas	Ceftriaxona (2 g/dia) por 6 semanas

<sup>1</sup> Concentração inibitória mínima (MIC) para penicilina: sensível se  $\leq 0,1$   $\mu$ g/mL, intermediário se entre 0,1-0,5  $\mu$ g/mL e resistente se  $> 0,5$  mg/mL.

<sup>2</sup> Vancomicina (15 mg/kg) é indicada para pacientes com reação de hipersensibilidade imediata confirmada aos  $\beta$ -lactâmicos.

<sup>3</sup> Para pacientes alérgicos à penicilina e com endocardite infecciosa devido a *Staphylococcus* sensível à meticilina, uma cefalosporina de 1ª geração ou vancomicina poderá ser empregada; cefalosporinas devem ser evitadas em pacientes com história de reação de hipersensibilidade imediata à penicilina.

cosídeos apenas nos primeiros 3 a 5 dias de tratamento para que haja *clearance* mais rápido da bacteremia. A combinação de glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina) com aminoglicosídeos não parece trazer benefício. A combinação de rifampicina com substâncias que atuam na parede celular permanece também controversa, havendo dados mostrando sinergismo, bem como antagonismo; o principal papel parece ser o de reduzir a chance de resistência à rifampicina. Embasados principalmente em estudos animais e *in vitro*, a maioria das autoridades recomenda a adição de rifampicina ou gentamicina no tratamento de EI de válvula prostética causada por estafilococo coagulase-negativo metililino-resistente (em especial *S. epidermidis*).

## INDICAÇÕES PARA CIRURGIA CARDÍACA

Insuficiência cardíaca congestiva é a indicação mais forte para cirurgia, sendo o *status* hemodinâmico no momento da cirurgia o principal determinante da mortalidade cirúrgica. Dessa forma, o melhor momento para a intervenção parece ser antes que ocorra extensão perivalvar da infecção ou grave comprometimento hemodinâmico; ecocardiogramas seriados podem ser úteis para esse fim. A ocorrência de complicações supurativas locais, incluindo abscesso perivalvar ou miocárdico, é outra indicação cirúrgica.

A terapia cirúrgica pode ser necessária quando não há resultado satisfatório no tratamento da EI causada por alguns dos seguintes microrganismos: *P. aeruginosa*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Candida* spp., outros fungos e provavelmente enterococo (se não houver possibilidade de regime sinérgico bactericida). Sepses não-controlada a despeito de terapia antimicrobiana apropriada é outra indicação, bem como EI envolvendo válvula prostética (exceto em pacientes com infecção tardia ou causada por microrganismo pouco virulento). Algumas autoridades recomendam cirurgia quando houver dois episódios de embolização ou um episódio associado a grande vegetação residual; não há, no entanto, dados controlados para sustentar tal recomendação. O desenvolvimento de complicações neurológicas embólicas durante EI eleva a mortalidade em 2 a 4 vezes; assim, complicação neurológica recente tem sido considerada contra-indicação relativa para cirurgia, a qual é usualmente postergada para 2 a 4 semanas após o evento.

O aumento no tamanho das vegetações durante o tratamento pode identificar um subgrupo de pacientes com taxa maior de complicações; nenhuma característica da vegetação é, no entanto, critério isolado para cirurgia. Ainda, a persistência das vegetações é comum após terapia efetiva, o que não necessariamente se associa com complicações tardias. Quando a EI é complicada por insuficiência aórtica e cardíaca, a mortalidade em geral excede 50%; a tendência atual é indicar cirurgia de modo mais precoce nesses pacientes. Após a cirurgia, os antimicrobianos geralmente são mantidos por 4 a 6 semanas.

## COMPLICAÇÕES

Insuficiência cardíaca congestiva é complicação freqüente, em especial em infecções acometendo a válvula aórtica. Extensão da infecção além da região valvular prediz maior mortalidade; extensão para septo pode levar a bloqueios atRIOVEN-

triculares e fasciculares, e ruptura de aneurisma micótico do seio de Valsalva pode causar pericardite, hemopericárdio, tamponamento e fístulas para o ventrículo direito. Embolização para a coronária pode levar a infarto miocárdico e pericardite.

Complicações neurológicas ocorrem em 20 a 40% dos casos, devido à embolização séptica formando aneurismas micóticos; a apresentação clínica é variável, desde cefaléia e meningismo até casos agudos devidos à hemorragia intracraniana. A liberação de êmbolos sépticos pode também comprometer outros órgãos, como fígado, baço, rim, artérias mesentéricas e ilíacas; abscesso esplênico deve ser investigado em pacientes com febre persistente. A febre associada à EI em geral se resolve 2 a 3 dias após o início do tratamento em pacientes com microrganismos menos virulentos; a defervescência ocorre em 90% dos casos ao final da segunda semana de tratamento. As causas mais comuns de febre persistente (> 14 dias) são extensão da infecção além da válvula (em geral formando abscesso miocárdico), disseminação metastática, hipersensibilidade aos antimicrobianos (particularmente se a febre se resolve e depois retorna) ou complicação hospitalar (como infecção ou embolismo pulmonar).

## PREVENÇÃO

Algumas condições cardíacas associam-se também a maior risco de EI que outras (ver Tabela 14.2), recomendando-se profilaxia para as condições associadas a risco elevado ou moderado. Bacteremia comumente ocorre durante atividades diárias, como escovação dos dentes ou mastigação. Como a ocorrência de bacteremia é crucial para o desenvolvimento de EI, teoricamente se pode concluir que a prevenção de bacteremia associada a procedimentos de risco pode prevenir EI. Incisão, drenagem ou outros procedimentos cirúrgicos na presença de infecção bacteriana ativa no local são associados a maior risco de EI. A profilaxia de EI deve, assim, ser direcionada para os procedimentos associados à bacteremia significativa, citados a seguir:

- **Procedimentos dentais ou orais.** A incidência de bacteremia é diretamente proporcional ao grau de inflamação e infecção oral; a profilaxia é recomendada para procedimentos associados a sangramento significativo, como tonsilectomia, adenoidectomia, cirurgia periodontal e extração dentária. Anti-sépticos locais podem reduzir a incidência de bacteremia durante esses procedimentos.
- **Procedimentos envolvendo o trato respiratório.** Procedimentos cirúrgicos envolvendo a mucosa respiratória necessitam de profilaxia, bem como broncoscopia com aparelho rígido.
- **Procedimentos envolvendo o trato digestivo.** Incluem escleroterapia de varizes de esôfago, dilatação do esôfago, colangiografia endoscópica retrógrada com obstrução biliar, cirurgia do trato biliar e cirurgia que envolva a mucosa biliar ou gastrointestinal.
- **Procedimentos envolvendo o trato geniturinário.** Incluem cirurgia no trato urinário ou na próstata, cistoscopia e dilatação uretral. A infecção urinária

deve ser preferencialmente tratada antes da realização de qualquer procedimento no trato urinário. Parto vaginal acompanhado de infecção bacteriana é associado a risco elevado de bacteremia.

A Tabela 14.4 sumariza as recomendações para a antibioticoprofilaxia em adultos, de acordo com o procedimento (as doses necessitam ser corrigidas para crianças). Para reduzir a chance de resistência, a profilaxia deve ser dada *apenas durante o período perioperatório* (iniciada logo antes do procedimento e continuada por no máximo 6 a 8 horas). Se o paciente estiver em uso prévio de antimicrobianos normalmente usados para profilaxia de EI, é prudente selecionar fármaco de diferente classe; se for um procedimento eletivo, sugere-se esperar 9 a 14 dias para o restabelecimento da microbiota usual do paciente, possibilitando o

Tabela 14.4 RECOMENDAÇÕES DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA PARA ENDOCARDITE EM ADULTOS, DE ACORDO COM O PROCEDIMENTO	
Procedimentos dentários, orais, envolvendo o trato respiratório ou o esôfago	
Padrão	Amoxicilina 2 g, VO, ou ampicilina 2 g, IM ou IV, 1 h antes do procedimento
Se alergia à penicilina	
– Via oral	Clindamicina 600 mg, cefalexina* 2 g, azitromicina 500 mg ou claritromicina 500 mg, 1 h antes do procedimento
– Via intravenosa	Clindamicina 600 mg ou cefazolina 1 g, 1 h antes do procedimento
Procedimento geniturinário ou gastrointestinal	
Risco moderado	Amoxicilina 2 g, VO, 1 h antes, ou ampicilina 2 g, IM ou IV, 30 min antes do procedimento
– Se alergia à penicilina	Vancomicina 1 g, IV (infundir em 1-2 h e finalizar aplicação 30 min antes do procedimento)
Risco elevado	Ampicilina 2 g, IV ou IM, e gentamicina 1,5 mg/kg (não exceder 120 mg), IV, 30 min antes do procedimento. Repetir em 6 h, se recomendado (ampicilina 1 g, IV ou IM, ou amoxicilina 1 g, VO)
– Se alergia à penicilina	Vancomicina 1 g (infundir em 1-2 h) e gentamicina 1,5 mg/kg (não exceder 120 mg). Finalizar a aplicação 30 min antes do procedimento
* Cefalosporinas não devem ser utilizadas em pacientes com reação de hipersensibilidade tipo imediata às penicilinas (urticária, angioedema ou anafilaxia).	

uso da profilaxia-padrão. Nos procedimentos cirúrgicos infectados, o antimicrobiano utilizado deve ser dirigido ao(s) agente(s) causador(es). Em cirurgia cardíaca, indica-se o uso de cefalosporina de 1ª geração, exceto em hospitais com níveis endêmicos de *S. aureus* ou *S. epidermidis* meticilino-resistentes, onde vancomicina é a substância de escolha. Em transplantados, para os quais os dados são ainda escassos, muitos serviços utilizam a profilaxia para condições de risco moderado.

Lembrar-se de que os seguintes procedimentos *não requerem profilaxia*: inserção de cateter ou próteses, intubação traqueal, fibrobroncoscopia ou endoscopia gastrointestinal (com ou sem biópsia), ligadura endoscópica de varizes esofágicas e partos vaginais não-complicados ou biópsia cervical.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

American Heart Association Scientific Statement. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.

Banerjee S, Swanton RH. When should you suspect endocarditis? *The Practitioner* 2003; 47: 162-78.

Dajani AS, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendation by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-801.

Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 615-21.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Moreillon P. Endocarditis and endarteritis. In: Armstrong D, Cohen J. *Infectious diseases*. London: Mosby; 1999. vol 1.

Murtagh B, Frazier OH, Letsou VG. Diagnosis and management of bacterial endocarditis in 2003. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 106-10.

Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 45: 1318-30.

# 15

## FEBRE REUMÁTICA AGUDA

GIORGIA TORRESINI RIBEIRO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Febre reumática aguda (FRA) é uma doença caracterizada por lesões inflamatórias não-supurativas envolvendo primariamente o coração, as articulações, os tecidos subcutâneos e o sistema nervoso central (SNC). Essa entidade clínica já foi muito comum nos países ocidentais; por razões não muito bem estabelecidas, sua incidência tem decaído nas últimas 5 décadas, em parte devido ao uso difundido de antibióticos para o tratamento de infecções respiratórias do trato superior em crianças e adolescentes. Atualmente, a incidência nos países em desenvolvimento é estimada em < 5 por 100.000 pessoas, sendo a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças e adultos jovens no mundo.

A doença ocorre com maior frequência entre os 5 e 15 anos, sendo rara em crianças com menos de cinco anos. Adultos podem ter episódios agudos e recorrentes, não havendo predileção quanto ao sexo. O risco de FRA é maior em populações com alta probabilidade de contrair faringite estreptocócica, como recrutas militares, populações aglomeradas e contactantes com crianças em idade escolar.

### ETIOLOGIA

A faringite estreptocócica (do grupo A) não-tratada é o evento iniciante que precipita a FRA. Variações na reumatogenicidade das cepas dos estreptococos influenciam no ataque da FRA, onde cepas virulentas encapsuladas (mucóides) são capazes de induzir resposta imune tipo-específica para a proteína M e outros antígenos estreptocócicos. Cerca de 3% dos indivíduos com tonsilofaringite não tratada por essas cepas desenvolvem FRA. A incidência da doença após faringite estreptocócica em pacientes que já tiveram episódio prévio de FRA é de cerca de 50%. Vários estudos sugerem haver base genética para suscetibilidade à FRA.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O ataque de FRA costuma ser precedido por faringite em 2 a 3 semanas. As principais manifestações clínicas são descritas a seguir.

## ARTRITE

É a manifestação mais precoce e comum da FRA, afetando cerca de 80% dos pacientes. Tipicamente, há padrão migratório e assimétrico, amiúde envolvendo grandes articulações (joelhos, cotovelos e tornozelos). Em geral, 6 a 16 articulações são acometidas, sendo cada uma inflamada por 1 a 5 dias. A artrite é via de regra benigna, não resultando em deformidade permanente.

A história natural da poliartrite é alterada, no entanto, pelo uso de antiinflamatórios não-esteróides; nesses pacientes, a inflamação rapidamente diminui na articulação afetada, podendo não haver "migração". Dessa forma, a terapia pode privar o clínico de um sinal diagnóstico útil.

## CARDITE

A pancardite (comprometimento do endocárdio, do miocárdio e do pericárdio) é notada em cerca de 50% dos pacientes com FRA, usualmente nas 3 primeiras semanas da doença. O envolvimento cardíaco é freqüentemente leve ou mesmo assintomático; raramente, pode haver insuficiência mitral ou miocardite grave levando à insuficiência cardíaca intratável. A cardite é a única manifestação da FRA com potencial para causar dano a longo prazo e morte.

O diagnóstico de cardite requer a presença de uma das seguintes manifestações: (1) novo sopro, (2) cardiomegalia, (3) pericardite ou (4) insuficiência cardíaca congestiva. Regurgitação mitral é a característica de cardite reumática; o envolvimento da válvula mitral ocorre em cerca de 75 a 80% dos casos (aórtica 30%, tricúspide ou pulmonar < 5%). A valvulite é associada com sopro característico, quase sempre presente, a menos que obscurecido por atrito ou derrame pericárdico ou por baixo débito cardíaco.

Na ausência de valvulite, a miocardite e a pericardite não devem ser de origem reumática. Taquicardia é comum na miocardite, podendo se auscultar B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> ou ritmo de galope. Cardiomegalia pode ser notada no radiograma de tórax ou no ecocardiograma. Na insuficiência cardíaca congestiva aguda, rápida distensão da cápsula hepática pode levar a um desconforto no quadrante superior direito do abdome. Na presença de pericardite, pode haver atrito pericárdico. Derrames pericárdicos volumosos ocasionando tamponamento são raros.

## CORÉIA DE SYDENHAM

É uma manifestação tardia, surgindo em geral 3 meses após a infecção (ocorre em cerca de 20% dos pacientes). Caracteriza-se por movimentos involuntários, não-rítmicos e aleatórios envolvendo os músculos da face e das extremidades; qualquer músculo, no entanto, pode ser afetado. As manifestações são mais evidentes durante a vigília, podendo desaparecer durante o sono. Os movimentos comumente são mais marcados em um dos lados do corpo, podendo ser unilaterais (hemicoréia).

Pode haver fraqueza e incoordenação muscular, além de labilidade emocional. O exame neurológico falha em revelar perdas sensoriais ou envolvimento do trato piramidal; hipotonia difusa pode estar presente.

## ERITEMA MARGINADO

É um *rash* evanescente, não-pruriginoso, maculopapular e que usualmente afeta o tronco e as extremidades proximais, poupando a face. O nome deriva da observação de que as lesões se estendem centrifugamente, sendo que a pele no centro retorna ao normal. As margens das lesões são geralmente contínuas, formando um anel (também conhecido como eritema anular); pode haver coalescência das bordas, formando um padrão serpiginoso.

Embora o eritema marginado seja incomum na FRA (< 5%), sua presença sugere fortemente o diagnóstico. É encontrado em geral no início da doença, podendo persistir ou recorrer quando outras manifestações já tiverem desaparecido. As lesões não são influenciadas por terapia antiinflamatória.

## NÓDULOS SUBCUTÂNEOS

São firmes, dolorosos e se movimentam livremente, possuindo entre 0,5 e 2 cm de diâmetro. São raramente vistos na FRA; quando presentes, ocorrem mais freqüentemente em pacientes com cardite (como o eritema marginado). Costumam estar localizados em locais de pequenos e repetidos traumas, acima de superfícies extensoras das articulações, na porção occipital do couro cabeludo ou acima do processo espinal.

## DIAGNÓSTICO

Não existem exames clínicos e laboratoriais específicos para o diagnóstico. Os critérios diagnósticos clássicos para FRA, de 1944, foram atualizados em 1992 pela American Heart Association (Tabela 15.1). Os critérios diagnósticos se dividem em achados clínicos e laboratoriais, dentro de manifestações maiores e menores. A alta probabilidade de FRA é indicada pela presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, somadas à evidência de infecção por estreptococos. Para essa comprovação, pode-se empregar cultura da faringe (padrão-ouro), testes imunológicos rápidos para detecção de antígenos ou testes sorológicos; particularidades sobre esses testes são apresentadas no Capítulo 7, "Faringite aguda".

**Tabela 15.1** CRITÉRIOS DE JONES PARA O DIAGNÓSTICO DE FRA

Manifestações maiores	Manifestações menores
Cardite	Achados clínicos
Poliartite	– Artralgia
Coréia	– Febre
Eritema marginado	Achados laboratoriais
Nódulos subcutâneos	– VSG elevado
	– PCR elevado
	– Intervalo PR prolongado



Reagentes de fase aguda, como velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR), estão invariavelmente elevados durante o processo reumático agudo, sendo em geral normais em pacientes com coréia; esses testes são úteis para monitorizar o curso da doença. Pode-se observar leucocitose (variável), além de anemia leve a moderada (normocítica e normocrômica).

O radiograma de tórax auxilia na avaliação da área cardíaca (achado normal não exclui cardite) e da congestão pulmonar. Na suspeita de FRA, devem ser realizados eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. Taquicardia sinusal persistente que não cede durante o sono é comum na presença de cardite. Anormalidades comuns incluem prolongamento do PR e bloqueio atrioventricular, além de baixa voltagem em pacientes com grande derrame pericárdico. O ecocardiograma é útil para avaliar o tamanho das câmaras cardíacas, a função ventricular, o grau de regurgitação valvular, as características morfológicas das válvulas e a presença de derrame pericárdico.

Estudos radiológicos das articulações afetadas pouco acrescentam, podendo mostrar a presença de pequeno derrame. Análise do líquido sinovial revela fluido inflamatório estéril. Pacientes com FRA possuem mínimas alterações no complemento sérico, comparados com controles.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, artrite séptica (especialmente a gonocócica), artrite da rubéola, doença de Lyme, endocardite infecciosa, miocardite viral e estágios iniciais de púrpura de Henoch-Schönlein. O eritema marginado também tem sido relatado em sepse, reações a drogas e glomerulonefrite.

## TRATAMENTO

Os antiinflamatórios promovem alívio sintomático, mas, assim como os corticosteróides, não modificam a evolução para doença cardíaca reumática crônica. Salicilatos são muito efetivos na redução da febre, da toxicidade e da artrite (geralmente 90 a 100 mg/kg/dia em crianças e 6 a 8 g/dia em adultos, divididos em doses a cada 4 horas). A dose precisa é determinada pela gravidade dos sintomas, pela resposta clínica e pela tolerância ao fármaco; após 2 semanas de terapia, dose reduzida pode ser usada por mais 6 semanas.

Corticosteróides são recomendados para pacientes com cardite manifesta por insuficiência cardíaca e para pacientes que não toleram ou não respondem a salicilatos. Prednisona costuma ser usada por 2 a 3 semanas (40 a 60 mg/dia, com redução gradual por mais 3 semanas). Alguns pacientes apresentam recidiva dos sintomas ao término da terapia antiinflamatória (especialmente corticoterapia); o uso de salicilatos por 1 mês após a suspensão dos esteróides pode prevenir essa ocorrência.

A insuficiência cardíaca deve ser tratada com medidas convencionais. Digoxina deve ser usada com cautela na presença de miocardite. Após o ataque agudo, o nível de atividade física será determinado pelo *status* cardíaco; pacientes sem

doença cardíaca residual não têm restrição quanto à atividade física. Pacientes com coréia podem necessitar de diazepam ou fenobarbital para sedação. Em casos graves, com hipercinesia debilitante, haloperidol está indicado. Permanece em investigação o uso de plasmaforese e imunoglobulina intravenosa nos casos de coréia intratável.

Antibióticos não modificam o curso da FRA, nem previnem o desenvolvimento de cardite reumática, mas minimizam a possibilidade da transmissão de cepas estreptocócicas reumatogênicas. Penicilina G benzatina (1,2 milhões U, IM, em dose única) é indicada para pacientes com cultura de faringe positiva (eritromicina é alternativa para alérgicos); após, terapia profilática é indicada para prevenir faringite estreptocócica (ver adiante).

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

O tratamento antimicrobiano em até 9 dias na faringite estreptocócica pode prevenir FRA. Penicilina G benzatina é o antibiótico de escolha (ver Capítulo 7, “Faringite aguda”).

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O risco de desenvolver febre reumática após infecção estreptocócica sintomática ou assintomática é muito maior entre os pacientes com episódio prévio de FRA; a taxa de recorrência em alguns estudos chega a 16%. Em pacientes com doença cardíaca reumática, ataques recorrentes podem levar a dano cardíaco progressivo. Embora pacientes que não sofreram inicialmente cardite sejam menos propensos a desenvolvê-la em recorrências, exceções podem ocorrer. Assim, é crucial que eles sejam protegidos de infecções estreptocócicas, por meio de profilaxia antimicrobiana contínua (Tabela 15.2), a qual deve ser iniciada tão logo se diagnostique FRA ou doença cardíaca reumática.

**Tabela 15.2** REGIMES RECOMENDADOS PARA PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA

Antimicrobiano	Dose	Via
Penicilina G benzatina <sup>1</sup>	1,2 milhões UI a cada 4 semanas ou	Intramuscular
Penicilina V	250 mg, 12/12 h ou	Oral
Sulfadiazina	0,5 g, 1 vez/dia ( $\leq 27$ kg) ou 1,0 g, 1 vez/dia ( $> 27$ kg)	Oral
Eritromicina <sup>2</sup>	250 mg, 12/12 h	Oral

<sup>1</sup> Em situações de alto risco, recomenda-se administração a cada 3 semanas.

<sup>2</sup> Para pacientes alérgicos à penicilina e sulfadiazina.

A duração da profilaxia antibiótica permanece controversa. Os riscos declinam com a idade e com o número de anos passados desde o ataque anterior. As recomendações da American Heart Association são dadas na Tabela 15.3. As decisões para descontinuar a profilaxia devem ser individualizadas, com base no risco de recorrência e nas suas prováveis consequências. O risco de infecção estreptocócica é bastante baixo entre adultos sem doença cardíaca e que não têm contato íntimo com crianças em fase escolar, mas ele pode ser elevado para profissionais da saúde, militares e residentes em áreas com alta incidência de febre reumática.

Investigações estão sendo realizadas para o desenvolvimento da vacina efetiva contra a proteína M para prevenir infecção estreptocócica e FRA.

<b>Categoria</b>	<b>Duração</b>
FRA com cardite e doença valvar persistente*	No mínimo 10 anos após o último episódio e ao menos até os 40 anos de idade; por vezes, profilaxia por toda a vida
FRA com cardite, mas sem doença valvar*	10 anos ou até a idade adulta; por vezes, por mais tempo
FRA sem cardite	5 anos ou até os 21 anos de idade; por vezes, por mais tempo

\*Evidência clínica ou ecocardiográfica.

## COMPLICAÇÕES

A cardite reumática crônica é a complicação mais temida, podendo ocasionar estenose ou insuficiência mitral e aórtica, insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial. Usualmente ocorre 10 a 20 anos após o ataque inicial, sendo a principal causa de doença valvular adquirida no mundo. Pacientes com doença valvular reumática residual devem fazer profilaxia antimicrobiana para evitar endocardite bacteriana (ver Capítulo 14, “Endocardite infecciosa”).

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.

Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 509-17.

Chakko S, Bisno AL. Acute rheumatic fever. In: Lutz JF, Ferry DR. *Hurt's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Ferrieri P. American Heart Association Scientific Statement. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

# 16

## DIARRÉIA AGUDA

DIMAS ALEXANDRE KLIEMANN  
CLARICE GABARDO RITTER

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A diarreia aguda é definida como  $\geq 3$  evacuações de fezes aquosas ou de pouca consistência em 24 horas, ou 1 episódio com fezes sanguinolentas em período recente. Esse é um dos diagnósticos mais comuns na prática ambulatorial, ao qual se infere considerável morbidade. Registra-se maior prevalência nas áreas carentes de saneamento, associado a populações de baixa condição socioeconômica. Estimativas feitas em países em desenvolvimento mostram que as crianças de até dois anos apresentam 4 a 6 quadros de diarreia, 10% destes evoluindo para a desidratação. Nos adultos, a doença costuma ocorrer em surtos, geralmente por fonte comum; estudos indicam a incidência de 0,5 a 2 episódios pessoa/ano em países desenvolvidos. No Brasil, há grande variação de incidência inter e intra-regional, dependendo das condições locais de saneamento e da disponibilidade de água tratada. As estimativas oficiais apontam uma média de dois casos por pessoa/ano entre os adultos; entre as regiões do País, a Nordeste é a mais atingida.

A diarreia aguda é uma das principais causas de mortalidade infantil nos países em desenvolvimento, bem como é causa de morte na idade adulta nos países desenvolvidos, principalmente durante epidemias. Oitenta e cinco por cento das mortes decorrentes de diarreia na idade adulta ocorrem em pessoas com mais de 65 anos. Embora Porto Alegre possua 99% de água tratada e 70% de rede de esgoto, supondo-se não haver grande prevalência desse agravo, a magnitude desse problema é desconhecida. Por tratar-se de doença subnotificada, com importância subestimada, dados objetivos do seu impacto na população são de difícil obtenção.

### ETIOLOGIA

A doença é usualmente adquirida por transmissão orofecal (água, alimentos ou contato interpessoal), ocorrendo variações entre as diferentes regiões e faixas etárias. Estudos internacionais apontam *Escherichia coli* enterotoxigênica e rota-

vírus como as causas mais frequentes. Em nosso meio, os agentes enteropatogênicos mais envolvidos são:

- ▶ **Bactérias:** *E. coli* enteropatogênica clássica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* e *Yersinia enterocolitica*.
- ▶ **Protozoários:** *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e *Cryptosporidium parvum*.
- ▶ **Helmintos:** *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma* spp.
- ▶ **Vírus:** em outros países, o vírus Norwalk é a causa mais comum de gastroenterite viral em adultos. No Brasil, o agente principal da diarreia viral é o rotavírus. Outros agentes incluem adenovírus e citomegalovírus.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos, a patologia cursa com a evolução benigna e é autolimitada. Com frequência, é acompanhada de vômitos, febre e dor abdominal. A doença possui curso geralmente autolimitado, com duração entre 2 a 14 dias; a diarreia persistente é definida como aquela com duração > 14 dias, e a diarreia crônica tem duração > 30 dias.

É essencial colher, na história do paciente, as seguintes informações: idade, início (abrupto ou gradual) e duração dos sintomas, características das fezes (aquosas, sanguinolentas ou purulentas), presença de sintomas disentéricos (febre, tenesmo, sangue ou pus nas fezes), frequência e volume das evacuações e intensidade de outros sinais e sintomas (náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaléia, mialgia ou alteração do sensorio).

Os pacientes também devem ser questionados sobre potenciais fatores de risco epidemiológico, incluindo histórico de viagens, consumo de alimentos potencialmente contaminados (carne crua, frutos do mar, ovos, leite não-pasteurizado ou sucos), exposição a fontes suspeitas de água (como lagos), visitas a zoológicos ou fazendas, contato com pessoas ou animais doentes, medicamentos em uso, doenças preexistentes e história de sexo anal receptivo (ou contato sexual oro-anal). É importante ainda saber qual a profissão do paciente.

Quadros manifestos predominantemente com vômitos sugerem intoxicação por toxinas alimentares ou infecção viral. Pacientes que ingerem alimentos contaminados com toxinas bacterianas costumam apresentar sintomas após 2 a 7 horas, em geral com náuseas e vômitos de grande intensidade e pouca diarreia; a maioria dos pacientes permanece afebril e com pouca desidratação, exceto quando os vômitos são muito intensos. Os alimentos mais comumente contaminados com toxinas são bolos, pão e arroz cozido deixado em repouso por algum período de tempo.

No exame físico, é importante procurar por sinais de desidratação (Tabela 16.1): deve-se palpar os pulsos, aferir a pressão arterial (sentado e em pé), observar o turgor cutâneo, a hidratação das mucosas (boca e lábios), o enchimento capilar e a presença de olhos encovados – em crianças, é importante examinar as fontanelas. O toque retal deve fazer parte do exame inicial, principalmente em pacientes

**Tabela 16.1** AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GRAU DE DESIDRATAÇÃO

	Leve	Moderada	Grave
Estado geral	Alerta, ativo	Fraco, letárgico	Torporoso
Sede	Pouca	↑	Muita sede
Frequência cardíaca	Normal	Taquicardia	Taquicardia
Pressão arterial	Normal	Normal ou ↓ 10-20 mmHg na pressão sistólica	↓ > 20 mmHg na pressão sistólica
Hipotensão postural	Não	Variável	Sim
Mucosas	Normais	Pouco secas	Muito secas
Turgor cutâneo	Preservado	↓	Muito ↓
Diurese	Normal ou ligeiramente ↓	↓	Escassa ou ausente

com mais de 50 anos. Isto permite ao médico ver as características das fezes e avaliar acuradamente o tipo de diarreia, se aquosa ou sanguinolenta.

Sinais de irritação peritoneal devem alertar para outras patologias abdominais que se manifestem primeiramente com diarreia. Nesses casos, devem ser excluídas condições como apendicite, anexite, diverticulite, peritonite secundária à perfuração intestinal, infecções sistêmicas (malária, febre tifóide ou sarampo), doença inflamatória intestinal, enterocolite isquêmica e oclusão mesentérica (arterial ou venosa).

#### APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE ACORDO COM O GRUPO ETIOLÓGICO

- ▶ **Bactérias:** utilizam dois mecanismos principais para causar diarreia: o secretório, desencadeado por toxinas, ou o invasivo, pela colonização e multiplicação na parede intestinal, provocando lesão epitelial. A apresentação clínica tende a ser semelhante às diarreias virais, por vezes evoluindo com maior toxemia; as evacuações podem conter muco, pus ou sangue, caracterizando o quadro disentérico (Tabela 16.2). A condição clínica é também geralmente autolimitada, exigindo, no entanto, maior atenção em pacientes imunodeprimidos e desnutridos.
- ▶ **Vírus:** geralmente levam à diarreia autolimitada, durando menos de uma semana; há facilidade para disseminação interpessoal. Os agentes virais estimulam a secreção intestinal, levando a um grande número de evacuações líquidas, que, na sua expressão clínica, podem variar desde um bom estado geral até diferentes graus de desidratação e toxemia. As complicações normalmente decorrem de um estado nutricional já comprometido.
- ▶ **Parasitas:** são habitantes comuns do intestino de grande parte da população, em especial da que vive em precárias condições higiênico-sanitárias. Pode-se encontrar infecção por agentes isolados ou associados, e a manifestação

diarréica pode ser aguda, intermitente e com tendência a uma evolução mais arrastada. *E. histolytica* costuma levar a manifestações preferencialmente disentericas, à semelhança da retocolite ulcerativa.

- ▶ **Pós-antibioticoterapia:** diarréia resultante de antibióticos administrados que alteram a flora intestinal normal e aumentam a proliferação do *Clostridium difficile*, produtor das enterotoxinas A e B, que causa enterocolite e formação de pseudomembrana. Esse tópico será discutido em capítulo específico.

## DIARRÉIA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

- ▶ **Pacientes imunocomprometidos:** diarréia aguda em pacientes tratados com imunossupressores ou quimioterápicos, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com doenças auto-imunes e com neoplasias malignas (especialmente hematológicas) constitui entidade especial. A doença nesses pacientes pode rapidamente levar à sepse, devendo a antibioticoterapia ser prontamente instituída na suspeita de diarréia invasiva. A diarréia sanguinolenta pode ser causada por infecção entérica por citomegalovírus. A diarréia aguda e crônica que ocorre no paciente com HIV deve receber atenção especial em termos de investigação e manejo. Embora pacientes com contagens de células CD4 > 500/mm<sup>3</sup> possam ser manejados como pacientes sem imunossupressão, aqueles com contagens inferiores devem realizar cultura para *C. difficile* em meio apropriado, além de exame direto das fezes e coprocultura. Esses pacientes tendem a apresentar quadros graves de diarréia prolongada causada por agentes como *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* e *Campylobacter jejuni*. O diagnóstico de infecção pelo HIV deve ser considerado em pacientes com síndromes diarréicas não-usuais.
- ▶ **Idosos:** diarréia aguda em pacientes com > 65 anos está associada a uma maior mortalidade. Trata-se de condição prevalente nessa faixa etária, podendo levar a resultados catastróficos. Deve-se sempre avaliar o uso de laxativos, outros medicamentos em uso (que possam apresentar diarréia como efeito adverso), alimentação enteral e causas isquêmicas. A infecção por *C. difficile* é particularmente comum em pacientes hospitalizados ou institucionalizados.
- ▶ **Colite hemorrágica (*E. coli* êntero-hemorrágica):** é a causa de diarréia sanguinolenta associada a uma considerável mortalidade entre crianças e idosos. A complicação mais temida é a síndrome hemolítico-urêmica, amiúde em crianças entre 5 e 10 anos. Essa síndrome é caracterizada pela tríade de insuficiência renal aguda, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia e habitualmente se manifesta 5 a 10 dias após o início da diarréia. A incidência de disfunção renal subclínica é alta, principalmente em pacientes com prolongada anúria durante a apresentação inicial.

## DIAGNÓSTICO

Embora não sejam indicados estudos laboratoriais para a maioria dos pacientes, vários autores concordam que devam ser empregados testes, na evidência de doença invasiva ou inflamatória, em pacientes toxêmicos, imunodeprimidos, com



**Tabela 16.2** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM BACTÉRIAS ISOLADAS NAS FEZES EM 10 HOSPITAIS NOS ESTADOS UNIDOS (N = 30.463 ESPÉCIMES)

Microrganismo isolado	Percentual de espécimes			Percentual de pacientes		
	Total	Sangue visível	Sangue oculto	História de sangue nas fezes	Febre	Dor abdominal
<i>C. jejuni</i>	2,3	8,0	52,0	37,0	59,0	45,0
<i>Salmonella</i> spp.	1,8	5,0	43,0	34,0	72,0	29,0
<i>Shigella</i> spp.	1,1	15,0	59,0	51,0	79,0	34,0
<i>E. coli</i> O157	0,4	63,0	83,0	91,0	35,0	72,0
Total	5,6	3,0		22,0		

febre alta, diarreia sanguinolenta, uso recente de antibióticos, dor abdominal intensa ou grave desidratação (Figura 16.1).

As vantagens em empregar os testes a seguir incluem melhor conhecimento epidemiológico (particularmente útil em epidemias), identificação de padrões de suscetibilidade e, talvez, minimizar o desnecessário uso de antimicrobianos. Mesmo com ótimo uso, cerca de 20 a 40% de todas as diarreias agudas infecciosas permanecem sem diagnóstico estabelecido.

## EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

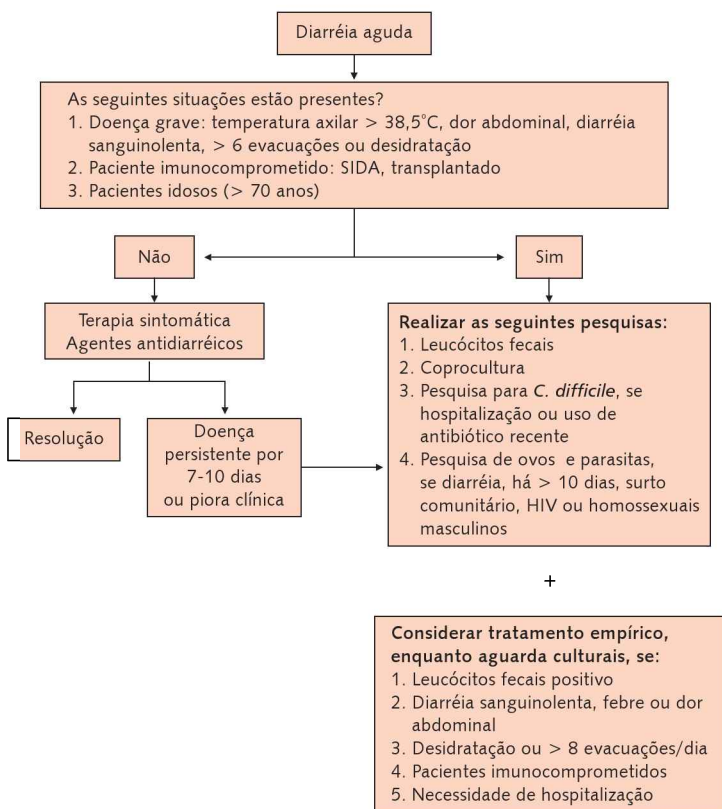
Recomendado a pacientes com diarreia aquosa associada à desidratação ou à perda de sangue. Parasitas como *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium parvum* e *Iso spor a belli* podem ser difíceis de identificar nas fezes, o que exige, em muitos casos, amostras repetidas (e, por vezes, aspirado duodenal ou biópsia intestinal).

## PESQUISA DE LEUCÓCITOS FECALIS

A detecção microscópica de polimorfonucleares em fezes recentes é um método sensível, mas pouco específico, para o diagnóstico de diarreia invasiva; nos casos positivos, deve-se seletivamente testar para os patógenos mais frequentemente envolvidos (*C. jejuni*, *Shigella* spp. e *Salmonella* spp.). A sensibilidade pode ser ainda melhorada com o emprego de métodos imunológicos (lactoferrina fecal), efetivo mesmo em *swabs* ou em amostras refrigeradas (as desvantagens incluem um maior custo e eventuais resultados falso-positivos em lactentes).

## COPROCULTURA

Devido à baixa taxa de positividade (em geral menor de 5%), a cultura das fezes é entendida como teste de baixo custo-benefício, não estando indicada para



▲ **Figura 16.1** Resumo do diagnóstico e do tratamento de pacientes com diarréia aguda.

casos de diarréia leve, de início há poucos dias e sem sinais de desidratação. Na presença de diarréia sanguinolenta, com intensidade moderada a grave, marca da desidratação ou em quadros persistentes, o exame está indicado. Os espécimes para exames devem ser frescos, uma vez que alguns microrganismos se degeneram rapidamente. A pesquisa rotineira é feita em meio de MacConkey, detectando *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. e *Campylobacter* spp.; é importante que o laboratório receba informações clínicas adequadas, visando ao emprego de meios seletivos.

## TESTES ESPECÍFICOS

De acordo com a suspeita clínica, o emprego de testes específicos pode aumentar o rendimento e a utilidade do exame das fezes. Pacientes com diarreia sanguinolenta ou síndrome hemolítico-urêmica podem ser especificamente testados para *E. coli* O157, em ágar MacConkey-sorbitol. Na presença de diarreia aquosa abundante, com desidratação (ou diarreia aquosa em qualquer paciente residente em área endêmica), a microscopia de campo escuro é fortemente recomendada, pela alta possibilidade de *Vibrio* spp.

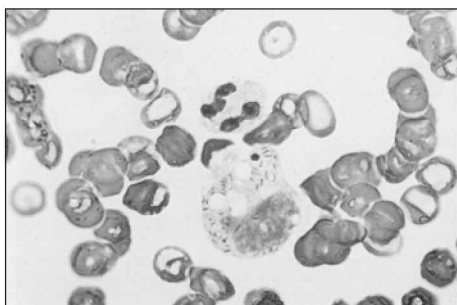
## RETOSSIGMOIDOSCOPIA/COLONOSCOPIA

Indicada para pacientes disentéricos que não apresentem resposta ao tratamento específico, naqueles com sintomas intensos de proctite (tenesmo e dor retal) e na suspeita de colite pseudomembranosa. A biópsia colônica e a cultura devem ser realizadas sempre, mesmo com mucosa de aspecto normal.

## OUTROS TESTES

Pacientes com salmonelose podem, em alguns casos, desenvolver bacteremia, com a disseminação da bactéria para qualquer órgão. Eventualmente, ocorre infecção de placas ateroscleróticas, fazendo com que a bacteremia persista por longos períodos; nesses casos, mais de 50% das hemoculturas são positivas. A cultura de medula óssea pode ser particularmente útil para o diagnóstico de *Salmonella typhi* (Figura 16.2).

A detecção de pH fecal ácido pode auxiliar na identificação de intolerância à lactose, especialmente em crianças com diarreia; pH fecal menor de 5,0 sugere a presença de ácido láctico (ação de bactérias colônicas em lactose não-absorvida).



▲ **Figura 16.2** Espécies de *Salmonella* em esfregaço de medula óssea. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora a grande maioria dos quadros agudos de diarreia seja de origem infecciosa, outras patologias gastrointestinais e sistêmicas podem, inicialmente, apresentar diarreia (Tabela 16.3). Medicamentos e toxinas alimentares também são potenciais causas de diarreia.

Nos pacientes com diarreia sanguinolenta aguda, as considerações diagnósticas podem incluir trombose venosa ou da artéria mesentérica superior, colite isquêmica ou induzida por fármacos e doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e doença de Crohn).

## TRATAMENTO

### TERAPIA DE REIDRATAÇÃO

A grande maioria das diarreias agudas pode ser manejada com a simples reposição de líquidos e eletrólitos perdidos nas fezes. Nos quadros leves, em pacientes jovens e sem comorbidades, as orientações alimentares podem ser medidas suficientes (aumentar a ingestão de líquidos, evitar alimentos condimentados, preferir carboidratos complexos aos açúcares simples e estimular uma alimentação branda, sem necessidade de pausa alimentar).

Em pacientes com desidratação leve a moderada (Tabela 16.1), a reposição de fluidos deve ser feita juntamente com eletrólitos, por meio da solução de reidratação oral (SRO) da Organização Mundial da Saúde. Apesar de a SRO ter sido desenvolvida para crianças, é também adequada para adultos, e quando diluída em 1 litro de água apresenta as seguintes concentrações: 90 mEq/L de sódio, 20 mEq/L de potássio, 80 mEq/L de cloreto, 30 mEq/L de citrato ou bicarbonato e 111 mosm/L de glicose. Sempre que possível, a reposição deve ser oral, de forma lenta, em pequenos goles. A quantidade a ser tomada deve ser de aproximadamente 1,5 a 2 vezes o déficit estimado, mais as perdas atuais.

A reposição de líquidos intravenosos deve ser o manejo inicial dos pacientes com choque hipovolêmico. Pacientes com desidratação moderada, vômitos inten-

**Tabela 16.3** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DIARRÉIA AGUDA

Disfunções colônicas
Doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn)
Neoplasias de cólon
Tumores produtores de hormônios
Endocrinopatias
Abdome agudo (apendicite, diverticulite, anexite)
Medicamentos (laxativos, diuréticos, anticolinérgicos, entre outros)
Toxinas alimentares (metais, frutos do mar)

sos, alteração de consciência ou com recusa à SRO podem também necessitar de hidratação parenteral. Em pacientes gravemente desidratados, a correção do déficit total de fluidos pode ser feito com segurança nas primeiras 4 horas de terapia (sendo metade na primeira hora); o volume de fluidos a ser administrado é determinado pelas perdas fecais e pelo grau de desidratação, e a SRO pode ser iniciada concomitantemente. A terapia intravenosa pode, no entanto, ser necessária por tempo prolongado em pacientes com persistência de grandes perdas volêmicas – nesses casos, é importante avaliar a necessidade de reposição oral de potássio.

## USO DE SUBSTÂNCIAS ANTIDIARRÉICAS

Apesar de a maioria das diarreias ser autolimitada, algumas drogas antidiarréicas podem ajudar na redução da perda líquida, da frequência e da consistência das fezes, ou na redução do curso clínico. As substâncias antiperistálticas (difenoxilato, codeína, loperamida, opiáceos) causam diminuição da motilidade intestinal e da frequência evacuatória, sem no entanto alterar o curso natural da doença. Podem ser úteis nas diarreias secretórias leves/moderadas, estando contra-indicadas nas diarreias invasivas. A loperamida é empregada inicialmente na dose de 4 mg, seguida de 2 mg após cada evacuação (máximo 16 mg/dia).

Os anticolinérgicos (atropina, hioscina) não são efetivos na diminuição da frequência e do volume das fezes ou na redução das cólicas abdominais. Alguns autores contra-indicam seu uso na diarreia aguda, pois podem ser fator precipitante de megacólon tóxico. O subsalicilato de bismuto reduz sintomas por suas propriedades anti-secretórias e antibacterianas. Estudos o mostraram tão efetivo quanto a loperamida, reduzindo em 50% as evacuações e melhorando os sintomas associados (como vômitos).

## USO EMPÍRICO DE ANTIMICROBIANOS

Devido ao risco de induzir-se resistência aos potenciais efeitos adversos, à possibilidade de superinfecção por erradicação da microbiota normal e à de piora clínica em algumas situações (como indução da toxina *Shiga* na *E. coli* êntero-hemorrágica), qualquer consideração sobre antibioticoterapia deve ser cuidadosamente avaliada.

A diarreia dos viajantes, geralmente causada por *E. coli* enterotoxigênica e outras bactérias patogênicas, é uma situação para a qual antibióticos são comumente recomendados, mesmo sem estudo das fezes. Fluoroquinolona ou sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP) (em crianças) podem reduzir a duração da doença de 3 a 5 para < 1 a 2 dias. Alguns também consideram o tratamento empírico de diarreia com duração > 10 a 14 dias e a suspeita de giardíase se outras avaliações forem negativas e, especialmente, houver história sugestiva de viagem ou exposição à água.

O tratamento empírico deve, ainda, ser considerado para pacientes com diarreia e febre, especialmente na suspeita de doença invasiva moderada a grave (após coleta de fezes para exame). Opções incluem quinolona ou, para crianças, SMZ-TMP. A resistência entre as quinolonas, ainda pouco comum em nosso meio, é uma preocupação mundial crescente.

## TRATAMENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO

A Tabela 16.4 resume os tratamentos recomendados para patógenos específicos; devido às frequentes alterações nos padrões de resistência, padrões locais recentes são críticos na tomada dessas decisões.

Na shigelose, o tratamento antibiótico reduz o tempo da doença; como a infecção é normalmente autolimitada e a resistência pode desenvolver-se após o tratamento, a antibioticoterapia deve ser reservada para os pacientes em estado mais grave. No entanto, como o indivíduo infectado ou colonizado representa o maior reservatório para transmissão da infecção, por razões de saúde pública, cada paciente com cultura de fezes positiva ou disenteria deve ser tratado. Ampicilina e tetraciclina são alternativas para cepas sensíveis, bem como azitromicina para cepas multirresistentes. Para as formas leves da doença, a dose única é efetiva.

O uso de antibióticos pode prolongar o estado de portador na salmonelose; assim, o tratamento antibiótico está indicado somente em situações especiais, como evidência de doença sistêmica, extremos etários (< 6 meses ou > 65 anos), imunocomprometidos ou outros pacientes suscetíveis a infecções (como doença cardíaca valvular e diabetes não-controlado). Cloranfenicol (500 mg, 6/6 h) tem sido o tratamento de escolha para febre tifóide desde a sua introdução, em 1948, e permanece a substância-padrão, com a qual novos antimicrobianos são comparados. Devido ao seu efeito bacteriostático, à emergência de resistência, à toxicidade medular e à alta taxa de recidiva (10 a 25%), outros medicamentos têm merecido atenção, como amoxicilina (1 g, 6/6 h), SMZ-TMP, ceftriaxona e quinolonas.

Ciprofloxacino (7 a 10 dias) é o fármaco de escolha para a febre tifóide multirresistente ou em pacientes muito graves, enquanto se aguarda a cultura; em crianças ou gestantes, cefalosporinas de 3ª geração são preferidas nesse contexto. Em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e primeiro episódio de bacteremia por *Salmonella*, 1 a 2 semanas de terapia intravenosa, seguida por 4 semanas de quinolona oral, na tentativa de erradicar o microrganismo e reduzir o risco de bacteremia recorrente; a profilaxia com SMZ-TMP pode ser uma boa alternativa para microrganismos sensíveis.

Os antimicrobianos possuem um papel secundário no tratamento da cólera, doença associada a uma marcada desidratação. *Plesiomonas shigelloides* é usualmente sensível a cloranfenicol, SMZ-TMP, quinolonas e cefalosporinas. Devido à produção de  $\beta$ -lactamases, a maioria dos isolados são resistentes às penicilinas, mantendo sensibilidade às combinações com inibidores da  $\beta$ -lactamase; a sensibilidade aos aminoglicosídeos e à tetraciclina é variável. *Aeromonas hydrophila* é em geral sensível a SMZ-TMP, quinolonas, cloranfenicol, aminoglicosídeos (exceto estreptomicina) e cefalosporinas de 3ª geração, e resistente à ampicilina; a sensibilidade à tetraciclina é variável.

*C. jejuni* geralmente não requer um tratamento específico, exceto na presença de doença grave. A bactéria é sensível a muitos antimicrobianos, incluindo macrolídeos, tetraciclina, aminoglicosídeos, clofanfenicol, quinolonas e clindamicina. A maioria das cepas são resistentes a cefalosporinas e penicilinas; as combinações

**Tabela 16.4** ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA PATÓGENOS ENTÉRICOS ESPECÍFICOS

<b>Microrganismos</b>	<b>Drogas de primeira escolha</b>	<b>Drogas alternativas</b>
<i>Shigella</i> spp.	Fluoroquinolona <sup>a</sup> por 3-5 dias (7-10 dias em imunocomprometidos)	SMZ-TMP, por 3-5 dias (se sensível) <sup>b,c,d</sup>
<i>Salmonella</i> não- <i>typhi</i>	Antibióticos, em geral, não são recomendados <sup>e</sup> Ampicilina ou amoxicilina, por 14 dias (ou mais, se recidiva)	SMZ-TMP, por 5-7 dias Fluoroquinolona <sup>a</sup> , por 5-7 dias
<i>Vibrio cholera</i> O1	Doxiciclina, 300 mg, em dose única Tetraciclina 500 mg, 6/6 h, por 3 dias <sup>f</sup>	SMZ-TMP, por 3 dias ou Cipro, 1 g, dose única
<i>Aeromonas/ Plesiomonas</i>	Fluoroquinolona <sup>a</sup> , por 3 dias	SMZ-TMP, por 3 dias (se sensível)
<i>E. coli</i> enterotoxigênica, enteropatogênica e enteroinvasiva	Fluoroquinolona <sup>a</sup> , por 3 dias	SMZ-TMP, por 3 dias (se sensível)
<i>E.coli</i> êntero-hemorrágica	Papel dos antibióticos é incerto, podendo predispor à síndrome hemolítico-urêmica	
<i>Campylobacter</i> spp.	Eritromicina 250 mg, 6/6 h, por 5 dias	Fluoroquinolona <sup>a</sup> , por 5 dias
<i>Yersinia</i> spp.	Em infecções graves: terapia combinada com doxiciclina, aminoglicosídeo, SMZ-TMP ou fluoroquinolona	Fluoroquinolona <sup>a</sup> , por 3 dias

<sup>a</sup> Entre as fluoroquinolonas: ofloxacino 300 mg, 12/12 h, norfloxacin 400 mg, 12/12 h, ou ciprofloxacino 500 mg, 12/12 h. Essas drogas devem ser evitadas em crianças < 10 anos.

<sup>b</sup> Há elevada resistência ao trimetoprim (ver Capítulo 2, "Resistência bacteriana na comunidade").

<sup>c</sup> Dose adulta de SMZ-TMP: 800+160 mg, 12/12 h; dose pediátrica: 5 mg/kg de TMP, 12/12 h.

<sup>d</sup> Ácido nalidíxico é alternativa em crianças (55 mg/kg/dia, em 4 doses divididas, por 5 dias), bem como ceftriaxona.

<sup>e</sup> Antibióticos podem ser necessários em pacientes criticamente enfermos, neonatos, indivíduos com mais de 50 anos, imunocomprometidos, com valvulopatia cardíaca, aterosclerose grave ou próteses vasculares.

<sup>f</sup> Em crianças com mais de 7 anos, tetraciclina 50 mg/kg, 6/6 h, por 3 dias; para crianças menores, alternativas como SMZ-TMP, eritromicina (30-50 mg/kg/dia, divididos em 4 doses) e furazolidona (5 mg/kg/dia, em 4 doses divididas, por 3 dias, ou 7 mg/kg, dose única) são preferidas.

com inibidores da  $\beta$ -lactamase parecem ser universalmente efetivas. A sensibilidade a SMZ-TMP e metronidazol é variável.

*Yersinia enterocolitica* é geralmente sensível a aminoglicosídeos, ao clofanfenicol, a tetraciclina, SMZ-TMP e a cefalosporinas de 3ª geração; frequentemente, há resistência às penicilinas e cefalosporinas de 1ª geração. A doença é autolimitada e deve ser tratada apenas na presença de infecções graves, associadas à bacteremia ou em imunodeprimidos. O tratamento de parasitoses intestinais e de *C. difficile* é discutido em outros capítulos.

Os probióticos são organismos não-patogênicos (*Lactobacillus acidophilus* e *Saccharomyces boulardii*) que, quando ingeridos, se multiplicam na luz intestinal e produzem metabólitos que aumentam a acidez das fezes, inibindo o crescimento de enteropatógenos. Possuem, assim, o potencial de prevenir a invasão de bactérias nos tecidos intestinais, além de produzir ácidos graxos de cadeia curta (benéficos para recuperação intestinal) e aumentar a taxa de absorção de fluidos e eletrólitos. Em crianças, estudos mostram que o uso de probióticos pode reduzir o curso clínico da diarreia; em adultos, são usados principalmente em diarreia crônica e nos casos de enterocolite associados à falha na terapia antimicrobiana.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais frequentes são a desidratação e a síndrome hemolítico-urêmica. Em pacientes com colite hemorrágica, podem ocorrer perfuração intestinal e sepse abdominal. Síndrome de Guillain-Barré pode ocorrer após infecção por *C. jejuni*. Complicações extra-intestinais de salmonelose incluem endocardite, arterite, pneumonia, osteomielite, abscessos hepáticos e meningoencefalite. Em países em desenvolvimento, a diarreia recorrente é uma importante causa de desnutrição e de retardo do crescimento.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

As medidas de prevenção coletivas incluem saneamento básico (redes de esgoto e fornecimento de água tratada, clorada), regulamentação da produção, preparação, embalagem e armazenamento de alimentos, habitação adequada e educação. As medidas individuais incluem amamentação, lavagem das mãos e cuidados no preparo dos alimentos – refrigeração, lavar adequadamente frutas e verduras, cozinhar ou aquecer os alimentos em altas temperaturas e evitar o preparo de alimentos perecíveis no dia anterior ao consumo. Inseticidas podem ser úteis para diminuir vetores, bem como o adequado armazenamento do lixo.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Após o surgimento da diarreia aguda, medidas apropriadas devem ser tomadas para evitar casos adicionais. Alimentos suspeitos devem ser desprezados; em investigações epidemiológicas, amostras para estudo podem ser necessárias. A prevenção da transmissão interpessoal inclui a lavagem frequente das mãos, princi-



palmente antes do preparo de alimentos. O registro adequado dos casos diagnosticados é de grande importância, a fim de avaliar-se o impacto da doença e de gerar informações para o planejamento em saúde pública.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bennett R. Acute gastroenteritis and associate conditions. In: Barker LR, Burton JR, Zieve PD, eds. Principles of ambulatory medicine. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

Friedman LS, Isselbacher KJ. Diarréia e Constipação. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, editors. Harrison: medicina interna. 14. ed. Mc Graw Hill;1998.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-51.

Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. J Gastroenterol Hepatol 2002; Suppl 17: S54-71.

McQuaid KR. Acute diarrhea. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis & treatment. 42nd ed. New York: McGraw Hill; 2003.

# 17

## DIARRÉIA ASSOCIADA A ANTIMICROBIANOS

HELENICE PANKOWSKI BREYER  
RAQUEL SCHERER DE FRAGA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A diarreia é uma das mais frequentes complicações associadas ao uso de antimicrobianos. A frequência do sintoma é variável, dependendo do fármaco empregado, do contexto epidemiológico e das características do hospedeiro. De modo geral, a diarreia ocorre em 3 a 29% dos pacientes tratados com antimicrobianos; quase 15% dos pacientes que recebem  $\beta$ -lactâmicos desenvolvem diarreia, e as taxas para aqueles em uso de clindamicina atingem 10 a 25%. O risco de diarreia associado ao uso de antimicrobianos parenterais, especialmente os de circulação entero-hepática, é semelhante ao de antimicrobianos de uso oral.

O *C. difficile* é uma importante causa de diarreia e colite associada ao uso de antimicrobianos. Na maioria dos casos, o patógeno é adquirido por via exógena: o risco de adquirir o microrganismo é diretamente proporcional ao tempo de hospitalização; são relatadas taxas de aquisição superiores a 50% em pacientes hospitalizados há mais de 14 dias. A doença é incomum em pacientes ambulatoriais que estejam usando antimicrobianos, podendo, no entanto, ocorrer em pacientes institucionalizados.

### ETIOLOGIA

O *Clostridium difficile* é implicado em 10 a 30% dos casos de diarreia associada ao uso de antimicrobianos, em 50 a 75% dos casos de colite associada a antimicrobianos e em mais de 90% dos casos de colite pseudomembranosa associada a antimicrobianos. A maioria das cepas clinicamente significantes de *C. difficile* produzem toxina A (enterotoxina) e B (citotoxina); apenas as cepas produtoras de toxina são patogênicas. A patogênese da infecção por *C. difficile* pode ser assim resumida:

- alteração da microbiota normal pelo uso de antimicrobianos;
- colonização via oral-fecal pelo *Clostridium difficile*;
- liberação de toxinas A e B;
- dano à mucosa, com inflamação e secreção intestinal.

Penicilinas, cefalosporinas e clindamicina são os antimicrobianos mais frequentemente envolvidos com diarreia por *C. difficile* (Tabela 17.1). Os fatores de risco para essa infecção incluem idade avançada, hospitalização, alimentação enteral, uso de antimicrobianos, quimioterapia recente e terapia antiviral.

A diarreia associada a antimicrobianos também pode ocorrer em infecções por outros patógenos, incluindo *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* e *Candida* spp. A diarreia pode ocorrer por efeito direto do antimicrobiano na mucosa intestinal ou como consequência metabólica da concentração reduzida de microbiota fecal. Alguns antimicrobianos podem, ainda, produzir efeitos no trato gastrointestinal que independem da atividade antimicrobiana; como exemplos, a eritromicina acelera o esvaziamento gástrico, e o clavulanato estimula a motilidade do intestino delgado.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Geralmente os sintomas iniciam logo após a introdução do antimicrobiano (5 a 10 dias); no entanto, pode haver um período de latência > 10 semanas. A infecção por *C. difficile* pode variar desde um estado de portador assintomático (especialmente em neonatos) até uma colite fulminante, ocasionalmente fatal. O espectro geral de manifestações da diarreia associada ao uso de antimicrobianos pode ser resumido conforme segue.

### DIARRÉIA SEM COLITE

É a complicação mais comum em pacientes hospitalizados recebendo antimicrobianos. A diarreia geralmente é leve (3 a 4 evacuações diárias), com exame físico normal ou leve dor à palpação abdominal. Febre, leucocitose e desidratação são leves ou ausentes, e a retossigmoidoscopia é normal.

Elevada frequência	Associação ocasional	Associação rara
Ampicilina (10-15%)	Outras penicilinas	Aminoglicosídeos
Amoxicilina-clavulanato (10-25%)	Sulfonamidas (< 1%)	Tetraciclina
Cefixima (15-20%)	Eritromicina (2-5%)	Cloranfenicol
Outras cefalosporinas (2-5%)	Trimetoprima (< 1%)	Metronidazol
Clindamicina (5-10%)	Quinolonas (1-2%)	Vancomicina

## COLITE SEM FORMAÇÃO DE PSEUDOMEMBRANAS

É uma manifestação mais grave que a citada anteriormente, com fraqueza, mal-estar, febre baixa, anorexia, dor abdominal, náuseas, diarreia aquosa abundante (5 a 15 evacuações/dia) e leucocitose. A retossigmoidoscopia evidencia a colite, caracterizada por eritema difuso ou em placas.

## COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

É a manifestação completa da diarreia causada pelo *C. difficile*. O quadro clínico é semelhante ao da colite sem pseudomembranas, exceto pelo achado endoscópico. Pode cursar com a hipoalbuminemia, caracterizando uma enteropatia perdedora de proteínas, e o espessamento de paredes colônicas à tomografia computadorizada do abdome. Infreqüentemente, a colite por *C. difficile* se apresenta como megacólon tóxico, na ausência de diarreia.

## MANIFESTAÇÕES EXTRACOLÔNICAS DA INFECÇÃO POR *C. DIFFICILE*

São infreqüentes, incluindo bacteremia (com isolamento concomitante de outros constituintes da flora intestinal), celulite, fasciite necrosante, abscesso esplênico, empiema, encefalopatia, osteomielite e infecção prostética. Poliartrite envolvendo grandes articulações tem sido documentada em pacientes com infecção pelo *C. difficile* (associação duvidosa).

## DIAGNÓSTICO

A diarreia associada ao *C. difficile* deve ser suspeita nos pacientes que receberam antimicrobianos nos últimos 2 meses, e cuja diarreia iniciou após 72 horas de hospitalização. Deve-se, no entanto, excluir diarreia devida a outras drogas e/ou infestações parasitárias. Achados inespecíficos, mas que podem ser pistas para a infecção por *C. difficile*, incluem leucocitose, hipoalbuminemia (por enteropatia perdedora de proteínas), febre (presente em apenas 28%), dor abdominal (22%) e leucócitos fecais (28 a 40%).

O radiograma do abdome e a tomografia computadorizada são métodos com baixa sensibilidade e especificidade. A visualização direta de placas exsudativas (pseudomembranas) na mucosa colônica estabelece o diagnóstico de colite pseudomembranosa. A lesão patognomônica é caracteristicamente elevada, amarelada ou brancacenta, com 2 a 10 mm de diâmetro entremeada por áreas de mucosa normal; na doença grave, as lesões podem coalescer para formar placas. A retossigmoidoscopia flexível pode não detectar 10% dos casos detectados à colonoscopia. Na colite não-acompanhada de pseudomembranas, os achados endoscópicos podem ser relativamente inespecíficos; nesses casos, a biópsia pode revelar alterações sugestivas (infiltrado neutrofílico com glândulas distendidas associado a pseudomembranas, compostas de mucina, neutrófilos, fibrina e debris nucleares). Devido ao custo, aos riscos e à disponibilidade de outros testes diagnósticos, a endoscopia é em geral reservada para situações especiais, incluindo: (1) a necessidade de rápido diagnóstico, na ausência de outros testes; (2) o paciente com íleo, incapaz de coletar fezes; e (3) o diagnóstico diferencial de outras doenças colônicas.

O método-padrão mais empregado para o diagnóstico de diarreia associada ao *C. difficile* é a detecção das suas toxinas nas fezes. O ensaio citotóxico é considerado a modalidade diagnóstica padrão, com elevada sensibilidade (94 a 100%) e especificidade (99%). Nesse teste, as fezes são incubadas em culturas de linhagens celulares, com e sem anticorpos neutralizadores da toxina, evidenciando-se atividade citotóxica nos casos positivos (limite de detecção: 10 pg de toxina B). No entanto, o teste é pouco disponível, demorado (2 a 3 dias) e de custo elevado. A sensibilidade pode variar (chegando a 67%) na dependência de linhagem celular empregada.

Novos e alternativos métodos incluem o imunoensaio enzimático, com elevada especificidade (75 a 100%), mas que necessita de 100 a 1.000 pg de toxina A ou B para ser positivo (sensibilidade 63 a 99%); estes testes são mais rápidos (< 24 h) e baratos que o ensaio citotóxico. Alguns raros isolados de *C. difficile* (sorogrupo F) podem produzir a toxina B sem produzir a toxina A; assim, testes que detectem apenas toxina A podem levar a resultados falso-negativos. O teste de aglutinação pelo látex é rápido e simples, mas relativamente insensível (58 a 92%) e inespecífico (80 a 96%), não sendo recomendado. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ainda está em fase de desenvolvimento. A cultura em anaerobiose para *C. difficile*, teste com elevada sensibilidade (89 a 100%), é por vezes empregada para estudos epidemiológicos; estes testes não distinguem cepas toxigênicas de não-patogênicas e têm sido também progressivamente substituídos por ensaios imunológicos. Os testes não são recomendados para pacientes assintomáticos, tampouco para controle terapêutico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Além de infecções parasitárias ou por outros patógenos entéricos (especialmente *Salmonella*), deve-se considerar colite isquêmica, doença inflamatória intestinal, sepse intra-abdominal e uso de substâncias (especialmente laxativos, antiácidos, contrastes, produtos contendo lactose ou sorbitol, antiinflamatórios não-esteróides, antiarrítmicos e agentes anticolinérgicos).

## TRATAMENTO

A primeira etapa do tratamento consiste na correção dos distúrbios hidreletrolíticos e na suspensão do antimicrobiano implicado, substituindo-o, se possível, por um agente menos associado com diarreia (Tabela 17.1). A maioria dos pacientes se torna assintomática apenas com a cessação do medicamento.

Metronidazol oral é o tratamento de escolha para casos suspeitos ou confirmados de colite associada a *C. difficile*, na dose de 500 mg, 8/8 h, ou 250 mg, 6/6 h. Vancomicina oral (125 mg, 6/6 h) é o medicamento alternativo; devido ao maior custo e potencial para indução de resistência bacteriana (especialmente no enterococo), deve ser empregada apenas em situações específicas (gestação, lactação, idade < 10 anos, intolerância ao metronidazol, ausência de resposta após 3 a 5 dias de metronidazol ou co-administração de soluções contendo etanol). Ambos os tratamentos apresentam índices de eficácia de 90 a 97% e devem ser

mantidos por 10 a 14 dias. A experiência com outros glicopeptídeos por via oral (como teicoplanina) permanece limitada.

Novamente, é importante salientar que a maioria dos casos de diarreia associada ao uso de antimicrobianos não se relacionam à infecção por *C. difficile*. Pacientes assintomáticos portadores de *C. difficile* não devem ser tratados. O tratamento de pacientes incapazes de receber medicação por via oral tem sido menos estudado; a terapia intravenosa pode ser uma alternativa, embora tenham sido documentadas falências terapêuticas; o uso de antimicrobianos por meio de enemas de retenção também pode ser considerado.

Agentes antiperistaltase podem ser usados exclusivamente nos casos não-relacionados ao *C. difficile*. A colectomia é indicada apenas em pacientes gravemente doentes e que falharam ao tratamento clínico (risco iminente de perfuração, megacólon com íleo grave ou sepse refratária); o procedimento indicado é colectomia subtotal com ileostomia, para posterior anastomose ileorretal. Fatores de risco para íleo grave incluem doença pulmonar obstrutiva crônica, tratamento com imunossuppressores, insuficiência renal e exposição a agentes antiperistálticos e clindamicina.

## COMPLICAÇÕES

Incluem desidratação grave, distúrbios hidreletrolíticos, hipotensão, hipoalbuminemia com anasarca, megacólon tóxico e perfuração colônica. Ocorre recidiva em 10 a 25% dos casos após 3 a 21 dias do uso de antimicrobianos. A maioria responde a novo curso de tratamento por 10 dias, sendo que apenas 3 a 5% são refratários.

## PREVENÇÃO

Restringir o uso de antimicrobianos, especialmente clindamicina, penicilinas com espectro expandido e cefalosporinas. Pacientes infectados por *C. difficile* devem ser submetidos a isolamento de contato (incluindo o uso de luvas durante o exame físico e, é claro, lavagem das mãos). Há pesquisas em andamento para a produção de vacina contra o *C. difficile*.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.

Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-51.

Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 88-101.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

# 18

## PERITONITE PRIMÁRIA

DENUSA WILTGEN

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Peritonite primária ou peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção que surge, mesmo na ausência de qualquer outra fonte de sepse evidente, no peritônio ou nos tecidos adjacentes. Embora possa ocorrer em qualquer idade, sua incidência em crianças tem diminuído (atualmente < 1%) pelo uso de antimicrobianos para o tratamento de infecções respiratórias. Já em adultos, a doença é associada a pacientes com ascite e hipertensão porta de qualquer origem. Contudo, a maioria dos trabalhos abordando a fisiopatogenia e as possibilidades terapêuticas em PBE são em pacientes cirróticos por uso de álcool. Nesses pacientes, a prevalência de PBE na admissão hospitalar pode chegar a 30%, a mortalidade associada ao primeiro episódio de infecção varia entre 20 e 40%, e a sobrevida em 2 anos gira em torno de 50%.

### ETIOLOGIA

As bactérias aeróbias gram-negativas das famílias *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus* (exceto *Enterococcus*) são as mais comumente isoladas no líquido de ascite. Os microrganismos mais comuns são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e pneumococo. Os anaeróbios não são em geral isolados no líquido de ascite, comprovando a inabilidade desses germes de translocar a mucosa intestinal. Embora a profilaxia secundária para PBE (com quinolonas, por exemplo) reduza a prevalência de infecção por gram-negativos, tem-se observado emergência, nesses pacientes, de infecção por bactérias gram-positivas. No Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, no período de 1991 a 2000, 26 pacientes cirróticos com PBE que utilizavam norfloxacinó como profilaxia primária foram analisados. Ocorreu crescimento bacteriano no líquido de ascite em 23% dos pacientes, em 66% dos casos por gram-positivos.

A patogênese da PBE pode ser dividida em dois grandes grupos (fatores relacionados às bactérias e fatores relacionados à imunidade):

- Supercrescimento bacteriano, permeabilidade da parede intestinal e translocação bacteriana.** Por uma menor ação local de imunocomplexos e por um trânsito intestinal lentificado, ocorre multiplicação supranormal de bactérias, o que facilita sua translocação através da parede intestinal edemaciada dos pacientes cirróticos. Os “depósitos bacterianos” passam primeiramente para os linfonodos intestinais e/ou mesentéricos, com possibilidade de posterior disseminação hematogênica via ducto torácico.
- Alterações na imunidade e no sistema reticuloendotelial sistêmicos e mecanismos de defesa no líquido de ascite.** Diminuição sistêmica de fatores do complemento, assim como capacidade fagocitária e opsonização diminuídas no líquido de ascite permitem que as bactérias que conseguem alcançar a cavidade peritoneal sejam capazes de multiplicar-se e ocasionar uma cascata inflamatória intensa, a qual culmina com efeitos hemodinâmicos adversos (vasodilatação periférica e diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo).

Os fatores predisponentes para peritonite primária em pacientes com cirrose e ascite estão descritos no Quadro 18.1.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas relacionados a PBE variam muito em sensibilidade e especificidade, o que dificulta o diagnóstico clínico. Febre (69%), dor abdominal (59%), encefalopatia (54%), peritonismo (49%), diarreia (32%), íleo (30%) e choque (21%) são os achados mais frequentes. Com base nessa constatação, paracentese diagnóstica deve ser realizada em todos os pacientes cirróticos com ascite admitidos ao hospital, assim como naqueles que apresentem deterioração clínica, manifesta por encefalopatia, piora da função renal, alteração significativa na motilidade intestinal, sangramento digestivo, sinais locais de peritonite ou sinais sistêmicos de infecção.

## DIAGNÓSTICO

Em apenas 60% dos casos o cultural do líquido de ascite é capaz de demonstrar crescimento bacteriano (a positividade pode chegar a 80% quando se inocula o

### Quadro 18.1 FATORES PREDISPONENTES PARA PERITONITE PRIMÁRIA EM PACIENTES COM CIRROSE E ASCITE

- Doença hepática grave: Child-Pugh C
- Proteínas no fluido ascítico < 1 g/dL e/ou C3 < 13 mg/dL
- Sangramento gastrointestinal
- Infecção do trato urinário
- Supercrescimento bacteriano intestinal
- Fatores iatrogênicos: sonda vesical e cateteres
- Episódio prévio de peritonite bacteriana



fluido ascítico em frascos de hemocultura, à beira do leito). Como não é factível aguardar o resultado da bacteriologia para iniciar o tratamento, a celularidade do líquido de ascite é utilizada como marcador de peritonite: valores  $> 250$  polimorfonucleares (PMN) indicam a necessidade de terapêutica antimicrobiana empírica. Se houver acidente de punção ( $> 10.000/\text{mm}^3$  hemácias no líquido de ascite), deve-se subtrair um leucócito para cada 250 hemácias, a fim de se obter o número exato de PMN.

O termo bacterioascite refere-se à colonização do fluido de ascite com bactérias, na ausência de reação inflamatória. Esse diagnóstico é geralmente feito na presença de cultura positiva do fluido de ascite e contagem de PMN  $< 250/\text{mm}^3$ . Em alguns desses pacientes, a bacterioascite resulta da colonização por infecção concomitante extrapulmonar, como pneumonia ou infecção do trato urinário. Uma vez que se faça o diagnóstico de bacterioascite, recomenda-se repetir paracentese: se a contagem de PMN for  $> 250/\text{mm}^3$ , deve-se tratar como PBE; se for  $< 250/\text{mm}^3$  e as culturas persistirem positivas, o início de antibióticos parece ser prudente, embora mais informações sejam necessárias para respaldar tal indicação; se PMN  $< 250/\text{mm}^3$  e cultura negativa, conclui-se que a bacterioascite resolveu.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico a ser descartado é o de peritonite secundária (ver Capítulo 19, "Peritonite secundária"). A suspeita clínica deve surgir quando mais de um microrganismo for isolado nos culturais (especialmente fungos e anaeróbios), quando os níveis de glicose forem  $< 50 \text{ mg/dL}$  e os de proteínas  $> 10 \text{ g/dL}$  e quando o LDH no líquido de ascite for maior que o sérico. Nesses pacientes, a cobertura antimicrobiana empírica deve incluir ação contra anaeróbios e possivelmente *Enterococcus*, sendo depois ajustada conforme antibiograma.

## TRATAMENTO

Como as bactérias aeróbias gram-negativas das famílias *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus* spp. não-*Enterococcus* são os agentes causais mais freqüentes de PBE, a terapia empírica inicial deve cobrir esses microrganismos. Vários regimes antimicrobianos já foram testados, todos com eficácia semelhante ( $\sim 90\%$ ). Questões relacionadas a toxicidade, indução de resistência cruzada, tolerabilidade e custo-efetividade têm sido estudadas; até que novos ensaios clínicos randomizados sejam realizados para responder às questões em aberto, cada instituição deve adaptar sua realidade com o melhor esquema antimicrobiano.

## CEFALOSPORINAS

É a classe antimicrobiana mais estudada e utilizada de forma empírica no tratamento. Embora muitos autores sugiram que cefotaxima seja o fármaco de escolha no tratamento da PBE, não existe evidência suficiente para suportar tal afirmação. Em um estudo com 72 pacientes randomizados para cefotaxima ou ampicilina e tobramicina, a cefotaxima não mostrou benefício na mortalidade ou em eventos adversos fatais, embora tenha aumentado a resolução da PBE. Estudos indicam

que, em termos de mortalidade e resolução dos sintomas, 4 a 6 g/dia podem ser tão efetivos quanto 8 g/dia, e que o tratamento por 10 dias não é mais efetivo do que o tratamento por 5 dias. A taxa de resolução e de sobrevivência tem sido muito alta com o uso de outras cefalosporinas de 3ª geração, como ceftriaxona e ceftazidima (comparáveis às encontradas com cefotaxima).

### β-LACTÂMICOS COM INIBIDORES DE β-LACTAMASE

Na comparação de amoxicilina-clavulanato (1 g/200 mg, IV, de 8/8 horas e, após, 500 mg/125 mg, VO, de 8/8 horas) com cefotaxima, não se observou diferença em eficácia, efeitos colaterais ou comprometimento do tratamento pela troca por via oral. Vantagens do uso de amoxicilina-clavulanato sobre cefotaxima incluem menor custo, possibilidade de terapia por via oral e menor potencial para indução de resistência.

### QUINOLONAS

São as substâncias de escolha para alérgicos a β-lactâmicos. Estudos recentes demonstraram que em pacientes com PBE não-complicada (ausência de insuficiência renal, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal ou choque séptico) o uso de ofloxacino 800 mg/dia, VO, apresentou eficácia semelhante à cefotaxima. Ciprofloxacino 800 mg/dia, IV, foi igualmente eficaz, mesmo quando houve troca para VO após 2 dias de tratamento IV. Pacientes sob profilaxia com quinolonas que desenvolvem PBE são comumente infectados por cocos gram-positivos ou bacilos gram-negativos resistentes às quinolonas; cefotaxima é a opção preferível para esses pacientes.

### AMINOGLICOSÍDEOS

Combinações de β-lactâmicos com aminoglicosídeos têm sido estudadas, como ampicilina e tobramicina, e cefalotina com gentamicina ou tobramicina. A eficácia dessas combinações é apenas moderada e, de modo considerável, associam-se com elevada taxa de nefrotoxicidade. Assim, aminoglicosídeos não são recomendados como terapia empírica na PBE.

### AZTREONAM

É um antibiótico β-lactâmico monocíclico eficaz contra enterobactérias, mas não contra cocos gram-positivos. Em um estudo comparativo, aztreonam (associado com outros antibióticos ativos contra bactérias gram-positivas) foi menos efetivo do que cefotaxima; dessa forma, o uso desse medicamento não é indicado no tratamento empírico da PBE.

### USO DE ANTIBIÓTICOS EM COMBINAÇÃO COM ALBUMINA

Em um estudo multicêntrico, 126 pacientes com PBE grave foram randomizados para receber cefotaxima com ou sem albumina (1,5 g/kg, 6/6 h, seguido de 1 g/kg no terceiro dia). Insuficiência renal ocorreu em 33% no grupo-controle e em 10% no grupo que usou albumina, e a mortalidade intra-hospitalar foi de 28% e de 10%, respectivamente. Esse estudo sugere que o benefício adicional da

infusão de albumina pode dar-se em pacientes com hepatopatia mais avançada ou com insuficiência renal. A falta de cegamento parece ser o principal viés desse estudo; novos estudos devem ser conduzidos antes que essa estratégia seja recomendada em larga escala, em particular para determinar se pequenos volumes de albumina ou o uso de expansores plasmáticos mais baratos podem ser equivalentes.

## **AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO**

Recomenda-se repetir a paracentese em 48 horas se não houver melhora clínica evidente. Redução de 25% nos PMN é um indicativo de sucesso terapêutico. Não sendo atingida essa meta, deve-se considerar troca de esquema (ou embasado nos culturais) e descartar peritonite secundária.

## **PREVENÇÃO**

### **PREVENÇÃO PRIMÁRIA**

A baixa concentração de proteínas no líquido de ascite é um preditor independente de PBE. A profilaxia primária é indicada nos pacientes hospitalizados com proteína no líquido de ascite  $< 1$  g/dL (norfloxacino 400 mg/dia, VO, ou por sonda nasogástrica até a alta hospitalar). Pacientes cirróticos com sangramento digestivo, independentemente da presença ou da ausência de ascite, também devem receber profilaxia para prevenir infecções bacterianas e melhorar a sobrevida (800 mg/dia, por ao menos 7 dias). Como a maioria dos cirróticos possui infecção no momento da hemorragia, é necessário excluir a presença de PBE ou de outras infecções antes do início da profilaxia.

Não há consenso sobre a necessidade de profilaxia em pacientes cirróticos não-hospitalizados com proteína no líquido de ascite  $< 1$  g/dL, na ausência de PBE prévia. Devido ao risco de resistência bacteriana, a profilaxia não costuma ser empregada nesses pacientes.

### **PREVENÇÃO SECUNDÁRIA**

O risco de desenvolvimento de um novo episódio de PBE após a primeira infecção é de 70 a 80%. Nesses casos, a profilaxia secundária com norfloxacino 400 mg/dia em cirróticos diminui a incidência de nova infecção de 60 para 28%. Esses pacientes devem ser considerados para transplante hepático.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Coral G, Mattos AA, Damo DF, Viégas, AC. Prevalência e prognóstico da peritonite bacteriana. Experiência em pacientes internados em um hospital geral de Porto Alegre, RS, Brasil (1991-2000). Arquiv Gastroenterol 2002; 39: 158-62.

Fernández J, Navasa M, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140-8.

Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis - diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1851-9.

Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602.

Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53.

Soares-Weiser K, Paul M, Leibovici L. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *BMJ* 2002; 324: 100-2.

Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.

Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-76.

# 19

## PERITONITE SECUNDÁRIA

DENUSA WILTGEN

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A peritonite secundária é ocasionada pela perda da integridade da barreira mucosa, permitindo a entrada de microrganismos do trato geniturinário ou gastrointestinal dentro da cavidade peritoneal. Pode acometer qualquer faixa etária e sua apresentação clínica tem vários graus de complexidade. Para que se obtenham bons desfechos, o diagnóstico e a intervenção devem ser rápidos, caracterizando, assim, uma urgência médica.

A peritonite terciária se refere ao estágio tardio da doença, quando peritonite clínica e sinais de sepse persistem após o tratamento da peritonite secundária e nenhum patógeno, ou apenas patógenos em baixa concentração, são isolados do exsudato peritoneal. A peritonite primária foi discutida no capítulo anterior.

### ETIOLOGIA

O processo intra-abdominal primário que deu origem à peritonite secundária pode ser variado, incluindo doenças ou lesões aos tratos gastrointestinal ou geniturinário (Quadro 19.1). A peritonite é uma complicação freqüente de pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD); é comum ocorrer peritonite secundariamente ao uso de *shunts* peritoneovenosos ou ventriculoperitoneais.

A peritonite secundária é em geral uma infecção mista, envolvendo predominantemente anaeróbios obrigatórios e facultativos. A maioria dos casos é de origem endógena, causadas por uma variedade de microrganismos que coloniza a membrana mucosa que recobre as vísceras. Essas infecções podem ser de origem comunitária, onde o local da perfuração gastrointestinal (estômago, duodeno, jejuno, íleo, apêndice ou cólon) define a microbiota infectante, ou nosocomiais, comumente adquiridas por complicações de operações intra-abdominais eletivas ou de urgência; nesses casos, os isolados microbiológicos serão de acordo com a epidemiologia daquele hospital.

### Quadro 19.1 ETIOLOGIAS MAIS FREQUENTES DE PERITONITE SECUNDÁRIA

- Perfuração de úlcera péptica
- Perfuração traumática do útero, bexiga, estômago ou intestino
- Perfuração espontânea associada com tuberculose, salmonelose, amebíase, *Strongyloides* ou úlceras por citomegalovírus em imunocomprometidos
- Apendicite, diverticulite ou neoplasias intestinais
- Gangrena intestinal por estrangulação, obstrução intestinal ou obstrução vascular mesentérica
- Colecistite supurativa, peritonite biliar
- Pancreatite
- Contaminação do peritônio durante procedimento cirúrgico
- Abortamento séptico, sepsis puerperal, infecção intra-uterina ou endometrite complicando dispositivo intra-uterino ou infecções vulvovaginais
- Prostatite supurativa
- Ruptura de abscesso visceral ou intraperitoneal
- Peritonite em pacientes com diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD)

Os germes mais comumente encontrados são os bacilos gram-negativos entéricos aeróbios ou facultativos e os anaeróbios, dentre os quais se destacam *Escherichia coli* e *Bacterioides fragilis*. Cocos gram-positivos, representados principalmente pelo enterococo, também são frequentemente isolados nas peritonites secundárias, principalmente nas nosocomiais. Organismos relativamente resistentes a antimicrobianos, como *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, são mais isolados nos pacientes com peritonite secundária hospitalar (por exemplo, reintervenção por deiscência de sutura em gastrectomia parcial por úlcera perfurada).

O estômago normalmente contém  $\geq 10^3$  unidades formadoras de colônia (UFC) de microrganismos por mililitro durante o jejum; se microrganismos estiverem presentes, estes serão mais comumente leveduras (*Candida* spp.), lactobacilos e estreptococos. O número desses microrganismos no estômago pode aumentar transitoriamente após uma refeição. A microbiota gástrica se torna mais numerosa na presença de acloridria (como com o uso de bloqueadores H2) ou na presença de sangue no estômago; nesses casos, há mudança também nos microrganismos presentes. A microbiota do intestino delgado é normalmente esparsa, constituída principalmente de microrganismos da cavidade oral; em pacientes com acloridria, obstrução intestinal ou outros processos afetando a motilidade ou absorção, a microbiota do delgado aumenta em quantidade e se torna mais variada. Condições que favorecem estase do delgado incluem esclerodermia, enterite regional, contrações no delgado, *sprue* tropical ou não-tropical, divertículos duodenais e jejunais, presença de alça aferente em gastrojejunoanastomose (Billroth II) e pseudo-obstrução intestinal. Grande quantidade de microrganismos no intestino delgado proximal tem sido encontrada em pacientes com cirrose. O íleo terminal contém *E. coli*, enterococo e uma quantidade equivalente de microrganismos anaeróbios,

como *B. fragilis*. No cólon, por outro lado, a concentração de microrganismos atinge  $10^{11}$  bactérias/mL. A microbiota colônica é composta predominantemente de anaeróbios obrigatórios (como *B. fragilis* e *Bifidobacterium* spp.), que superam microrganismos facultativos, predominantemente *E. coli*, em  $10^3$  a  $10^4$ :1. Outras bactérias colônicas são *Streptococcus viridans*, enterococo, *Eubacterium* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. e *C. perfringens*. A microbiota do intestino grosso é relativamente estável, podendo ser significativamente alterada com o uso de terapia antimicrobiana.

Estudos quantitativos de mulheres sexualmente ativas em idades reprodutivas revelaram que a microbiota vaginal é composta de 5 a 7 diferentes microrganismos, onde os anaeróbios são 10 vezes mais numerosos que os microrganismos facultativos. Há entre  $10^8$  e  $10^9$  UFC de anaeróbios e  $10^7$  a  $10^8$  UFC de facultativos por mililitro de secreção vaginal. Os isolados mais freqüentes em títulos  $\geq 10^5$  UFC/mL são anaeróbios obrigatórios ou facultativos, lactobacilos, estreptococos não-enterococos, cocos gram-positivos anaeróbios, Bacteroidaceae – exceto *B. fragilis* – (por exemplo, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella bivia* e *Prevotella ruminicola*) e um grupo de bacilos facultativos catalase-negativos não-identificados. *Gardnerella vaginalis*, difteróides e *S. epidermidis* também têm sido freqüentemente reportados em isolados vaginais. Amostragem seqüencial de secreções vaginais durante o período menstrual tem revelado níveis constantes de anaeróbios, com variações individuais; em contraste, os níveis de microrganismos facultativos diminuem cerca de 100 vezes no período pré-menstrual.

Infreqüentemente, a peritonite secundária é causada por microrganismos exógenos, como *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* ou *Mycobacterium tuberculosis*, que causam infecção em víscera intra-abdominal ou adjacente e se disseminam para envolver o peritônio.

A peritonite em pacientes com CAPD costuma ser causada por microrganismos gram-positivos (60 a 80%), mais comumente *S. epidermidis*, seguido por *S. aureus*, *Streptococcus* spp. e difteróides. Isolados de estafilococos podem aderir à superfície do cateter, produzindo um biofilme que o protege das defesas do hospedeiro e mesmo da terapia antimicrobiana. Bactérias gram-negativas são isoladas em 15 a 30% dos casos; *E. coli* é a mais comum, seguida por *Klebsiella/Enterobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas* spp. Microrganismos menos comuns incluem *Acinetobacter* spp., *Candida* spp. e bactérias anaeróbias. Isolados raros incluem micobactérias atípicas, *M. tuberculosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Nocardia asteroides* e *Fusarium* spp.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma mais comum é a dor abdominal, de moderada a acentuada, que se exacerba com movimentos (inclusive respiração) ou com a palpação abdominal. Muitas vezes, as características da dor permitem estimar, antes dos exames de imagem comprobatórios, o local da ruptura/processo inflamatório. Para exemplificar, a dor de úlcera péptica perfurada normalmente é aguda, lancinante, localizada no andar superior do abdome, podendo irradiar-se para o dorso; normalmente, a evolução da dor se dá em horas, pois uma grande quantidade de suco gástrico é jogada na cavidade abdominal.

Já nos casos de apendicite aguda, o paciente pode queixar-se de dor abdominal vaga ou periumbilical que, após, se localiza no ponto de McBurney (ponto médio entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior direita); dependendo do processo inflamatório, dias podem passar até que o diagnóstico definitivo aconteça. Alteração do hábito intestinal (diarréia ou constipação), anorexia, náuseas e vômitos podem acontecer.

Os sinais mais comuns são hipertermia, distensão abdominal, ruídos hidroaéreos hipoativos ou ausentes. O sinal do “rechaço” (dor abdominal à descompressão súbita, tanto direta como referida) significa irritação do peritônio parietal e possui alta acurácia para o diagnóstico de peritonite.

## DIAGNÓSTICO

Nos pacientes com manifestações clínicas de peritonite secundária, deve-se realizar hemograma completo, no qual o achado mais comum é a presença de leucocitose com excesso de formas jovens. O exame qualitativo de urina (EQU) é útil para descartar infecção urinária baixa ou alta (pielonefrite) e observar excreção aumentada de bilirrubinas e glicose (auxiliares no diagnóstico diferencial de dor abdominal). Não há benefício na coleta rotineira de hemoculturas nos pacientes provenientes da comunidade. Radiograma de abdome plano e na posição supina ou decúbito lateral auxiliam nos casos onde há obstrução de alça intestinal com a observação de níveis hidroaéreos, ou nos casos de perfuração de víscera oca, nos quais se evidencia pneumoperitônio. Já a ecografia abdominal é útil em detectar aumento de vesícula ou pâncreas, presença de cálculos ou espessamento de parede de apêndice, entre outros. Todavia, as limitações do estudo ecográfico, que não é capaz de observar lesões através de alças distendidas, obesidade ou ostomias, têm feito da tomografia computadorizada (TC) o exame de escolha (nos locais onde esse exame for disponível e houver recursos para sua execução).

Contudo, é importante lembrar-se de que, nos casos de alta suspeita clínica de peritonite secundária, pela história clínica e exame físico, ou nos casos em que a evolução clínica do paciente não permita que se espere a repetição de exames, a equipe médica está autorizada a realizar procedimento cirúrgico, mesmo que os exames laboratoriais ou de imagem não sejam definitivos para o diagnóstico conclusivo. Na presença de processo supurativo intra-abdominal, deve-se colher material para exame pela coloração de Gram e cultural; isso é especialmente importante nas peritonites secundárias nosocomiais, onde a chance da apresentação de germes multirresistentes é maior.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui pneumonia, anemia falciforme, herpes zoster, cetoacidose diabética, *tabes dorsalis*, porfíria, febre familiar do Mediterrâneo, plumbismo, lúpus eritematoso sistêmico e uremia.



## TRATAMENTO

Ao deparar-se com pacientes com diagnóstico de peritonite secundária, duas perguntas essenciais devem ser respondidas: quais pacientes realmente necessitam de tratamento, em vez de profilaxia antimicrobiana? Havendo necessidade de tratamento, qual o esquema antimicrobiano mais adequado e qual deve ser a sua duração?

A resposta à primeira indagação é embasada em estudos com recomendações de graus variáveis, mas tendo como horizonte o último consenso da Infectious Diseases Society of America (IDSA):

- ▶ Pacientes com contaminação peritoneal por dano de alça traumático ou iatrogênico corrigido em  $< 12$  h e aqueles com perfuração gastroduodenal corrigida em  $< 24$  h não são considerados como tendo infecção intra-abdominal estabelecida, devendo ser tratados apenas com profilaxia antimicrobiana por período  $\leq 24$  h.
- ▶ Pacientes com foco de inflamação totalmente removível, como aqueles com apendicite ou colecistite aguda não-perfurada, ou aqueles com necrose ou obstrução entérica sem perfuração devem ser tratados apenas com profilaxia antimicrobiana por  $\leq 24$  h.
- ▶ Pacientes com condições mais extensas dos que as supracitadas devem ser tratados como tendo infecção intra-abdominal estabelecida, e os antimicrobianos devem ser administrados por  $> 24$  h.

A escolha da terapêutica empírica para infecções intra-abdominais da comunidade deve seguir a lógica de cobertura para os germes mais comumente encontrados na cavidade abdominal, ou seja, bacilos gram-negativos entéricos, cocos gram-positivos sensíveis a  $\beta$ -lactâmicos e anaeróbios nos casos de envolvimento de intestino delgado, cólon, ou perfurações gastrintestinais proximais com obstrução. As opções terapêuticas estão descritas na Tabela 19.1. Nenhum estudo até o momento demonstrou superioridade de algum esquema. Com isso, a escolha deve considerar agentes menos tóxicos, mais baratos, com espectro de atividade mais restrito para a cobertura desses germes e ecologicamente menos indutores de resistência bacteriana. Por apresentar esses requisitos, a monoterapia com  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase têm sido indicada como primeira escolha dentre os vários já testados.

Já em pacientes de alto risco (idosos, imunossuprimidos, desnutridos, com uso prévio de antimicrobianos, tempo de internação  $> 2$  dias), ou nos pacientes com peritonite secundária nosocomial, o uso inicial de antibioticoterapia de amplo espectro pode ser considerado. Nesses casos, o conhecimento da epidemiologia e do perfil de sensibilidade dos germes de cada hospital é essencial para que a terapêutica empírica possa ser adequada, até que os culturais possam nortear a escolha antimicrobiana.

Embora *Candida albicans* ou outros fungos sejam isolados de aproximadamente 20% dos pacientes com perfurações agudas do trato gastrintestinal (em geral

Tipo de terapia	Infecções leves a moderadas	Infecções graves
<b>Monoterapia</b>		
β-lactâmico + inibidor da β-lactamase	Ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato ou amoxicilina-sulbactam	Piperacilina-tazobactam
Carbapenêmicos	Ertapenem	Imipenem ou meropenem
<b>Terapia combinada</b>		
Base com cefalosporinas	Cefalosporina de 1ª ou 2ª geração (como cefuroxima) associada ao metronidazol	Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração associada ao metronidazol
Base com quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino ou gatifloxacino associado ao metronidazol	Ciprofloxacino associado ao metronidazol
Base em monobactâmicos		Aztreonam associado ao metronidazol

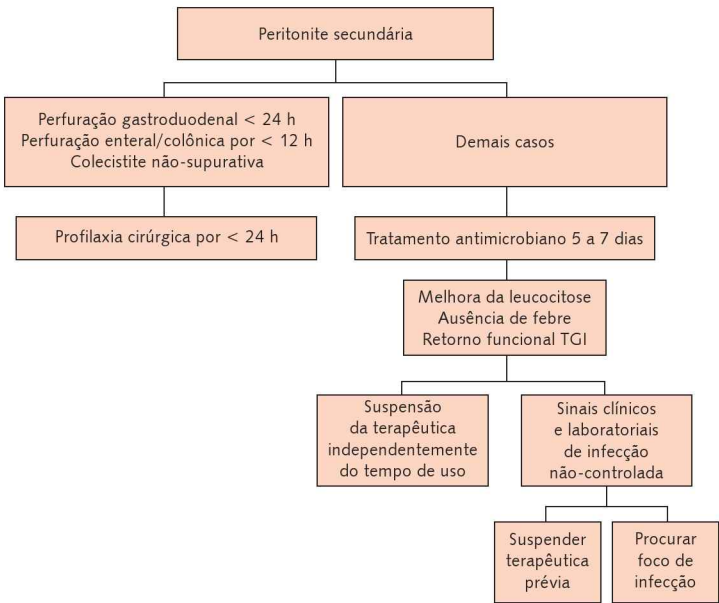
em infecções polimicrobianas), o significado clínico desse achado ainda é pouco compreendido. Na maioria dos casos, a evolução é favorável sem o acréscimo de terapia antifúngica; exceções incluem pacientes imunodeprimidos ou com infecções intra-abdominais recorrentes. A cobertura antifúngica deve ser prescrita somente quando for isolada e identificada a cepa. Nos casos de *Candida albicans*, a terapêutica com fluconazol é indicada. É também motivo de debate o uso de terapia antifúngica profilática para pacientes cirúrgicos de alto risco: embora um estudo tenha demonstrado que o uso de fluconazol (400 mg/dia) reduziu a chance de peritonite sintomática por *Candida* em pacientes cirúrgicos com perfurações gastrointestinais recorrentes ou deiscência de sutura, não se observou benefício na sobrevida; ainda, há receio de que tal estratégia, em larga escala, possa levar à emergência de espécies resistentes de *Candida*.

Embora o enterococo seja isolado em cerca de 20% das infecções intra-abdominais, seu exato papel em infecções polimicrobianas e a necessidade de se incluir terapia para esse microrganismo permanece controversa. Em vários estudos, os pacientes foram tratados com sucesso com clindamicina e gentamicina, a despeito da ausência de atividade desses regimes contra o enterococo; terapia seletiva contra *E. coli* e *B. fragilis* parece ser o bastante para reduzir suficientemente a concentração do enterococo. Por outro lado, em modelos animais de infecção polimicrobiana intra-abdominal, o enterococo parece ser um componente significativo do inóculo, facilitando a formação de abscesso e bacteremia por *B. fragilis* e *E. coli*. Similarmente, relatos têm enfatizado a importância do enterococo em

infecções intra-abdominais, com emergência de abscessos ou bacteremia por enterococo em pacientes cujo tratamento não incluía antimicrobianos com ação contra este microrganismo. Não é sabido se a inclusão de terapia antienterococo melhora o desfecho em pacientes de alto risco. Tratamento rotineiro do enterococo não é recomendado para pacientes com infecções comunitárias intra-abdominais, podendo ser considerado quando houver recuperação desse microrganismo em infecções nosocomiais. A seleção do agente apropriado deve ser feita com base nos testes de suscetibilidade. A Figura 19.1 mostra o fluxograma para o tratamento da peritonite secundária.

Não há benefício em manter tratamento antimicrobiano nos pacientes com infecção intra-abdominal estabelecida por mais de 5 a 7 dias. Na realidade, o tempo de tratamento deve ser estimado conforme os achados intra-operatórios e, à medida que houver melhora da leucocitose, resolução do quadro febril e retorno da função gastrointestinal, a terapêutica pode ser suspensa. Nos casos em que a evolução clínica não for satisfatória após esse período, deve-se investigar a causa da falha terapêutica (como coleção intra-abdominal) e não insistir com o tratamento inicial.

Devido à falta de estudos comparativos, nenhum regime é considerado superior ao outro na peritonite associada à CAPD (Tabela 19.2). Após as culturas serem



▲ **Figura 19.1** Fluxograma para o tratamento de peritonite secundária.

<b>Fármaco</b>	<b>Dose intraperitoneal inicial (mg/L dialisado)</b>	<b>Dose de manutenção intraperitoneal (mg/L dialisado)</b>
Anfotericina B	NA*	1,5
Ampicilina	500	125
Cefazolina	500	125
Ceftazidima	250	125
Clindamicina	300	150
Gentamicina <sup>1</sup>	8	4-8
Piperacilina	4.000 mg IV	250
Sulfametoxazol-timetoprim	1.600/320	400/80
Vancomicina	1.000	25

<sup>1</sup> Outra opção é dose única diária de 0,6 mg/kg, com apenas uma troca por dia.

\* NA = Dado não-disponível.

colhidas, a terapia antimicrobiana deve ser baseada nos resultados de Gram. Na dependência de dados epidemiológicos locais, o regime empírico pode ser a associação de uma cefalosporina de 1ª geração com um aminoglicosídeo; vancomicina é preferida em locais onde a frequência de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos seja elevada no estafilococo, visto que a resistência à metilicina prediz resistência às cefalosporinas de 1ª geração. A terapia inicial deve ser modificada de acordo com o resultado dos culturais.

A remoção do cateter é necessária em apenas 10 a 20% dos casos. Indicações para essa remoção incluem infecção persistente no sítio de saída ou no túnel, peritonite fúngica, fecal ou por micobactérias, peritonite por *P. aeruginosa*, peritonite persistente, peritonite recorrente com o mesmo microrganismo, abscesso intraperitoneal e cateter malfunctionante (obstruído ou com fluxo lento). Na peritonite fúngica associada à CAPD, um novo cateter deve ser colocado após remoção do anterior e uso de terapia antifúngica por ao menos 2 semanas.

Por fim, vale lembrar que a peritonite secundária é uma condição cuja cura é diretamente relacionada a uma boa técnica cirúrgica. O papel dos antimicrobianos é secundário e não deve ser utilizado em detrimento de um adequado procedimento invasivo.

## COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

As principais complicações associadas à peritonite secundária estão relacionadas à cascata inflamatória iniciada pela infecção (especialmente quando o estágio terciário é alcançado) e à não-resolução do foco primário, podendo levar a cho-

que séptico e à falência de múltiplos órgãos. A sobrevida do paciente dependerá de suas condições clínicas prévias, da duração da contaminação peritoneal e do germe causador de infecção.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. Surg Infect 2002; 3: 161-74.

Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. Surg Infect 2002; 3: 175-234.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.

Solomkin JS, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003, 37: 997-1005.

# 20

## ABSCESSOS HEPÁTICOS

RAQUEL SCHERER DE FRAGA  
MÁRIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA

Os abscessos hepáticos são divididos em dois grandes grupos: os piogênicos, causados por bactérias, e os amebianos, cujo agente etiológico é o protozoário *Entamoeba histolytica*.

### ABSCESSOS HEPÁTICOS PIOGÊNICOS

#### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os abscessos hepáticos são a forma mais comum de abscessos viscerais intra-abdominais (48% dos casos). No passado, as principais causas eram as infecções intra-abdominais; atualmente, a doença biliar complicada é a etiologia mais comum. A fonte da infecção pode ser:

- ▶ *Biliar*: ocorre a partir da obstrução da via biliar extra-hepática (cálculos, estreitamentos ou malignidade, resultando em colangite ascendente), não havendo diferença na distribuição por idade, sexo, ou pela presença de diabetes, hepatopatia crônica ou uso de corticosteróides.
- ▶ *Portal*: como a apendicite, a diverticulite ou a doença inflamatória intestinal complicada.
- ▶ *Infecção de estrutura contígua*, como a vesícula.
- ▶ *Infecção de foco distante*, por disseminação via artéria hepática.
- ▶ *Infecção secundária a feridas penetrantes*, ou mesmo trauma não-penetrante hepático.
- ▶ *Criptogênica*: um quarto dos casos não possuem fonte evidente.

#### ETIOLOGIA

Os abscessos hepáticos piogênicos são comumente polimicrobianos. A elevada frequência de abscessos “estéreis”, em algumas séries próxima a 50%, é possível-

mente o resultado de um cultivo inadequado em anaerobiose. Os organismos isolados dependem da fonte da infecção:

- ▶ **Origem na árvore biliar:** comumente causados por bacilos gram-negativos entéricos (especialmente *Escherichia coli*) e enterococo. Anaeróbios não costumam estar presentes em abscessos originários na árvore biliar, exceto em pacientes com cirurgia biliar prévia ou stents.
- ▶ **Secundários à infecção intraperitoneal:** predomínio de microbiota mista, aeróbia e anaeróbia (incluindo cocos gram-positivos anaeróbios, *Bacterioides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Actinomyces* spp.).
- ▶ **Disseminação hematogênica:** um único microrganismo é frequentemente isolado, comumente estreptococos do grupo A ou *Staphylococcus aureus*. Microabscessos também podem estar presentes em outros órgãos.
- ▶ **Pacientes imunodeprimidos:** *Candida* spp. é causa freqüente (candidose disseminada crônica).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clássica consiste em um quadro agudo de febre, calafrios e dor no quadrante superior direito. Com o advento dos antibióticos, no entanto, muitos pacientes passaram a apresentar um quadro mais insidioso, com fraqueza, febre baixa, perda de peso e dor abdominal. Os sintomas podem estar presentes por um período superior a um mês antes do diagnóstico, uma vez que apenas 50% dos pacientes têm sinais de acometimento hepático (hepatomegalia, dor no quadrante superior direito ou icterícia); muitos pacientes, especialmente os idosos, apresentam apenas febre de origem obscura (FOO).

## DIAGNÓSTICO

Os achados laboratoriais são inespecíficos e incluem anemia, leucocitose, velocidade de sedimentação globular elevada e testes bioquímicos hepáticos anormais, especialmente elevação na fosfatase alcalina. As hemoculturas revelam o microrganismo responsável em 50% dos casos.

A ecografia abdominal é o método de imagem de escolha inicial, podendo detectar abscessos tão pequenos quanto 1 cm de diâmetro. Os abscessos hepáticos podem ser únicos ou múltiplos; os múltiplos são mais comumente de origem biliar, e os oriundos do sistema porta são em geral solitários. O lobo direito é acometido com maior freqüência. Elevação e limitação da movimentação do diafragma direito, atelectasias basilares, derrame pleural direito ou ar dentro da cavidade do abscesso podem ser observados por radiograma do abdome ou do tórax. A tomografia computadorizada tem acurácia próxima a 100%, mas, em função do custo, é reservada para quando houver necessidade de determinar com exatidão a localização dos abscessos e sua relação com estruturas adjacentes. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada é indicada em casos de evidência de cálculos biliares ou colestase proeminente. A cintilografia com gálio direciona a atenção para o fígado, mas não distingue entre abscesso e malignidade.

Tanto a ecografia como a tomografia computadorizada (Figura 20.1) podem ser usadas para guiar a punção aspirativa para propósitos diagnósticos e terapêuticos (o material aspirado deve ser cultivado em aerobiose e anaerobiose). O cultural do material aspirado é positivo em 90% dos casos, mas o rendimento é menor em pacientes com uso prévio de antibióticos; a aspiração de fluido fétido, estéril e de coloração marrom sugere abscesso amebiano. As culturas não devem ser colhidas de drenos biliares preexistentes.

## TRATAMENTO

O tratamento de um abscesso hepático inclui antibioticoterapia e drenagem. A escolha da terapia antimicrobiana empírica depende da fonte provável da infecção, conforme anteriormente discutido. Na suspeita de fonte biliar, a combinação de ampicilina (1 a 2 g, a cada 4 a 6 horas) e gentamicina (1,5 mg/kg, IV, em dose única diária) oferece boa cobertura contra gram-negativos aeróbios e enterococo. Se a infecção tiver origem no cólon ou em outra fonte intra-abdominal, a cobertura para anaeróbios (especialmente *B. fragilis*) deve ser incluída com metronidazol (500 mg, de 8/8 horas, VO ou IV). Alternativas (de maior custo) incluem combinações de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase (como ampicilina ou amoxicilina combinados com sulbactam ou clavulanato); ciprofloxacino, aztreonam e aminoglicosídeos não oferecem cobertura adequada contra anaeróbios, devendo ser, nesses casos, combinados com anaeróbica. A terapia deve ser posteriormente ajustada de acordo com o exame cultural, e o tratamento, mantido até a completa resolução da cavidade do abscesso. A necessidade de terapia antienterococo é polêmica para a maioria das infecções de origem intra-abdominal; mesmo quando essa bactéria é isolada em cultivo, em geral com microbiota mista, costuma haver cura da infecção sem tratamento específico.



▲ **Figura 20.1** Abscesso hepático. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



A drenagem percutânea com colocação de cateter dentro da cavidade do abscesso tem sido a abordagem preferida. Em algumas situações, a intervenção cirúrgica é a mais adequada, como em abscessos múltiplos, multiloculados ou com conteúdo muito espesso, na presença de doenças associadas (como da árvore biliar) que indicam correção cirúrgica primária e, ainda, quando há ruptura do abscesso para dentro da cavidade.

## PREVENÇÃO

A melhor profilaxia consiste no pronto tratamento de infecções abdominais e do trato biliar, por meio da drenagem de coleções intra-abdominais infectadas e da cobertura antibiótica adequada.

## ABSCESSOS HEPÁTICOS AMEBIANOS

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A amebíase ocorre em 10% da população mundial e é mais comum nas regiões tropicais e subtropicais, com piores condições socioeconômicas e sanitárias. Estima-se que cerca de 40 a 50 milhões de casos de colite amebiana e abscessos hepáticos ocorram por ano no mundo, resultando em 40 a 100 mil mortes. O fígado é o principal sítio extra-intestinal da amebíase; ao contrário da amebíase intestinal, que é improvável em viajantes de curto período, os abscessos hepáticos amebianos podem ocorrer após exposições tão pequenas quanto 4 dias. A sua ocorrência em pessoa que não viajou ou residiu em área endêmica deve levantar a suspeita de imunossupressão, particularmente a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Abscessos hepáticos amebianos são 10 vezes mais comuns em homens, sendo raro o acometimento em crianças; história de abuso de álcool é comum.

### ETIOLOGIA

A amebíase é ocasionada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*. O parasita existe em duas formas: o cisto, que é a forma infectante, e o trofozoíto, que é a forma causadora da doença invasiva. Após a infecção, os cistos amebianos passam através do trato gastrointestinal e se tornam trofozoítos no cólon, de onde invadem a mucosa e produzem úlceras típicas. Os organismos são carregados pela circulação portal ao fígado, onde um abscesso pode desenvolver-se. Ocasionalmente, os organismos partem do fígado e podem estabelecer abscessos também no pulmão e no cérebro.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem sintomas agudos (2 a 4 semanas após o contágio), incluindo febre, tosse e dor no quadrante superior do abdome. O envolvimento da superfície diafragmática do fígado pode levar à dor

pleurítica à direita, ou referida no ombro. Sintomas gastrintestinais ocorrem em 10 a 35% dos casos e incluem náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal em cólica, distensão abdominal e constipação; um período de latência de muitos anos pode ocorrer entre a infecção intestinal e a hepática. Fraqueza, mialgias e artralgias são comuns, sendo que icterícia ocorre em 10% dos casos (mais frequentemente, no entanto, do que em pacientes com abscessos hepáticos piogênicos). Alguns pacientes podem apresentar síndrome de Budd-Chiari, por trombose da veia cava inferior. Ocasionalmente, a doença pode manifestar-se de forma subaguda, com perda de peso, febre intermitente, desconforto abdominal e hepatomegalia. Quando houver envolvimento cardíaco ou pulmonar, estes podem dominar o quadro clínico.

## DIAGNÓSTICO

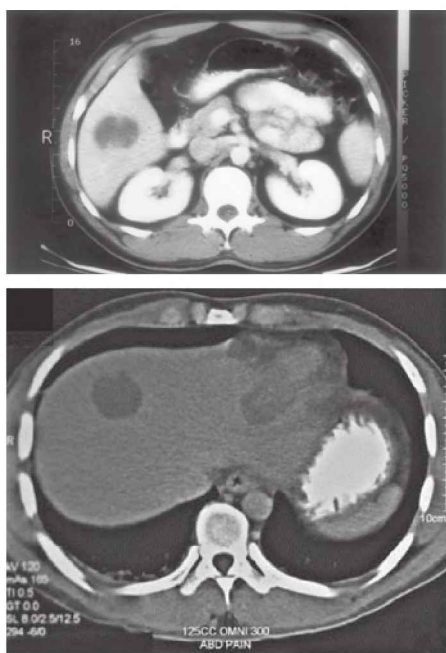
O diagnóstico é baseado na suspeita clínica, na imagem e no teste sorológico. O quadro laboratorial lembra o dos abscessos piogênicos, com leucocitose leve a moderada e anemia. Pacientes com abscesso amebiano agudo podem apresentar transaminases elevadas com fosfatase alcalina normal; o contrário costuma ocorrer em pacientes com doença crônica. Menos da metade dos pacientes com abscesso hepático amebiano possui parasitas detectáveis nas fezes pelo antígeno (à microscopia, 10 a 40%).

Os estudos de imagem (ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética – Figura 20.2) são os principais métodos diagnósticos de abscessos hepáticos amebianos, não permitindo, no entanto, distingui-los com exatidão de abscesso piogênico. Os estudos de imagem não são recomendados para monitorização terapêutica, uma vez que, mesmo após a cura, a resolução radiológica pode levar até 2 anos. Devido ao risco de complicações (como sangramento, peritonite amebiana e infecção bacteriana secundária), a punção aspirativa deve ser evitada, sendo realizada apenas em casos duvidosos. A drenagem pode ser útil, no entanto, em abscessos com alto risco de ruptura (diâmetro > 5 cm ou acometendo o lobo esquerdo); amebas são visualizadas no fluido do abscesso na maioria dos pacientes.

Os testes sorológicos incluem ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), hemaglutinação indireta (o mais sensível), imunoeletroforese, fixação com látex, anticorpo fluorescente indireto, fixação com complemento e imunodifusão. Esses testes apresentam alta sensibilidade (70 a 80% na fase aguda e > 90% na convalescença), mas devem ser interpretados num contexto clínico, porque os níveis podem manter-se elevados anos após a cura (25% dos indivíduos não-infectados residentes em áreas endêmicas apresentam anticorpos por infecção prévia, assintomática). A probabilidade de abscesso amebiano é muito alta na presença de títulos de hemaglutinação indireta > 1:512.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui abscesso piogênico (Tabela 20.1), hepatoma necrótico e cisto equinocócico (geralmente um achado incidental).



▲ **Figura 20.2** Imagens tomográficas de abscesso hepático amebiano.

## TRATAMENTO

Metronidazol (750 mg, de 8/8 horas, VO ou IV, por 7 a 10 dias) é o medicamento de escolha, com índices de cura > 90%. Para erradicar amebas residuais no intestino, recomenda-se, após o curso de metronidazol, a adição de amebicida luminal oral, como iodoquinol (650 mg, de 8/8 horas, por 20 dias), furoato de diloxanida (500 mg, VO, de 8/8 horas, por 10 dias) ou paromomicina (25 a 35 mg/kg/dia, dividido em 3 doses, por 7 dias). Metronidazol e paromomicina não devem ser usados juntos, uma vez que diarreia é um efeito colateral comum deste último, o que pode confundir a avaliação da resposta ao tratamento. Tinidazol (800 mg, VO, de 8/8 horas, por 5 dias) e cloroquina (600 mg/dia, por 2 dias, seguido por 300 mg/dia, por 2 a 3 semanas) são alternativas ao metronidazol. Ao contrário dos abscessos piogênicos, a drenagem percutânea raramente é indicada, exceto nos abscessos com alto risco de ruptura, ou quando não houver resposta após 5 a 7 dias de tratamento.

**Tabela 20.1** ALGUMAS CARACTERÍSTICAS QUE AUXILIAM NA DISTINÇÃO ENTRE O ABSCESSO HEPÁTICO PIOGÊNICO E O AMEBIANO

Característica	Abscesso piogênico	Abscesso amebiano
Índice homem:mulher	1:1	10:1
Idade (anos)	> 50	20-40
Aspirado ou hemocultura	Positivo	Negativo
Doença biliar	Sim	Não
Diabetes melito	Sim	Não

## COMPLICAÇÕES

Uma vez iniciado o tratamento antimicrobiano, o índice de superinfecção é baixo. Complicações (raras) incluem ruptura para o peritônio, cavidade pleural ou pericárdio. Abscessos amebianos extra-hepáticos podem ocorrer nos pulmões, no cérebro e na pele, presumivelmente por disseminação hematogênica.

## PREVENÇÃO

A prevenção da amebíase consiste em interromper a transmissão fecal-oral. Recomenda-se que, antes do consumo, as frutas e os vegetais sejam lavados com água corrente em abundância e, em seguida, deixados submersos por 15 minutos em solução com vinagre ou hipoclorito de sódio. Ainda não há vacinação disponível para essa doença.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Amarapurkar DN, et al. Amoebic liver abscess. *J Hepatology* 2003; 39: 291-2.

Chung RT, Friedman LS. Liver abscess and bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Saunders; 2002.

Haque R, Huston CD, Huges M, Houpt E, Petri WA. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1565-73.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Petri WA, Singh U. Diagnosis and management of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1117-25.

# 21

## COLANGITE

RAQUEL SCHERER DE FRAGA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A colangite aguda foi inicialmente descrita por Charcot como síndrome clínica, sendo caracterizada por febre, icterícia e dor abdominal no contexto de obstrução da via biliar e proliferação bacteriana. Embora a coledocolitíase seja a causa mais freqüente (85%), a colangite pode ser causada por obstrução biliar de qualquer natureza, incluindo cálculos, estenoses benignas e/ou malignas e infecções parasitárias. Ainda que a obstrução ao fluxo biliar seja o pilar central da fisiopatogenia da doença, não é o único fator implicado: a diminuição do fluxo da bile propicia colonização bacteriana da via biliar que, uma vez obstruída, leva a aumento da pressão intraductal, com refluxo colangiovenoso de bactérias.

### ETIOLOGIA

As bactérias mais freqüentemente encontradas são *Escherichia coli*, enterococo, *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp., além de *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp. em vias biliares previamente manipuladas. Anaeróbios, como *Bacteroides fragilis* ou *Clostridium perfringens*, são achados em aproximadamente 15% das culturas de bile polimicrobianas. As bactérias que causam colangite costumam ser as mesmas que causam colecistite aguda.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica é variável. A tríade de icterícia, febre e dor em hipocôndrio direito, originalmente descrita por Charcot, é a marca da colangite, presente em 70 a 85% dos casos. Confusão mental e hipotensão ocorrem em situações mais graves, configurando a denominada pêntade de Reynold.

Os pacientes geralmente têm antecedentes na história compatíveis com os de doença na vesícula biliar.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia fundamentalmente nas manifestações clínicas e nas alterações laboratoriais, sendo que os exames de imagem servem para confirmar e determinar a causa da obstrução biliar.

Os exames laboratoriais revelam leucocitose, com predomínio de neutrófilos, e um padrão colestático nas anormalidades dos testes de função hepática, com elevação da fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase, bilirrubinas (predominantemente a forma conjugada) e transaminases (AST e ALT, que podem chegar a níveis tão elevados quanto 500 UI/L).

O nível sérico de bilirrubinas excede 2 mg/dL em 80% dos casos. A amilase sérica pode estar aumentada em cerca de 3 a 4 vezes, sugerindo pancreatite associada.

Em contraste com colecistite não-complicada, a bacteremia por organismos entéricos ocorre em até 50% dos pacientes com colangite, especialmente se as culturas são obtidas durante picos febris e calafrios. Devido ao alto rendimento da hemocultura, esse exame é mandatório em pacientes com suspeita de colangite.

O radiograma de tórax é de valor limitado, podendo mostrar elevação da hemicúpula diafragmática direita; o colecistograma oral ou intravenoso não possui valor diagnóstico. A ecografia abdominal detecta cálculos no ducto biliar comum em apenas 55% dos casos, mas pode inferi-lo em 75% das vezes pela presença de um colédoco dilatado. A tomografia abdominal apresenta sensibilidade semelhante à ecografia para a detecção de cálculos no colédoco, porém é um meio mais acurado de detectar complicações como pancreatite aguda e abscessos hepáticos. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) são os exames de escolha para o diagnóstico de cálculos no ducto biliar comum, sendo que a CPER tem a vantagem de proporcionar a drenagem terapêutica da via biliar.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A colecistite aguda e suas complicações devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Na colecistite aguda, o paciente está em geral menos doente; em adição, a bilirrubina sérica é usualmente  $< 4,0$  mg/dL, a fosfatase alcalina não costuma estar tão elevada e a ecografia com frequência mostra ducto hepático e comum não-dilatados. Nos casos de colangite em que as transaminases se encontram significativamente elevadas, pode-se fazer o diagnóstico errôneo de hepatite aguda, especialmente nos idosos, em quem as manifestações clínicas costumam ser frustras. Pacientes com cisto de colédoco infectado ou abscessos hepáticos não causados por colangite obstrutiva em geral são menos doentes; dor no hipocôndrio direito, quando presente, costuma ser de menor intensidade, e as provas de função hepática são apenas minimamente anormais. O radiograma do tórax e do abdome e o exame comum de urina auxiliam para excluir a maioria das outras possibilidades.

## TRATAMENTO

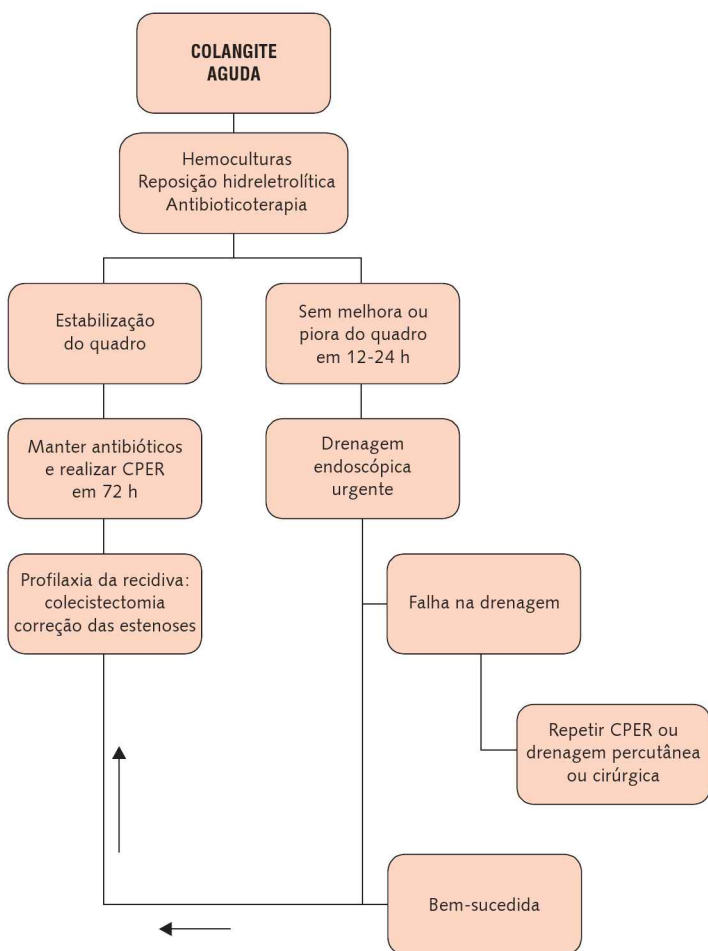
O tratamento se baseia no uso de antibióticos e na descompressão da via biliar. Em função da elevada frequência de bacteremia e choque, os antibióticos devem ser introduzidos imediatamente após a coleta de hemoculturas. O regime antibiótico é direcionado primariamente para a doença complicada por bacteremia, visto que os antibióticos sozinhos não podem esterilizar a via biliar obstruída. Têm sido propostos diversos esquemas antimicrobianos para pacientes com colangite (Quadro 21.1); a escolha do regime se assemelha ao tratamento da peritonite secundária (ver Capítulo 19, “Peritonite secundária”).

A drenagem biliar pode ser realizada por métodos endoscópicos, cirúrgicos ou transparietais. Atualmente, o método de escolha é o alívio da obstrução por meio da CPER, que, em estudos controlados onde é comparada à cirurgia de emergência com exploração do ducto biliar comum, obteve índices de morbidade e mortalidade nitidamente menores. Além disso, pelo exame endoscópico, é possível realizar esfínterotomia com retirada de cálculos do colédoco ou, nos casos mais graves de pacientes em sepse e/ou coagulopatia, a colocação de dreno nasobiliar ou próteses para garantir uma efetiva drenagem da árvore biliar. A descompressão percutânea, apesar de aliviar imediatamente a obstrução, possui riscos bem estabelecidos de pneumotórax, sangramento, infecção, além de desconforto para o paciente. Portanto, cirurgia ou drenagem percutânea devem-se limitar a situações onde o procedimento endoscópico não estiver disponível ou não for bem-sucedido.

O momento da descompressão biliar depende da resposta clínica ao tratamento antibiótico, da presença de comorbidades e da causa da obstrução (Figura 21.1). Geralmente, a infecção é controlada dentro de 2 a 3 dias, possibilitando que a terapia definitiva seja planejada eletivamente. Por outro lado, em pacientes com

### Quadro 21.1 ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DA COLANGITE

1ª escolha	Gentamicina 4 mg/kg, IV, dose única diária + ampicilina 2 g, IV, 6/6 h. Nos casos graves, acrescentar metronidazol para cobertura de anaeróbios
2ª escolha	Ciprofloxacino 400 mg, IV, 12/12 h + metronidazol 500 mg, IV, 8/8 h
3ª escolha	Cefotaxima 1-2 g, IV, 8/8 h ou ceftriaxona 1-2 g, IV, 12/12 h ou ceftazidima 1 g, IV, 8/8 h + metronidazol. Esse esquema deve ser considerado em pacientes com manipulação prévia da via biliar



▲ **Figura 21.1** Algoritmo de manejo da colangite bacteriana aguda.

colangite grave, associada à septicemia, e que não respondem adequadamente aos antibióticos e ao manejo clínico, há necessidade de descompressão urgente da via biliar. Em casos complicados, pode ser necessária a coledocoduodenostomia ou a colecistoduodenostomia.



## COMPLICAÇÕES

Bacteremia, choque e coagulação intravascular disseminada comumente ocorrem na colangite. Pode haver ainda perfuração da vesícula e pancreatite; em casos menos agudos, a doença pode complicar com abscessos hepáticos. A mortalidade da colangite varia de 13 a 88%.

## PREVENÇÃO

Na CPER, deve-se obter as seguintes precauções para evitar a colonização do sistema biliar obstruído: administrar antibióticos profiláticos (ampicilina com gentamicina ou cefalosporina de 1ª geração), desinfetar cuidadosamente os endoscópicos e os recipientes de lavagem dos aparelhos e usar contrastes radiológicos estéreis.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Borman PC, Beljon JJ, Krige JEJ. Management of cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 406-14.

Brugge WR, Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* 1999; 341: 1808-16.

Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital. *J Gastroenterol and Hepatol* 2003; 18: 333-6.

Horton JD, Bilhartz LE. Gallstone disease and its complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.

Mitchell RM, Byrne MF. Biliary emergencies: pancreatitis, cholangitis, and more. *Semin Gastrointest Dis* 2003; 14: 77-86.

Raraty MGT, Finch M, Neoptolemos JP. Acute cholangitis and pancreatitis secondary to common duct stones: management update. *World J Surg* 1998; 22: 1155-61.

Soetikno RM, Montes HMD, Carr-Locke DL. Endoscopic management of choledocholithiasis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 296-305.

Yusoff IF, Barkun JS, Barkun NA. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clinics* 2003; 32: 1145-68.

# 22

## MENINGITES AGUDAS

MARCIO DALLA COLLETA  
MARCIO MENNA-BARRETO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Meningite aguda é clinicamente definida como uma síndrome caracterizada pelo início agudo de sintomas meníngeos, ao longo de algumas horas a poucos dias. Atingindo pessoas de todas as raças, as meningites continuam sendo um importante problema de saúde pública em função de sua elevada morbidade e mortalidade. Embora indivíduos de todas as idades possam ser acometidos, a doença é mais freqüente nos extremos etários, particularmente em neonatos.

A maioria dos casos de meningite ocorre quando a colonização por patógenos potenciais é seguida de invasão da mucosa da nasofaringe, podendo ocorrer transmissão para outros indivíduos por contato respiratório próximo (especialmente em aglomerações domésticas, creches ou outras populações confinadas). Alguns pacientes, no entanto, desenvolvem a doença por extensão direta do microrganismo, como pacientes com fratura craniana e neonatos por meio do canal do parto; outros a desenvolvem após um episódio de bacteremia ou fungemia. Importantes condições predisponentes incluem asplenia, deficiência do complemento, corticoterapia crônica e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O período de incubação é variável, na dependência do agente infeccioso envolvido (em média, 3 a 4 dias). Em função da duração dos sintomas, as meningites podem ser classificadas em agudas (evolução de horas a alguns dias) ou crônicas (semanas a meses). De acordo com a etiologia, podem ser também classificadas em sépticas ou assépticas; devido à diferença no manejo e prognóstico desses pacientes, essa distinção é de grande importância. A meningite nosocomial e a meningite crônica não são discutidas neste capítulo; abordagens mais detalhadas sobre meningite por *Mycobacterium tuberculosis*, por herpes simples e por *Cryptococcus neoformans* são apresentadas nos Capítulos 57, 24 e 46.3, respectivamente.

### ETIOLOGIA

As meningites de origem infecciosa, em particular a doença meningocócica, a meningite tuberculosa, a meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, a meningi-

te por pneumococo e as meningites virais, são as mais importantes do ponto de vista da saúde pública, pela magnitude de sua ocorrência, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social.

Os agentes etiológicos da meningite bacteriana aguda variam de acordo com a idade e as condições predisponentes do paciente (Tabela 22.1). Em neonatos, o *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B) é o principal agente da meningite; outros patógenos freqüentes nesses pacientes incluem *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* e outros bacilos gram-negativos e enterococo. Crianças de 2 a 5 anos apresentavam alta taxa de infecção por *H. influenzae* do tipo b; com o emprego de vacinas conjugadas (Tabela 22.2), a freqüência dessas infecções diminuiu marcadamente. Dos 2 a 18 anos, *Neisseria meningitidis* (meningococo) passa a ser responsável por quase metade dos casos; na população adulta, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *N. meningitidis* são as bactérias mais importantes (Tabela 22.3).

Meningite aguda em crianças e adolescentes				
Diagnóstico final	Casos (n)	%	Óbitos (n)	Letalidade (%)
Meningococcemia	13	2,8	5	38,5
Meningite meningocócica	16	3,4	2	12,5
Meningite meningocócica com meningococcemia	21	4,4	1	4,8
Meningite tuberculosa	26	5,5	5	19,2
Meningite bacteriana não-especificada	46	9,8	12	26,1
Meningite não-especificada	43	9,1	9	21,0
Meningite viral	165	35,0	8	4,8
Meningite de outra etiologia	69	14,6	16	23,2
Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i>	4	0,8	1	25,0
Meningite pneumocócica	19	4,0	4	21,0
Meningite criptocócica	49	10,4	13	26,5
Total	471	100,0	76	16,1
Fonte: ECE/CGVS/SMS/POA.				

**Tabela 22.2** PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS MENINGITES BACTERIANAS NOS ESTADOS UNIDOS, EM 1986 E 1995 (CINCO ANOS APÓS O INÍCIO DA VACINAÇÃO CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*)

Bactéria	1986	1995
<i>Haemophilus influenzae</i>	45%	7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18%	47%
<i>Neisseria meningitidis</i>	14%	25%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6%	12%
<i>Listeria monocytogenes</i>	3%	8%

**Tabela 22.3** PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS DAS MENINGITES BACTERIANAS AGUDAS, DE ACORDO COM A IDADE DO PACIENTE OU COM OS FATORES PREDISPOENTES

Idade ou fator predisponente	Principais agentes etiológicos
0 a 1 mês	<i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>E. coli</i>
1 a 3 meses	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
3 meses a 18 anos	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
18 a 50 anos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
Acima de 50 anos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos aeróbios gram-negativos
Imunodeficientes	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos aeróbios gram-negativos
Manipulação intracraniana, incluindo neurocirurgia	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulase-negativos, bacilos aeróbios gram-negativos (incluindo <i>Pseudomonas</i> spp.)
Fratura de base do crânio	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , estreptococos do grupo A
Fístula líquórica	Estafilococos coagulase-negativos, <i>S. aureus</i> , bacilos aeróbios gram-negativos, <i>P. acnes</i>

O *H. influenzae* é um cocobacilo gram-negativo que não se identifica nem se cultiva com facilidade. De acordo com as características antigênicas de sua cápsula, as cepas são classificadas em encapsuladas (a, b, c, d, e, f) ou não-encapsuladas

(denominadas não-tipáveis). O *H. influenzae* não-encapsulado se encontra nas vias respiratórias de forma saprófita, podendo causar infecções assintomáticas ou doenças não-invasivas, como bronquite, sinusites e otites, tanto em crianças como em adultos. A forma capsulada do *H. influenzae*, particularmente a do tipo b, é a responsável por cerca de 95% dos casos de doença invasiva, originando bacteremias com metástases sépticas a distância, podendo causar meningite, septicemia, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite.

O *N. meningitidis* é um diplococo gram-negativo classificado em diversos sorogrupos, de acordo com o antígeno polissacarídeo da cápsula; os mais frequentes são o A, B, C e o Y/W 135, que podem ainda ser classificados em sorotipos e subtipos. No Brasil, na década de 70, epidemias causadas pelos sorogrupos A e C atingiram taxas de incidência de até 170/100.000 habitantes em determinadas cidades do País. A doença manteve valores endêmicos até o final da década de 1980, quando ocorreram epidemias em vários pontos do País, com predomínio do sorogrupo B. A década de 1990 se caracterizou pela diminuição proporcional da presença do sorogrupo B e pelo progressivo aumento na doença causada pelo sorogrupo C. O coeficiente de mortalidade da doença meningocócica no País, nessa última década, manteve-se em torno de 0,8/100.000 habitantes, o que correspondeu a uma média de 5.900 casos/ano, com taxa de letalidade entre 17 e 20%. Até 2002, os casos identificados em Porto Alegre foram predominantemente do sorogrupo B e esporadicamente do Y/W 135; em 2003, foi identificada a presença do sorogrupo C, o que não ocorria desde 1998.

*S. pneumoniae* é uma causa muito frequente de meningite e em geral ocorre no contexto de pneumonia associada à bacteremia. Muitas vezes a infecção ocorre em crianças com bacteremia sem foco óbvio. A resistência crescente do pneumococo aos antimicrobianos é um problema de grande relevância (ver item Tratamento).

A sazonalidade das meningites bacterianas varia de ano para ano, sendo o verão a estação com menor incidência. No inverno, o pneumococo passa a ser um importante patógeno, e na primavera o meningococo tem uma incidência maior. A meningite meningocócica é a única meningite bacteriana que pode provocar epidemia. Embora os surtos possam acontecer em qualquer local do mundo, são mais prevalentes em uma região africana conhecida como "cinturão da meningite". Estatisticamente, o sorogrupo A é o mais associado com epidemias; em nosso meio, não são registradas epidemias desde 1974. Durante a década de 1990 foram notificados, em média, 28 mil casos/ano de meningite de todos os tipos no Brasil, sendo que 18% desses corresponderam à meningite meningocócica. A Tabela 22.1 mostra a distribuição dos casos de meningite em Porto Alegre no ano de 2001.

O termo meningite asséptica se refere a pacientes com evidência clínica e laboratorial de inflamação meníngea com culturas de rotina negativas para bactérias. Essa síndrome envolve diferentes agentes etiológicos que causam resposta celular não-piogênica; muitas vezes, somente após uma extensa investigação, algumas destas acabam por serem reclassificadas como virais. A meningite asséptica que ocorre no verão ou no outono é mais comumente devida a um ente-

rovírus (coxsackie, ecovírus ou outro enterovírus não-poliomavírus), e a caxumba e o vírus da coriomeningite linfocítica são as principais causas no inverno e na primavera. Adultos sexualmente ativos com meningite asséptica devem ser avaliados para infecção por HIV ou herpes simples. Outras causas incluem bactérias, fungos, micobactérias, agentes parasitários, drogas ou carcinomatose (Tabela 22.4).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Classicamente, as meningites se manifestam por início agudo de febre, cefaléia, rigidez de nuca, fotofobia, náuseas, vômitos e alterações do estado mental. A cefaléia é geralmente descrita como intensa e generalizada, e alguns pacientes possuem hipotermia, em vez de febre. Pacientes mais idosos, especialmente aqueles com comorbidades, podem apresentar letargia, sem manifestações meníngeas. Em crianças de até nove meses, as meningites podem também não apresentar os sinais clássicos de irritação meníngea. Outros sinais e sintomas permitem a suspeita diagnóstica, tais como febre, irritabilidade ou agitação, grito meníngeo (a criança grita ao ser manipulada, principalmente quando suas pernas são flexionadas para trocar a fralda), recusa alimentar (acompanhada ou não de vômitos), convulsões e abaulamento da fontanela. Manifestações atípicas também podem ocorrer em imunocomprometidos (transplantados, infectados pelo HIV ou neutropênicos).

Crises convulsivas podem ocorrer à apresentação inicial em cerca de 35% dos casos. Se focais, traduzem isquemia cerebral ou infarto local, trombose cortical com sangramento ou edema localizado. Hipertensão intracraniana pode surgir

Tabela 22.4 PRINCIPAIS AGENTES DE MENINGITE ASSÉPTICA	
Categoria	Agentes
Bactérias	Meningite bacteriana parcialmente tratada, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Burgdorferi burgdorferi</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i> spp.
Parasitas	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> , <i>Angiostrongylus costaricensis</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Taenia solium</i>
Fungos	<i>C. neoformans</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Vírus	Vírus RNA: enterovírus (como coxsackie), arbovírus, vírus do sarampo, da caxumba (paramyxovírus), da coriomeningite linfocitária (arenavírus) e HIV; Vírus DNA: adenovírus e herpes-vírus (incluindo herpes simples, Epstein-Barr, citomegalovírus, varicela-zoster e herpes tipo 6)

na evolução de alguns casos, sendo a principal causa de piora do nível de consciência. Pode-se encontrar papiledema, diminuição da reatividade pupilar, paralisia do VI nervo craniano e sinal de Cushing (hipertensão arterial com bradicardia). A pior consequência da meningite são as herniações cerebrais. Petéquias disseminadas, inclusive em mucosas e conjuntivas, devem ser sinal de alerta para meningococemia; *rash* morbiliforme também pode estar presente, assim como casos fulminantes com sinais de choque.

No exame físico, os principais achados são sinais de disfunção cerebral (como letargia e coma), sinais meníngeos e sinais toxêmicos (incluindo febre alta, mal-estar, agitação e, às vezes, dissociação pulso-temperatura). Sinais de irritação meníngea incluem o sinal de Brudzinski (flexão espontânea do quadril durante tentativa de flexão passiva do pescoço), o sinal de Kernig (inabilidade ou relutância em permitir a plena extensão do joelho quando o quadril for fletido em ângulo de 90°) e o sinal de Lasègue (dor ou espasmo na região posterior da coxa ao realizar a dorsiflexão do tornozelo em paciente na posição supina com o quadril fletido).

Nas infecções por enterovírus, alguns sinais e sintomas inespecíficos podem anteceder e/ou acompanhar o quadro meníngeo: manifestações gastrointestinais (vômitos, anorexia e diarreia) e respiratórias (tosse, faringite), mialgia e erupção cutânea.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de meningite é clínico (elevado índice de suspeição, história compatível, sintomatologia e sinais anormais), associado a achados laboratoriais (hemocultura e análise do líquido cefalorraquidiano – LCR).

Exames de imagem do crânio (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) devem ser realizados antes da punção lombar em pacientes com sinais neurológicos focais ou convulsões, ou com manifestações de hipertensão intracraniana. Durante o curso do tratamento, pacientes com aumento do volume craniano (neonatos), febre prolongada, culturas persistentemente positivas ou disfunção neurológica persistente também devem ser avaliados por exame de imagem. Estudos radiológicos podem também ser úteis para os pacientes com meningite associada à fratura de base do crânio.

O exame laboratorial mais importante é a análise do LCR, coletado preferencialmente por punção lombar. Deve-se colher volume suficiente para permitir a execução dos diversos testes, colhendo também amostra pareada de soro.

A manometria inicial deve preceder a extração do fluido biológico. Em adultos, a pressão de abertura normal varia de 50 a 195 mm H<sub>2</sub>O (em neonatos, valores médios são de 100 mm H<sub>2</sub>O). Em virtualmente todos os pacientes com meningite bacteriana, a pressão de abertura é elevada; valores > 600 mm H<sub>2</sub>O sugerem edema cerebral, foco supurativo intracraniano ou hidrocefalia comunicante. Pressões de abertura muito elevadas (por vezes > 1.000 mm H<sub>2</sub>O) são comumente encontradas na meningoencefalite por *C. neoformans*.

O LCR normal é de aspecto claro ou incolor; turbidez pode indicar concentração aumentada de leucócitos (> 200/mm<sup>3</sup>), eritrócitos (> 400/mm<sup>3</sup>), bactérias

(>  $10^5$  UFC/mL) e/ou proteínas. A contagem normal de leucócitos no LCR de crianças e adultos é de 0 a 5 células/mm<sup>3</sup> (contagens de até 32/mm<sup>3</sup> podem ser encontradas em neonatos). Convulsões generalizadas podem também induzir à pleocitose transitória no LCR (em geral < 80/mm<sup>3</sup>). Falsas elevações no número de leucócitos no LCR podem ocorrer por acidente de punção ou em pacientes com hemorragia subaracnóide ou intracerebral.

A meningite bacteriana geralmente leva à pleocitose neutrofílica (80 a 95% de neutrófilos). Pleocitose linfocitária pode ser a forma de apresentação de 10% dos pacientes com meningite bacteriana aguda; esse achado ocorre em um terço dos pacientes com meningite por *L. monocytogenes*. Da mesma forma, neutrófilos podem predominar no LCR de pacientes com meningite viral, sendo rapidamente substituídos por linfócitos após 6 a 48 h. Ausência de pleocitose pode ocorrer em 4% dos casos de meningite aguda, mais comumente em prematuros (15%) e crianças < 4 semanas (17%). Um atraso (> 30 a 60 min) no processamento do LCR pode levar a resultados falsamente baixos (por lise celular ou por aderência a vidro ou plástico).

Valores normais de glicorraquia costumam corresponder a 60 a 70% dos valores de glicemia (em geral 45 a 85 mg/dL); valores < 40 mg/dL são encontrados em 50 a 60% dos pacientes com meningite bacteriana. A proteinorraquia elevada é encontrada em virtualmente todos os pacientes com meningite bacteriana; valores > 50 mg/dL são considerados anormais (> 170 mg/dL em neonatos). Nos casos de punção lombar traumática, deve-se subtrair 1 mg/dL de proteínas para cada 1.000 eritrócitos/mm<sup>3</sup>.

Níveis elevados de lactato no LCR podem ser úteis para diferenciar a meningite bacteriana da não-bacteriana em pacientes que não fizeram uso de antimicrobianos; o teste também pode servir para diferenciar a meningite bacteriana (valores > 4 mg/dL) da meningite asséptica pós-neurocirurgia. De modo geral, o lactato é mais útil por sua sensibilidade (> 90% com valores > 35 mg/dL) do que por sua especificidade; valores elevados também podem ocorrer por hipoxia cerebral decorrente de lesão isquêmica. A Tabela 22.5 simplifica, didaticamente, as principais alterações líquóricas.

Complementarmente, podem ser adicionados testes imunológicos para verificação da barreira hemato-líquórica (albumina no soro e no LCR) e da resposta imune humoral de três classes (IgG, IgA e IgM no soro e no LCR). A avaliação para imunodeficiência não é indicada para a maioria dos pacientes com meningite bacteriana, particularmente aqueles previamente hígidos, sem história de recorrência e sem fatores de risco para infecção pelo HIV. A doença meningocócica, por sua vez, pode ser a primeira manifestação de deficiência do complemento; testes de rastreamento para a função do complemento (CH50) devem ser considerados para aqueles com doença meningocócica invasiva, com posterior avaliação direta dos componentes da via terminal do complemento (C5 a C8).

Na ausência de terapia antimicrobiana prévia, a coloração de Gram detecta 60 a 90% das bactérias causadoras de meningite aguda. A sensibilidade do método se correlaciona com a concentração de bactérias no LCR e com o patógeno causador: 90% para *S. pneumoniae*, 86% para *H. influenzae*, 75% para *N. meningitidis*, 50% para outros bacilos gram-negativos e cerca de 30% para *L. mo-*



Agente	Pressão de abertura (mm H <sub>2</sub> O)	Células (número por mm <sup>3</sup> )	Glicose (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)
Meningite bacteriana	200-300	100-500 (> 80% polimorfonucleares)	< 40	> 100
Meningite viral	90-200	10-300 (predomínio linfocitário)	Normal	< 100
Meningite tuberculosa	180-300	100-500 (predomínio linfocitário)	< 40	> 100
Meningite criptocócica	180-300	10-200 (predomínio linfocitário)	Diminuída	50-200
Meningite asséptica	90-200	10-300 (predomínio linfocitário)	Normal	Normal

*nocytogenes*. A sensibilidade pode aumentar com a centrifugação da amostra. A especificidade do Gram feita por observador treinado é > 97%. A hemocultura é outro teste útil, positivo em ao menos metade dos pacientes com meningite bacteriana aguda. A cultura do LCR evidencia a causa bacteriana em 70 a 85% dos casos, em período geralmente < 48 horas. O uso "apropriado" de antimicrobianos esteriliza o LCR de 90 a 100% dos pacientes após 24 a 36 h de tratamento (não modificando significativamente, no entanto, os parâmetros bioquímicos). Na suspeita de algum microrganismo específico, deve-se informar ao laboratório para que meios especiais sejam utilizados. O exame cultural do LCR é positivo em 40 a 60% dos casos de meningite tuberculosa, após cultivo por ao menos 4 semanas. A sensibilidade aumenta quando volumes maiores de LCR são coletados (10 a 20 mL). O exame cultural para vírus é um processo complexo, restrito a ambientes de pesquisa.

Os antígenos bacterianos podem ser detectados no LCR por meio de métodos imunológicos, mesmo após a morte do microrganismo, fato importante para o diagnóstico nos pacientes em uso de antimicrobianos. Através de contra-imunoelektroforese, pode-se especificamente detectar meningococo, *H. influenzae* tipo b, pneumococo, *E. coli* ou estreptococo do grupo B, com sensibilidade de 50 a 95%. A detecção pode ser feita, também, por aglutinação do látex, havendo, no

entanto, grandes variações na sensibilidade do teste, na dependência da bactéria envolvida (60 a 100% para *H. influenzae*, mas menor para outros agentes). Muitos desses testes, no entanto, não detectam meningococo sorotipo B. Resultados falso-positivos podem ocorrer em indivíduos portadores do fator reumatóide. Alguns especialistas sugerem seu uso nos casos de meningite bacteriana suspeita e em Gram e cultura para bactéria negativos após 48 horas; no Rio Grande do Sul, esses testes são realizados gratuitamente no Laboratório Central do Estado (LACEN).

Na criptococose, a sensibilidade da aglutinação de látex é semelhante à do exame cultural; o teste pode ser realizado no soro, LCR ou outros fluidos corporais, como urina e escarro.

O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido empregado com alta sensibilidade na amplificação do DNA de muitos patógenos, e é a alternativa mais promissora para o diagnóstico de meningite viral, especialmente na infecção por herpes simples (ver Capítulo 24, "Encefalite herpética"). Resultados falso-positivos podem, no entanto, ocorrer.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados são: (1) os abscessos cerebrais; (2) os acidentes vasculares encefálicos; (3) a carcinomatose meníngea; e (4) as inflamações meníngeas fármaco-induzidas (antiinflamatórios não-esteróides, imunoglobulina intravenosa e antimicrobianos, como metronidazol e sulfametoxazol-trimetoprim).

A distinção entre a meningite (processo envolvendo a meninge) e a encefalite (processo envolvendo o parênquima cerebral) é muitas vezes difícil e mais comumente feita por meio da avaliação da função cerebral. Os pacientes com meningite podem estar letárgicos ou desconfortáveis devido à cefaléia, mantendo função cerebral normal, e os pacientes com encefalite comumente possuem anormalidades na função cerebral, incluindo alteração no estado mental, déficits motores ou sensoriais e distúrbios da fala ou dos movimentos. Convulsões podem ser vistas na meningite e não devem ser caracterizadas como evidência definitiva de encefalite.

## TRATAMENTO

A meningite bacteriana aguda é uma emergência infecciosa e não deve ter seu tratamento postergado; a adoção imediata do tratamento adequado não impede, no entanto, a colheita de material para o diagnóstico etiológico (liquor e sangue).

A penetração dos antimicrobianos no LCR é um importante fator a ser considerado. Os  $\beta$ -lactâmicos, por exemplo, penetram muito pouco no LCR normal (0,5 a 2%), aumentando consideravelmente na presença de LCR inflamado. Substâncias que diminuem a inflamação no LCR também podem reduzir a penetração dos antimicrobianos (as concentrações de vancomicina podem diminuir 42 a 77% com o uso de dexametasona). Fármacos com elevada lipossolubilidade (como fluoroquinolonas, cloranfenicol, rifampicina, sulfonamidas e metronidazol) têm maior penetração no LCR.

A atividade bactericida do antimicrobiano é outro fator importante a ser considerado. Devido ao acúmulo de lactato no LCR, a atividade de substâncias, como os aminoglicosídeos, pode ser reduzida. Concentrações elevadas de proteínas no LCR também podem diminuir a eficácia de fármacos que se liguem fortemente a elas. Assim, doses máximas deverão ser empregadas durante todo o curso do tratamento, preferencialmente por via intravenosa.

A terapia antimicrobiana empírica deve ser embasada no conhecimento dos fatores predisponentes e/ou no resultado da coloração de Gram no LCR (Tabelas 22.6 e 22.7). A instituição de uma terapêutica específica deve ocorrer assim que

<b>Fatores predisponentes</b>	<b>Antimicrobianos recomendados</b>
Até 1 mês de vida	Ampicilina + cefalosporina de 3ª geração ou aminoglicosídeo
1-3 meses	Ampicilina + cefalosporina de 3ª geração
3 meses a 50 anos	Cefalosporina de 3ª geração
Acima dos 50 anos	Ampicilina + cefalosporina de 3ª geração
Imunodeficiências	Ampicilina + cefalosporina de 3ª geração
Pós-neurocirurgia, trauma crânioencefálico ou fístula liquórica	Cefalosporina de 3ª geração + vancomicina

<b>Achado à coloração de Gram</b>	<b>Antibimicrobianos sugeridos</b>
Cocos gram-positivos	Cefalosporina de 3ª geração*
Diplococos gram-negativos	Penicilina G ou ampicilina
Bacilos gram-positivos	Ampicilina ou penicilina G (± aminoglicosídeo)
Bacilos gram-negativos	Cefalosporina de 3ª geração (± aminoglicosídeo)
* A vancomicina deverá ser iniciada em pacientes pós-neurocirurgia.	

for identificado o patógeno específico e o seu perfil de resistência (Tabelas 22.8 e 22.9).

Mesmo para isolados sensíveis a cloranfenicol, a superioridade clínica tem sido demonstrada com o uso de ampicilina, ceftriaxona ou cefotaxima no tratamento de meningite por *H. influenzae* do tipo b; o uso de cloranfenicol pode, ainda, levar a efeitos tóxicos graves. O tratamento da meningite por *H. influenzae* do tipo b tem sido marcadamente modificado devido à emergência de cepas produtoras de  $\beta$ -lactamase. As cefalosporinas de 3ª geração (como ceftriaxona e cefotaxima) possuem eficácia comparável à associação de cloranfenicol e ampicilina; dessa forma, são os medicamentos de escolha para tratamento empírico de meningite bacteriana. Cefepima (cefalosporina de 4ª geração) é uma opção igualmente efetiva.

**Tabela 22.8** TERAPIA ANTIMICROBIANA RECOMENDADA DE ACORDO COM O MICRORGANISMO ISOLADO EM CULTIVO EM PACIENTES COM MENINGITE BACTERIANA AGUDA

Bactéria	Suscetibilidade	Antimicrobianos de escolha	Duração
<i>S. pneumoniae</i>	MIC penicilina < 0,1	Penicilina G	10-14 dias
	MIC penicilina $\geq$ 0,1	Cefalosporina de 3ª geração	10-14 dias
	MIC ceftriaxona > 2,0	Cefalosporina de 3ª geração + vancomicina ( $\pm$ rifampicina)	10-14 dias
<i>H. influenzae</i>	Não-produtor de $\beta$ -lactamase	Ampicilina	7-10 dias
	Produtor de $\beta$ -lactamase	Cefalosporina de 3ª geração	7-10 dias
<i>N. meningitidis</i>	–	Penicilina G ou ampicilina	7 dias
<i>L. monocytogenes</i>	–	Ampicilina + aminoglicosídeo	14-21 dias
<i>S. agalactiae</i>	–	Ampicilina + aminoglicosídeo	14-21 dias
Enterobactérias	–	Cefalosporina de 3ª geração + aminoglicosídeo	21 dias
<i>P. aeruginosa</i>	–	Ceftazidima + aminoglicosídeo	21 dias

**Antimicrobiano Dose total diária (Intervalos em horas)**

	<b>Neonatos (0-7 dias)<sup>a</sup></b>	<b>Neonatos (8-28 dias)<sup>a</sup></b>	<b>Crianças</b>	<b>Adultos</b>
Amicacina <sup>b</sup>	15-20 mg/kg (12)	20-30 mg/kg (8)	20-30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicilina	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200-300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam	–	–	–	6-8 g (8)
Cefepima	–	–	50 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxima	100 mg/kg (12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6-8)	8-12 g (4-6)
Ceftazidima	60 mg/kg (12)	90 mg/kg (8)	125-150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxona	–	–	80-100 mg/kg (12-24)	4 g (12-24)
Ciprofloxacino	–	–	–	800-1200 mg (8-12)
Cloranfenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12-24)	75-100 mg/kg (6)	4-6 g (12-24) <sup>c</sup>
Gentamicina <sup>b</sup>	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	3-5 mg/kg (8)
Meropenem	–	–	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Penicilina G	0,10-0,15 mU/kg (8-12)	0,15-0,20 mU/kg (6-8)	0,25 mU/kg (4-6)	24 mU (4)
Rifampicina <sup>d</sup>	–	–	10-20 mg/kg (12-24)	600 mg (24)

<sup>a</sup> Doses menores e intervalos mais longos podem ser necessários para neonatos de peso muito baixo (< 2.000 g).

<sup>b</sup> Monitorar níveis séricos.

<sup>c</sup> Doses maiores são recomendadas para meningite pneumocócica.

<sup>d</sup> Administração oral (dose máxima de 600 mg/dia).

<sup>e</sup> Dose baseada no componente trimetoprim.

<sup>f</sup> Pode ser necessário monitorar concentrações líquóricas em pacientes criticamente enfermos.

**Tabela 22.9** DOSES RECOMENDADAS DE ANTIMICROBIANOS PARA MENINGITE BACTERIANA EM PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL E HEPÁTICA NORMAIS (CONTINUAÇÃO)

Antimicrobiano	Dose total diária (intervalos em horas)			
	Neonatos (0-7 dias) <sup>a</sup>	Neonatos (8-28 dias) <sup>a</sup>	Crianças	Adultos
Sulfametoxazol-trimetoprim <sup>e</sup>			10-20 mg/kg (6-12)	10-20 mg/kg (6-12)
Tobramicina	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	3-5 mg/kg (8)
Vancomicina <sup>b,f</sup>	20 mg/kg (12)	30-40 mg/kg (8)	50-60 mg/kg (6)	2-3 g (8-12)

<sup>a</sup> Doses menores e intervalos mais longos podem ser necessários para neonatos de peso muito baixo (< 2.000 g).

<sup>b</sup> Monitorar níveis séricos.

<sup>c</sup> Doses maiores são recomendadas para meningite pneumocócica.

<sup>d</sup> Administração oral (dose máxima de 600 mg/dia).

<sup>e</sup> Dose baseada no componente trimetoprim.

<sup>f</sup> Pode ser necessário monitorar concentrações líquóricas em pacientes criticamente enfermos.

A despeito do amplo espectro de ação, as cefalosporinas de 3ª geração são inativas contra *L. monocytogenes*. Ampicilina ou penicilina G são as substâncias de escolha para essas infecções, devendo-se considerar o acréscimo de aminoglicosídeos nos casos de infecção comprovada (sinergismo *in vitro*). Sulfametoxazol-trimetoprim é o medicamento alternativo para alérgicos à penicilina.

O *Staphylococcus aureus* é um agente muito incomum de meningite bacteriana adquirida na comunidade, em geral associado com procedimentos neurocirúrgicos e infecções parameningeas. Assim, o acréscimo de glicopeptídeo (vancomicina) à terapia empírica só é justificado em meningites pós-procedimento neurocirúrgico ou associadas à bacteremia por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA). As meningites causadas por pneumococo com resistência intermediária à penicilina podem ser tratadas com ceftriaxona, sendo que a presença de elevada resistência requer o uso de vancomicina. Como no Brasil a resistência absoluta do pneumococo à penicilina tem sido < 3% (ver Capítulo 2, "Resistência bacteriana na comunidade"), não se justifica o acréscimo de vancomicina à terapia empírica. Deve-se, no entanto, monitorizar os padrões locais de resistência.

O uso de corticóide sistêmico como terapia adjuvante parece ter um papel na redução de seqüelas neurológicas em crianças com meningite por *H. influenzae* (dexametasona 0,15 mg/kg, de 6/6 horas, por 2 a 4 dias). Em estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado realizado em adultos, o uso de 10 mg de dexametasona, 6/6 h, por 4 dias (iniciado 10 a 15 minutos antes ou junto à primeira

dose do antimicrobiano) foi associado à diminuição da mortalidade e de desfechos desfavoráveis, sem aumento na incidência de hemorragia digestiva. O benefício foi mais importante para pacientes com meningite por pneumococo e naqueles com doença moderada a grave.

Nas meningites assépticas, o tratamento antiviral específico não tem sido amplamente utilizado. O tratamento, em geral, é de suporte, com criteriosa avaliação e acompanhamento clínico. Tratamentos específicos somente estão preconizados para a encefalite herpética, com aciclovir intravenoso (ver Capítulo 24, “Encefalite herpética”). Na caxumba, a globulina específica hiperimune pode diminuir a incidência de orquite, porém não melhora a síndrome neurológica. O tratamento das meningoencefalites por *C. neoformans*, *M. tuberculosis* e *T. pallidum* são também discutidos nos Capítulos 46.3, 57 e 60, respectivamente.

## DURAÇÃO DA TERAPIA

A duração da terapia para meningite bacteriana tem sido mais baseada em tradição do que em evidência científica. As meningites não-meningocócicas são geralmente tratadas em 10 a 14 dias. Vários estudos comparando 7 com 10 dias para o tratamento de meningite por *H. influenzae* tipo b têm documentado que 7 dias é uma opção segura e efetiva. A meningite meningocócica pode ser tratada por 7 dias (alguns autores sugerem que 4 dias seja o suficiente). Devido à alta taxa de recidivas, adultos com meningite causada por bacilos gram-negativos são em geral tratados por 3 semanas. A meningite por pneumococo é tratada por 10 a 14 dias, sendo que por estreptococo do grupo B o tratamento é de 14 a 21 dias; já a meningite por *L. monocytogenes* necessita de pelo menos 21 dias de tratamento. A duração da terapia deverá ser, no entanto, individualizada.

## COMPLICAÇÕES

Mesmo com a terapêutica apropriada, a taxa de complicações nos sobreviventes é superior a 30%, na dependência do microrganismo envolvido. As complicações precoces incluem trombose de seios venosos, abscessos cerebrais, empiema subdural e obstrução ao fluxo de LCR. Entre as complicações tardias, destacam-se deficiências auditivas, paralisias de nervos cranianos, hidrocefalia obstrutiva e lesões cerebrais parenquimatosas (déficits motores, paralisia cerebral, dificuldades de aprendizado, retardo mental, cegueira cortical e convulsões). É relevante destacar que a idade e as condições clínicas do paciente são preditores do prognóstico, assim como a precocidade na instituição do tratamento adequado.

## PREVENÇÃO

### NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

As meningites fazem parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, devendo-se comunicar os casos suspeitos à equipe de vigilância da Secretaria Municipal de Saúde, encarregada de realizar a investigação epidemiológica.

## ISOLAMENTO DOS PACIENTES

O início precoce do tratamento antimicrobiano é fundamental para a prevenção das complicações associadas à meningite bacteriana. Pacientes com meningite conhecida ou suspeita por *H. influenzae* ou meningococo necessitam de isolamento apenas durante as primeiras 24 horas de tratamento antimicrobiano apropriado (precaução por gotículas). Objetos contaminados por secreções nasofaríngeas devem ser desinfetados concomitantemente. Nos casos de meningite por *H. influenzae* ou doença meningocócica, indica-se também quimioprofilaxia para os contatos íntimos (ver a seguir); deve-se manter vigilância dos contatos por um período mínimo de 10 dias. Nos casos suspeitos de meningite por enterovírus, é indicado o isolamento entérico por 7 dias.

## IMUNIZAÇÕES

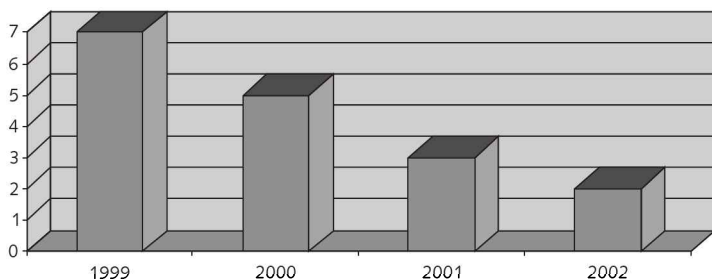
Com exceção do desenvolvimento dos antimicrobianos, o avanço mais significativo na luta contra a meningite bacteriana tem sido a virtual eliminação da meningite causada por *H. influenzae* sorotipo b em países onde a imunização foi rotineiramente implementada. O impacto epidemiológico da vacina vai além da proteção individual, pois diminui o estado de portador.

No Brasil, a vacina foi introduzida na rede pública em julho de 1999; porém, nesse primeiro momento, sua distribuição foi irregular. O esquema de vacinação implantado foi o de três doses, aos 2, 4, e 6 meses de idade, sem a dose de reforço. Para as crianças com mais de um ano e as que não completaram o esquema básico, é preconizada a realização de uma dose da vacina no segundo ano de vida. A imunização contra *H. influenzae* sorotipo b não é recomendada para adultos, nos quais a incidência da doença é muito rara. Pessoas com risco maior para a doença, como imunodeprimidos e asplênicos, podem não responder adequadamente à vacina. Além disso, ela não confere proteção para os germes não-encapsulados (principais causadores de otite média aguda) e para os outros sorotipos. Embora a vacina seja imunogênica em adultos infectados pelo HIV, não há dados suficientes sobre a imunização rotineira dessa população, exceto em pacientes esplenectomizados. A Figura 22.1 mostra a distribuição dos casos de meningite por *H. influenzae* sorotipo b em Porto Alegre desde a introdução da vacina.

A vacina contra *S. pneumoniae* é recomendada para indivíduos suscetíveis, incluindo adultos > 60 anos e crianças com > 2 anos, adolescentes e adultos com imunodeficiência congênita ou adquirida, síndrome nefrótica, disfunção anatômica ou funcional do baço (como anemia falciforme), doença pulmonar ou cardiovascular crônica e grave, insuficiência renal crônica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática e fístula liquórica. Transplantados de medula óssea, de qualquer idade, também devem ser imunizados. O papel da vacina na prevenção da meningite por pneumococo ainda não foi determinado.

As vacinas contra meningococo disponíveis comercialmente são dos sorogrupos A, C (isoladas ou combinadas), B e a tetravalente, que inclui os sorogrupos A, C, W135 e Y. As vacinas contra *N. meningitidis* normalmente têm por base a reação imunogênica do hospedeiro ao polissacarídeo capsular dos meningococos





▲ **Figura 22.1** Número de casos de meningite por *Haemophilus influenzae* em moradores de Porto Alegre, entre os anos de 1999 e 2002. Fonte: ECE/CGVS/SMS/POA.

e, portanto, são sorogrupos específicas. A vacina tetravalente apresenta boa resposta imunológica quando aplicada em crianças de 2 a 12 anos; sugere-se oferecê-la também a populações de alto risco, como as que têm deficiências imunes, as que viajam a áreas endêmicas ou epidêmicas e as que estão expostas rotineiramente ao meningococo em laboratório. No Brasil, as vacinas contra o meningococo A, B e C são indicadas em situações específicas de surto, não estando disponíveis na rotina dos serviços de saúde. Após a vacinação, são necessários 7 a 10 dias para a obtenção de títulos protetores. A vacinação contra o sarampo e a caxumba eliminaram a síndrome de meningite asséptica causada por esses patógenos.

## QUIMIOPROFILAXIA

Nos casos de meningite por *H. influenzae* do tipo b, a taxa de infecção nos comunicantes é de 0,5% nos indivíduos com mais de seis anos e de 2% em crianças com menos de quatro anos. A quimioprofilaxia é indicada para: (a) todos os contatos domiciliares (incluindo adultos), desde que existam crianças com menos de quatro anos, além do caso índice; (b) creches ou escolas onde existam crianças expostas com idade menor que 24 meses e diante da ocorrência de um segundo caso confirmado (indica-se, então, para os contatos íntimos, incluindo adultos); e (c) por ocasião da alta hospitalar, para aqueles pacientes que possuam, entre seus contatos domiciliares, crianças com menos de 48 meses de idade. Rifampicina é a substância de escolha para a profilaxia, por 4 dias: 600 mg/dose, uma vez ao dia para adultos, 20 mg/kg/dia para crianças com idade entre 1 mês e 10 anos (máximo 600 mg/dia) e 10 mg/kg/dia para crianças com menos de um mês. Considera-se contato íntimo a exposição próxima e prolongada que permita a transmissão direta do microrganismo (especialmente indivíduos que compartilhem o mesmo quarto). A profilaxia deve ser instituída o mais precocemente possível, devendo ser iniciada em período < 30 dias. Crianças com esquema vacinal completo não necessitam de quimioprofilaxia.

O período de transmissibilidade da doença meningocócica persiste até que o meningococo seja erradicado da nasofaringe; embora isso geralmente ocorra após 24 horas de antibioticoterapia, cerca de 10% dos pacientes podem permanecer como portadores assintomáticos por um período que pode prolongar-se por até 10 meses. O risco de infecção nos comunicantes domiciliares de casos primários de doença meningocócica é 500 a 800 vezes maior que na população geral; por isso, recomenda-se profilaxia para os contatos íntimos e para crianças com idade inferior a sete anos da mesma classe escolar. Rifampicina por 2 dias é o fármaco de escolha (600 mg, 12/12 h, para adultos, 10 mg/kg, de 12/12 horas, para crianças = 1 mês, e 5 mg/kg, de 12/12 horas, se < 1 mês), tendo como alternativa ceftriaxona (250 mg, IM, em dose única, ou 150 mg, IM, dose única para < 15 anos) ou ciprofloxacino (500 mg, VO, em dose única). A quimioprofilaxia deve ser também recomendada aos pacientes infectados, antes da alta (no mesmo esquema preconizado para os contatos, exceto se o tratamento da doença foi com ceftriaxona, substância capaz de eliminar o meningococo da orofaringe). A quimioprofilaxia provavelmente não trará benefício se iniciada > 14 dias após a exposição.

Entre os profissionais da saúde, devem receber quimioprofilaxia apenas aqueles que tiveram contato respiratório próximo com paciente com meningite bacteriana por meningococo ou *H. influenzae* (aspiração de secreções, respiração boca a boca e/ou intubação).

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Boletins epidemiológicos da Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre. Disponíveis em: URL: [http://www2.portoalegre.rs.gov.br/sms/default.php?p\\_secao=642](http://www2.portoalegre.rs.gov.br/sms/default.php?p_secao=642)

Ministério da Saúde do Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 5. ed. Brasília: FUNASA; 2002.

Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 1997; 336: 708-16.

Reiber H, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 331-7.

Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and Adults. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infections of the central nervous system. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.

Rosa DD, Pasqualotto AC, de Quadros M, Prezzi SH. Deficiency of the eighth component of complement associated with recurrent meningococcal meningitis – case report and literature review. Braz J Infect Dis 2004; 8: 328-30.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378-88.

Tunkel AR, Scheld WM. Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

# 23

## MENINGITE CRÔNICA

MARIA GIACOMINI

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A meningite crônica é definida como uma doença predominantemente leptomeníngea, com persistência de células inflamatórias no liquor por 4 semanas ou mais. Comparada com meningite aguda, tem um curso progressivo e prolongado.

A epidemiologia da meningite crônica varia, conforme a série de casos avaliada, em função da população e da área geográfica estudada. Todos os pacientes com suspeita de meningite crônica devem ser questionados sobre viagem ou residência em áreas geográficas conhecidas por serem endêmicas para doenças, como histoplasmoze, paracoccidioidomicose, blastomicose, esquistossomose, doença de Chagas ou cisticercose. Deve-se também questionar sobre fatores de risco para exposição ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico de células T humano (HTLV I e II), incluindo história de uso de drogas injetáveis, e sobre possível ou conhecida exposição à sífilis. Doença de Lyme é uma causa rara de meningite crônica, mas os pacientes devem ser questionados sobre história passada de lesões cutâneas sugestivas de eritema *migrans* ou viagem e/ou contato com carrapatos em área endêmica para *Borrelia burgdorferi*.

### ETIOLOGIA

Várias condições, incluindo tuberculose, infecções fúngicas, neoplasia, sarcoidose, doenças auto-imunes, vasculites sistêmicas, infecções por espiroquetas, brucelose e parasitoses, podem ser causa da meningite crônica (Quadro 23.1). As condições do hospedeiro podem predispor a algumas infecções, como, por exemplo, pela associação de diabetes melito com zigomicose e a de outros estados de imunodepressão (infecção pelo HIV, neoplasia, corticoterapia crônica ou terapia imunossupressora) com suscetibilidade específica a determinados patógenos. A Tabela 23.1 relaciona alguns tipos de exposições que podem predispor à meningite crônica.

## I. Infecçiosa

### A. Bacteriana

1. Micobacteriose (tuberculose)
2. Espiroquitose (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*, *Treponema pallidum*)
3. Agentes que causam abscessos (*Actinomycetes*, *Arachnia*, *Nocardia*)
4. *Brucella*
5. *Tropheryma whippelii*
6. *Listeria monocytogenes*
7. *Neisseria meningitidis*
8. *Francisella tularensis*

### B. Fúngica

1. *Cryptococcus neoformans*
2. *Coccidioides immitis*
3. *Histoplasma capsulatum*
4. *Candida* spp.
5. Outros (*Aspergillus*, *Blastomyces*, *Dematiaceus* spp., *Paracoccidioides*, *Pseudoallescheria*, *Sporothrix*, *Trichosporon beigeli*, *Zygomycetes*)

### C. Parasítica

1. *Taenia solium* (cisticercose)
2. *Acanthamoeba* (meningoencefalite granulomatosa amebiana)
3. *Angiostrongylus* (meningite eosinofílica)
4. *Toxoplasma gondii*
5. *Coenurus cerebralis*
6. *Schistosoma* spp.

### D. Viral

1. Retrovírus (HIV, HTLV)
2. Enterovírus (em presença de hipogamaglobulinemia)
3. Herpesvírus

## II. Não-infecciosa

### A. Neoplásica

### B. Neurosarcoídose

### C. Vasculites

### D. Doença de Behçet

### E. Meningite química

#### 1. Endógena

#### 2. Exógena

### F. Doença de Fabry

### G. Paquimeningite hipertrófica

### H. Lúpus eritematoso sistêmico

### I. Uveomeningoencefalites

#### 1. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada

#### 2. Oftalmia simpática

## III. Idiopática

### A. Meningite linfocítica benigna crônica

**Tabela 23.1** EXPOSIÇÕES QUE PODEM PREDISPOR À MENINGITE CRÔNICA

Causa	Exposição
Bactérias	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Contato com indivíduo infectado
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Geográfica, exposição a contato
<i>Treponema pallidum</i>	Contato sexual
<i>Leptospira interrogans</i>	Exposição a animal, águas estagnadas
<i>Brucella</i>	Exposição a gado, laticínios
<i>Francisella tularensis</i>	Exposição a carrapatos, gato, coelho
Vírus	
HSV, HTLV-I	Contato sexual, usuários de drogas intravenosas, transfusões, geográfica
Fungos	
<i>Sporothrix</i>	Picada de espinho
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Geográfica
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Geográfica
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Geográfica
Parasitas	
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Consumo de crustáceos, peixe cru, vegetais infectados, geográfica
<i>Taenia solium</i>	Geográfica

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em muitos pacientes, podem decorrer várias semanas ou meses a partir das manifestações iniciais para elucidação diagnóstica. Os *déficits* neurológicos são menos pronunciados e os sinais de irritação meníngea são leves ou ausentes. A febre pode ser ausente ou mais baixa.

A história deve ser focada para identificar doenças sistêmicas prévias, infecções específicas que podem envolver as meninges de acordo com a história de exposição, fatores de risco geográficos, alterações imunológicas preexistentes e envolvimento extraneural, como órgãos e pele. Deve haver cuidadosa revisão de todas as medicações recentes, incluindo antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), e avaliação sobre contato com animais (como gatos ou animais silvestres) e com o processamento de carnes.

Não há sinal clínico-patognomônico de meningite crônica. Febre, cefaléia e meningismo são muito variáveis, podendo estar ausentes. Sinais de envolvimento do parênquima, como alterações do estado mental, convulsões e *déficits* focais podem estar presentes em graus variáveis. Apresentações incomuns, como psicose, distúrbios dos movimentos e síndrome parkinsoniana, podem ocorrer. A meningite crônica pode lentamente piorar, flutuar ou estabilizar-se com o passar do tempo.

A evidência de doença extraneural pode contribuir para o diagnóstico da infecção meningea. Certas bactérias e fungos são associados com lesões na pele, sendo que outras condições podem cursar com envolvimento ocular (sarcoidose, Behçet, uveomeningoencefalites, linfoma, angiostrongiloses, leptospirose e doenças de Lyme). Outras causas levam a envolvimento pulmonar freqüente, como tuberculose, aspergilose, blastomicoses, histoplasmose e sarcoidose. Envolvimento reumatológico pode ocorrer na doença de Behçet e na doença de Lyme, e lesões de pele podem estar presentes na doença de Lyme e na doença de Vogt-Koyanagi-Harada.

## EXAME FÍSICO

Deve ser realizado um cuidadoso exame físico para identificar envolvimento extraneural, envolvimento neurológico e potenciais sítios para biópsia. Avaliação oftalmológica e dermatológica podem ser úteis para elucidar possíveis causas diagnósticas. Deve-se ficar atento à presença de adenopatia, hepatoesplenomegalia ou outras anormalidades. O exame neurológico pode evidenciar envolvimento medular, comprometimento de pares cranianos, lesões focais, hidrocefalia, envolvimento dos nervos periféricos e do neuroeixo como um todo.

## DIAGNÓSTICO

Na meningite crônica, as alterações líquóricas e clínicas são persistentes, com duração variável de 17 a 43 meses. As alterações do liquor são úteis, pois o nível baixo de glicose e a presença de pleocitose mononuclear podem ser indícios de meningite crônica.

A avaliação laboratorial pode ser bastante extensa (Quadros 23.2, 23.3 e 23.4). O objetivo é conferir o diagnóstico e identificar a causa da infecção meningea. A principal análise é a líquórica, podendo ser necessárias várias punções lombares. O volume da amostra e o número de amostras têm valor preditivo. Estudos de imagem podem ser necessários, sendo a ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia computadorizada (TC) os exames de escolha.

Devem ser realizadas outras culturas além do liquor, como sangue, urina, escarro e outros sítios. Podem ser necessárias várias amostras em cada sítio. O laboratório de microbiologia deve ser notificado quanto à investigação de meningite crônica, prevendo, assim, períodos de incubações prolongados, técnicas especiais, culturas para fungos e em anaerobiose.

A realização de sorologias com amostras pareadas (liquor e soro) também podem ser importantes.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial da meningite crônica é com os outros tipos de meningite e com a encefalite. O paciente que apresenta meningite aguda, encefalite ou meningite recorrente tem um curso abrupto e se encontra clinicamente debilitado. Na encefalite, é proeminente a alteração do estado mental e as alterações focais refletindo envolvimento do parênquima, com pouco meningismo. Na



Sangue	Hemograma Bioquímica, velocidade de eritrossedimentação Fator antinuclear Sorologia para HIV VDRL e sorologia para sífilis Dosagem de enzimas conversora da angiotensina (ECA) Sorologias específicas para agentes infecciosos e para auto-anticorpos, culturas de sangue
Liquor	Celularidade e diferencial Citologia VDRL e FTA-ABS Cultura (micobactéria, fungo, bactérias anaeróbias e vírus) Colorações (Gram, BAAR) Antígeno criptocócico (látex) Testes de biologia molecular (PCR), marcadores tumorais, imunocitoquímica Bandas oligoclonais, IgG
Neuroimagem	Ressonância nuclear magnética
Culturas	Sangue, urina, escarro, material de biópsia
Biópsia	Medula óssea, linfonodo, nervo periférico, fígado, pulmão, pele, intestino delgado, leptomeninges e parênquima cerebral



Bactéria	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Brucella</i> <i>Leptospira</i> <i>Treponema pallidum</i>
Fungo	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Zygomycetes</i>
Parasita	<i>Taenia solium</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

## I. Células

### A. Menor que 50 células/mm<sup>3</sup>

1. Não-infecciosa
2. Infecciosa em imunodeprimidos (como criptococose em pacientes com infecção HIV)

### B. Predomínio de polimorfonucleares

1. Bactérias (*Actinomycetos*, *Brucella*, *Nocardia*, início precoce da meningite tuberculosa)
2. Fungos (*Aspergillus* spp., *Zygomycetes*, *Pseudoallescheria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*)
3. Parasitas (*Acanthamoeba*)
4. Não-infecciosos (vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, química)

### C. Predomínio de eosinófilos

1. *Coccidioides immitis*
2. Parasitas (*Angiostrongylus cantonensis*, *Taenia solium*, *Schistosoma* spp.)
3. Não-infecciosa (linfoma, química, poliarterites)

## II. Proteína

### A. Muito elevada

1. Tuberculose

meningite aguda, o começo dos sintomas se dá em poucas horas ou dias e é um evento isolado que não recorre. Já na meningite recorrente, ocorrem dois ou mais episódios de meningite aguda, porém a análise clínico-laboratorial retorna ao normal entre as recidivas. A meningite de Mollaret, uma forma de meningite asséptica recorrente benigna, pode ser confundida com meningite crônica; isso também ocorre com encefalite viral ou encefalite pós-infecciosa, cujos pacientes podem apresentar sintomas por mais tempo que um mês.

## TRATAMENTO

O manejo da meningite crônica deve seguir uma investigação diagnóstica rápida e completa. Decisões sobre terapia empírica dependem da gravidade da doença, da potencial toxicidade da terapia empírica e da probabilidade de estabelecer-se um diagnóstico etiológico (Tabela 23.2). Se o paciente estiver clinicamente estável e não houver uma causa presuntiva provável, devem-se aguardar os resultados iniciais antes de iniciar a terapêutica. Se a causa parecer óbvia ou o paciente estiver muito doente ou com doença em rápida progressão, a terapia empírica deve ser iniciada antes dos resultados laboratoriais. Mesmo com o uso de modernas técnicas, a etiologia da meningite crônica pode não ser estabelecida em até um terço dos pacientes.



**Tabela 23.2** TRATAMENTO EMPÍRICO DA MENINGITE CRÔNICA

Causa (suspeita)	Terapia
Tuberculose	Terapia tripla (RHZ + vitamina B6)
Actinomicose, espiroquetas	Penicilina, ceftriaxona
Brucelose	Doxiciclina, rifampicina
<i>F. tularensis</i>	Estreptomicina, gentamicina
Fungo	Anfotericina B (com ou sem 5-flucitosina) Fluconazol (não tem ação contra <i>Aspergillus</i> ) Itraconazol, voriconazol
Causa não-infecciosa	Glicocorticóides Imunossupressores

A terapêutica empírica pode ser baseada no seguinte:

► **Alterações líquóricas:**

- Glicose marcadamente baixa: considerar tuberculose, carcinomatose e criptococose. Pacientes com líquor não-purulento e glicose baixa podem ser tratados para *M. tuberculosis*, após o envio de líquor para cultivo específico, até que esse diagnóstico seja excluído.
- Dissociação proteino-citológica (proteína > 200 mg/100 mL com contagem de linfócitos < 50 células/mm<sup>3</sup>) favorece a meningite carcinomatosa, em paciente com hipoglicorraquia.
- Presença de eosinófilos favorece a parasitose.
- Predomínio de polimorfonucleares sugere meningite bacteriana e, em contexto apropriado, doença de Behçet.
- Fração oligoclonal de IgG pode ocorrer na neuroborreliose, na neurosífilis, no linfoma primário do sistema nervoso central, na sarcoidose e na doença do colágeno.

► **Curso clínico da meningite:**

- Curso rápido favorece tuberculose ou meningite carcinomatosa.
- Curso crônico e flutuante é comum na brucelose, na borreliose, na doença de Behçet e nas doenças vasculocolagenosas.

► **Sintomas sistêmicos e neurológicos e sinais de:**

- Dor radicular e paralisia: sugere meningite carcinomatosa.
- Eritema migratório e artrite: doença de Lyme.
- Febre ondulante, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia: brucelose.
- Distúrbio visceral, *rash* e artrite: doença vasculocolagenosa.
- Úlceras genitais e orais: doença de Behçet.
- Olhos e boca secos: síndrome de Sjögren.

### ► Alterações radiológicas:

- Radiograma de tórax: anormal em 70% dos pacientes com sarcoidose, auxiliar em pacientes com metástases para o sistema nervoso central e em pacientes com provável infecção respiratória. Essencial na suspeita de tuberculose e micoses disseminadas.
- Ressonância nuclear magnética revelando espessamento nodular da leptomeninge e metástases concomitantes no parênquima cerebral: meningite carcinomatosa. Aumento linear da leptomeninge é mais comum em causa infecciosa.

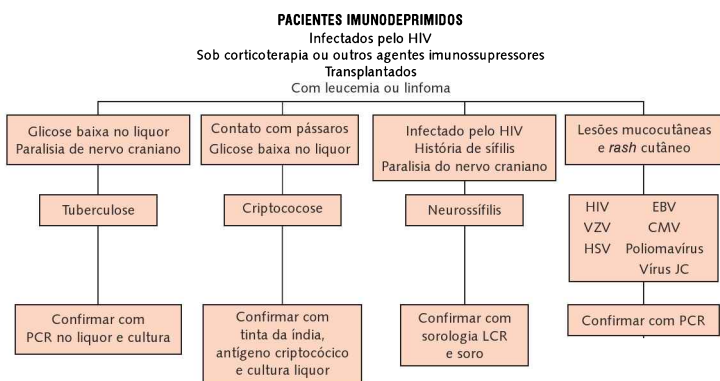
### ► Laboratório e biópsia:

- Sorologia específica e cultura.
- Auto-anticorpos: úteis para doença vasculocolagenosa, como síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico.
- Biópsia: angiíte granulomatosa primária do sistema nervoso central e sarcoidose confinada ao sistema nervoso central; glândula salivar: síndrome de Sjögren e sarcoidose.

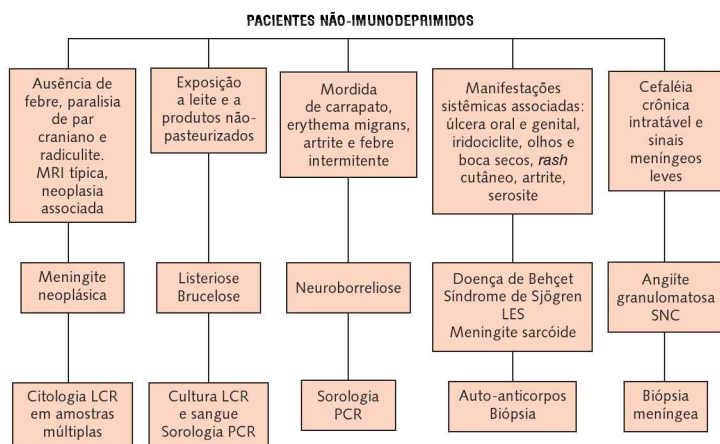
## COMPLICAÇÕES

A maioria dos pacientes com meningite crônica em que o diagnóstico não pôde ser estabelecido após a investigação têm uma boa resposta. Os sintomas resolvem ou permanecem estáveis no período de acompanhamento, variando de 1 a 3 anos. Avaliações diagnósticas repetidas nesse grupo costumam revelar o diagnóstico na minoria dos casos, mais comumente neoplasia.

As Figuras 23.1 e 23.2 resumizam as principais manifestações da meningite crônica em imunodeprimidos e em pacientes não-imunodeprimidos.



▲ **Figura 23.1** Principais manifestações da meningite crônica em pacientes imunodeprimidos.



▲ **Figura 23.2** Principais manifestações da meningite crônica em pacientes não-imunodeprimidos.

## PREVENÇÃO

Inclui o diagnóstico precoce das doenças infecciosas que, quando disseminadas, levam à meningite crônica.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

- Coyle P K . Overview of acute and chronic meningitis. *Neural Clin* 1999; 17: 691-710.
- Hildebrandt J, Aoun M. Chronic meningitis: still a diagnostic challenge. *J Neurol* 2003; 250: 653-60.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.
- Tan TQ. Chronic meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 131-9.
- Tunkel AR, Hartman BJ, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
- Willhelm CS, Ellner JJ. Chronic meningitis. *Neural Clin* 1986; 4: 115-41.

# 24

## ENCEFALITE HERPÉTICA

ALESSANDRO FINKELSZTEJN  
LUCIANO NOGUEIRA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O envolvimento do encéfalo na infecção herpética pode ser resultado da infecção primária pelo vírus herpes simples (HSV), da reinfeção por diferente cepa ou por reativação de infecção latente nas raízes trigeminais ou autonômicas, com disseminação da infecção para o sistema nervoso central.

O HSV é responsável por cerca de 20 a 30% das encefalites virais esporádicas em adultos imunocompetentes, e é a causa mais comum de encefalite viral esporádica nos Estados Unidos. Apenas neste País, cerca de 2 mil novos casos ocorrem a cada ano (aproximadamente 1 caso novo para cada 100.000 habitantes/ano). Tal estatística é semelhante em vários países europeus; dados brasileiros não são disponíveis.

### ETIOLOGIA

Em contraste com a encefalite herpética neonatal, causada principalmente pelo HSV-2, a encefalite herpética do adulto é causada pelo HSV-1 em mais de 95% dos casos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início do quadro é geralmente agudo, com progressão dos sintomas ao longo de poucos dias. A apresentação clínica é bastante diversa. Os sintomas mais comuns ocorrem na seguinte proporção, isolada ou de forma combinada: febre (92%), alterações de personalidade (85%), disfasia (76%), disfunção autonômica (80%), ataxia (40%), hemiparesia (38%), convulsões (38%) e alteração de nervos cranianos (32%).

O déficit neurológico costuma ser focal, havendo freqüentemente acometimento do lobo temporal. Várias síndromes comportamentais têm sido associadas com encefalite por herpes, incluindo hipomania, síndrome de Kluver-Bucy e estados variados de amnésia.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é ainda difícil; contudo, com a consolidação da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), esse exame tornou-se o método com a maior sensibilidade e especificidade disponível atualmente, já sendo o padrão-ouro para muitos neurologistas e infectologistas. A anamnese, o exame clínico e as características bioquímicas do liquor não são confirmatórios, apenas sugestivos. A ressonância nuclear magnética (RNM), o eletroencefalograma (EEG) e a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (SPECT) estão alterados na maioria dos casos, mas também não são confirmatórios. A biópsia cerebral não é conduzida de rotina, apenas nos casos de hipertensão intracraniana refratária, em que o paciente é submetido à craniectomia descompressiva.

### EXAME DO LIQUOR

Costuma revelar pleocitose (10 a 200 células, com predomínio de linfócitos), proteinorraquia levemente aumentada e glicorraquia normal ou levemente diminuída. Cerca de 20% dos casos apresentam excesso de hemáceas ( $> 500$  células/mm<sup>3</sup>).

As alterações líquóricas dão suporte ao diagnóstico da síndrome meningoencefálica, mas tais alterações não são específicas do agente etiológico. Aproximadamente 10% dos casos apresentam pleocitose  $> 500$  leucócitos/mm<sup>3</sup>. Glicorraquia baixa ou muito baixa sugere outros agentes etiológicos, como tuberculose. Cerca de 20% dos pacientes podem manifestar liquor normal no início do quadro.

### RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

Costuma mostrar alterações bastante precoces, sendo útil no início do quadro. Pode revelar edema focal nos lobos temporais mesiais, superfícies orbitárias dos lobos frontais, córtex da ínsula e giro cingulado, uni ou bilateralmente, ou apenas impregnação giriforme pelo gadolínio, nessas regiões (Figura 24.1).

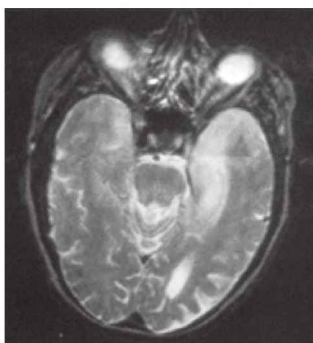
HSV-1 é o patógeno viral que mais frequentemente produz necrose focal do lobo temporal. A natureza focal das anormalidades é um importante achado na encefalite herpética: em um estudo, anormalidades focais foram encontradas nos testes neurodiagnósticos em 172 de 195 pacientes (88%) com encefalite herpética comprovada por biópsia.

### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM EMISSÃO DE PÓSITRONS (SPECT)

Esse exame costuma mostrar hiperperfusão dos lobos temporais, mantendo-se alterado durante um período além da melhora clínica. Auxilia na diferenciação com a encefalite límbica.

### ELETOENCEFALOGRAMA (EEG)

Quase sempre alterado, mesmo nas fases mais precoces, porém com padrão inespecífico (lentificação difusa); tardiamente, em 50% dos casos, costuma apresentar alterações mais específicas, como descargas periódicas de 2 a 3 Hz, originárias nos lobos temporais.



▲ **Figura 24.1** Edema cerebral na encefalite causada por herpes simples. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

#### ANTICORPOS IgM E IgG NO LIQUOR

Vários estudos vêm mostrando que a presença desses anticorpos em nada auxilia o diagnóstico de encefalite herpética. Em um dos estudos, no qual se testou o liquor de mais de 600 pacientes com suspeita de encefalite herpética, obteve-se 15 casos confirmados por PCR; os restantes não se confirmaram. Em nenhum desses casos positivos, os anticorpos foram detectados. Por outro lado, em 3,8% dos casos em que não havia encefalite herpética, esses anticorpos foram reagentes, talvez por reação cruzada com anticorpos para o vírus da varicela-zoster.

#### REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Na última década, a técnica de PCR para extração de DNA específico do HSV tem suplantado a biópsia do lobo temporal e a cultura ou análise imunoistoquímica como o teste padrão-ouro para o diagnóstico de encefalite herpética. Os testes de PCR podem também distinguir entre HSV-1 e HSV-2 no liquor. A sensibilidade e especificidade citadas na literatura são de 98 a 100% e de 94 a 100%, respectivamente. A maior vantagem é a aquisição de resultados imediatos após a coleta de liquor. Contudo, para alcançar esses índices, é importante ter presente as seguintes considerações:

- ▶ Deve-se testar o liquor imediatamente após a coleta (se não for possível, o armazenamento em refrigerador por poucos dias não irá diminuir o rendimento de forma significativa).
- ▶ Em 70% dos casos, o PCR se mostra positivo já nos 3 primeiros dias da doença; nos 30% restantes, resultados positivos são observados após 4 dias. Logo, se a suspeita de encefalite herpética for elevada, e o liquor colhido nos 3 primeiros dias da doença revelar PCR negativo para HSV-1,

deve-se repetir a coleta de liquor alguns dias depois; sugere-se 1 semana após o início do quadro clínico.

- Geralmente o PCR se mantém positivo por até 12 dias após o início do quadro clínico; após esse período, as taxas de falso-negativos aumentam consideravelmente. Costuma ainda mostrar-se positivo por até aproximadamente 7 dias após o início do tratamento antiviral.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é muito amplo (Quadro 24.1).

## TRATAMENTO

### TRATAMENTO ESPECÍFICO

Aciclovir, IV, por 14 a 21 dias (10 a 12 mg/kg/dose, 8/8 h) é o tratamento de escolha. A taxa de recidiva da encefalite herpética é de 5% nos casos em que o tratamento foi encerrado em menos de 10 dias; por outro lado, não houve recidiva naqueles cujo tratamento se estendeu por mais de 21 dias.

Desde a introdução do aciclovir no arsenal terapêutico, ocorreu marcada alteração na história natural da encefalite herpética: até o início dos anos 1980, a mortalidade geral, independentemente da idade, era de 28%, chegando a 60 a 70% entre os pacientes com mais de 65 anos. A partir do início do uso clínico do aciclovir, as taxas de óbito caíram consideravelmente.

### Quadro 24.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ENCEFALITE HERPÉTICA BASEADO NA ANAMNESE, NO EXAME DO LIQUOR E NOS EXAMES DE IMAGEM CEREBRAL

- Encefalite viral não-herpética (enterovírus, arbovírus, caxumba, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, vírus varicela-zoster, sarampo, adenovírus, influenza, parainfluenza, rubéola e raiva).
- Meningite bacteriana parcialmente tratada e infecções parameningeas (abscesso ou empiema).
- Outras meningites não-virais (fúngicas, parasitárias, tuberculosas ou sifilíticas).
- Outras meningites infecciosas (*Mycoplasma*, listeriose, brucelose e riquetsiose).
- Meningite neoplásica (carcinomatose meníngea).
- Meningite asséptica secundária a doenças reumatológicas (sarcoidose, doença de Behçet ou lúpus eritematoso sistêmico).
- Meningite asséptica secundária a fármacos (antiinflamatórios não-esteróides, sulfametoxazol-trimetoprim, OKT3 ou imunoglobulinas).
- Em pacientes imunossuprimidos, meningite criptocócica, toxoplasmose cerebral e encefalite pelo vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva).
- Doença de Lyme (neuroborreliose).

Um estudo multicêntrico prospectivo mostrou que pacientes tratados com aciclovir intravenoso tiveram uma taxa de mortalidade de 20 a 30%, comparado com 50 a 55% entre os pacientes tratados com vidarabina. Seis meses após a infecção, 50 a 55% dos pacientes tratados com aciclovir tinham retornado à vida normal, comparado com menos de 15% dos pacientes tratados com vidarabina.

Duas outras substâncias anti-herpes, valaciclovir e famciclovir, são efetivas no tratamento de muitas infecções herpéticas; a experiência clínica no tratamento de encefalite, no entanto, é pequena.

## TRATAMENTO DE SUPORTE (FASE AGUDA)

Deve-se usar fármacos específicos para cada situação:

- ▀ **Convulsões:** recomenda-se usar fenitoína, preferencialmente. Se houver estado de mal convulsivo, seguir as recomendações de rápida hidantolização: 18 a 20 mg/kg, em 30 a 60 min, seguida de dose de manutenção de 100 mg/kg, 8/8 h (em adultos).
- ▀ **Edema cerebral:** usar manitol, se houver rebaixamento no nível de consciência e sinais de edema cerebral aos exames de imagem. A dose recomendada é de 2,5 a 5 mL/kg, em *bolus* (dose de ataque), seguida de 1,25 a 2,5 mL/kg, 4/4 h.
- ▀ **Disfunção respiratória:** intubação e ventilação mecânica, se ocorrer agravamento respiratório.

## COMPLICAÇÕES

O prognóstico dos pacientes que não recebem tratamento foi comentado na seção anterior. Mesmo recebendo tratamento com aciclovir, os pacientes apresentam uma mortalidade de 20%, e uma taxa de 50% dos sobreviventes apresenta sérios déficits neurológicos. Os pacientes mais idosos e com pior nível de consciência no início do tratamento (escala de Glasgow  $\leq 6$ ), assim como a persistência de hiperperfusão unilateral a SPECT, são os marcadores de pior prognóstico. Os pacientes < 65 anos e com nível de consciência preservado no início do tratamento são os que possuem melhor prognóstico, com taxas de óbito próximas a zero; mais de 60% deles têm plena recuperação neurológica.

As complicações da doença são muito variadas, dependendo do local de maior comprometimento neurológico: infarto cerebral, trombose de seio venoso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), broncopneumonia aspirativa, epilepsia, afasia, estados amnésicos crônicos, síndromes extrapiramidais e outros distúrbios de movimento.

## PREVENÇÃO

Não há meios adequados de prevenção, nem existe vacinação específica.



## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 575-83.

de las Heras EG, Gutiérrez SP, Canellas AR. Resonancia magnética en la encefalitis herpética del adulto. *Rev Neurol* 1998; 26: 659-60.

DeBiasi RL, Tyler KL. Polymerase chain reaction in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Arch Neurol* 1999; 56: 1215-9.

Hukkanen V, et al. Time-resolved fluorometry PCR assay for rapid detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3214-8.

Lellouch-Tubiana A, Fohlen M, Robain O, Rozenberg F. Immunocytochemical characterization of long-term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 285-94.

Munoz-Almagro C, et al. Diagnóstico rápido de la meningoencefalitis herpética mediante PCR. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 110-2.

Rantalaiho T, Farkkila M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci* 2001; 184: 169-77.

Sauerbrei A, Eichhorn U, Hottenrott G, Wutzler P. Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Clin Virol* 2000; 17: 31-6.

Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. *J Clin Virol* 2002; 25: S45-S51.

Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 391-7.

Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1154-7.

# 25

## ABSCESSO CEREBRAL

LESSANDRA MICHELIM

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O abscesso cerebral é uma coleção focal dentro do parênquima cerebral, que pode surgir como complicação de uma série de infecções, traumas ou cirurgias. Embora a distribuição etária dessa condição varie conforme a circunstância predisponente, é mais comum no sexo masculino entre os 30 e 40 anos. Quando o abscesso provém, por exemplo, de um foco de otite, a maioria dos pacientes tem menos de 20 ou mais de 40 anos. Aproximadamente 25% dos abscessos cerebrais ocorrem em crianças, a maioria entre 4 e 7 anos de idade; a condição é extremamente rara em menores de dois anos.

Os agentes infecciosos podem chegar ao sistema nervoso central (SNC) de diversas formas, tanto por via hematogênica quanto por contigüidade. A disseminação hematogênica em geral causa lesões múltiplas, em geral localizadas na distribuição da artéria cerebral média. Os abscessos costumam formar-se na junção da substância branco-cinza, onde microinfartos danificam a barreira hematoencefálica. Casos de disseminação direta costumam estar associados com sinusites, otites, infecções dentárias, osteomielites de crânio e outros processos infecciosos com repercussão sistêmica. Em uma série de casos norte-americana, esses focos infecciosos foram fatores predisponentes em aproximadamente 70% dos pacientes. Nessa série, abscessos únicos estavam presentes em 75% dos pacientes, distribuídos igualmente em ambos os hemisférios, em mais da metade dos casos nos lobos frontal (sinusite e foco dentário) e parietal. Na otite média subaguda ou crônica e na mastoidite, a disseminação pode ser para o lobo temporal e o cerebelo.

Os abscessos podem resultar ainda de corpos estranhos alojados (mais comum em crianças e que surgem anos após), de trauma facial e/ou como complicação de neurocirurgia. Nesse último caso, o abscesso pode surgir meses após o procedimento. Foco primário ou condição predisponente pode não ser achado em 20 a 40% dos pacientes, dependendo das séries de casos. O risco de desenvolver abscessos cerebrais é maior em imunocomprometidos, em pacientes com doenças congênitas cardíacas ou vasculares e naqueles com doenças pulmonares.

## ETIOLOGIA

Uma ampla variedade de microrganismos pode causar o abscesso cerebral. Os patógenos envolvidos diferem, dependendo do sítio de infecção primária, da idade do paciente e da sua condição imunitária. Pacientes imunocomprometidos podem ter um amplo agrupamento de organismos, incluindo fungos e parasitas. Nos imunocompetentes, os agentes etiológicos mais frequentes são bactérias, podendo também haver envolvimento de fungos e parasitas. Esses agentes podem ser associados a diferentes condições predisponentes.

Bactérias anaeróbias são constituintes comuns dos abscessos cerebrais. Geralmente se originam da microbiota oral normal e estão associadas a lesões solitárias provenientes de infecções otorrinolaringológicas. Entretanto, infecções pélvicas e intra-abdominais podem evoluir para bacteremia com germe anaeróbio que se dissemina ao SNC. Os mais frequentes anaeróbios encontrados nos abscessos cerebrais são *Streptococcus*, anaeróbios, *Bacteroides* spp. (incluindo *B. fragilis*), *Propionibacterium*, *Fusobacterium* e *Actinomyces*.

Os cocos gram-positivos aeróbios mais comuns são *Streptococcus viridans*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus microaerophilic*, *Streptococcus pneumoniae* (raro) e *Staphylococcus aureus*. Esse último é o patógeno mais frequente em abscessos seguidos a trauma ou a procedimento neurocirúrgico. O bacilo gram-positivo *Rhodococcus equi* é associado em geral a indivíduos imunodeprimidos, mas pode ser encontrado também em imunocompetentes.

Bacilos gram-negativos geralmente não são encontrados em abscessos cerebrais, exceto em pacientes imunodeprimidos ou quando seguido de neurocirurgia ou trauma craniano; podem também estar presentes em pacientes com foco de otite. Quando encontrados, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* e *Proteus* spp. são os mais comuns; raramente, pode haver *Salmonella* spp. e *Enterobacter* spp. Entre os parasitas mais encontrados estão *Toxoplasma gondii*, *Cysticercus cellulosae* (*Taenia solium*), agente da neurocisticercose, e *Entamoeba histolytica*.

Pacientes imunocomprometidos podem apresentar abscesso cerebral causado por uma grande diversidade de organismos, desde infecções fúngicas a infecções causadas por actinomicose (supracitado), nocardiose, toxoplasmose e micobacteriose. Entre as bactérias, *Listeria monocytogenes* é particularmente importante nos pacientes que recebem corticosteróides, podendo levar a uma única ou a múltiplas lesões e apresentar mortalidade elevada, três vezes mais alta se comparada àquela causada por outras bactérias.

Entre as infecções fúngicas, aspergilose, candidose e criptococose são as mais comuns, mas pode haver zigomicose, associada geralmente a pacientes diabéticos com acidose (70%), scedosporiose e outras. A aspergilose cerebral é relatada em 10 a 20% de todos os casos de aspergilose invasiva, sendo que raramente o cérebro é o único sítio de infecção.

Na Tabela 25.1, estão descritos os processos infecciosos mais comumente envolvidos, com os prováveis agentes etiológicos e o tratamento empírico recomendado.

**Tabela 25.1** AGENTES ETIOLÓGICOS MAIS FREQUENTES ASSOCIADOS A CONDIÇÕES PREDISPOANTES E TERAPIA ANTIINFECCIOSA RECOMENDADA

Condições predisponentes	Agentes etiológicos mais comuns	Tratamento empírico
Otite média e mastoidite; otite crônica	Estreptococos, enterobactérias, <i>Pseudomonas</i> , anaeróbios	Metronidazol + cefalosporina de 3ª ou 4ª geração
Sinusites	Estafilococos, hemófilos, enterobactérias, <i>Bacterioidis</i> spp.	Metronidazol + cefalosporina de 3ª ou 4ª geração
Infecções dentárias	Anaeróbios, estreptococos	Penicilina e/ou metronidazol
Pós-operatório ou pós-trauma	Estafilococos, estreptococos, enterobactérias, <i>Clostridium</i> spp.	Vancomicina + cefalosporina de 3ª ou 4ª geração
Abscesso pulmonar, empiema, bronquiectasia	Estreptococos, anaeróbios, <i>Nocardia</i> spp., <i>Actinomyces</i>	Penicilina e/ou metronidazol + sulfametoxazol-trimetoprim
Endocardite bacteriana	Estafilococos, estreptococos	Oxacilina ou vancomicina + gentamicina
Doença cardíaca congênita	Estreptococos, hemófilos	Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração
Neutropenia	Bacilos gram-negativos, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Candida</i> spp.	Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração, anfotericina B (se suspeita de fungo)
Transplantes	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Candida</i> spp., enterobactérias, <i>Nocardia</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>	Vancomicina + metronidazol + cefalosporina de 3ª ou 4ª geração; anfotericina B
Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	Dependendo do agente suspeito: Sulfadiazina + pirimetamina; sulfametoxazol-trimetoprim; tuberculostáticos; ampicilina; anfotericina B

Adaptada de Tunkel et al., 2000.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações do abscesso tendem a ser não-específicas, comumente resultando em atraso para estabelecer o diagnóstico, que, em média, ocorre duas semanas após o início dos sintomas. Podem evoluir gradual ou subitamente, bem como estar ou não associadas a manifestações sistêmicas.

Os sintomas iniciais são cefaléia, fraqueza, mialgias, vômitos, febre e calafrios. A cefaléia é o sintoma mais comum, em geral localizada no lado do abscesso; a dor costuma ser intensa e não aliviar com uso de aspirina. Em pacientes com doença cardíaca cianótica e cefaléia, o abscesso cerebral deve ser sempre excluído.

Os pacientes podem evoluir para alteração do estado mental, como confusão, irritabilidade, desatenção a atos cotidianos e coma, processo indicativo de edema cerebral grave e de pior sinal prognóstico. Podem apresentar convulsões e sinais focais dependentes do local acometido (alterações visuais, perda de força ou sensibilidade, alteração na coordenação motora, afasia, etc.).

O exame físico revela sinais de hipertensão intracraniana e alterações neurológicas relacionadas à localização do abscesso no sistema nervoso central. Rigidez de nuca ocorre em 15% dos pacientes, em geral associada a abscesso do lobo occipital ou de abscesso que vazou para o ventrículo lateral.

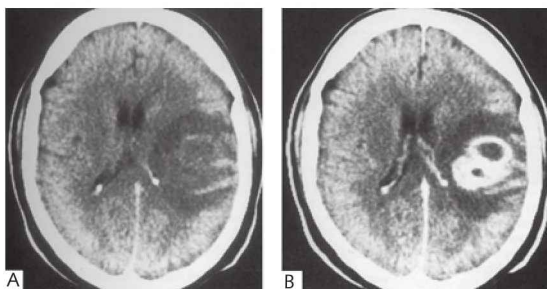
## DIAGNÓSTICO

O hemograma é útil na diferenciação entre o processo infeccioso e o inflamatório, e as hemoculturas e o radiograma de tórax são úteis na tentativa de evidenciar o foco da infecção. Pelo risco de herniação cerebral, a punção lombar deve ser evitada em pacientes graves com hipertensão intracraniana e papiledema.

Tomografia computadorizada de crânio (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são os exames de escolha no diagnóstico de abscesso cerebral. Na TC é possível observar um centro hipodenso com um anel uniforme periférico que aumenta após a injeção de contraste; esse anel é circundado por uma variável área hipodensa de edema cerebral (Figura 25.1). Nas fases iniciais de desenvolvimento do abscesso, pode haver a ocorrência de cerebrite, área irregular de baixa densidade que não aumenta após injeção de contraste.

A RNM é o exame de imagem de primeira escolha na avaliação dos pacientes. É mais sensível do que a TC e, assim, oferece vantagem na detecção precoce de cerebrite, edema cerebral com grande contraste entre edema e área cerebral adjacente, inflamação dos ventrículos e espaço subaracnóideo e na detecção precoce de lesões satélites. Seu maior problema é o alto custo e sua disponibilidade é limitada em nosso meio.

Se esses exames de imagem forem inconclusivos, a cintilografia com leucócitos marcados ( $\text{In}^{111}$ ) pode eventualmente ajudar no diagnóstico. Sempre que possível, deve ser realizada aspiração estereotáxica para diagnóstico específico, guiada por TC ou RNM. O material deve ser enviado para identificação microbiológica e histopatológica.



▲ **Figura 25.1** Tomografia computadorizada (TC) axial com e sem contraste. (A) TC axial não-contrastada demonstra áreas irregulares com atenuações de alta e baixa intensidade, que causaram o desaparecimento da cisterna de Silvius e do ventrículo ipsilateral à esquerda. (B) Após a injeção do contraste, lesões contrastadas em anel, espessas e com múltiplas loculações, são circundadas por uma área de baixa atenuação, indicando edema cerebral. (Adaptada de Wispelwey et al.; com permissão.) Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deve ser feito com tumores cerebrais primários, como linfoma, e metástases cerebrais, encefalite necrosante focal aguda (herpes simples), hematomas, aneurismas trombosados/micóticos, malformações arteriovenosas, infartos e alterações pós-operatórias.

## TRATAMENTO

O tratamento clínico isolado é indicado para abscessos pequenos (< 2 cm), múltiplos abscessos em locais que impossibilitem a abordagem cirúrgica, presença de meningite ou hidrocefalia associada ou em condições clínicas que contraindiquem procedimentos cirúrgicos. Deve-se atentar para a escolha de antimicrobianos com melhor penetração no SNC e em doses elevadas. O tempo de tratamento é geralmente longo (6 a 8 semanas).

A terapêutica anti-infecciosa é dividida em empírica, quando não houver possibilidade de identificação do agente etiológico e existir alguma condição clínica que possa ser identificada como fonte do processo infeccioso (ver Tabela 25.1), e específica, segundo o agente etiológico identificado por diagnóstico microbiológico ou histopatológico (Tabela 25.2). Quando o microrganismo causador for identificado, é importante valorizar o teste de sensibilidade.

A abordagem cirúrgica está indicada quando houver aumento persistente ou progressivo da hipertensão intracraniana, se o abscesso não regredir após terapêu-

<b>Agente etiológico</b>	<b>Terapia recomendada</b>	<b>Alternativa terapêutica</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	Oxacilina (2 g, 4/4 h)	Vancomicina (1-2 g, 12/12 h), se resistente à meticilina (MRSA)
<i>Streptococcus</i> spp.	Penicilina G cristalina (4 milhões UI, 4/4 h)	Ceftriaxona (2 g, 12/12 h), cefotaxima (3 g, 6/6 h) ou cefepima (2 g, 8/8 h)
<i>Haemophilus</i> spp.	Ceftriaxona (2 g, 12/12 h), cefotaxima (3 g, 6/6 h) ou cefepima (2 g, 8/8 h)	Se sensível, sulfametoxazol-trimetoprim (10 mg/kg de trimetoprim, 12/12 h) ou ampicilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftriaxona (2 g, 12/12 h), cefotaxima (3 g, 6/6 h) ou cefepima (2 g, 8/8 h)	Sulfametoxazol-trimetoprim (10 mg/kg, 12/12 h), se sensível
<i>Lysteria monocytogenes</i>	Ampicilina (2 g, 4/4 h) ± aminoglicosídeos	Penicilina G cristalina (4 milhões UI, 4/4 h)
<i>Pseudomonas</i> spp.	Ceftazidima (2 g, 8/8 h) ou cefepima (2 g, 8/8 h)	Meropenem (2 g, 8/8 h)
Anaeróbios	Metronidazol (30 mg/kg/dia, dividido 6/6 h)	Clindamicina (900 mg, 6/6 h)
<i>Nocardia</i> spp.	Sulfametoxazol-trimetoprim (10 mg/kg de trimetoprim, 12/12 h)	Amicacina (15 mg/kg, 1 x/dia), se sensível
<i>Actinomyces</i> spp.	Penicilina G cristalina (4 milhões UI, 4/4 h)	Clindamicina (900 mg, 6/6 h)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rifampicina + isoniazida + pirazimanida	Rifampicina + isoniazida + pirazimanida + etambutol
Fungos	Anfotericina B (1 mg/kg, 1 x/dia)	Fluconazol (200-400 mg, 12/12 h, se candidose ou criptococose)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulfadiazina (1 g, 6/6 h) + pirimetamina (75 mg, 1 x/dia)	Clindamicina (900 mg, 6/6 h) + pirimetamina (75 mg, 1 x/dia)

Adaptada de Tunkel et al., 2000.

tica antimicrobiana, se contiver microrganismos produtores de gases e se houver possibilidade de rompimento do abscesso, principalmente com o risco de envolver ventrículos.

A terapia adjuvante com corticoesteróides deve ser oferecida a pacientes com edema cerebral significativo e efeito lesional que leve a importante hipertensão intracraniana ou predisposição à herniação transtentorial. Dexametasona deve ser administrada com dose de ataque de 10 mg, IV, seguida de 4 mg, 6/6 h, e deve ser descontinuada tão logo possível. Suas principais desvantagens são redução da captação de contraste na TC, lentificação na formação da cápsula do abscesso, aumento do risco de ruptura ventricular e diminuição da penetração do antibiótico. O uso de fenitoína deve ser considerado na prevenção de convulsões durante a terapia inicial.

## **COMPLICAÇÕES**

As principais complicações são meningite, convulsões recorrentes, seqüelas neurológicas (30 a 60%) e recidivas infecciosas. Pacientes com abscesso cerebral frontal são mais vulneráveis a convulsões frequentes.

## **PREVENÇÃO**

O tratamento precoce de processos infecciosos, principalmente em imunodeprimidos, assim como o uso de profilaxia em pacientes com doenças cardíacas congênitas antes de procedimentos dentários e urológicos, são medidas eficientes de prevenção.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Singh N, Husain S. Infectious of the central nervous system in transplant recipients. Transplant Infect Dis 2000; 2: 101-11.

Suzuki Y. Immunopathogenesis of cerebral toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 186 (suppl 2): S234-40.

Vialogo JGG, Sanches MCA. Abscesso cerebelar tratado clinicamente. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 824-8.



# 26

## ARTRITES INFECCIOSAS

TATIANA FREITAS TOURINHO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A incidência de artrite infecciosa (infecção acometendo o espaço articular) é maior em áreas geográficas quentes e úmidas e está relacionada a baixas condições socioeconômicas. A incidência e a prevalência variam com a faixa etária e com a presença de outros fatores de risco: doença articular prévia, em especial artrite reumatóide (AR), trauma ou cirurgia articular, prótese articular, uso de drogas intravenosas, redução da imunidade, como síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), diabetes, lúpus eritematoso sistêmico (LES), quimioterapia ou imunoterapia.

Nos Estados Unidos, a frequência estimada é de 2 a 10 casos por 100.000 habitantes na população geral e de cerca de 30 a 70 casos a cada 100.000 pacientes com AR. Na década de 1970, cerca de 10% das cirurgias com colocação de prótese de quadril resultavam em infecção. Recentemente, houve uma redução significativa, devido à profilaxia antibiótica e às novas técnicas cirúrgicas, observando-se infecção em apenas 1% das cirurgias de quadril e em 2% das de joelho. No entanto, em articulações com próteses, a mortalidade pode ainda chegar a 5% nas próteses de joelhos e a 15% nas de quadril.

### ETIOLOGIA

A etiologia bacteriana depende da via de contaminação. Geralmente ocorre em uma articulação previamente lesada pelas seguintes vias de contaminação: hematogênica, disseminação de uma osteomielite, por contigüidade, inoculação por procedimento diagnóstico ou terapêutico intra-articular, penetração do germe por lesão ou trauma penetrante local.

A frequência do agente bacteriano depende do grupo etário, dos hábitos de vida e das condições mórbidas (Quadro 26.1). *Staphylococcus aureus* é o agente mais comum em qualquer situação, bem como é o maior causador de sepse de origem musculoesquelética. É ainda o agente etiológico mais comum em crianças < 2 dois meses, podendo também ser identificados *Streptococcus* do grupo B e

## Quadro 26.1 MICRORGANISMOS CAUSADORES DE ARTRITE SÉPTICA

### Lactentes e neonatos

*Staphylococcus aureus* (>80%)

*Haemophilus influenzae* (em pacientes não-imunizados)

*Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico

Bacilos entéricos gram-negativos

### Maiores de 6 meses

*Staphylococcus aureus*

*Haemophilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus* do grupo A e B

### Adultos

*Neisseria gonorrhoeae*

*Staphylococcus aureus*

*Pseudomonas aeruginosa* (usuários de drogas injetáveis)

Fungos (como paracoccidioidomicose e candidose) (imunodepressão)

*Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium* (SIDA)

bacilos gram-negativos entéricos. *Neisseria gonorrhoeae* deve ser considerada em alguns casos de recém-nascidos. *Haemophilus influenzae* é o agente mais comum em artrite por via hematogênica em crianças entre 6 meses e 5 anos de idade. A vacinação Hib permitiu quase o desaparecimento desse agente em alguns países.

A *Neisseria gonorrhoeae* deve ser considerada em adolescentes sexualmente ativos e é a primeira causa de artrite infecciosa do adulto, correspondendo a 50% dos casos, seguida de 34% pelo *S. aureus* e de 10% pelo *Streptococcus pyogenes*. A infecção gonocócica disseminada se apresenta entre 0,5 e 3% dos casos com infecção das mucosas. A infecção pelo estreptococo está aumentando em prevalência. Nos veterinários, embaladores de carne e ordenhadores, *Brucella* spp., causadora da brucelose, deve ser considerada. Bacilos gram-negativos são mais freqüentes em idosos, diabéticos, usuários de drogas e em próteses articulares. Os microrganismos mais prováveis, de acordo com a faixa etária do paciente, são mostrados na Tabela 26.1.

Nos pacientes com prótese articular, os estafilococos são responsáveis por 80% das infecções. No período perioperatório, o germe é o *S. epidermitis*, e, mais tardiamente, o *S. aureus*. Anaeróbios são quase exclusivos de infecção em prótese. A aderência da bactéria ao biomaterial usado nas cirurgias de prótese continua um problema a ser resolvido.

Em usuários de drogas ilícitas, além do *Staphylococcus aureus*, pode-se encontrar *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida* spp. A *Salmonella* spp. não é infreqüente em pacientes com SIDA ou com LES. *Mycoplasma* e ureaplasma são raros, mas podem causar infecção em imunocomprometidos. Germes de baixa virulência,

**Tabela 26.1** MICRORGANISMOS MAIS PROVÁVEIS, DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

Sem bacterioscopia	Microrganismo provável
Adulto	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Hospedeiro com redução	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilos gram-negativos
Neonato	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilos gram-negativos
Crianças	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

como fungos e micobactérias, incluindo variedades atípicas, podem causar artrite; a prevalência dessa última está aumentando.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O comprometimento local depende da idade, do microrganismo e de fatores de risco associados. Costuma haver mono ou oligoartrite, com sinais inflamatórios intensos e impotência funcional. Nas artrites envolvendo a articulação coxofemoral ou o ombro, os sinais inflamatórios podem ser mínimos, pois são articulações mais profundas; é comum o envolvimento de articulações que suportam peso, como joelhos, tornozelos e articulação coxofemoral.

Nas crianças, as articulações mais acometidas são joelho e quadril; também se observa no cotovelo. A apresentação varia com a idade, sendo que no período neonatal até cerca de 1 ano, os sintomas geralmente são mais sistêmicos que locais. Crianças pequenas desenvolvem febre alta e apresentam mau estado geral, com aspecto toxêmico ou séptico. Os sinais são mais de sepse do que de artrite. Crianças mais velhas também se apresentam febris, prostradas, com irritabilidade e inapetência, mas os sinais locais são mais evidentes, apesar de incompletos, podendo haver apenas dor ou sinais indiretos, como alteração da marcha. A distensão da cápsula e o aumento da pressão intra-articular contribuem para a dor. Pode haver apenas edema e eritema da coxa, indicando artrite do quadril. Dificuldade para deambular e quadril afetado em flexão, abdução e rotação externa (sinal do obturador) são sinais importantes para artrite do quadril.

Nos adultos, a articulação mais acometida é o joelho. O uso de substâncias intravenosas pode levar a infecções em locais menos comuns, como articulação esternoclavicular ou sacroilíaca. Em 80% dos casos o quadro é monoarticular. Geralmente há sintomas gerais, como febre, calafrios, mal-estar, prostração e inapetência. A articulação acometida apresenta sinais inflamatórios evidentes e

importante limitação funcional devido à intensa dor. Adultos e idosos com artrose ou AR geralmente têm um quadro agudo e súbito.

Se detectada e tratada em até 2 a 3 dias, a evolução é favorável. Um diagnóstico tardio, no entanto, pode levar à morte, e, em artrite de quadril, especialmente em crianças, o resultado é destruição articular.

A artrite gonocócica em geral afeta adultos jovens sexualmente ativos, com história de febre, poliartralgia migratória seguida de tenossinovite e monoartrite. Em dois terços dos casos há associação com dermatite. A erupção cutânea pode-se apresentar como pápulas sobre o tronco e superfícies extensoras de extremidades distais, que eventualmente podem evoluir para pústulas hemorrágicas.

## DIAGNÓSTICO

O hemograma costuma ser infeccioso, e a hemossedimentação, elevada. Nos casos de via hematogênica, a hemocultura pode ajudar, podendo ser positiva em até três quartos dos casos. O diagnóstico se estabelece quando o microrganismo é identificado no líquido ou na membrana sinovial, por meio da coloração do Gram ou do crescimento em cultura. A positividade da cultura é de 50% para artrite bacteriana não-gonocócica e gonocócica em que não se tenha feito uso de antibioticoterapia recente. Portanto, é imperativo a artrocentese, com punção aspirativa da articulação suspeita, e a sinovianálise. Observou-se hiperplasticidade com mais de cem mil leucócitos, às custas de neutrófilos, proteína elevada e glicose pouco reduzida. Deve-se diluir o material aspirado em cultura de Ágar-sangue em uma proporção de 1:10, para inibir os componentes bactericidas existentes no líquido sinovial.

No caso de suspeita de artrite gonocócica, deve-se coletar material para cultura também no sangue e nas mucosas, faringe, reto, uretra e cérvix, possíveis locais de entrada, onde a positividade chega a 80%. O meio de cultura ideal é o Thayer-Martin.

Alterações radiológicas são úteis: inicialmente, pode-se observar edema de partes moles e osteopenia periarticular; mais tardiamente (7 a 10 dias), pode aparecer redução do espaço inter-articular e lise óssea subcondral. Em casos de sepsis sem evidência do local infectado, especialmente em crianças pequenas, a cintilografia óssea em três fases auxilia, mostrando precocemente hipercaptação na articulação afetada na terceira fase do exame, onde se pode distinguir a infecção articular da óssea; o exame é útil também no caso das articulações sacroilíacas, de difícil acesso, podendo ser positivo mais precocemente que o radiograma.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### ARTRITE MICROCRISTALINA

Apresenta quadro de início agudo, monoarticular. O diagnóstico diferencial se faz pela história prévia de outra crise ou pelo líquido sinovial mostrando cristais e ausência de germes.

## ARTRITE REUMATÓIDE

Quando grave, pode apresentar uma articulação com intenso processo inflamatório e, quando puncionada, tem aspecto grumoso semelhante ao pus. O diagnóstico diferencial se faz pelo líquido sinovial, demonstrando ausência de germes.

## ARTRITE SORONEGATIVA

Reativa, psoriática ou espondilite: pode apresentar-se com processo inflamatório bastante intenso, mas geralmente é poliarticular. Mais uma vez é mandatório a artrocentese diagnóstica.

## DOENÇA DE LYME

Moléstia infecciosa causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e transmitida pela picada de carrapatos ixodídeos. A fase secundária dessa doença se caracteriza pela recorrência das lesões cutâneas e artrite de grandes articulações, geralmente oligoarticulares, de curta duração, envolvendo principalmente joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos.

## TRATAMENTO

O repouso articular é importante, se a articulação acometida for de carga. Analgésico e antipirético, só se for necessário. Deve-se evitar antiinflamatório para não mascarar a evolução do quadro. O início da antibioticoterapia precisa ser imediato, após coleta de material para sinovianálise. A escolha deve ser baseada na bacterioscopia; como, porém, ela nem sempre é positiva, se considera o provável agente etiológico, levando em conta a via de contaminação, a faixa etária do paciente e demais fatores de risco. Por exemplo, contato sexual suspeito fala a favor de gonococo.

O curso inicial de terapia para artrite supurativa é de 2 semanas para *Haemophilus influenzae*, estreptococo ou coco gram-negativo, e de 3 semanas para estafilococo ou bacilo gram-negativo. A síndrome de artrite-dermatite gonocócica é geralmente tratada com antibióticos parenterais por 2 dias após melhora clínica; estes podem ser trocados para terapia oral para completar 7 a 10 dias de tratamento. Artrite séptica gonocócica requer 3 semanas de antibiótico parenteral. A injeção intra-articular de antimicrobianos para tratar artrite bacteriana supurativa é desnecessária, da mesma forma que a inclusão de antibióticos em soluções usadas para irrigar a articulação não é indicada.

A artrocentese é mandatória para o diagnóstico e a terapêutica, pois o objetivo é fazer uma drenagem completa do material intra-articular. No joelho, além da drenagem, deve ser realizada lavagem articular com soro fisiológico. Esse procedimento deve ser feito repetidamente, a fim de manter a articulação com o mínimo de líquido sinovial. Em alguns casos pode ser necessária a punção mais de uma vez ao dia. A drenagem cirúrgica não se tem mostrado melhor que a punção com aspiração, exceto nos casos em que há coleção de material purulento em sítios ou compartimentos formados pela fibrose, dificultando o acesso pela punção.

No quadril, a drenagem cirúrgica é recomendada sempre. Em outras articulações, como ombro, cotovelo e tornozelo, pode-se realizar punção e lavagem; se for difícil o acesso ou incompleta a drenagem, a cirurgia deve ser orientada. A artroscopia tem sido uma alternativa para aspiração repetida e melhor irrigação da articulação.

A fisioterapia deve ser iniciada precocemente, com movimentação passiva, a fim de evitar seqüelas por posição viciosa. Com a melhora do quadro inflamatório, pode-se iniciar o movimento ativo. A liberação de carga sobre a articulação somente deve ser permitida após 6 semanas de tratamento eficaz.

Se *Staphylococcus aureus* for suspeito por bases clínicas ou pelo exame do Gram, a terapia apropriada inicial inclui uma penicilina resistente à penicilinase, como oxacilina (100 a 200 mg/kg/dia), ou uma cefalosporina de 1ª geração, como cefalotina (75 a 150 mg/kg/dia). Nos casos de alergia grave a  $\beta$ -lactâmicos, ou na suspeita de resistência à meticilina (por infecção hospitalar ou infecção em locais onde a prevalência de infecções por esses microrganismos seja elevada), vancomicina (1 g, 12/12 h, IV, com modificações de acordo com o peso do paciente e a presença de insuficiência renal) é a substância de escolha. Se o exame do Gram sugerir estreptococo, utiliza-se penicilina intravenosa (12 a 18 milhões U/dia para adultos, dividido a cada 4 horas), com alternativas incluindo uma cefalosporina de 1ª geração ou vancomicina. Se o exame do Gram revelar cocos gram-negativos, pode-se tratar de gonorréia (penicilina 6 a 18 milhões/U/dia ou ceftriaxona 1 a 2 g IV/dia para adultos ou 50 mg/kg/dia para crianças) ou *Haemophilus influenzae* (ampicilina 100 a 200 mg/kg/dia ou cefuroxima 50 a 150 mg/kg/dia). Na presença de bacilos gram-negativos, pode-se optar pela combinação de ceftazidima (100 a 200 mg/kg/dia) com gentamicina (3 a 5 mg/kg/dia), principalmente na suspeita de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, ou cefalosporinas de 4ª geração, substâncias essas mais estáveis às  $\beta$ -lactamases cromossômicas (ampC) de bactérias como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providentia* e *Proteus*. Ampicilina-sulbactam IV (6 a 9 g de ampicilina por dia em adultos, dividido em 6 tomadas diárias) pode ser útil como terapia empírica de artrite séptica após mordida de cachorro ou gato, pois a ampicilina, como a penicilina, tem excelente atividade contra *Pasteurella* e *Capnocytophaga* spp.

Na presença de prótese, é comum isolar-se estafilococo coagulase-negativo (como *Staphylococcus epidermidis*, por exemplo), que muitas vezes apresenta resistência à meticilina (e, dessa forma, resistência a todos os  $\beta$ -lactâmicos). Isolados sensíveis à meticilina devem ser tratados com oxacilina, clindamicina (se sensíveis) ou cefalosporinas de 1ª geração; pode-se fazer uso combinado com rifampicina ou ácido fusídico; bactérias resistentes devem ser tratadas com vancomicina ou outro glicopeptídeo, como teicoplanina; no entanto, deve haver restrição ao uso de glicopeptídeos, em função do risco aumentado de indução de resistência em isolados de enterococo. Para o tratamento de infecções crônicas associadas com a presença de prótese, é necessário procedimento cirúrgico, com colocação de nova prótese em uma segunda cirurgia, após terapia antimicrobiana. Linezolida é a substância alternativa em casos de toxicidade à vancomicina. Em infecções agudas (ocorrendo em período inferior a 4 semanas após a implantação da

prótese), drenagem cirúrgica seguida por 4 a 6 semanas de antibiótico resulta em manutenção da prótese em mais de 80% dos pacientes.

Se não houver resultado de cultura, ou essa for negativa, iniciar empiricamente com oxacilina ou cefalosporina de 1ª geração e quinolona (como ciprofloxacino ou ofloxacino); alternativamente, ceftriaxona ou cefotaxima oferecem cobertura inicial para gonococo, estreptococo e *S. aureus* metilino-sensível.

## ARTRITE TUBERCULOSA

É recomendado o uso do esquema RHZ, conforme discutido nos Capítulos 56, "Tuberculose pulmonar" e 57, "Tuberculose extrapulmonar": isoniazida (5 mg/kg/dia, máximo 300 a 400 mg/dia), rifampicina (10 mg/kg/dia, máximo 600 mg/dia) e pirazinamida (15 a 30 mg/kg/dia, máximo 2 g/dia) por 2 meses, seguido de manutenção de rifampicina e isoniazida por mais 4 meses. Esse esquema apresenta 92 a 95% de cura.

## ARTRITE PELO FUNGO *PARACOCIDIODES BRASILIENSIS*

Itraconazol é o medicamento de escolha (ver Capítulo 59, "Paracoccidiodomicose"). Na fase aguda, pode-se optar pela combinação de sulfametoxazol-trimetropim (800+160 mg/dia) por 2 meses, reduzindo-se a dose à metade por mais 2 meses, com terapia de manutenção com sulfonamida por período prolongado (6 meses a 2 anos). Nos casos resistentes ou de intolerância, recomenda-se anfotericina B (1 a 1,5 mg/kg/dia).

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais graves são consequência de falha terapêutica ou atraso no início da antibioticoterapia. A disseminação local por contigüidade leva à suspeita de osteomielite, o que requer cirurgia imediata para limpeza do osso contaminado. Caso isso não ocorra, essa osteomielite deixa de ser resolvida na fase aguda e passa à situação crônica, a qual a cirurgia já não mais resolve, e será necessário o uso de antibiótico por longo período de tempo. A disseminação sistêmica ocasiona sepse e morte na maioria dos casos.

Artrose secundária e deformidades são as complicações mais comuns e ocorrem devido à agressão tecidual local pela resposta inflamatória à presença do agente infeccioso, com danos irreversíveis na maioria das vezes. Devem ser evitadas pela movimentação precoce da articulação e pelo seu correto posicionamento no momento do repouso. Alguns centros estão realizando sinovectomia tardia de joelho, para evitar danos à cartilagem e artrose secundária.

## PREVENÇÃO

O tratamento precoce de qualquer infecção local ou sistêmica evitaria a disseminação hematogênica; já o de infecções cutâneas evitaria a contaminação por contigüidade. O diagnóstico e o tratamento precoce da osteomielite aguda poderiam evitar a contaminação por essa via.

O reconhecimento e o início de terapia especializada para as doenças articulares poderiam evitar o dano articular que favorece a instalação do germe, pois, como se sabe, a infecção ocorre em geral em articulação previamente lesada.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Brusch JL. Septic arthritis. *Medicine* 2002; 1-21.

Cintra do Prado F, Ramos J, Ribeiro do Valle J. Artrites infecciosas e osteomielite. In: *Atualização terapêutica*. 21. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Garcia-De La Torre I. Advances in the management of septic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 61-75.

Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby international; 1998.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Munoz G. Septic arthritis. *Medicine* 2003: 1-11.



# 27

## OSTEOMIELEITE

ADRIANA MACÊDO DELL'AQUILA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A osteomielite se refere à infecção que envolve o osso. É uma doença dispendiosa tanto para o paciente quanto para a sociedade, uma vez que envolve custos no diagnóstico, no tratamento e na reabilitação, além de haver perda da produtividade e seqüelas. Se não for diagnosticada na fase aguda, pode evoluir para a forma crônica, com falência terapêutica em 30 a 80% dos casos.

Há sessenta anos, cerca de 20% dos pacientes com osteomielite morriam, e aqueles que sobreviviam tinham morbidade significativa. Esse risco se tornou desprezível com o advento dos antibióticos e o desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais sofisticadas, com taxa de complicações em torno de 5%.

A osteomielite pós-traumática é a forma mais importante do processo inflamatório no osso, correspondendo a uma séria complicação que ocorre em 0,4 a 7% das cirurgias ortopédicas e de trauma.

### ETIOLOGIA

O osso normal é altamente resistente à infecção, a qual ocorre apenas quando existe um inóculo muito grande, trauma ou presença de corpo estranho. Dentre os agentes da osteomielite, *Staphylococcus aureus* tem freqüência > 50%, com capacidade de aderir ao osso por expressar receptores (adesinas) para os componentes da matriz óssea (fibronectina, lâmina, colágeno e sialoglicoproteína óssea). Ele é capaz de internalizar no osteoblasto e sobreviver no meio intracelular por muito tempo.

Outros agentes envolvidos geralmente se apresentam de acordo com os dados epidemiológicos do paciente: *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Propionibacterium* são mais freqüentes em infecções associadas a corpo estranho; *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*, em infecções nosocomiais; *Streptococcus*, anaeróbios, *Pasteurella multocida* e *Eikenella corrodens*, em mordidas de animais e humanos; *Salmonella* e *Streptococcus pneumoniae*, em pacientes com anemia falciforme; *Bartonella henselae*, *Aspergillus*, *Mycobacterium avium*

*complex* e *Candida* spp., em imunossuprimidos; e *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella*, *Coxiella burnetii* ou outros fungos dependem da sua prevalência dentro da população (Tabela 27.1).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com base na classificação de Waldvogel, a osteomielite pode ser subdividida, segundo a fisiopatogenia, em hematogênica, por contigüidade e associada à doença vascular.

HEMATOGÊNICA

Também chamada de aguda, geralmente é mais freqüente na criança, sendo os ossos longos os mais afetados. No adulto, acomete com mais freqüência as vértebras lombar e torácica, às vezes associada à anemia falciforme, à talassemia, à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e à tuberculose. Geralmente apresenta sinais de dor local, febre e limitação na movimentação do membro acometido, com possibilidade de supuração.

POR CONTIGÜIDADE

Mais freqüentemente associada a fraturas expostas ou como complicação de cirurgia ortopédica. Também pode ser secundária à infecção de partes moles, mordeduras, infecções dentárias ou sinusites. Como infecção de pós-operatório, a forma aguda geralmente tem início no sétimo dia de pós-operatório até 4 semanas depois. É caracterizada por uma infecção supurativa, muitas vezes com a presença de febre, calor e eritema local. Já a forma crônica pode manifestar-se mesmo anos após a cirurgia, com uma fistula purulenta. Em relação à infecção de prótese, esta pode ocorrer dentro de 12 semanas após a cirurgia (infecção aguda) ou dentro de 24 meses (infecção crônica), sendo que nesta última é freqüente o envolvimento de agente menos virulento.

ASSOCIADA À DOENÇA VASCULAR

Geralmente ocorre em pacientes com diabetes ou insuficiência vascular, praticamente exclusivo de membros inferiores, em especial os pés. Habitualmente inicia

Lactentes (< 1 ano)	Crianças (1-16 anos)	Adultos (> 16 anos)
<i>Streptococcus</i> grupo B	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Escherichia coli</i>

como processo ulcerativo, com progressão para infecção local até atingir a estrutura óssea.

## DIAGNÓSTICO

O padrão-ouro do diagnóstico de osteomielite se baseia na coleta de material de biópsia óssea por agulha ou amostra cirúrgica, recomendando-se pelo menos 3 amostras. Em relação aos exames laboratoriais, estão disponíveis provas inflamatórias, como velocidade de eritrossedimentação (VHS ou VSG), proteína C reativa,  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, fibrinogênio e TNF  $\alpha$  mRNA. Desses, a proteína C reativa é o de maior valor diagnóstico, uma vez que possui elevação rápida e meia-vida de 48 horas, podendo ser útil para o acompanhamento do paciente com trauma e o pós-operatório ortopédico.

Entre os exames radiodiagnósticos, a imagem radiológica decorrente do processo de destruição do osso pode levar até 14 dias para surgir, considerando que é necessária a perda de 50 a 75% do osso mineral para poder visualizá-la (Figura 27.1). Na presença de fístula, é possível realizar a fistulografia pela injeção de contraste no local de saída da secreção. A cintilografia, a tomografia ou a ressonância magnética podem ser usadas como exames complementares, dependendo da dificuldade no diagnóstico, permitindo determinar mais precocemente a doença. A tomografia computadorizada tem excelente definição da área cortical do osso, com alta resolução espacial; também é útil para detectar seqüestro quando o osso necrosado se torna esclerótico.

A ressonância magnética, por sua vez, oferece informações mais detalhadas e acuradas do que a radiografia e a tomografia. A cintilografia, apesar de evidenciar processo inflamatório no osso, pode mostrar resultados falso-positivos com artrite reumatóide, fraturas em fase de consolidação, próteses não-infectadas e carcinoma metastático (Tabela 27.2).



▲ **Figura 27.1** Imagem radiológica da osteomielite crônica.

Imagem técnica	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Radiografia	62 ± 9,7	64 ± 11,8
Cintilografia óssea (Tc <sup>99m</sup> )	86 ± 5,9	45 ± 8,9
Leucócitos marcados (In <sup>111</sup> )	89 ± 7,3	79 ± 9,0
Ressonância nuclear magnética	99	81

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com artrite séptica, artrite reumatóide aguda, febre reumática aguda, neoplasias (leucemia, sarcoma de Ewing, neuroblastoma metastático), infarto ósseo (anemia falciforme) e sinovite tóxica.

## TRATAMENTO

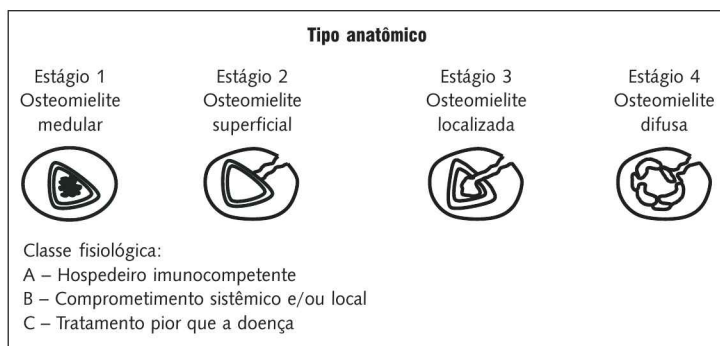
Os princípios básicos adotados para o tratamento da osteomielite são os seguintes:

- ▶ Um antibiótico apropriado é efetivo antes da formação do pus.
- ▶ Os antibióticos não esterilizam tecidos avasculares e material purulento, que devem ser removidos por cirurgia.
- ▶ Caso essa remoção seja efetiva, os antibióticos devem prevenir a sua formação e, portanto, a cicatrização da ferida deve estar segura.
- ▶ A cirurgia não deve adicionalmente danificar tecidos de partes moles e osso já isquêmico.
- ▶ Os antibióticos necessitam ser mantidos após a cirurgia.
- ▶ Todo material debridado em cirurgia precisa ser encaminhado para cultura, principalmente o fragmento ósseo.
- ▶ A estabilidade na fratura deve ser mantida.

O tratamento da infecção nos ossos longos, baseado na classificação de Ciener-Mader (Figura 27.2), aborda o estágio anatômico associado à situação fisiológica do paciente.

No *estágio 1* (osteomielite medular, também conhecida como hematogênica), crianças em geral podem ser tratadas apenas com antibiótico (Tabela 27.3). Já no adulto habitualmente há necessidade de adequada abordagem cirúrgica junto à terapêutica antibiótica, por via parenteral, por ser mais refratária. O paciente é tratado por 4 semanas com antibiótico apropriado, via parenteral, datado do início da terapia ou após o último debridamento cirúrgico.

No *estágio 2* (osteomielite superficial) o paciente pode ser tratado por pelo menos 2 semanas de antibiótico parenteral, seguido de debridamento superficial e cobertura de tecido de partes moles.



▲ **Figura 27.2** Classificação de Ciener-Mader.

Nos *estágios 3 e 4* (osteomielite localizada e difusa) o paciente é tratado com 4 a 6 semanas de terapia antimicrobiana parenteral, datada pelo último debridamento cirúrgico. Deve ser realizado debridamento extenso, com retirada de todo o tecido necrótico, mantendo a estabilidade na fratura.

O tratamento da osteomielite pós-trauma consiste na realização de debridamento cirúrgico com remoção de corpo estranho, iniciando o uso de antimicrobiano via intravenosa por no mínimo 14 a 28 dias. A retirada do material de síntese pode ser realizada após 3 meses de tratamento, se necessário.

Algumas vezes é necessária a complementação de oxigênio hiperbárico de 2 a 2,5 atmosferas por 90 a 120 minutos. Esse procedimento tem o objetivo de recuperação da defesa dos neutrófilos, formação do colágeno e angiogênese da ferida.

## COMPLICAÇÕES

A osteomielite, quando não-tratada, pode evoluir para a forma crônica, com dor, limitação do movimento do membro ou saída de secreção persistente. Em alguns casos é preferível apenas acompanhar o paciente, pois, dependendo da situação clínica, o tratamento pode ser pior que a própria doença.

## PREVENÇÃO

A medida preventiva básica consiste na profilaxia cirúrgica com administração de um antibiótico efetivo na prevenção de ferida cirúrgica, relativamente livre de toxicidade e de menor custo. Uma das principais opções é a cefalosporina, podendo-se utilizar desde cefalotina ou cefazolina até cefuroxima, mantendo a atenção para, a cada duas meias-vidas da substância, fazer doses complementares, depen-

Situação	Droga	Duração total e tempo mínimo IV
Hematogênica por <i>Streptococcus</i>	Penicilina G, IV (crianças, 50.000 U/kg, 4/4 h; adultos, 1,5-2 milhões U, 6/6 h)	4 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)
Hematogênica por <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino-sensível (MSSA)	Oxacilina, IV (crianças, 150 mg/kg/dia, 6/6 h; adultos, 1-2 g 4/4 h) Cefalotina, IV (crianças, 75-125 mg/kg/dia, 6/6 h; adultos, 1 g, 6/6 h) Cefalexina, VO (crianças, 100 mg/kg/dia, 6/6 h; adultos, 1 g, 6/6 h)	4 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)
Alergia à penicilina	Clindamicina (crianças, 25 mg/kg/dia, IV, 6/6 h ou 50 mg/kg/dia, VO, 6/6 h; adultos, 300-600 mg, IV/VO, 6/6 h) Sulfametoxazol-trimetoprim (crianças, 5 mg/kg/dia de sulfa, IV/VO, 12/12 h; adultos, 800/160 mg, IV/VO, 12/12 h)	4 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)
Hematogênica por <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino-resistente (MRSA)	Vancomicina, IV (crianças, 40 mg/kg/dia, 6/6 h; adultos, 2 g/dia, 6/6 h ou 12/12 h) Teicoplanina, IV/IM (crianças, 5-10 mg/kg/dia; adultos, 400 mg/dia)	4 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) a 2 semanas, IV (adultos)
Hematogênica por bacilo gram-negativo	Ceftriaxona, IV/IM (crianças, 50-100 mg/kg/dia; adultos, 2 g/dia) Cefuroxima, VO (crianças, 60 mg/kg/dia, 12/12 h; adultos, 500 mg, 12/12 h)	4 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)
Hematogênica por bacilo gram-negativo não-fermentador	Ceftazidima, IV (crianças, 50 mg/kg, 8/8 h; adultos, 2 g, 8/8 h) Cefepima, IV (crianças, 150 mg/kg/dia, 8/8 h; adultos, 1 g, 8/8 h) Ciprofloxacino (crianças 20-30 mg/kg/dia, 12/12 h, IV/VO adultos, 400 mg, 12/12 h, IV ou 500-750 mg, 12/12 h, VO)	4-6 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)



Situação	Droga	Duração total e tempo mínimo IV
Hematogênica de etiologia desconhecida	Ertapenem (1g, IV/IM, ao dia) Oxacilina + ceftriaxona (ver doses acima) Clindamicina + ceftriaxona ou cefuroxima (ver doses acima)	4-6 semanas Mínimo 4-6 dias, IV (crianças) e 2 semanas, IV (adultos)
Por contigüidade ou com doença vascular por MSSA ou <i>Streptococcus</i>	Cefalotina, IV (ver dose acima) Cefalexina, VO (ver dose acima)	6-8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2 semanas, IV
Por contigüidade ou com doença vascular por MRSA	Vancomicina (ver dose acima) Teicoplanina, IV/IM (ver dose acima)	6-8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2 semanas, IV
Por contigüidade ou com doença vascular por bacilo gram-negativo	Cefepima, IV (ver dose acima) Imipenem (crianças, 15-25 mg/kg, 6/6 h; adultos, 500 mg, 6/6 h) Meropenem (crianças, 60-120 mg/kg/dia, 8/8 h; adultos, 1g, 8/8 h) Ciprofloxacino, IV/VO (ver doses acima)	6-8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2 semanas, IV
Por contigüidade ou com doença vascular de etiologia desconhecida	Ciprofloxacino (ver dose acima) + rifampicina (crianças, 10-20 mg/kg/dia, cada 8-12 h; adultos, 300 mg, 8/8 h) Ciprofloxacino + clindamicina (ver doses acima)	6-8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2 semanas, IV
Por contigüidade ou com doença vascular sem condições de abordagem cirúrgica	Ciprofloxacino + rifampicina (ver doses acima) Ciprofloxacino + clindamicina (ver doses acima)	2-6 semanas, IV, seguido de terapêutica oral por tempo $\geq$ 3 meses
Crônica por MSSA	Oxacilina, IV (ver dose acima) Cefalexina, VO (ver dose acima)	8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2-6 semanas, IV
Crônica por MRSA	Vancomicina (ver dose acima) Teicoplanina, IV/IM (ver dose acima)	8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2-6 semanas, IV

Situação	Droga	Duração total e tempo mínimo IV
Crônica por bacilo gram-negativo	Ciprofloxacino, IV/VO (ver dose acima)	8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2-6 semanas, IV
Crônica de etiologia desconhecida	Ciprofloxacino + clindamicina (ver doses acima)	8 semanas após limpeza cirúrgica Mínimo 2-6 semanas, IV

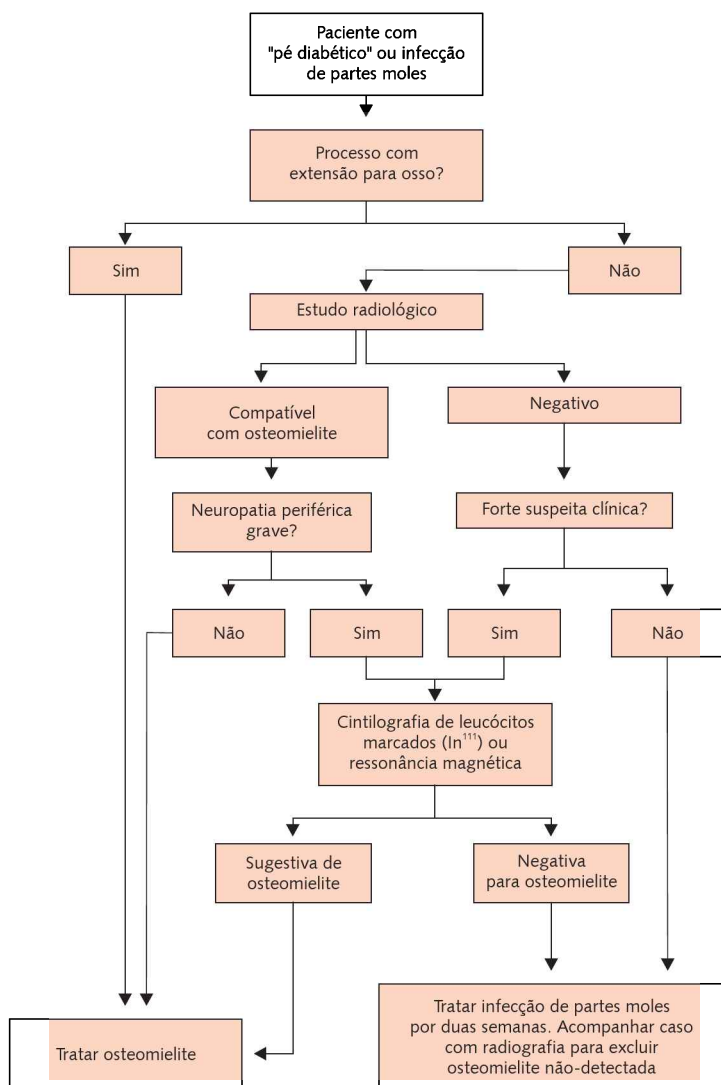
dendo do tempo da cirurgia (por exemplo, cefalotina fazer a cada 2 h e cefazolina a cada 3 a 4 h).

Deve ser erradicado qualquer processo infeccioso ou risco de bacteremia em cirurgias de próteses, podendo, nos casos de revisão de artroplastia, utilizar um antibiótico impregnado no cimento (polimetilmetacrilato). Em pacientes de trauma, pode-se fazer o antibiótico por pelo menos 3 a 5 dias, podendo estender-se quando o paciente apresentar níveis de proteína C reativa persistentemente elevada, febre ou leucocitose (nesses casos, não se trata mais de antibioticoprofilaxia, mas de antibiótico terapêutico). Nas fraturas expostas de grau 3, com extenso dano tecidual e/ou acompanhadas de lesão vascular ou neurológica, recomenda-se a associação de antibióticos com cobertura de microbiota mista (gram-positivos e negativos, incluindo anaeróbios).

Devem ser tomados os cuidados no processo de cicatrização de toda ferida, mantendo-a limpa, com boa vascularização e livre de material necrótico.

A Figura 27.3 traz um guia para orientar a conduta em casos suspeitos de osteomielite.





▲ **Figura 27.3** Guia para orientação de conduta em casos suspeitos de osteomielite.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Campbell WC. Operative orthopaedics. 9th ed. St Louis: Mosby; 1998.

Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2413-20.

Crémieux, AC, Carbon C. Experimental models of bone and prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1295-302.

Flückiger U, Zimmerli W. Diagnosis and follow-up management of postoperative bacterial osteomyelitis. *Orthopäde* 2004; 33: 416-23.

Klosterhalfen B, Peters KM, Töns C, et al. Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis. *J Trauma* 1996; 40: 372-8.

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 999-1006.

Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1303-9.

Schauwecker DS, Braunstein EM, Wheat LJ. Diagnostic imaging of osteomyelitis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1990; 4: 441-63.

Strecker W, Russ M, Schulte M. Osteomielite hematogênica no adulto. *Orthopäde* 2004; 33: 273-86.

Zuluaga, AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infectious Diseases* 2002; 2: 8-14.

# 28

## CONJUNTIVITES

RAQUEL GOLDBARDT  
GIOVANNI M. TRAVI

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A conjuntivite se refere à inflamação da conjuntiva, podendo ser classificada como aguda (com sintomas durando até 3 semanas) ou crônica (definida pela persistência dos sintomas após esse período). Embora sejam escassas as informações epidemiológicas a respeito das conjuntivites, as etiologias alérgica e viral são as mais frequentes na prática clínica, sendo essa última diretamente implicada em surtos.

### ETIOLOGIA

#### BACTERIANAS

Os agentes envolvidos são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (principalmente em crianças), *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* (conjuntivite hiperaguda) e *Chlamidia tracomatis* (sorotipos A-C: tracoma; sorotipos D-K: conjuntivite de inclusão do adulto).

#### VIRAIS

São causadas por adenovírus (tipos 3 e 7: febre faringoconjuntival; tipos 8 e 19: ceratoconjuntivite epidêmica), enterovírus (conjuntivite hemorrágica aguda), herpes simples, herpes zoster e poxvírus (molusco contagioso).

#### INFLAMATÓRIAS

Podem ser alérgicas, tóxicas (exposição crônica da conjuntiva a várias substâncias, incluindo molusco contagioso da margem palpebral, infecção dos cílios por *Phthirus pubis*, uso de cosméticos oculares e uso prolongado de medicações oculares) e auto-imunes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### CONJUNTIVITES AGUDAS

Secreção e/ou pálpebras coladas (pior pela manhã), hiperemia ocular, sensação de corpo estranho e lacrimejamento com duração < 3 semanas são características comuns às conjuntivites agudas. Nas conjuntivites hiperagudas o quadro é exuberante e acentuado, com secreção purulenta abundante. Há presença de papilas conjuntivais, quemose acentuada e adenopatia pré-auricular que evolui rapidamente em período de 12 horas.

Nas *conjuntivites virais* é comum história de infecção recente do trato respiratório superior ou contato com alguém com olho vermelho. Geralmente iniciam em um dos olhos e, em 24 a 48 horas, acometem o outro olho. Ao exame oftalmológico, são encontrados folículos na conjuntiva tarsal, secreção mucoaquosa, pálpebras eritematosas e edemaciadas, nódulo pré-auricular palpável, hemorragias subconjuntivais punctiformes e membranas ou pseudomembranas. Infiltrados subepiteliais corneanos podem desenvolver-se várias semanas após o aparecimento da conjuntivite.

Já nos *quadros alérgicos* predominam o prurido e o edema. Na conjuntivite alérgica aguda, secreção aquosa e história de alergia são típicas. Ao exame oftalmológico, observa-se quemose, pálpebras eritematosas e edematosas e papilas conjuntivais.

As *conjuntivites bacterianas* acarretam secreção purulenta moderada, papilas conjuntivais, quemose, tipicamente sem adenopatia pré-auricular, exceto nos casos hiperagudos. A conjuntivite por *S. aureus* pode estar associada com blefarite, flictenulas e infiltrados marginais estéreis.

Na conjuntivite por *herpes simples*, os pacientes podem ter história prévia de herpes ocular. Ao exame, é possível observar reação conjuntival folicular unilateral e, ocasionalmente, vesículas herpéticas cutâneas, ao longo do bordo palpebral e da região periocular.

A *pediculose* se desenvolve tipicamente pelo contato com piolhos dos pêlos púbicos, em geral sexualmente transmitidos (DSTs). Piolhos adultos, lêndeas ou debris cor-de-sangue podem ser observados nos cílios e pálpebras, e reação conjuntival folicular pode ser observada à biomicroscopia.

### CONJUNTIVITES CRÔNICAS

São definidas pela persistência do quadro por > 4 semanas. As *conjuntivites primaveris/atópicas* geralmente são crônicas, recorrentes e sazonais (primavera/verão), acometendo principalmente homens jovens com história de atopia. Ao exame, observa-se secreção espessa filamentosa, papilas conjuntivais grandes sob a pálpebra superior ou ao longo do limbo (vernal límbico). A pálpebra superior com frequência deve ser evertida para se fazer o diagnóstico. Outros sinais: úlcera corneana superior em forma de escudo (úlcera estéril bem-delineada); pontos de Horner-Trantas ocorrem nas formas crônicas mais graves.

Em adolescentes e adultos jovens com conjuntivite unilateral há > 4 semanas, deve-se sempre considerar a *conjuntivite de inclusão* (DST); pode haver história de vaginite, cervicite ou uretrite. O acometimento pode ser, incomumente, bilateral. Ao exame oftalmológico, observam-se folículos tarsais inferiores, *pannus* corneano superior, nódulo pré-auricular palpável e/ou infiltrados corneanos pequenos, branco-acinzentados e subepiteliais periféricos. A secreção filamentar mucosa é típica.

O *tracoma* ocorre principalmente em países subdesenvolvidos, em áreas com pobre saneamento e superpopulosas (disseminação olho-olho). De acordo com as manifestações, é classificado em quatro estágios: estágio 1: folículos tarsais superiores imaturos, ceratite punctata superficial leve superior e *pannus*, frequentemente precedidos por secreção purulenta e nódulo pré-auricular macio; estágio 2: reação folicular tarsal superior e/ou hipertrofia papilar com infiltrado subepitelial corneano superior, *pannus* e folículos límbicos; estágio 3: folículos e cicatrização conjuntival extensa; e estágio 4: sem folículos, cicatrização conjuntival extensa.

O *molusco contagioso* se caracteriza por nódulos abaulados, geralmente múltiplos, umbilicados, brilhantes na pálpebra ou na margem palpebral. O vírus, liberado no filme lacrimal leva à resposta conjuntival folicular e à ceratite leve.

A *conjuntivite tóxica* pode ocorrer pelo uso de diversos colírios (aminoglicosídeos, antivirais, atropina, mióticos, agentes epinefrínicos) e de preservativos de soluções oculares. Eles podem determinar reação conjuntival papilar inferior ou até mesmo resposta folicular (com o uso prolongado).

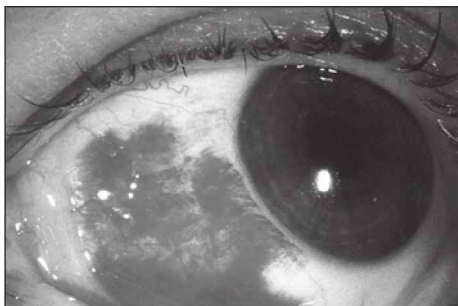
## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da maioria dos casos é clínico. O uso de corante de fluoresceína com luz azul de cobalto tem valor abnegável no exame do paciente com conjuntivite, podendo ajudar no diagnóstico diferencial.

Na suspeita de conjuntivite por *Neisseria* spp., deve-se realizar esfregaço conjuntival para cultura e antibiograma (ágar-sangue, ágar-chocolate e Thayer-Martin, se disponível) e coloração de Gram imediata. Em casos graves de conjuntivites bacterianas deve-se proceder com *swab* conjuntival para cultura e antibiograma de rotina (ágar sangue e chocolate) e coloração de Gram. Para o diagnóstico de conjuntivite por *Chlamydia* spp., o teste de imunofluorescência direta apresenta 90% de sensibilidade. Outras possibilidades são esfregaço conjuntival para coloração de Giemsa (inclusões citoplasmáticas), cultura da conjuntiva e reação em cadeia da polimerase (PCR). Fluoresceína tóxica pode interferir com os testes de imunofluorescência. História de exposição à área epidêmica (norte da África, Oriente Médio e Sudeste Asiático) deve fazer pensar em tracoma.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uveítes, episclerites, esclerites, ceratites, blefarites, úlceras de córnea e glaucoma agudo. Hemorragia subconjuntival é também uma causa freqüente de “olho vermelho” (Figura 28.1).



▲ **Figura 28.1** Hemorragia subconjuntival. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## TRATAMENTO

É importante salientar que a maioria dos casos de conjuntivite não é bacteriana, mas viral ou alérgica; o uso de rotina de antibióticos para o último caso não é recomendado. O uso de corticosteróide ocular é contra-indicado na dúvida diagnóstica, podendo, se usado indiscriminadamente, provocar graves complicações.

### CONJUNTIVITE VIRAL

O tratamento é sintomático (lágrimas artificiais e compressas frias, várias vezes ao dia, por 1 a 3 semanas). A associação de vasoconstritor e anti-histamínico (nafazolina/feniramina) pode ser usada se houver prurido intenso. Corticosteróides devem ser evitados. Tipicamente, há piora clínica nos primeiros 4 a 7 dias, podendo não haver resolução por 2 a 3 semanas.

### CONJUNTIVITE ALÉRGICA

Inicialmente, deve-se eliminar o agente provocador e realizar compressas frias. Para doença de gravidade leve a moderada, usar lágrimas artificiais (4 a 8 x/dia) ou colírios com vasoconstritor e anti-histamínico (nafazolina/feniramina); estes devem ser usados com cautela, devido ao fenômeno de vasodilatação rebote após o uso prolongado. Olopatadina e cetotifeno tópicos promovem alívio sintomático. Deve-se considerar o uso de anti-histamínico sistêmico (difenidramina 25 mg, VO, 3 a 4 x/dia) nos casos moderados a graves.

### CONJUNTIVITE PRIMAVERIL/ATÓPICA

Tratar como no item anterior, acrescentando um estabilizador de mastócito (cromoglicato de sódio, 2 a 4%). A avaliação deve ser feita pelo oftalmologista com a maior brevidade, a fim de excluir complicações, como úlcera em forma de escudo.

## TÓXICA

A interrupção do uso de colírios irritantes, se possível, geralmente é o suficiente. Lágrimas artificiais sem preservativos também podem ajudar.

## CONJUNTIVITE BACTERIANA

É indicado o uso de antibiótico tópico por 5 a 7 dias (tobramicina ou ciprofloxacino colírio, 6 x/dia, ou pomada de eritromicina, de 6/6 h). A conjuntivite por *H. influenzae* deve ser tratada com terapia sistêmica, pelo envolvimento extra-ocular ocasional (otite média, pneumonia e meningite).

## CONJUNTIVITE POR *NEISSERIA* SPP.

O tratamento é indicado se a coloração demonstrar gram-negativos intracelulares, ou se houver suspeita clínica de conjuntivite gonocócica. Deve-se encaminhar o paciente imediatamente ao oftalmologista, a fim de ser avaliado, assim como seus parceiros, para outras DSTs. O tratamento deve ser feito com ceftriaxona 1 g, IM, em dose única. Se houver envolvimento corneano ou não for possível examinar a córnea devido à quemose e ao edema palpebral, deve-se hospitalizar o paciente e tratar com ceftriaxona 1 g, IV, a cada 12 a 24 horas. É preciso tomar cuidado ao procurar úlceras corneanas periféricas sob as pálpebras edemaciadas, que podem desenvolver-se rapidamente e perfurar.

A duração do tratamento depende da resposta clínica. Deve-se irrigar o olho com solução salina até que a secreção seja eliminada e aplicar pomada de eritromicina, de 6/6 h, ou colírio de ciprofloxacino, de 2/2 horas. Como *Chlamydia* pode também estar presente, é possível associar tetraciclina (contra-indicada em crianças com menos de oito anos, mulheres grávidas e que estejam amamentando), eritromicina 250 mg, VO, de 6/6 horas, ou doxicilina 100 mg, VO, de 12/12 horas, por 2 a 3 semanas.

## CONJUNTIVITE DE INCLUSÃO/TRACOMA

É indicado o uso de tetraciclina ou eritromicina 250 a 500 mg, VO, de 6/6 horas, ou doxicilina 100 mg, VO, de 12/12 horas, por 3 semanas (conjuntivite de inclusão) ou 4 semanas (tracoma). Eritromicina ou tetraciclina pomada oftalmológica, 2 a 3 x/dia, por 2 a 3 semanas (conjuntivite de inclusão) e 3 a 4 semanas (tracoma) também são recomendadas. No caso de conjuntivite de inclusão, os parceiros sexuais devem ser avaliados para DST.

## CONJUNTIVITE VIRAL POR HERPES SIMPLES

Se apenas a conjuntiva apresentar-se comprometida, deve-se realizar compressas frias frequentemente e terapia antiviral com aciclovir pomada oftalmológica 3% (5 x/dia). A avaliação oftalmológica é imprescindível, já que o envolvimento corneano e o intra-ocular implicam tratamento diferenciado.

## PEDICULOSE

Fazer remoção mecânica dos piolhos e ovos, se viável, e usar pomada oftálmica suave nas pálpebras, por 10 dias, para sufocar piolhos e lêndeas. Usar loção e

xampu antiolho, dirigidos a áreas não-oculares para o paciente e contatos próximos, e lavar cuidadosamente roupas, lençóis e outros tecidos.

## MOLUSCO CONTAGIOSO

Remoção das lesões por excisão, incisão e curetagem ou criocirurgia.

## COMPLICAÇÕES

Conjuntivites virais e bacterianas geralmente são autolimitadas. Eventualmente, entretanto, as conjuntivites virais podem determinar um quadro de ceratite, com diminuição da acuidade visual, formação de pseudomembranas e simbléfaro (casos graves). As conjuntivites hiperagudas podem levar à perfuração ocular e, no caso da *N. meningitidis*, resultar em meningite infecciosa por via hemática, por meio da conjuntiva. O tracoma pode evoluir para olho seco grave, triquíase, entrópio, ceratite, cicatrização corneana, *pannus* superficial fibrovascular, nódulos de Herbert (cicatrização de folículo límbico), superinfecção bacteriana da córnea e ulceração.

## PREVENÇÃO

A conjuntivite viral é bastante contagiosa, geralmente por um período de 10 a 12 dias do aparecimento. Os pacientes devem evitar tocar os olhos ou apertar as mãos de outras pessoas, compartilhar toalhas e outros comportamentos semelhantes. O paciente não deve ir à escola ou ao trabalho enquanto os olhos estiverem vermelhos e lacrimejando.

A prevenção do tracoma passa por melhora nas condições de higiene sanitária em países pobres.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bielory I, Mongia A. Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 447-52.

Holland GN. Herpes keratoconjunctivitis. In: Pepose JS; Holland GN; Wilhelmus KR. *Ocular infection & immunity*. St. Louis: C.V. Mosby; 1996.

Rhee DJ, Pyfer MF, Rhee DM. *The Wills eye manual: office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Schiebel NE. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Use of antibiotic in patients with acute bacterial conjunctivitis. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 407-9.

Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 493-6.



# 29

## ENDOFTALMITE

RAQUEL GOLDHARDT  
GIOVANNI M. TRAVI

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A endoftalmite é um processo inflamatório envolvendo a cavidade ocular e estruturas adjacentes. A maioria dos casos de endoftalmite ocorre após cirurgia ocular (62%), trauma ocular penetrante (20%) e infecção metastática (8%). A incidência de endoftalmite pós-cirurgia ocular varia de 0,05 a 0,3%, de acordo com o procedimento realizado. Endoftalmite complica 2 a 7% dos traumas oculares penetrantes; fatores de risco incluem corpo estranho intra-ocular, lesão ocorrida em meio rural e demora no atendimento. A endoftalmite infecciosa endógena resulta da bacteremia ou fungemia, na maioria dos casos em associação com endocardite (40%), abscesso gastrointestinal ou hepático (18%) e infecção do trato urinário (14%). Qualquer bacteremia ou fungemia transitória, no entanto, pode atingir o olho (por exemplo, endoscopia e uso de drogas injetáveis).

### ETIOLOGIA

- ▶ **Pós-operatória aguda (um a vários dias após a cirurgia).** *Staphylococcus epidermidis* (mais comum), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., bactérias gram-negativas e anaeróbios são os agentes envolvidos.
- ▶ **Pós-operatória tardia (uma semana a um mês ou mais após cirurgia).** *Propionibacterium acnes* e fungos (*Aspergillus* spp., *Candida* spp.) são comuns.
- ▶ **Traumática.** *Bacillus* spp., *S. epidermidis*, bacilos gram-negativos, fungos, *Streptococcus* spp. e microbiota mista podem estar presentes.
- ▶ **Infecciosa endógena.** São frequentes *Bacillus cereus* (drogaditos), *Streptococcus* spp., *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*, *Candida* spp., *Haemophilus influenzae* e outros.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintoma mais comum de endoftalmite (94%) é borramento ou diminuição da visão; dor também é comum, embora não-universal (75%). Baixa acuidade visual

pode ocorrer de forma repentina e progressiva nos primeiros dias que seguem a cirurgia oftalmológica ou o trauma ocular, e no pós-operatório tardio de cirurgias oftalmológicas costuma ocorrer lentamente.

Ao exame oftalmológico, pode-se observar congestão ocular, edema palpebral, queimose e reflexo vermelho reduzido nos casos pós-operatórios agudos e bacterianos endógenos. À biomicroscopia, observa-se grande reação inflamatória intra-ocular (*flare* e células intensos), com possibilidade de formação de abscesso, hipópio e exsudação (fibrina) na câmara anterior, na superfície da íris ou ao longo do bordo pupilar. Edema de córnea, hiperemia da íris e secreção purulenta podem ocorrer.

Em pacientes com endoftalmite pós-operatória tardia, pode haver inflamação vítrea. A endoftalmite infecciosa deve ser suspeita em pacientes agudamente doentes (seps), imunodeprimidos ou usuários de drogas intravenosas com baixa acuidade visual. Nesses casos, pode haver comprometimento mais intenso de vítreo e da retina. É possível encontrar células e debris vítreos, infiltrados inflamatórios retinianos e hemorragia retiniana em chama-de-vela, com ou sem centro branco. Panofthalmite (envolvimento orbital – proptose, motilidade ocular restrita e endoftalmite) pode-se desenvolver. A endoftalmite traumática constitui uma emergência, devendo-se encaminhar imediatamente para avaliação oftalmológica.

## DIAGNÓSTICO

### PÓS-OPERATÓRIA AGUDA

A ultra-sonografia ocular modo B pode confirmar a suspeita clínica, revelando a presença de células vítreas. Vitrectomia diagnóstica (e terapêutica) para obtenção de material para cultura e antibióticos intravítreo devem ser empregados. Leucograma com contagem diferencial e eletrólitos séricos também são úteis.

### PÓS-OPERATÓRIA TARDIA

Vitrectomia para cultura e antibiótico intravítreo devem ser utilizados, bem como contagem de células sangüíneas com diferencial, eletrólitos e estudo de função renal.

### TRAUMÁTICA

O diagnóstico deve ser feito da mesma forma que a endoftalmite pós-operatória aguda. Considerar tomografia de órbita (cortes coronal e axial) e ultra-sonografia para avaliar a presença de corpo estranho.

### ENDOFTALMITE INFECCIOSA ENDÓGENA

Realizar história e exame oftalmológico completos e avaliação com infectologista. Cultivar sangue, urina e cateter intravenoso, bem como realizar Gram de qualquer secreção. A punção lombar está indicada na presença de sinais meníngeos. A ultra-sonografia modo B pode determinar a extensão do comprometimento do segmento posterior. Pode ser necessária a vitrectomia diagnóstica, com antibiótico intra-ocular.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A endoftalmite pós-operatória deve ser diferenciada da uveíte. Na endoftalmite traumática, resposta inflamatória estéril a corpo estranho intra-ocular retido ou sangue no vítreo, inflamação estéril como resultado de complicação cirúrgica e endoftalmite facioanafilática (reação imunológica às proteínas do cristalino) podem simular endoftalmite infecciosa.

As endoftalmites bacterianas endógenas devem ser diferenciadas de endoftalmite fúngica, infecção retinocoroideana, uveíte posterior não-infecciosa ou condições neoplásicas (*reticulum cell sarcoma*, retinoblastoma).

É importante lembrar que o exame do fundo de olho é obrigatório em pacientes com candidemia; na presença de endoftalmite, o tempo de terapia antifúngica deve ser mais prolongado.

## TRATAMENTO

### ENDOFTALMITE PÓS-OPERATÓRIA AGUDA

Além de hospitalização, o tratamento inclui uso de antibiótico tópico fortificado (cefazolina ou vancomicina fortificada a cada hora, alternadamente); antibiótico subconjuntival (gentamicina 40 mg e vancomicina 25 a 50 mg ou clindamicina 40 mg); antibiótico sistêmico (cefazolina 500 a 1.000 mg, IV, de 6/6 horas, ou vancomicina 500 mg, IV, de 6/6 horas e gentamicina 2 mg/kg, IV, seguido por 1 mg/kg, de 8/8 horas, adicionando clindamicina 600 mg, IV, de 8/8 horas, na suspeita de anaeróbios); antibiótico intravítreo durante a vitrectomia diagnóstica (amicacina ou ceftriaxona e vancomicina; clindamicina pode substituir vancomicina); e ciclopégico tópico (atropina 1%, 3 a 4 x/dia). Esteróides são geralmente iniciados por via tópica, subconjuntival ou intravítreo (fungos geralmente não são suspeitos em endoftalmite aguda).

### ENDOFTALMITE PÓS-OPERATÓRIA TARDIA

Inicialmente, tratar como endoftalmite pós-operatória aguda. Se houver suspeita de infecção fúngica, administrar anfotericina B intravítrea (5 a 10 µg, no mesmo tempo da vitrectomia). A terapêutica antifúngica de amplo espectro é retardada até que o fungo seja positivamente identificado em uma semeadura direta ou cultura. Remoção da lente e remanescente capsular podem ser necessários para o diagnóstico e o tratamento de *Propionibacterium acnes* (pode ser sensível à penicilina intravítrea, cefoxina, clindamicina ou vancomicina).

### ENDOFTALMITE TRAUMÁTICA

Inclui hospitalização, controle para ruptura do olho ou trauma ocular penetrante e uso tópico de gentamicina ou tobramicina fortificada a cada hora (cefazolina ou vancomicina fortificada tópica a cada hora, alternando a cada meia hora), gentamicina 40 mg e clindamicina 34 mg subconjuntival (repetidos diariamente, se necessário), antibiótico sistêmico (gentamicina 2 mg/kg, EV, seguidas por 1 mg/kg, IV, de 8/8 horas e clindamicina 600 mg, IV, de 8/8 horas, com ou sem

cefazolina 500 a 1.000 mg, IV, de 8/8 horas e antibiótico intravítreo (amicacina ou ceftriaxona e vancomicina ou clindamicina). A vitrectomia cirúrgica deve ser realizada assim que a condição for fortemente suspeita.

## ENDOFTALMITE INFECCIOSA ENDÓGENA

Hospitalizar o paciente e, após colher material para cultura, iniciar antibióticos de amplo espectro (com doses recomendadas para meningites e infecções graves). Drogaditos devem receber aminoglicosídeos e clindamicina, visando *ao Bacillus cereus*. O tratamento também inclui ciclopégico tópico (atropina 1%, 3 x/dia) e corticosteróides tópicos (a cada 1 a 6 horas, dependendo do grau de inflamação da câmara anterior e antibiótico periocular). Na candidemia, a endoftalmite requer prolongamento da terapia antifúngica por 6 a 12 semanas; a vitrectomia precoce é geralmente necessária na presença de vitreíte.

## COMPLICAÇÕES

Incluem descolamento de retina, glaucoma e *phthisis bulbi*.

## PREVENÇÃO

A profilaxia de endoftalmite pós-trauma deve ser de amplo espectro, com ação contra gram-positivos, gram-negativos e *Bacillus* spp. A combinação sinérgica de gentamicina com clindamicina tem sido usada, embora com risco de colite pseudomembranosa. Os regimes mais utilizados são associações de vancomicina e ceftazidima ou vancomicina e ciprofloxacino.

Medidas profiláticas na cirurgia ocular incluem tratamento prévio à cirurgia de condições predisponentes, uso de campos estéreis isolando pálpebras e cílios (quando possível), uso de colírio de iodo-povidona perioperatório e antibióticos tópicos profiláticos pré-operatórios.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Brinton GS, Topping TM, Hyndiuk RA. Post-traumatic endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1984; 102: 547-50.

Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the endophthalmitis vitrectomy study. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1479-96.

Foster RK, Mandelbaum S. Exogenous endophthalmitis. In: Pepose JS; Holland GN; Wilhelmus KR. Ocular infection & immunity. St. Louis: C.V. Mosby; 1996.

Olson JC, Flynn HW, Forster RK. Results in the treatment of postoperative endophthalmitis. Ophthalmol 1983; 90: 692-9.

Pasqualotto AC, Severo LC. Why don't we just do what we have to do? J Infect 2005 (in press).

Pavan-Langston D. Manual of ocular diagnosis and therapy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 1995.

Peyman GA, Vastine DW, Crouch ER. Clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial endophthalmitis. Tr Am Acad Ophth & Otol 1974; 78: 862-75.

Reynolds DS, Flynn Jr HW. Endophthalmitis after penetrating ocular trauma. Curr Opin Ophthalmol 1997; 8: 32-8.

# 30

## CORIORRETINITES

RAQUEL GOLDHARDT  
GIOVANNI M. TRAVI

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em função de muitas coriorretinites (inflamações coriorretinianas) serem de etiologia desconhecida, a informação epidemiológica sobre essa doença é escassa. A toxoplasmose é uma etiologia freqüente de coriorretinite. Trata-se da zoonose mais difundida no mundo, cuja prevalência apresenta amplas variações geográficas (Brasil, 42 a 83%; Estados Unidos, 26 a 45%; e esquimós, 0%). A prevalência da infecção é maior em áreas tropicais, em especial em regiões onde o consumo de carne crua ou malcozida é prática comum. No Brasil, a maior prevalência situa-se no Pará, no Rio Grande do Norte e no Rio Grande do Sul. Com relação à sarcoidose sistêmica, o olho é acometido em 27 a 40%. Tem-se observado aumento da freqüência de lesões oculares causadas por sífilis em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

### ETIOLOGIA

As inflamações coriorretinianas podem decorrer tanto de doenças infecciosas quanto de não-infecciosas. As doenças infecciosas podem ser causadas por vírus, fungos, protozoários e helmintos. O grupo das não-infecciosas incluem causas imunológicas ou alérgicas, de etiologia desconhecida. Entre as etiologias mais comuns, encontram-se a toxoplasmose, a sarcoidose, a sífilis, a *pars planitis* e a histoplasmose ocular. Em imunodeprimidos, constituem agentes comuns o citomegalovírus, a *Candida* spp. e o herpes (Tabela 30.1).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tipicamente, o início dos sintomas é gradual, com visão borrada, moscas volantes, áreas de escotoma, vermelhidão, dor e fotofobia.

Ao exame oftalmológico, pode-se, de acordo com a etiologia, observar alterações retinianas focais (bem localizadas) ou difusas (vários focos, pobremente

<b>Tipo de inflamação</b>	<b>Fatores associados</b>	<b>Doença suspeita</b>	<b>Exames complementares</b>
<b>Coriorretinite com vitreíte</b>			
Focal	Lesão satélite, ingestão de carne crua	Toxoplasmose	Sorologia
	Criança com história de geofagia	Toxocaríase	Sorologia
	Infecção pelo HIV	Retinite por CMV	
Multifocal	Taquipnéia	Sarcoidose	ECA sérica, lisozima, raio X de tórax, cintilografia com Gálio, biópsia
		Tuberculose	Mantoux, raio X de tórax
	Necrose retiniana periférica	Necrose retiniana aguda	Varicela-zoster, sorologia herpes simples, possível vitrectomia ou biópsia retiniana
		Necrose retiniana aguda progressiva	
	Infecção pelo HIV	Sífilis e toxoplasmose	Sorologia para sífilis e toxoplasmose
	Usuário de droga injetável, nutrição parenteral, imunossupressão	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Cultura sangüínea e vítrea
	Visível parasita intra-ocular (África, América Central ou Latina)	Cisticercose, Oncocercose	
	Acima de 50 anos	Linfoma intra-ocular	Vitrectomia e citologia

**Tabela 30.1** ETIOLOGIAS PROVÁVEIS E INVESTIGAÇÃO SUGERIDA DE ACORDO COM O TIPO DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA ENCONTRADA AO EXAME OFTALMOLÓGICO (CONTINUAÇÃO)

Tipo de inflamação	Fatores associados	Doença suspeita	Exames complementares
Difusa	Nenhum	Retinocoroidopatia de Birdshot	HLA-A29 e angiografia fluoresceínica
		Coroidite multifocal com panuveíte	Descartar tuberculose, sarcoidose e sífilis
	Sintomas dermatológicos e SNC	Vogt-Koyanagi-Harada	Angiografia fluoresceínica e punção lombar
	Descolamento de retina seroso		
	Pós-cirurgia ocular ou trauma bilateral	Oftalmia simpática	Angiografia fluoresceínica
Coriorretinite sem vitreíte	Pós-cirurgia ocular ou trauma unilateral	Endoftalmite infecciosa	Cultura vítrea e vitrectomia
	Criança com história de geofagia	Toxocaríase	Sorologia (ELISA)
Focal	Nenhum; história de carcinoma	Neoplasia	Work-up para metástase
Multifocal		Histoplasmose ocular	Angiografia fluoresceínica, se mácula envolvida
	Lesões confinadas no pólo posterior	Síndrome dos pontos brancos	
	Padrão “geográfico” das cicatrizes ( <i>maplike</i> )	Coroidopatia serpiginosa	Angiografia fluoresceínica
Difusa	África, América Central e Latina	Oncocercose	



definidos) e presença ou não de vitreíte (caracterizado por um *haze* vítreo). As lesões podem ser mais obscuras quando se localizam em um nível mais profundo na coróide, apresentando menos células inflamatórias no vítreo, sendo que o comprometimento das camadas internas produz maior inflamação retiniana, resultando na produção de uma maior celularidade e *haze* vítreos, sendo comum a associação com envolvimento vascular perilesional. Lesões satélites são, em geral, menores que a original e ocorrem na vizinhança de lesão antiga, existindo área de aparência normal entre a lesão satélite e a cicatrizada. Tardamente, após a resolução do processo, pode ocorrer pigmentação da lesão coriorretiniana. Um fato interessante é que lesões graves produzem menos pigmentação, provavelmente devido à destruição das células do epitélio pigmentário adjacente.

As *doenças herpéticas* normalmente não produzem coriorretinite, limitando-se à inflamação uveal anterior, freqüentemente acompanhada de ceratite associada. Em raras vezes, porém, é possível ter uveíte posterior (necrose retiniana) ocorrendo com herpes zoster.

A *necrose aguda retiniana* se manifesta com perda súbita de visão unilateral em pacientes tipicamente saudáveis, embora possa ocorrer em pacientes infectados pelo HIV. O acometimento bilateral se dá em 33% dos casos e o início do envolvimento contralateral pode ocorrer até 26 anos após o primeiro episódio. A causa é desconhecida, porém pode estar associada com o vírus varicela-zoster, herpes simples do tipo II ou citomegalovírus. Ao exame observa-se intensa vitreíte e, em 2 semanas, a tríade clássica de arteriolite retiniana oclusiva, vitreíte e retinite periférica multifocal.

As lesões por *citomegalovírus* ocorrem em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, quimioterapia, transplante ou HIV). Ao exame observam-se áreas amarelo-esbranquiçadas de necrose retiniana, hemorragias, embainhamento e atenuação vascular. A lesão se assemelha bastante com oclusão de múltiplos ramos venosos. A doença causa significativa destruição retiniana e descolamento de retina regmatogênico.

Embora a *coriorretinite por Candida spp.* não seja uma doença muito comum, a sua incidência aumentou notavelmente após a introdução de agentes imunossupressores, hiperalimentação e drogas intravenosas. Devido a lesões "metastáticas" para a coróide, a endoftalmite ocorre em 10 a 37% dos pacientes com candidemia que não estiverem recebendo terapia antifúngica, o que torna mandatória a realização de exame de fundo de olho nesses pacientes. O paciente apresenta diminuição da visão e percepção de *floaters*, dependendo da localização da lesão. Mimetiza a toxoplasmose.

Causada pela inalação do *Histoplasma capsulatum* (fungo dimórfico), a *síndrome da histoplasmosse ocular* ocorre pela disseminação hematogênica do fungo após a infecção pulmonar inicial. A histoplasmosse adquirida é geralmente assintomática. A patologia mostra uma lesão semelhante a um granuloma de coróide acompanhado de lesões atróficas periféricas (*histo spots*). Os *histo spots* podem ocorrer durante a adolescência, mas a maculopatia não se desenvolve geralmente antes dos 20 a 50 anos (em média 41 anos). Não ocorre vitreíte. O diagnóstico é

baseado na tríade clínica de *histo spots* disseminados na retina, alterações pigmentares peripapilares e maculopatia caracterizada por um anel pigmentado com descolamento da retina sensorial, em geral com hemorragia. A distorção visual e a redução profunda da visão central após o envolvimento macular é o que costuma levar o paciente ao oftalmologista.

A *toxoplasmose* causa uma retinocoroidite necrosante. Via de regra, a toxoplasmose ocular é decorrente da infecção congênita, em fetos nascidos de mulheres que adquiriram toxoplasmose durante a gravidez. Recentemente, tem sido demonstrado que a doença adquirida pode também (raramente) levar à doença ocular, em alguns casos algumas décadas após a infecção. Pacientes infectados pelo HIV também são particularmente vulneráveis. Os sintomas dependem da localização da lesão. O paciente pode queixar-se de visão borrada e *floaters*. Geralmente, o segmento anterior do olho não se encontra inflamado e o paciente apresenta um olho branco e calmo. A lesão retiniana é tipicamente branco-amarelada, borrada (retinite focal exsudativa) com muita inflamação vítrea. Os vasos retinianos na lesão ativa podem apresentar-se com perivasculite e com embaiamentos venoso difuso e arterial focal.

A *toxocaríase* é uma doença incomum, unilateral, que ocorre em crianças e adultos jovens causada pelo *Toxocara canis*. Esse é um parasita encontrado no intestino de cães saudáveis em mais de 50%. A contaminação ocorre pela ingestão de terra contaminada e de vegetais. Em todas as formas de apresentação, os sintomas oculares podem não ocorrer ou uma leve hiperemia e fotofobia podem estar presentes. Estrabismo e/ou redução da visão no olho afetado podem ser os primeiros sintomas. Ao exame, leucocoria com endoftalmite crônica e granuloma central periférico são lesões comumente observadas.

O *Cysticercus cellulosae*, larva da *Taenia solium*, pode ser visto no vítreo ou no espaço sub-retiniano em 13 a 46% dos pacientes infectados. A morte da larva gera uma severa reação inflamatória. Ao exame oftalmológico, pode-se observar a presença do parasita dentro do olho.

Na *sarcoidose* são encontrados exsudatos branco-amarelados ou extravasamento perivascular, retina ou vítreo, nódulos vítreos ou retinianos. Vitreíte e uveíte granulomatosa são comuns. Os pacientes são tipicamente de origem africana com algum comprometimento sistêmico da doença.

A *sífilis* produz coriorretinite e vitreíte aguda que podem simular quase todas as outras condições. O *rash* cutâneo concomitante nas palmas das mãos, plantas dos pés ou ombros pode estar presente. Pigmentos retinianos moteados, similares à retinite pigmentária, podem ocorrer tardiamente.

A *pars planite* é uma uveíte intermediária, ocasionando freqüentemente uma vitreíte bilateral em pacientes com idade de 15 a 40 anos, havendo exsudação branca cobrindo a *ora serrata* inferior e a *pars plana*.

Com menor freqüência, mas devendo sempre ser lembradas, estão a epitelopatia posterior placóide multifocal aguda, a epitelite pigmentar retiniana aguda, a doença de Behçet, a retinocoroidopatia de Birdshot, a neurorretinite subaguda unilateral difusa, a tuberculose e a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da maioria dos casos de coriorretinite é realizado clinicamente por meio da história e de exame oftalmológico minuciosos. A angiografia fluoresceínica e a ultra-sonografia ocular devem ser consideradas para o auxílio diagnóstico ou mesmo para o planejamento terapêutico. Ao depender da suspeita diagnóstica, realiza-se pesquisa sorológica para toxoplasmose, toxocaríase e cistiercose, nível de enzima conversora de angiotensina, FTA-ABS, HLA-B5 (Behçet), HLA-A29 (Birdshot) e títulos para citomegalovírus, herpes simples, varicela-zoster ou vírus da rubéola em imunocomprometidos.

Exames culturais de sítios intravenosos e sangue são indicados na suspeita de etiologia infecciosa. Teste de Mantoux e radiograma de tórax podem ser úteis na suspeita de tuberculose, e investigação neurorradiológica e punção lombar, quando houver suspeita de linfoma ou indícios de infecções oportunistas em imunodeprimidos. Vitrectomia diagnóstica pode ser necessária.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Coriorretinites devem ser diferenciadas principalmente de endoftalmite e de síndromes mascaradas (endoftalmite por *Nocardia asteroides* e neoplasias). Na nocardiose, o envolvimento ocular pode ocorrer por disseminação hematogênica de foco infeccioso (pneumonia, abscessos disseminados). Abscessos coroidais já foram relatados em pacientes transplantados cardíacos. A dor ocular pode ser leve a intensa, com hiperemia ciliar (iridociclite) e diminuição da visão ou panof-talmite. Ao exame observa-se massa coriorretiniana isolada unilateral com mínima vitreíte e iridociclite difusa com *flare* e células (vitreíte). Podem ocorrer múltiplos abscessos coroidianos com descolamento de retina. O diagnóstico é realizado pela identificação do microrganismo no aspirado vítreo.

O linfoma intra-ocular primário afeta tipicamente pacientes > 50 anos. Os sintomas mais comumente referidos são visão borrada e *floaters*, tipicamente bilaterais, embora assimétricos na apresentação. Elevação do epitélio pigmentar e infiltrados amarelados sub-retinianos são altamente sugestivos. Vasculite hemorrágica, glaucoma e uveíte podem estar presentes. O paciente deve ser investigado sistemicamente e por meio de citológico de aspiração vítrea e biópsia por agulha fina coriorretiniana. Melanoma maligno de coróide pode provocar descolamento de retina com vitreíte associada, mascarando o tumor.

## TRATAMENTO

HERPES ZOSTER CAUSANDO UVEÍTE POSTERIOR OU NECROSE RETINIANA  
Aciclovir, IV (10 mg/kg, de 8/8 horas). Pacientes com necrose aguda retiniana podem requerer 10 a 14 dias de tratamento.

## CITOMEGALOVÍRUS

Ganciclovir, IV, ou foscarnet, IV, além de terapia anti-retroviral (ver Capítulo 46.5, "Citomegalovirose").

## CANDIDEMIA

Terapia antifúngica sistêmica com anfotericina B, fluconazol, caspofungina ou voriconazol. Encaminhar imediatamente para o oftalmologista.

## SÍNDROME DA HISTOPLASMOSE OCULAR

Fotocoagulação com *laser* de argônio mostrou ter algum benefício, mas a doença macular é altamente variável. Alguns casos resolvem-se espontaneamente com boa recuperação visual.

## TOXOPLASMOSE

A decisão de tratar coriorretinite ativa por toxoplasmose deve ser feita com base em avaliação oftalmológica completa. Como a doença pode ser autolimitada e o tratamento é associado a considerável toxicidade, muitos especialistas não recomendam tratar lesões pequenas, periféricas e não imediatamente ameaçadoras à visão em indivíduos imunocompetentes. O tratamento é mais provavelmente indicado nas seguintes situações: qualquer diminuição na acuidade visual, lesões maculares ou peripapilares, lesões maiores do que um diâmetro do disco óptico, lesões associadas com reação inflamatória vítrea moderada a intensa, presença de múltiplas lesões ativas, persistência de doença ativa por mais de um mês e qualquer lesão ocular associada com infecção adquirida recentemente.

Terapia combinada com pirimetamina (dose de ataque de 100 mg, seguida por 25 a 50 mg/dia ou 1 mg/kg/dia em crianças) e sulfadiazina (1 g, de 6/6 horas ou 50 a 100 mg/kg/dia em crianças) por 4 a 6 semanas é considerada a terapia "clássica" para toxoplasmose ocular. Ácido folínico deve ser usado durante o tratamento com pirimetamina (15 mg/dia), para minimizar a toxicidade medular. Alternativas à sulfa incluem azitromicina (1 g no primeiro dia, e 500 mg/dia por 3 semanas), com ação sinérgica com a pirimetamina, sulfametoxazol+trimetoprim (800+160 mg, de 12/12 horas, por 30 a 40 dias) ou clindamicina (300 mg, VO, de 6/6 horas, por ao menos 3 semanas). Esteróides sistêmicos são indicados quando as lesões envolvem a mácula, a porção central do nervo óptico ou o ramo papilomacular. Em alguns pacientes, a vitrectomia e a lentectomia podem ser necessárias.

## TOXOCARÍASE

Corticosteróides sistêmicos a perioculares podem ser usados para controlar a fase ativa de inflamação. Tiabendazol não é efetivo para a doença ocular. Vitrectomia pode reduzir a tração vítrea e a opacidade dos meios.

## CISTICERCOSE

A remoção da larva é feita por vitrectomia. Praziquantel e fotocoagulação com *laser* podem matar a larva, mas esse tratamento pode estar associado com piora da doença ocular e da panuveíte.

## COMPLICAÇÕES

Inúmeros fatores determinam o prognóstico das coriorretinites, entre eles, a etiologia, o local da lesão e a resposta imunológica do paciente. Glaucoma, cataratas, neovascularização de coróide e descolamento de retina podem ocorrer. Na toxoplasmose, pode ainda ocorrer opacificação vítrea, hemorragias vítreas e retinianas, descolamento de retina, atrofia óptica, edema cistóide de mácula, formação de membranas epirretinianas e oclusões vasculares. Um dos piores prognósticos é encontrado na necrose aguda retiniana; múltiplas rupturas e descolamentos de retina ocorrem em 75%. Essa condição tende a ter lenta resolução (1 a 2 meses), com graves seqüelas.

## PREVENÇÃO

Para a prevenção da toxoplasmose, deve-se cozinhar adequadamente as carnes, lavar adequadamente as frutas e os vegetais antes de ingeri-los, bem como evitar o contato de mucosas com carne crua ou frutas e vegetais não-lavados, o consumo de ovos crus e leite não-pasteurizado, especialmente de cabra, e a exposição a fezes de gatos. Além disso, é necessário acompanhar os títulos de anticorpos anti- *T. gondii* de mulheres soronegativas durante a gravidez e prevenir a transmissão por transplante de órgãos e transfusões de sangue e células.

Para profilaxia da toxocaríase, evitar exposição a fezes de cães, principalmente filhotes.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Holland GN, Lewis KG. An update on current practice in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 102-14.

Klaren VN, Kijlstra A. Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10: 1-26.

Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for ocular histoplasmosis: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1347-57.

Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Holland GN, Victoria CG, Horta BL, Yu F, Nussenblatt RB. The Effect of long-term intermittent trimethoprim/ sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 41-6.

Yoser SI, Forster Dj, Rao NA. Systemic viral infection and their retinal and choroidal manifestation. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 313-52.

# 31

## CISTITE

SIDNEI ALVES DOS SANTOS JÚNIOR  
MARCELLE DUARTE ALVES  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O termo cistite tem sido empregado para descrever uma síndrome envolvendo disúria, frequência urinária, urgência e, ocasionalmente, dor suprapúbica. Trata-se de uma das infecções bacterianas mais frequentes. Embora possa acometer qualquer grupo etário, incluindo neonatos, a prevalência dessa infecção se eleva com a idade; até os três meses de vida, é mais comum no sexo masculino, passando então a prevalecer no sexo feminino. A infecção do trato urinário (ITU) em meninos em idade pré-escolar costuma estar associada a malformações congênitas.

Ao menos 10 a 20% das mulheres adultas apresentam episódio sintomático durante a vida, em especial mulheres sexualmente ativas, com ITU prévia, uso de espermicidas ou diafragma e deficiência estrogênica. A prevalência é muito menor em homens ( $\leq 1\%$ ), onde doença prostática e anormalidades anatômicas são predisponentes comuns.

Outras condições associadas incluem internação hospitalar, diabetes melito, gestantes de baixo nível socioeconômico, transplante renal e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). A presença de sonda vesical é importante fator de risco, proporcional à duração da cateterização. O trato urinário é a principal fonte de bacteremia por bacilos gram-negativos.

### ETIOLOGIA

Mais de 95% das infecções são causadas por apenas um agente, em especial *Escherichia coli* (Quadro 31.1); nos casos recorrentes, especialmente na presença de anormalidades anatômicas, eleva-se a frequência de infecções por *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., enterococo e estafilococo. Infecção polimicrobiana é relativamente comum em pacientes idosos ou com anormalidades estruturais. Devido à instrumentação urinária e a cursos frequentes de antimicrobianos, bactérias multirresistentes devem ser esperadas nas infecções recorrentes ou nosocomiais.

<i>Escherichia coli</i>	75-95%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5-15%
<i>Enterococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp. e <i>Proteus mirabilis</i>	5-10%

*Staphylococcus saprophyticus* é causa comum de ITU em mulheres jovens sexualmente ativas (5 a 15%). Diabéticos apresentam maior prevalência de ITU por *Klebsiella* spp., *Streptococcus* do grupo B e enterococo. Anaeróbios são raros, e candidúria é discutida em capítulo específico. Adenovírus tem sido implicado como causa de cistite hemorrágica em crianças.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas de ITU em neonatos e crianças com menos de dois anos são inespecíficos e incluem recusa alimentar, vômitos e febre; crianças maiores de dois anos são mais aptas a manifestar sintomas localizados. O início agudo de disúria e polaciúria constitui o principal achado em adultos, comumente com dor ou desconforto suprapúbicos e urina turva. Pode haver hematúria ao final da micção. A febre tende a estar ausente nas infecções limitadas ao trato urinário inferior, e a maioria dos idosos tem infecção assintomática. Manifestações de infecções recorrentes ou persistentes são mais difíceis de reconhecer, podendo haver alternância entre períodos com e sem sintomas. Infecções associadas à sondagem costumam ser assintomáticas.

## DIAGNÓSTICO

### DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

Cada leucócito observado por campo de grande aumento no exame qualitativo de urina corresponde a 5 a 10 leucócitos/mm<sup>3</sup> de urina (a detecção de até 2 a 5 células por campo é considerada normal). Para rastrear piúria, usa-se o teste da estearase leucocitária, com sensibilidade de 75 a 96% e especificidade de 94 a 98%, para detecção de ao menos 10 leucócitos/mm<sup>3</sup> (resultado negativo na presença de sintomas exige realização de exame qualitativo de urina e urocultura). A pesquisa de nitritos na urina é utilizada para inferir a presença de bacteriúria; o teste se baseia na característica da maioria dos gram-negativos em reduzir nitrato urinário. Os resultados falso-positivos são raros, podendo ocorrer por alteração de cor da urina pelo uso de fenazopiridina ou por contaminação bacteriana da amostra; os resultados falso-negativos são comuns, em especial na presença de

baixa concentração bacteriana ( $10^2$  a  $10^3$ ). Proteinúria em pequena quantidade é quase universal. O pH urinário pode variar de 4,5 a 8,5; pH alcalino pode ser encontrado em ITU causada por bactérias desdobradoras de uréia, como *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.

No exame bacterioscópico, a presença de pelo menos uma bactéria por campo tem boa correlação com o achado de  $10^5$  bactérias/mL. A ausência de bactérias em vários campos indica grande probabilidade de  $< 10^4$  bactérias/mL. O Gram da urina pode ser útil para guiar a terapia antimicrobiana empírica.

## MÉTODOS PARA COLETA DA URINA

- ▶ **Sondagem vesical:** útil em pacientes sem condições de cooperar ou de urinar espontaneamente. Deve-se observar técnica estritamente asséptica.
- ▶ **Coleta do jato médio:** mais fácil, com menor risco de infecção. A urina deve ser imediatamente processada ou refrigerada a 4°C por  $< 24$  horas. Os pacientes devem ser instruídos a desprezar o primeiro jato urinário.
- ▶ **Aspiração suprapúbica:** raramente usada em adultos. A bexiga deve ser puncionada acima da sínfise púbica, não sendo necessária anestesia. Indicada para crianças ou adultos com procedimentos-padrão insatisfatórios.

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Embora costume haver  $\geq 10^5$  bactérias/mL na urina de pacientes com ITU, um terço das mulheres tem infecção sintomática com contagens menores; a redução do ponto de corte para  $10^3$  em mulheres jovens sintomáticas aumenta consideravelmente a sensibilidade, com pequena diminuição da especificidade. Para enterobactérias, contagens entre 102 a 105 indicam grande probabilidade de infecção. Em homens, nos quais a contaminação é menos comum, concentrações  $\geq 10^3$  sugerem ITU.

Resultados falso-positivos podem ocorrer por contaminação da urina, e falso-negativos por uso prévio de antibióticos, contaminação da amostra com o anti-séptico da coleta, obstrução urinária total abaixo do local da infecção, ITU por microrganismos fastidiosos, tuberculose renal e poliúria. Em 95% dos casos, independentemente da presença de sintomas, amostras colhidas por sondagem intermitente contendo  $\geq 10^5$  bactérias/mL representam infecção. Já a urina colhida por punção deve ser estéril; mesmo a presença de baixas contagens deve ser considerada infecção.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A cistite deve ser diferenciada de herpes vaginal, uretrite por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* e vaginite. Hematúria macro ou microscópica pode ocorrer por litíase, neoplasias ou anormalidades estruturais. Febre, dor lombar, náuseas e sintomas por mais de 7 dias exigem avaliação mais agressiva, na suspeita de pielonefrite.



## TRATAMENTO

A distinção entre cistite complicada e não-complicada nem sempre é fácil. Cistite não-complicada é aquela que acomete pacientes híginas, jovens, da comunidade, não-gestantes, sem anormalidades do trato urinário e que não apresentam dor lombar ou febre. O tratamento dessas infecções é feito de forma empírica e com curso rápido de antibióticos, pois o perfil do microrganismo e seu padrão de sensibilidade podem ser previstos com relativa segurança. O Quadro 31.2 mostra a comparação entre os tempos de tratamento para cistite não-complicada.

Pacientes com infecção complicada ou com suspeita de infecção por microrganismo resistente devem realizar urocultura, tratando-se conforme antibiograma. Entre os fatores de risco para resistência bacteriana, cita-se o uso atual ou recente de antimicrobiano (em especial sulfametoxazol-trimetoprim, SMZ-TMP, nos últimos 6 meses), hospitalização recente e infecção recorrente no último ano. Para o tratamento empírico, o conhecimento da resistência local ao SMZ-TMP é de grande importância; nos locais com resistência < 10 a 20%, essa combinação é o tratamento de escolha. Em nosso meio, o elevado percentual de resistência inviabiliza o uso de SMZ-TMP na terapia empírica (ver Capítulo 2, "Resistência bacteriana na comunidade"), tendo-se como alternativa cefalosporinas de 1ª geração, nitrofurantoína, ácido nalidíxico ou norfloxacin (Tabela 31.1). Devido ao potencial para emergência de resistência, o uso de quinolonas deve ser estrategicamente racionalizado.

O aumento na ingestão de fluidos é recomendado para todos os pacientes. Como a disúria responde prontamente ao tratamento antimicrobiano, o uso de analgésicos urinários, como fenazopiridina, tem pouco papel no manejo dos sintomas; pacientes com dor intensa devem receber analgésicos sistêmicos. A acidificação da urina também não é recomendada.

## COMPLICAÇÕES

A cura é definida como urocultura negativa durante o tratamento ou no período de seguimento (após 1 a 2 semanas). A ITU pode, no entanto, recorrer após o tratamento, em geral por envolvimento renal, anormalidade estrutural ou pros-

Resumo da eficácia do tratamento da cistite não complicada	
Dose única	Cura bacteriológica em 87% (menor eficácia e efeitos adversos do que o tratamento por 3 dias)
3 dias	Cura bacteriológica em 94% dos casos
7-10 dias	Não é mais efetivo do que o tratamento por 3 dias na erradicação do patógeno ou na prevenção de recorrência, mas é associado a mais efeitos adversos

**Tabela 31.1** ANTIBIOTICOTERAPIA NA CISTITE AGUDA:  
DOSES E COMENTÁRIOS DAS SUBSTÂNCIAS USADAS

Substância	Dose e duração	Comentário
SMZ-TMP	800+160 mg, 12/12 h, 3 dias	Primeira escolha em locais com resistência < 10-20%, em pacientes sem antibiótico nos últimos 6 meses e sem história de alergia
Cefalexina	250-500 mg, 6/6 h, 3 dias	Enterobactérias isoladas na comunidade têm mostrado elevado percentual de sensibilidade às cefalosporinas de 1ª geração
Nitrofurantoína	50-100 mg, 6/6 h, 7 dias	Concentrações urinárias não são obtidas em pacientes com DCE<40. Eficácia menor que SMZ-TMP no tratamento por 3 dias
Ácido nalidíxico	500-1.000 mg, 6/6 h, 3 dias	Potência e biodisponibilidade oral reduzidas em comparação a muitas outras quinolonas
Norfloxacin	400 mg, 12/12 h, 3 dias	Alternativas à SMZ-TMP: custo mais elevado e risco de indução de resistência, se primeira escolha; menor taxa de resolução em tratamento por 3 dias para <i>S. saprophyticus</i>

tatite crônica. Esses casos podem ser devidos à recidiva (persistência do agente) ou reinfecção (nova infecção); considera-se recidiva os casos que ocorrem nas primeiras 2 semanas pós-tratamento, e reinfecção, os mais tardios (mesmo que, fenotipicamente, sejam causados pelo mesmo microrganismo). Nos casos em que houver recidiva a despeito da correção de anormalidades estruturais, quando não houver indicação de correção ou ela não for factível, deve-se tratar por 2 semanas ou por mais tempo (4 a 6 semanas); no caso de nova falha, tratar por 6 meses ou mais. Apesar da erradicação do trato urinário, o microrganismo infectante pode permanecer no intestino, vagina ou uretra externa, de onde pode causar nova infecção.

## PREVENÇÃO

Eliminar eventuais fatores de risco, como contraceptivos com espermicidas; outras medidas são ainda controversas, como aumento da ingestão hídrica, micção após

o coito e uso de sucos naturais (*cranberry*), bem como de lactobacilos (colonização por patógenos menos agressivos).

## ANTIBIOTICOPROFILAXIA

Recomendada para mulheres com dois ou mais episódios sintomáticos em período de 6 meses, ou ao menos três episódios em 12 meses; o grau de desconforto promovido por esses episódios é o determinante mais importante. Opções incluem profilaxia contínua ( $\geq 6$  meses, à noite), pós-coito ou intermitente (autodiagnóstico e autotratamento). A escolha deve ser baseada nos padrões de sensibilidade anteriores; há, no entanto, receio quanto ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Se houver recidiva durante terapia de longo curso, deve-se trocar a substância em uso. Os agentes mais usados para profilaxia são SMZ-TMP (200+40 mg), nitrofurantoina (50 a 100 mg), cefalexina (125 a 250 mg), norfloxacino (200 mg) e ciprofloxacino (125 mg).

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.

Franco-Paredes C, del Rio C, Jurado R. The Clinical Utility of the Urine Gram Stain. *Infect Dis Clin Pract* 2002; 11: 561-2.

Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 295-301.

Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50.

Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351-8.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.

# 32

## PIELONEFRITE AGUDA

SIDNEI ALVES DOS SANTOS JÚNIOR  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A pielonefrite aguda é uma infecção comum que acomete o rim e a pelve renal. Apesar do envolvimento do trato urinário superior, a maioria dos episódios são considerados não-complicados; a infecção complicada costuma estar associada a condições que aumentam o risco de falha terapêutica, como obstrução, disfunção urológica ou microrganismos multirresistentes.

O principal mecanismo para ocorrência de pielonefrite é a colonização do trato vaginal por uropatógenos da microbiota fecal, que posteriormente ascende, via uretra, para a bexiga, ureteres e rins. Não é claro se a infecção vesical precede o desenvolvimento de pielonefrite não-complicada, visto que, em muitas mulheres, os sintomas de pielonefrite antecedem os de cistite. Sintomas de irritação vesical ocorrem em até 98% das pacientes, sugerindo que infecção concomitante da bexiga geralmente ocorra.

Os fatores de risco para pielonefrite são pouco conhecidos. Admite-se que as condições que aumentam a probabilidade de cistite também aumentam as de pielonefrite: sexo feminino, intercurso sexual recente, história prévia de infecção urinária, uso de diafragma ou espermicida como método de contracepção e período pós-menopausa. A infecção também é facilitada por diabetes melito, imunossupressão, gestação (durante a qual o risco é de 1 a 2%) e instrumentação do trato urinário (principalmente cateterização vesical). As anormalidades do sistema urinário mais comumente implicadas são válvula de uretra posterior (em meninos), refluxo vesicoureteral (em meninas), bexiga neurogênica, urolitíase e transplante renal.

Nos Estados Unidos, cerca de 100.000 adultos são internados anualmente por pielonefrite.

### ETIOLOGIA

Em pielonefrite não-complicada, os microrganismos mais frequentemente envolvidos são os mesmos que causam cistite: *Escherichia coli* (70 a 95%), *Staphylo-*

*coccus saprophyticus* (5 a 20%, mais comumente como causa de cistite), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. e, ocasionalmente, *Streptococcus* do grupo B. Nos casos complicados, *E. coli* é também o agente mais comum, porém em menor percentual (eleva-se a frequência de outros bacilos gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conforme mencionado no capítulo anterior, os sintomas são inespecíficos em crianças com menos de dois anos. Em crianças maiores e adultos, as manifestações clássicas da infecção no trato urinário superior incluem febre (por vezes com calafrios), mal-estar, prostração, náuseas e vômitos, dor progressiva lombar ou no flanco e, frequentemente, sintomas de irritação vesical; os sintomas podem ser mais intensos na presença de obstrução urinária. Ao exame, encontra-se dor à palpação ou percussão de um ou ambos os ângulos costovertebrais, podendo haver desidratação.

Apresentações atípicas são comuns, especialmente em lactentes, pré-escolares, idosos e pacientes com doença sistêmica subjacente. Sinais e sintomas incomuns incluem dor abdominal inespecífica, dor pélvica, dor lombar difusa, cefaléia, sintomas constitucionais e queixas respiratórias. A gravidade da doença também varia amplamente, desde quadros com leve dor e febre até choque séptico com envolvimento multissistêmico. Bacteremia e insuficiência renal são particularmente comuns em idosos e em pacientes com anormalidades no trato urinário.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pielonefrite aguda é clínico, confirmado por exames laboratoriais. Na presença de processo infeccioso agudo, cilindros leucocitários são evidência forte de pielonefrite (achado não-patognomônico). O Gram da urina pode sugerir o agente etiológico e orientar a terapia empírica; contagens de colônias  $> 10^5$  costumam associar-se à identificação de bactérias no Gram.

A urocultura deve ser sempre solicitada. Em pacientes sem tratamento prévio, é quase sempre positiva, com altas contagens microbianas; baixas contagens, com quadro clínico típico, não afastam o diagnóstico (ver Capítulo 31, "Cistite"). O antibiograma é fundamental, tanto para confirmar se o tratamento empírico foi adequado quanto para posteriormente guiar a escolha de medicamento de uso oral. Devido ao elevado rendimento da urocultura, hemoculturas não são rotineiramente indicadas na pielonefrite não-complicada.

Estudos de imagem também não são indicados rotineiramente, devendo ser realizados nos pacientes em que o diagnóstico não estiver claro, o tratamento inicial tenha falhado ou haja suspeita de abscesso ou obstrução. O radiograma simples de abdome é útil para avaliar a presença de cálculos, calcificações, gás e massas de tecidos com densidade de partes moles; a ultra-sonografia, para avaliar o sistema coletor, o parênquima renal e o retroperitônio adjacente. A tomografia computadorizada pode ser realizada para avaliar a anatomia do sistema urinário e guiar eventuais intervenções; a extensão e a gravidade dos achados tomográficos

à apresentação se correlacionam com o curso clínico da infecção. Cintilografia, urografia excretora e ressonância nuclear magnética têm papel limitado nesse contexto. Embora as *Guidelines* da American Academy of Pediatrics recomendem uretrocistografia miccional e ultra-sonografia para crianças pequenas após a primeira infecção urinária, essas indicações têm sido questionadas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doença inflamatória pélvica, apendicite aguda, urolitíase, pneumonia, pancreatite e doença do trato biliar são os principais diagnósticos diferenciais. Dor intensa com irradiação para a virilha é rara na pielonefrite aguda, sugerindo a presença de cálculo renal. A pielonefrite aguda deve ser também diferenciada de pielonefrite crônica, doença associada a infecções recorrentes, muitas vezes no contexto de obstrução urinária ou refluxo vesicoureteral.

## TRATAMENTO

Mulheres sem co-morbidades, não-gestantes, sem sinais de complicação ou toxemia podem ser tratadas com segurança em nível ambulatorial, com acompanhamento próximo e medicações por via oral. Pacientes com doença de gravidade moderada devem rapidamente receber hidratação e antibioticoterapia por via intravenosa, ainda no serviço de emergência; caso haja melhora, o paciente pode ter alta e completar o tratamento por via oral; se, após algumas horas, não houver boa resposta, o paciente deve ser hospitalizado. Todos os casos de doença grave também requerem internação.

Não há dados para tratamento oral em homens, crianças e mulheres com doença complicada; o julgamento clínico é importante para selecionar quais desses casos são passíveis dessa abordagem (Quadro 32.1).

O antibiótico inicial deve ser prescrito de forma empírica, com base na predição da sensibilidade dos microrganismos mais comuns. Nesse contexto, a concentração alcançada pelo antimicrobiano na urina é mais importante do que a concentração sérica. A terapia efetiva resulta em marcada diminuição na concentração bacteriana

### Quadro 32.1 CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR EM PIELONEFRITE

Casos graves, instáveis  
Crianças  
Suspeita de abscesso, obstrução ou cálculo  
Gestantes  
Vômitos persistentes, a despeito de antieméticos  
Terapia oral não-disponível  
Homens  
Dificuldade de seguimento

na urina em 48 horas. Devido à elevada concentração urinária de alguns antimicrobianos, a resposta clínica pode ocorrer mesmo com resistência *in vitro*.

O tratamento ambulatorial de casos leves a moderados pode ser realizado com fluoroquinolona, ou, caso se tenha certeza da sensibilidade, sulfametoxazol-trimetoprim. Casos que necessitem de internação devem ser tratados por via intravenosa com fluoroquinolona, aminoglicosídeo (com ou sem ampicilina), combinações de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores da  $\beta$ -lactamase ou cefalosporina de 3ª geração (com ou sem aminoglicosídeo); cefalosporinas de 4ª geração, embora com maior espectro e custo do que as de 2ª ou 3ª geração, são menores indutoras de resistência. Se o Gram da urina mostrar presença de cocos gram-positivos em cadeias ou aos pares (enterococo, *S. agalactiae* ou *Streptococcus* do grupo B), amoxicilina ou ampicilina são as substâncias de escolha (na suspeita de endocardite por enterococo, com aminoglicosídeo). Na suspeita de infecção comunitária estafilocócica, cefalexina deve ser empregada. As infecções nosocomiais não serão discutidas neste capítulo.

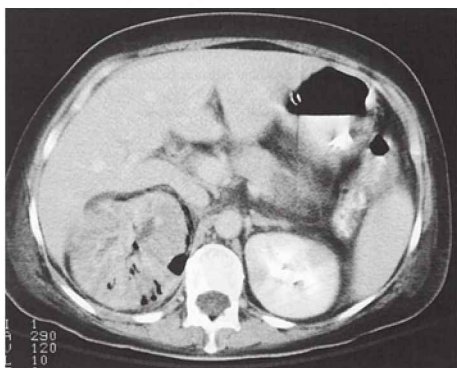
Pacientes que não apresentem melhora clínica em 48 horas devem ter o tratamento ajustado com base na cultura, pesquisando-se a possibilidade de complicações. O tratamento por 7 dias é seguro em casos leves a moderados; nos graves, são necessários 14 dias. Nos casos não-complicados, não é necessário confirmar a esterilização da urina, sendo a melhora clínica e a pesquisa de piúria suficientes para essa avaliação.

A obstrução ao fluxo urinário (como tumor ou cálculo) deve sempre ser aliviada na presença de infecção; a retirada de cálculos deve ser atrasada até um momento em que a contagem bacteriana tenha sido reduzida e o paciente esteja estabilizado com o tratamento clínico. Abscessos renais ou perinéfricos devem ser manejados com a combinação de tratamento clínico e cirúrgico. O tratamento clínico pode ser o suficiente em pacientes hígidos e com abscessos pequenos, e a drenagem precisa ser realizada nos casos de grandes coleções e em pacientes com comorbidades. O melhor método de drenagem varia de acordo com as condições anatômicas e disponibilidade local; abscessos perinéfricos requerem conduta mais agressiva, e a presença de tais complicações indica a necessidade de prolongar-se o tratamento antimicrobiano. A infecção renal é um problema especial em adultos com doença policística, muitas vezes necessitando de terapia cirúrgica combinada.

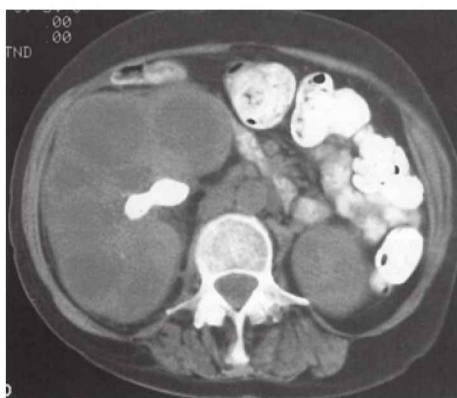
## COMPLICAÇÕES

Complicações graves incluem choque séptico, síndrome da angústia respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos.

A pielonefrite enfisematosa (Figura 32.1) é mais comumente vista em diabéticas idosas com infecções urinárias de repetição e doença renovascular; a nefrectomia é em geral indicada para essa condição. A Figura 32.2 mostra pielonefrite xantogranulomatosa.



▲ **Figura 32.1** Pielonefrite enfisematosa em um paciente com diabetes. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 32.2** Pielonefrite xantogranulomatosa. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## PREVENÇÃO

Consiste em eliminar eventuais fatores de risco (ver Capítulo 31, "Cistite").



## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.

Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50.

Johnson JR. Pyelonephitis and abscess of the kidney. In: Armstrong D, Cohen J. *Infectious diseases*. Mosby; 2000. v.1.

Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351-8.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Nickel JC. The management of acute pyelonephritis in adults. *Can J Urol* 2001; 8 (Suppl 1): S29-38.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.

# 33

## CANDIDÚRIA

ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO  
LUÍS THOMPSON

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Interpretar o significado de *Candida* na urina (candidúria) é um difícil desafio, pois pode significar contaminação, colonização, cistite, pielonefrite ou mesmo candidemia. A candidúria é relativamente rara em pacientes hígidos, com o trato urinário estruturalmente normal; a maioria dos episódios ocorre em pacientes hospitalizados com cateterização urinária. Outros fatores de risco comuns incluem terapia antibiótica recente, diabetes melito e idade avançada.

### ETIOLOGIA

A candidúria freqüentemente coexiste ou segue a bacteriúria. Embora a maioria dos casos se devam a *C. albicans*, as espécies não-*Candida albicans* são extremamente comuns, em parte devido à pressão seletiva do pH urinário e ao uso indiscriminado de fluconazol.

O conhecimento da espécie causadora da infecção permite inferir sobre sua suscetibilidade: *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* são geralmente sensíveis a todos os principais antifúngicos; *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol; *C. glabrata* pode ser resistente ao fluconazol (ou sensível dose-dependente); e *C. lusitanae*, à anfotericina B.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção do trato urinário (ITU) baixo por *Candida* pode manifestar-se com sinais e sintomas clássicos de cistite (achado raro em pacientes cateterizados). A infecção ascendente ocorre invariavelmente na presença de obstrução urinária e estase, especialmente com diabetes ou nefrolitíase. Pacientes com ITU superior apresentam um quadro indistinguível de pielonefrite bacteriana. Pode haver cólica renal, devido à passagem de "cálculos fúngicos" (bola fúngica).

A *Candida* possui marcado tropismo pelos rins, que são em geral envolvidos na candidemia a partir de outro foco; os pacientes podem apresentar febre alta,

instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal. Embora o envolvimento da retina ou da pele possam sugerir disseminação, a candidúria pode ser a única pista para candidemia em paciente febril em risco de doença disseminada.

## DIAGNÓSTICO

Um rigoroso cuidado durante a colheita é vital para prevenir a contaminação por *Candida*, especialmente em mulheres com maciça colonização vulvar e em pacientes com instrumentação urinária. Dada a habilidade do fungo de crescer na urina, altas contagens de colônias podem ocorrer devido à contaminação ou à colonização. Assim, é prática comum a solicitação de um segundo exame, especialmente em assintomáticos.

Não existe um método confiável para diferenciar colonização de infecção. Em pacientes sondados, a piúria pode ocorrer por lesão mecânica ou por bacteriúria coexistente. Embora a ausência de piúria e a presença de baixas contagens de colônias tornem a infecção por *Candida* pouco provável, a baixa especificidade de piúria e contagens  $> 10^3$  UFC/mL requerem interpretação no contexto clínico. Apesar de inexistir um ponto de corte confiável, contagens  $> 10$  a 15 mil UFC/mL em pacientes não-cateterizados têm maior chance de representar infecção. A caracterização da morfologia fúngica (como a presença de hifas) não é útil para esse fim – apesar disso, é freqüente a solicitação de “pesquisas de hifas na urina”.

Após a candidúria ter sido associada à infecção, o próximo desafio é localizar o seu nível anatômico. A cistoscopia, raramente indicada, a menos que haja suspeita de bola fúngica, costuma revelar placas brancacentas sobre a mucosa hiperemiada e friável. As culturas quantitativas, a morfologia fúngica e a piúria também pouco acrescentam na localização do nível anatômico da infecção; o achado (raro) de cilindros granulares contendo hifas de *Candida* a localiza no parênquima renal. O declínio na função renal e os sintomas constitucionais são evidências indiretas e inespecíficas de ITU superior. Deve-se solicitar hemocultura em pacientes com sepse e candidúria, além de visualização radiológica, na busca de alterações anatômicas; pacientes sem sepse não requerem estudos adicionais, a menos que a candidúria persista após a remoção dos cateteres.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O exame qualitativo de urina e a urocultura auxiliam no diagnóstico diferencial com ITU de outras etiologias.

## TRATAMENTO

A candidúria assintomática raramente leva à doença invasiva, em geral reque-rendo apenas a modificação nos fatores de risco (controle do diabetes, remoção do cateter e descontinuação dos antibióticos). A troca ou a descontinuação do cateter eliminam a candidúria em cerca de 20 e 40%, respectivamente. Em um estudo comparando fluconazol (200 mg/dia, por 14 dias) com placebo, a fre-

qüência de culturas negativas foi a mesma 2 semanas após o tratamento, embora com negatização mais rápida no grupo fluconazol. O tratamento para candidúria assintomática deve ser considerado em pacientes com maior risco de disseminação, como neutropênicos, transplantados renais, crianças de baixo peso e antes de manipulação urológica. O tratamento de escolha ainda é pouco estudado.

Fluconazol (200 mg/dia, por 7 a 14 dias) é o imidazólico mais efetivo para a cistite sintomática, com concentrações urinárias 10 vezes superiores às séricas – doses elevadas podem sobrepor resistência de espécies como *C. glabrata*. A candidúria deve ser considerada uma ITU complicada; o tratamento não deve ser de curta duração ou com baixas doses. Relapsos são comuns, principalmente na persistência de cateter urinário. Dose única, IV, de anfotericina B é uma alternativa (0,3 mg/kg). Cetoconazol e itraconazol concentram pouco na urina, por isso não são recomendados. A irrigação vesical com anfotericina B (50 mg/L, por 5 dias) é muito eficaz para cistite, mas raramente indicada devido à necessidade de sondagem; pode ser útil em pacientes com insuficiência renal ou como ferramenta localizadora. Flucitosina (25 mg/kg/qid) é especialmente útil em infecções por espécies não-*Candida albicans*, na ausência de insuficiência renal; pode rapidamente emergir resistência com esse agente em monoterapia.

O tratamento sistêmico é requerido para pielonefrite ascendente, com adequada drenagem do trato urinário superior. Tubos de nefrostomia podem ser irrigados com anfotericina B ou fluconazol, para maiores concentrações locais (além de terapia sistêmica). Anfotericina lipossomal apresenta menor concentração renal e não deve ser empregada. A candidíase renal envolve disseminação hematogênica e deve ser tratada com altas doses parenterais de anfotericina B ( $\geq 0,6$  mg/kg/dia) ou fluconazol (6 a 12 mg/kg/dia). Caspofungina e voriconazol são tão efetivos quanto anfotericina B no tratamento de candidemia, com menor toxicidade. A duração ótima da terapia não é bem determinada, recomendando-se em geral o uso de antifúngicos por ao menos 2 semanas após a última cultura negativa.

## COMPLICAÇÕES

Infecção ascendente pode levar à ITU superior, com risco de candidemia (especialmente na presença de refluxo vesicoureteral ou de obstrução urinária). Pielonefrite pode ocasionar necrose papilar e complicações supurativas locais. Cistite enfisematosa é rara (diabéticos), assim como abscesso prostático.

Bola fúngica (bezoar) pode ocorrer em áreas dilatadas do trato urinário, especialmente na presença de obstrução ou estase. Candidúria persistente ou em imunocomprometidos requer estudo de imagem para excluí-la.

## PREVENÇÃO

O modo mais direto para prevenir infecção associada a cateter urinário é evitar seu uso. Em pacientes cateterizados, deve-se manter o sistema fechado, removendo o cateter tão logo seja possível. Para pacientes incontinentes, cateteres do tipo *condom* (camisinha) são alternativas muito úteis; já pacientes com retenção urinária podem beneficiar-se de cateterização intermitente.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Dismukes WE. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24.

Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. Clin Infect Dis 1995; 20: 183-9.

Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis 2001; 32: 1602-7.

Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.

# 34

## BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

SIDNEI ALVES DOS SANTOS JÚNIOR  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O termo bacteriúria assintomática refere-se à presença de cultura de urina positiva em paciente assintomático. Na maior parte das vezes, a condição se resolve espontaneamente, podendo, no entanto, prolongar-se por longos períodos, especialmente em idosos. Trata-se de condição comum em mulheres, cuja frequência aumenta com a idade e com o grau de debilidade funcional. Em mulheres jovens, a prevalência é de cerca de 1 a 2%, sendo que esta se eleva para 5 a 10% em mulheres híginas > 65 anos, chegando a 30 a 50% em idosas institucionalizadas. Quanto maior o prejuízo funcional e as co-morbidades (em especial neurológicas), maior a prevalência; diabetes melito, por exemplo, eleva a prevalência em 3 vezes. A presença de sonda vesical é também um importante fator de risco para bacteriúria assintomática.

A prevalência também é maior em mulheres sexualmente ativas; após relação sexual, a bacteriúria temporária ocorre em cerca de 30% das mulheres. Embora a prevalência não aumente durante a gestação, gestantes de baixo nível socioeconômico e com passado de infecções urinárias de repetição têm maior prevalência. Em mulheres, a incidência de bacteriúria assintomática é a mesma de infecções urinárias sintomáticas de repetição (0,44 a 0,94 episódios/ano).

### ETIOLOGIA

Não está claro porque pacientes com bacteriúria assintomática não desenvolvem sintomas, visto que os microrganismos envolvidos são os mesmos que causam cistite (*Escherichia coli*, em 75 a 90% dos casos). Um possível mecanismo é que cepas com reduzida virulência possam “colonizar” o trato urinário, em vez de promover infecção sintomática.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico requer duas amostras de urina com crescimento bacteriano de ao menos  $10^5$  UFC/mL do mesmo microrganismo. A maioria das mulheres tem piúria associada (90% das idosas e 76% das diabéticas); assim, piúria não é o suficiente para diferenciar infecção de colonização.

## TRATAMENTO

Estudos com não-gestantes comparando tratamento e conduta expectante não mostraram menor prevalência de bacteriúria ou incidência de infecções sintomáticas no grupo tratado. Alguns estudos revelaram, inclusive, maior número de reinfecções nesse grupo. Isso poderia ocorrer pela eliminação, com o tratamento, das bactérias menos virulentas, que seriam substituídas por cepas mais capazes de promover infecção. Outra explicação seria o fato de que a colonização poderia prevenir a infecção por estimular a produção de fatores locais de defesa.

Durante a gestação, pelas complicações potenciais, deve-se tratar casos de infecção assintomática, independentemente da presença ou da ausência de piúria. Embora a duração ideal de tratamento não esteja estabelecida, recomenda-se 3 a 7 dias. Uma revisão recente mostrou que o tratamento em dose única tem igual índice de resolução e menos efeitos adversos que tratamentos mais longos. Os autores, entretanto, ressaltam a heterogeneidade dos estudos incluídos e relatam que ainda não há evidência suficiente para que se faça essa recomendação.

Deve-se basear a escolha do antibiótico na cultura obtida. Amoxicilina, nitrofurantoína e cefalosporinas são seguras na gestação, embora nitrofurantoína deva ser evitada próximo ao termo. Sulfametoxazol-trimetoprim é substância de segunda linha, devendo ser evitada no final da gestação pela possibilidade de *kernicterus*. Quinolonas e tetraciclina são contra-indicadas às gestantes. Após o tratamento, deve-se realizar urocultura de controle para documentação da cura; devido ao risco de recorrência, uroculturas mensais devem ser solicitadas para essas pacientes durante a gestação.

O tratamento da bacteriúria assintomática em diabéticos é controverso. Em estudo controlado com placebo, embora o uso de antimicrobianos tenha, em curto prazo, resultado em resolução mais rápida da bacteriúria, não se observou diminuição no número de episódios sintomáticos e hospitalizações durante o seguimento. Essa falta de benefício também foi observada em outras populações, como meninas em idade escolar, pacientes com lesão espinal e idosos institucionalizados. Já pacientes transplantados renais devem ser rastreados para bacteriúria nos primeiros 6 meses pós-transplante, oferecendo-se tratamento para os casos positivos.

Em pacientes com sonda vesical, a bacteriúria não deve ser tratada enquanto o cateter permanecer *in situ*, pois essa conduta promove o aparecimento de organismos resistentes. Recomenda-se o tratamento quando a bacteriúria persistir 48 horas após a retirada da sonda.

## COMPLICAÇÕES

Durante a gestação, aumenta a probabilidade de parto pré-termo, retardo do crescimento intra-uterino e ruptura prematura de membranas. Cerca de 30 a 40% das gestantes com bacteriúria assintomática durante o primeiro trimestre desenvolvem pielonefrite. Fora da gestação não se demonstrou, até o momento, associação entre bacteriúria assintomática e desfechos clínicos adversos. Mulheres com bacteriúria persistente pelo mesmo germe raramente desenvolvem infecção. Alguns estudos (com diversos fatores de confusão) demonstraram aumento de mortalidade entre pacientes idosas com bacteriúria assintomática.

## PREVENÇÃO

A bacteriúria deve ser rastreada entre a 12<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas de gestação; pacientes com cultura inicial negativa não precisam repeti-la, mesmo que 1 a 2% destas desenvolvam bacteriúria posteriormente na gestação. Não se recomenda, até o momento, rastreamento em diabéticas ou em idosas.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.

Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle IE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-83.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Review Abstracts* 2003.

Villar J, Lydon-Rochelle MT, Imezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Review Abstracts* 2003.



# 35

## VULVOVAGINITES E CERVICITES

JANETE VETTORAZZI STUCZYNSKI

PAULO NAUD

JEAN CARLOS DE MATOS

LUCIANO SERPA HAMMES

As inflamações da vagina e do colo uterino estão entre as principais causas de consulta ginecológica; estima-se em torno de 10 milhões de visitas ambulatoriais/ano. Cerca de 70 a 80% das mulheres apresentarão alterações no fluxo vaginal pelo menos uma vez em sua vida, muitas das quais realizam automedicação e/ou terapias alternativas.

As causas das queixas vaginais podem variar de infecção da vagina, cérvix e trato genital superior a diferentes causas não-infecciosas, como produtos químicos e irritantes (p. ex., espermicidas), deficiência hormonal e, raramente, doenças sistêmicas.

A seguir, são apresentadas as principais etiologias infecciosas de vulvovaginites e cervicites.

### CANDIDOSE

#### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

É responsável por 25% das vulvovaginites, sendo que cerca de 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de candidose genital em algum momento da vida. Essa condição raramente ocorre antes da menarca e aumenta sua incidência após esta, tendo pico próximo aos 20 anos de vida e se mantendo por toda a menacma. Entre os fatores de risco para o desencadeamento da candidose estão gestação, contato oral-genital, uso de estrógenos em altas doses, uso de diafragma, espermicidas, corticosteróides, dispositivos intra-uterinos (DIUs), diabetes e uso de antibióticos. A candidose não é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST).

## ETIOLOGIA

A *Candida albicans* é responsável por 80 a 90% dos episódios de candidose vulvovaginal. Os demais tipos de *Candida* ocorrem com frequência menor, principalmente *Candida glabrata* (5 a 10%) e *Candida parapsilosis* (2 a 10%). A frequência de cada tipo pode variar em diferentes populações e tem correlação com a recorrência.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A candidose pode ser assintomática, sintomática não-complicada, complicada ou intensa e/ou recorrente. A intensidade da doença é avaliada pela gravidade do edema e escoriações de vagina e/ou vulva. Considera-se candidose recorrente quando a paciente apresentar mais de quatro episódios em um ano. A principal queixa é leucorréia brancacenta em grumos, acompanhada ou não de prurido vulvar e/ou vaginal intenso, sendo que a disúria terminal pode estar presente.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado por meio da história clínica, do exame físico, do exame microscópico ou do cultural da secreção vaginal. Para as pacientes com quadro clínico típico, apresentando prurido vulvovaginal intenso e leucorréia brancacenta grumosa, os exames complementares podem ser dispensados.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com tricomoníase, vaginose bacteriana, herpes genital ou alergias. Um número considerável de pacientes apresentam infecções concomitantes.

## TRATAMENTO

O tratamento pode ser via oral (em dose única, por 3, 5 ou 7 dias) ou tópico (de 3 a 14 dias), sendo que a duração do tratamento varia conforme o fármaco utilizado e o quadro clínico apresentado. Para os episódios únicos, isolados, não-recorrentes e não-complicados, os tratamentos de curta duração (até 7 dias) são uma boa alternativa. Entretanto, nos episódios de candidose intensa e/ou candidose aguda de pacientes com doença recorrente, deve-se dar preferência aos tratamentos em longo prazo e evitar a dose única (Tabela 35.1).

Os antifúngicos orais podem levar a paraefeitos gastrintestinais (5 a 12%) e cefaléia (até 13%) e raramente a angioedema e hepatotoxicidade, estes mais frequentes com o uso prolongado. O uso desses medicamentos está proscrito na gestação, pelos riscos de teratogênese. É importante também orientar as pacientes que utilizam cremes vaginais com base oleosa quanto ao risco de rompimento do látex do preservativo e do diafragma.

**Tabela 35.1** TRATAMENTO DA CANDIDOSE VULVOVAGINAL

Medicamento (apresentação)	Dose	Duração
<b>Via oral<sup>1</sup></b>		
Cetoconazol cp. 200 mg	1 cp., 12/12 h	5-7 dias
Fluconazol cp. 150 mg	1 cp., em dose única <sup>2</sup>	1 dia <sup>2</sup>
Itraconazol cp. 100 mg	2 cp., 12/12 h	1 dia
<b>Tópicos (intravaginal)<sup>3</sup></b>		
Butoconazol creme 2%	1 aplicador, à noite	3 dias
Clotrimazol creme 1%	1 aplicador, à noite	7-14 dias
Clotrimazol óvulo 100 mg	1 óvulo, à noite	7 dias
Clotrimazol óvulo 500 mg	1 óvulo, à noite	1 dia
Miconazol creme 2%	1 aplicador, à noite	10-14 dias
Miconazol óvulo 200 mg	1 óvulo, à noite	3 dias
Nitrato de isoconazol creme 1%	1 aplicador, à noite	7 dias
Nitrato de isoconazol 600 mg óvulo	1 óvulo, à noite	1 dia
Terconazol creme 0,4%	1 aplicador, à noite	7 dias
Terconazol creme 0,8%	1 aplicador, à noite	5 dias
Tioconazol creme 6%	1 aplicador, à noite	7-10 dias
<b>Candidose de repetição</b>		
Cetoconazol 200 mg	1 cp., 1 x/dia	5 dias antes de cada menstruação, por 6 meses
Cetoconazol 100 mg	1 cp., 1 x/dia	6 semanas
Clotrimazol 500 mg óvulo	1 óvulo, à noite, 1x/semana	6 meses
Fluconazol 120 mg	1 cápsula, em dose única	1x/semana, por 6 meses
Itraconazol 100 mg	1 cp., 1 x/dia	6 meses
Acido bórico 600 mg	1 cápsula de gelatina via intravaginal, à noite	1 x/dia, por 14 dias
Modificada do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2002; Sobel, 1998/2001 e Naud, 2001.		
<sup>1</sup> Não podem ser utilizados em gestantes.		
<sup>2</sup> No episódio agudo da candidose de repetição ou candidose intensa, usar 2 doses com intervalo de 72 h.		
<sup>3</sup> As preparações tópicas são em base oleosa e podem enfraquecer o látex de preservativos e diafragmas.		

## PREVENÇÃO

Recomenda-se uma higiene cuidadosa da região genital, evitando-se duchas vaginais. O uso oral de *Lactobacillus* com intuito de melhorar a microbiota vaginal parece estar relacionado com a diminuição da recorrência; faltam, no entanto, estudos com adequado poder estatístico para definir sua eficácia. Além disso, não há evidência científica entre associação do uso de roupas sintéticas e recorrência de candidose vaginal.

## VAGINOSE BACTERIANA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A vaginose bacteriana é responsável por 40 a 45% dos casos de vaginites em mulheres em idade reprodutiva, sendo causa de um número considerável de consultas ao ginecologista. A incidência é aumentada nas usuárias de DIU, praticantes de relação sexual anal e em pacientes com múltiplos parceiros sexuais.

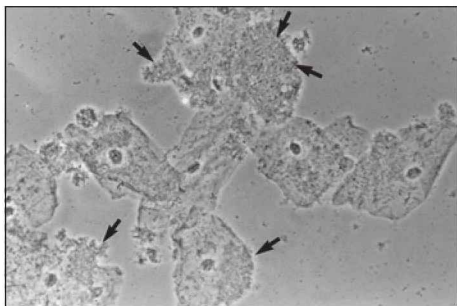
### ETIOLOGIA

A vaginose bacteriana se caracteriza pelo desequilíbrio da microbiota vaginal, com diminuição dos *Lactobacillus* e aumento de anaeróbios. Essa população é composta por *Peptostreptococcus*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. e, predominantemente, *Gardnerella vaginalis*. Não é considerada uma doença sexualmente transmissível.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal queixa é a leucorréia, com odor desagradável que pode piorar após a relação sexual devido à volatilização das aminas liberadas pelas bactérias. Ao exame especular, é visualizada leucorréia cinzenta, cremosa, homogênea e aderida à parede vaginal. Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o diagnóstico pode ser confirmado mediante a presença de três ou mais parâmetros diagnósticos descritos a seguir:

- aspecto da leucorréia já descrito;
- pH vaginal > 4,5;
- teste de odor da secreção vaginal, realizado com adição de 1 a 2 gotas de KOH 10% em lâmina com secreção vaginal. Este é considerado positivo quando ocorrer a liberação imediata de “odor de peixe podre”; e
- presença de *clue-cells* (células vaginais recobertas por bactérias aderidas à membrana) no exame a fresco do conteúdo vaginal. A presença dessas células tem sensibilidade e especificidade de mais de 90% para o diagnóstico de vaginose bacteriana (Figura 35.1).



▲ **Figura 35.1** Exame microscópico para pesquisa de *clue cells* no fluido vaginal de uma mulher com vaginose bacteriana. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## TRATAMENTO

O tratamento das pacientes assintomáticas não é obrigatório, excetuando-se as gestantes e as pacientes que serão submetidas a procedimentos cirúrgico-ginecológicos. A vaginose bacteriana está associada à ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro, endometrite e infecções pós-operatórias. O tratamento pode ser realizado por via oral ou tópica com diferentes fármacos (Tabela 35.2). Nas gestantes, é necessário o tratamento por 7 ou mais dias, sendo esse o único esquema terapêutico eficaz em modificar os desfechos de ruptura de membranas e trabalho de parto prematuro. O tratamento do parceiro não é recomendado como rotina, podendo ser realizado em situações especiais, como na vaginose de recorrência, especialmente nas usuárias de DIU. Nas vaginoses de repetição, é possível utilizar uma dose maior de metronidazol (2 g/dia) por 3 a 5 dias. As pacientes em uso desse fármaco devem ser advertidas a não utilizar álcool por até 24 horas após o término do tratamento.

## PREVENÇÃO

Como a vaginose bacteriana não é uma condição incomum, as mulheres devem ser orientadas a retornar para terapia adicional se os sintomas recorrerem após o tratamento. Nesses casos, recomenda-se a troca do tratamento anterior. Não há recomendação para regimes de manutenção a longo prazo.

Medicamento	Dose	Duração
Metronidazol 250 mg	8 cp., VO, em dose única <sup>1</sup>	1 dia
	2 cp., VO, 12/12 h <sup>2</sup>	7 dias
	1 cp., VO, 8/8 h <sup>3</sup>	7 dias
Metronidazol 400 mg	1 cp., VO, 12/12 h ou 8/8 h	7 dias
Metronidazol gel 0,75%	1 aplicador intravaginal, à noite <sup>2</sup>	5-7 dias
Secnidazol 1 g	2 cp., VO, em dose única	1 dia
Tinidazol 1 g	2 cp., VO, em dose única	1 dia
Tianfenicol 2,5 g	1 envelope, VO, 12/12 h	1 dia
Clindamicina 300 mg	1 cp., VO, 12/12 h <sup>3</sup>	7 dias
Clindamicina creme vaginal 2%	1 aplicador intravaginal, à noite <sup>2</sup>	7 dias

Modificada do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2002 e Naud, 2001.

<sup>1</sup> Primeira escolha para tricomoníase. Esse regime também pode ser empregado na vaginose bacteriana (tratamento alternativo).

<sup>2</sup> Primeira escolha para vaginose bacteriana. Esse regime também pode ser empregado na tricomoníase (tratamento alternativo).

<sup>3</sup> Regimes de primeira escolha para gestantes com vaginose bacteriana.

Obs.: Os cremes com base oleosa podem causar rompimento do preservativo e do diafragma.

## TRICOMONÍASE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A tricomoníase está presente em cerca de 25% de todos os casos de vulvovaginites. A chance de o homem infectar-se após um único contato com a parceira infectada é cerca de 75%.

### ETIOLOGIA

A tricomoníase é uma DST causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*, o qual possui um período de incubação que varia de 4 a 28 dias.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal queixa consiste em leucorréia abundante, amarelo-esverdeada, que pode ou não ser acompanhada de prurido, edema e hiperemia de vulva, disúria

e dor suprapúbica. Ao exame especular, visualiza-se leucorréia esverdeada em grande volume, bolhosa e não-aderida à parede vaginal. O teste de Schiller pode apresentar um pontilhado com aspecto tigrado.

## **DIAGNÓSTICO**

O exame a fresco da secreção cervical irá confirmar a presença do protozoário que se apresenta como organismo flagelado, ovóide e móvel, especialmente quando a lâmina for aquecida. Também se observa uma grande quantidade de células inflamatórias no esfregaço. Raramente é necessário o exame cultural para confirmação diagnóstica.

## **TRATAMENTO**

O tratamento de escolha para tricomoníase é o metronidazol, em dose única oral, com índices de cura de 90 a 95%. Os tratamentos tópicos não são efetivos (eficácia menor que 50%); alternativamente, pode ser utilizado o metronidazol por 7 dias (ver Tabela 35.2). Os parceiros sexuais sempre devem ser tratados. Mediante suspeita de reinfecção, é importante suspeitar de nova contaminação ou não-tratamento de algum dos parceiros sexuais.

Metronidazol e seus congêneres podem também ser prescritos para gestantes, independentemente do período da gestação. Múltiplas metanálises não associaram o uso de metronidazol à teratogênese. O não-tratamento aumenta o risco de ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro ou baixo peso.

## **COMPLICAÇÕES**

A tricomoníase eleva em ao menos duas vezes a chance de transmissão do HIV. Na gestação, a infecção está associada à ruptura prematura de membranas e parto pré-termo. É também questionada a associação entre tricomoníase e displasia cervical.

## **PREVENÇÃO**

Inclui práticas de sexo seguro e tratamento precoce das pacientes infectadas e de seus parceiros sexuais.

## **CERVICITES**

### **CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

A cervicite consiste em um diagnóstico sindrômico por meio da observação de fluxo mucopurulento do colo uterino com outros sinais de inflamação.

## ETIOLOGIA

O principal germe envolvido na gênese das cervicites é a *Chlamydia trachomatis* (15 a 55% dos casos), sendo que germes como *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* e agentes da vaginose bacteriana podem estar presentes concomitantemente, na dependência da população em estudo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As pacientes com uretrite e/ou cervicite têm como principal queixa o fluxo vaginal mucopurulento, que pode ou não estar acompanhado de sangramento após relação sexual, dispareunia e disúria. Ao exame especular, visualiza-se, na cérvice uterina, reação inflamatória e friável com secreção mucopurulenta fluindo do canal cervical (Figura 35.2).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser baseado nos sinais e sintomas, mas recomenda-se a confirmação para gonorréia, uma vez que a prevalência pode variar entre as diferentes populações. Se houver disponibilidade, também pode-se realizar a coleta para *Chlamydia*. É de crucial importância o imediato tratamento da cervicite, uma vez que a inflamação da mucosa do trato genital está associada a um aumento no risco de contrair DSTs e, especialmente, o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

## TRATAMENTO

Como tratamento inicial é recomendado o uso de antibióticos com cobertura para *Chlamydia* (Tabela 35.3) e posterior complementação para gonorréia, me-



▲ **Figura 35.2** Cervicite mucopurulenta fotografada durante uma colposcopia. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



**Tabela 35.3** TRATAMENTO DAS CERVICITES

Medicamento	Dose	Duração
<b><i>Chlamydia trachomatis</i></b>		
Azitromicina 1 g	1 cp., VO, em dose única	1 dia
Doxiciclina 100 mg <sup>1</sup>	1 cp., VO, 12/12 h	7 dias
Eritromicina 500 mg	1 cp., VO, 6/6 h	7 dias
<b><i>Neisseria gonorrhoeae</i></b>		
Ceftriaxona 125 mg	1 ampola, IM, em dose única	1 dia
Ciprofloxacino 500 mg	1 cp., VO, em dose única	1 dia
Ofloxacino <sup>1</sup> 300 mg	1 cp., VO, 12/12 h	7 dias
Levofloxacino <sup>1</sup> 500 mg	1 cp., VO, 1 x/dia	7 dias

Modificada do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002.  
<sup>1</sup> Contra-indicados durante a gestação.

diante a positividade do exame. Doxiciclina e azitromicina apresentam resultados clínicos semelhantes e melhores que a eritromicina, sendo que a doxiciclina tem custo menor. Havendo suspeita de infecção gonocócica, o tratamento concomitante para esse microrganismo também deve ser realizado. Nas cervicites recorrentes, recomenda-se a utilização de metronidazol 2 g, em dose única oral, associado à eritromicina por 7 dias.

Todos os parceiros sexuais de até 60 dias antes da infecção devem ser tratados com o objetivo de prevenir a reinfecção, bem como a infecção de outros parceiros. A adesão ao tratamento é maior se for utilizada dose única. Também, nesse caso, recomenda-se a abstinência de relações sexuais até 7 dias do início do tratamento (mesmo em dose única).

## COMPLICAÇÕES

As pacientes com cervicite recorrente têm risco elevado de doença inflamatória pélvica. Cerca de 3 meses após o tratamento da cervicite, recomenda-se a realização de uma revisão ginecológica e novos exames.

## PREVENÇÃO

Devem ser adotadas práticas de sexo seguro.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bohannon JV. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 451-56.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2002. *Clin Infect Dis* 2002; 15: 35 (suppl 2): 5183-6.

Edwards S, Carns C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 95-100.

Kessel KV, Assef N, Marrazzo J, Eckert L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2003; 58: 352-8.

Leitch H, Brunbauer M, Bodner AB, Kaider A, Egarter C, Husslei P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 752-8.

Naud P, Vettorazzi—Stuczynski J, Matos JC, Hammes LS. Vulvovaginites. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. Rotinas em ginecologia. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.

Sobel JD, Kapernick MPH, Zervos M, Reed BD, Hootono T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 363-9.

Sobel JD, Faro S, Forece EW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, Summers PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 203-11.

# 36

## DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

MARCOS WENGROVER ROSA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A doença Inflamatória Pélvica (DIP) é uma síndrome clínica, não-relacionada à gravidez ou à cirurgia, que resulta na ascensão de microrganismos do trato genital inferior (cérvice e vagina) para o trato genital superior. A doença pode resultar em endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica.

Por não ser uma doença de notificação compulsória, não há estimativas precisas a respeito da frequência da doença. Nos Estados Unidos, na década de 1970 e início dos anos 80, em virtude do uso disseminado de dispositivos intra-uterinos (DIUs), houve um aumento acentuado na ocorrência de DIP (1 milhão de casos e 250 a 300 mil hospitalizações por ano), bem como de suas seqüelas (gestações ectópicas e infertilidade de causa tubária).

A idade é inversamente relacionada à ocorrência de DIP, sendo três vezes mais comum em adolescentes sexualmente ativas do que em mulheres entre 25 e 29 anos. Uma história de múltiplos parceiros eleva o risco de contrair DIP, que ocorre em 10 a 40% das pacientes com infecção cervical não-tratada, por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Em recente revisão do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), foram listados quatro fatores principais predisponentes:

- ▶ instrumentação uterina (particularmente inserção de DIUs);
- ▶ período menstrual (com perda temporária da barreira anatômica à ascensão de microrganismos);
- ▶ menstruação retrógrada (carreando microrganismos para a cavidade);
- ▶ presença de microrganismos virulentos.

### ETIOLOGIA

A patologia é polimicrobiana, sendo comum identificar *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e bactérias aeróbias e anaeróbias da microbiota vaginal. Os microrganismos envolvidos podem ser divididos em dois grandes grupos: os de transmissão sexual (como *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*) e os

endógenos; o papel de *M. genitalium* ainda não é claro, assim como o de *Trichomonas vaginalis*. Tem sido sugerida associação entre a infecção por *Actinomyces* spp. e a presença de DIUs, mas essa relação permanece incerta.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DIP apresenta um largo espectro de manifestações clínicas, variando de doença subclínica (60% dos casos) a manifestações graves.

### DOENÇA SUBCLÍNICA

Cerca de dois terços das pacientes com evidência prévia de DIP à laparoscopia ou à histerossalpingografia não relatam história de DIP, assim como apenas 18% daquelas com gestação ectópica e sorologia positiva para *C. trachomatis* ou dano inflamatório tubário relatam história prévia de DIP.

### DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA CLINICAMENTE EVIDENTE

Na DIP leve a moderada, as pacientes apresentam bom estado geral, referindo dor no abdome inferior, ou pélvica, contínua, frequentemente bilateral e com evolução subaguda (48 a 72 h). Os sintomas gastrintestinais são infreqüentes, e 20% referem disúria. Na infecção gonocócica ou por clamídia, os sintomas comumente iniciam ao término ou logo após o período menstrual.

A apresentação de DIP grave é a que mais se aproxima da descrição clínica clássica (dor no abdome inferior, descarga cervical purulenta, febre, calafrios, leucocitose e dor à mobilização do colo e à manipulação dos anexos). Pode-se dividir os casos graves em dois grupos: a) pacientes jovens com peritonite freqüentemente associada à infecção gonocócica; e b) mulheres > 25 anos que apresentam abscesso tubo-ovariano sem doença sexualmente transmissível associada. A doença costuma ter rápida evolução, freqüentemente com defesa e dor abdominal à decompressão. Proteína C reativa elevada e leucocitose com formas jovens também são freqüentes.

Mulheres infectadas pelo HIV apresentam maior prevalência de DIP, se comparadas com pacientes não-infectadas pelo HIV, bem como maior incidência de abscessos pélvicos e necessidade de intervenção cirúrgica.

## DIAGNÓSTICO

Embora a laparoscopia seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da DIP, seu emprego rotineiro não é logística nem economicamente viável. Além disso, a laparoscopia não detecta a endometrite e pode não detectar a inflamação tubária leve. Dessa forma, esforços têm sido empregados para definir o diagnóstico em bases clínicas, o qual é, no entanto, impreciso. Comparado à laparoscopia, o diagnóstico clínico tem valor preditivo positivo de 65 a 90%, dependendo das características epidemiológicas e do contexto clínico (maior probabilidade entre jovens sexualmente ativas, em particular as adolescentes, e entre pacientes atendidos em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, onde é maior a prevalência de infecção por gonococo e clamídia). Cerca de um quarto a um terço dos

casos presuntivos de DIP deve-se a outros diagnósticos, como apendicite aguda, gestação ectópica, endometriose e cisto ovariano roto. Outros métodos complementares laboratoriais úteis para o diagnóstico, a detecção de complicações e o seguimento incluem leucograma, proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular (VSG). As hemoculturas raramente são positivas.

As combinações de achados podem, no entanto, melhorar a sensibilidade e a especificidade diagnóstica. O Quadro 36.1 apresenta os critérios diagnósticos para DIP sugeridos pelo CDC. Peipert e colaboradores relatam que a sensibilidade desses critérios, comparados aos achados laparoscópicos, foi de 51%. A presença de testes positivos para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, somados aos critérios estabelecidos pelo CDC, conferiu valor preditivo positivo de 100 e 56%, respectivamente, em um estudo recente. Os métodos diagnósticos para infecção por gonococo e clamídia são apresentados no Capítulo 35, "Vulvovaginites e cervicites".

A biópsia endometrial tem sido sugerida como alternativa menos invasiva à laparoscopia para confirmação diagnóstica de DIP, com correlação de 90%; uma limitação do método é o tempo requerido para o diagnóstico (48 a 72 horas). A ultra-sonografia transvaginal vem sendo preconizada por muitos no diagnóstico da DIP, em especial nos casos de piossalpinge ou abscessos tubo-ovarianos. O achado ecográfico de densidade líquida preenchendo a luz das trompas com ou sem líquido livre na pelve, comparado à biópsia endometrial, mostrou sensibilidade de 85% e especificidade de 100%. A interpretação é, no entanto, operador dependente e pode falhar na detecção de alterações precoces. Há aqui campo de estudos para ultra-som tridimensional e dopplervelocimetria.

#### **Quadro 36.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DIP RECOMENDADOS PELO CDC**

- ▶ Critérios clínicos diagnósticos mínimos (os três achados clínicos devem estar presentes)
  - Dor no abdome inferior
  - Dor à palpação dos anexos uterinos
  - Dor à mobilização do colo uterino
- ▶ Critérios adicionais
  - Temperatura oral  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
  - Presença de polimorfonucleares no exame a fresco da secreção vaginal
  - Elevação da velocidade de sedimentação globular (VSG) e/ou proteína C reativa
  - Documentação laboratorial de infecção cervical por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*
  - Biópsia endometrial com evidência histopatológica de endometrite
  - Achado ultra-sonográfico ou de ressonância nuclear magnética de uma densidade líquida preenchendo a luz das trompas com ou sem líquido livre na pelve ou o abscesso tubo-ovariano
  - Achados laparoscópicos compatíveis com DIP

## TRATAMENTO

Devido à dificuldade diagnóstica e ao potencial dano à saúde reprodutiva da mulher, deve haver baixo limiar para o diagnóstico e o tratamento da DIP. Os objetivos do tratamento incluem o controle da doença aguda, a prevenção de infertilidade, de gestações ectópicas e de infecção residual crônica. Nesse contexto, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato são cruciais. Em um estudo, nenhuma paciente se tornou infértil ou teve obstrução tubária à histerossalpingografia quando o tratamento foi instituído em até 2 dias após o início dos sintomas; nas mulheres em que o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento foi de 7 ou mais dias, 70% tiveram as trompas obstruídas. Os esquemas de antibioticoterapia devem considerar a natureza polimicrobiana da infecção (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, microbiota aeróbia e anaeróbia).

Nenhum agente é ativo contra todo o espectro de patógenos potenciais, sendo disponível uma variedade de combinações (nenhuma avaliada por ensaio clínico randomizado). Os critérios para a hospitalização e o uso de terapia parenteral são mostrados no Quadro 36.2, e as recomendações terapêuticas, adaptadas do CDC, são apresentadas nos Quadros 36.3 e 36.4. Todas as pacientes tratadas em nível ambulatorial necessitam ser reavaliadas dentro de 72 horas. Os parceiros sexuais de mulheres com DIP devem ser empiricamente tratados da mesma forma, se tiver havido contato sexual não-protetido nos últimos 60 dias.

As pacientes com suspeita de abscesso tubo-ovariano devem ser hospitalizadas e receber terapia antimicrobiana empírica que inclua cobertura para anaeróbios gram-negativos. A maioria dos abscessos (85%) com diâmetro entre 4 e 6 cm respondem somente a antibióticos, ao contrário de apenas 40% dos abscessos  $\geq 10$  cm. A falência terapêutica é sugerida por falta de defervescência em 72 horas ou de aumento no tamanho da massa; a intervenção cirúrgica pode ser conduzida por via laparoscópica, percutânea ou transvaginal. Pacientes com suspeita de abscesso roto devem ir à laparotomia urgente, após rápida estabilização clínica e instituição de terapia antimicrobiana; o tratamento cirúrgico imediato

- Emergência cirúrgica, onde a apendicite aguda não possa ser excluída
- Gestante
- Ausência de resposta à terapia antimicrobiana por via oral
- Incapacidade de seguir ou tolerar a terapia oral em caráter ambulatorial (adolescentes)
- Grave indisposição, com náuseas e/ou vômitos ou febre alta
- Abscesso tubo-ovariano
- Imunodeficiência (SIDA ou uso de terapia imunossupressora)
- Usuária de DIU

### Esquema sugerido

- Ofloxacino, 400 mg, VO, 12/12 h, por 14 dias *ou* levofloxacino, 500 mg, uma vez ao dia *com ou sem* metronidazol, 500 mg, VO, 12/12 h, por 14 dias

### Esquema alternativo

- Ceftriaxona, 250 mg, IM, dose única *ou* cefoxitina, 2 g, IM + probenecide, 1 g, VO, dose única *ou* outra cefalosporina de 3ª geração *associada à* doxiciclina, 100 mg, VO, 12/12 h, por 14 dias *com ou sem* metronidazol, 500 mg, VO, 12/12 h, por 14 dias

## Quadro 36.4 ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO HOSPITALAR DE PACIENTES COM DIP

### Esquema sugerido

- Clindamicina, 900 mg, IV, 8/8 h *associada à* gentamicina, 2 mg/kg, IV ou IM, em dose de ataque (manutenção com 1,5 mg/kg, 8/8 h)<sup>a,b</sup>

### Esquemas alternativos

- Ofloxacino, 400 mg, IV, 12/12 h *ou* levofloxacino, 500 g, IV, 1 vez ao dia *com ou sem* metronidazol, 500 mg, IV, 8/8 h
- Ampicilina-sulbactam, 3 g, IV, 6/6 h *associado à* doxiciclina, 100 mg, VO ou IV, 12/12 h<sup>b,c</sup>
- Cefotetan, 2 g, IV, 12/12 h *ou* cefoxitina, 2 g, IV, 6/6 h *associada à* doxiciclina, 100 mg, IV ou VO, 12/12 h, por 14 dias<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Embora a gentamicina em dose única diária não tenha sido avaliada para DIP, é eficaz em situações análogas.

<sup>b</sup> Manter o esquema por ao menos 24 h após a melhora clínica em regime hospitalar; após a alta, continuar com doxiciclina, 100 mg, 12/12 h, ou clindamicina, 450 mg, 6/6 h, até completar 14 dias; na presença de abscesso tubo-ovariano, a clindamicina é preferível à doxiciclina como terapia de manutenção (maior cobertura para anaeróbios).

<sup>c</sup> Preferir a via oral (VO), sempre que possível, devido à dor da infusão intravenosa (IV).

também é indicado na presença de abscessos > 8 cm ou bilaterais, na suspeita de infecção por *Clostridium* spp. e na impossibilidade de acesso à punção dirigida por ecografia ou tomografia. O DIU deve ser removido das pacientes com doença grave.

## COMPLICAÇÕES

O risco de gestação ectópica se eleva sete vezes após um episódio de DIP. Cerca de 13% das mulheres se tornam inférteis após um único episódio de DIP, 25 a 35% após dois episódios e 50 a 75% após três ou mais episódios. Apenas 7 a 14% das mulheres conseguem dar à luz após um abscesso tubo-ovariano. Outras seqüelas incluem dispareunia, lesões pélvicas e dor pélvica crônica.

## PREVENÇÃO

A prevenção de infecção por *C. trachomatis* por meio de rastreamento e do tratamento de mulheres de alto risco reduz a incidência de DIP (por meio de métodos moleculares como PCR em amostras cervicais ou na urina). Não está claro se a incidência de DIP pode ser diminuída com o tratamento de pacientes com vaginose bacteriana. O uso oral de doxiciclina (200 mg) ou azitromicina (500 mg) antes da inserção do DIU confere pouco benefício na prevenção da DIP, com custo-efetividade questionável.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51: RR-6: 1-80.

Grimes DA, Schulz FK. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; 3. Oxford: Update Software.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. Philadelphia: Pennsylvania; 2000.

Ratelle S, Yokoe D, Blejan C, Whelan M, Tang Y, Platt R, et al. Predictive value of clinical diagnostic codes for the CDC case definition of pelvic inflammatory disease (PID): implications for surveillance. Sex Transm Dis 2003; 30: 866-70.

Ross JDC. Pelvic inflammatory disease: how should it be managed? Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 37-41.



# 37

## PROSTATITE AGUDA

ALBERTO DA COSTA STEIN  
ROBERTO LODEIRO MÜLLER

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde 1999, conforme classificação do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH), as prostatites são divididas em quatro categorias clínicas. A prostatite aguda bacteriana (categoria I), discutida neste capítulo, é a categoria menos comum, mas representa um número significativo de pacientes que procuram as emergências. As outras categorias, prostatite bacteriana crônica (categoria II), prostatite inflamatória não-bacteriana (IIIa), prostatite não-inflamatória (IIIb, atualmente chamadas também de síndrome de dor pélvica crônica) e prostatite inflamatória assintomática (categoria IV), são as mais comuns e as que apresentam maiores dúvidas a respeito da etiologia e do tratamento ideal.

As prostatites geralmente são o problema urológico mais comum em homens com menos de 50 anos. Estima-se que até os 79 anos, cerca de 10 a 30% dos homens apresentarão alguma forma de prostatite.

### ETIOLOGIA

A prostatite aguda bacteriana é causada principalmente por microrganismos aeróbios gram-negativos. A incidência dos germes responsáveis e o seu perfil de suscetibilidade aos antibióticos refletem a distribuição dos microrganismos que comumente infectam a urina.

A *Escherichia coli* é responsável por cerca de 80% das infecções, enquanto as espécies do gênero *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Serratia* estão associadas a outros 10 a 15% dos casos, com *Enterococcus* completando o restante. Também o *Staphylococcus aureus* pode ocasionar prostatite aguda em casos raros, mas geralmente está associado a cateter vesical de demora. Os anaeróbios, a *Chlamydia* spp., o *Mycoplasma* spp. e o *Ureaplasma* spp. não têm papel definido nesse quadro.

Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é possível encontrar outros germes gram-negativos, como *Haemophilus parain-*

*fluenzae*; nesses pacientes, a próstata pode servir como reservatório para infecção recorrente por *Cryptococcus neoformans*.

O mecanismo de infecção mais aceito atualmente é a infecção ascendente via uretral por meio da interação de fatores bacterianos com a mucosa urotelial. Também se acredita que o refluxo de urina através dos canalículos prostáticos (sobretudo das zonas periféricas) e a infecção por via retal (por meio de disseminação direta ou linfática) possam ter importante papel em alguns casos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A prostatite aguda bacteriana é caracterizada por um quadro de febre alta, calafrios e sintomas urinários, como ardência miccional, sintomas urinários irritativos (polaciúria, urgência) e obstrutivos (jato fraco, interrompido e até retenção urinária). Nos casos em que o homem apresentar essa tríade, o diagnóstico de prostatite aguda bacteriana deve ser lembrado. Pode ainda apresentar dor (anal, perineal, lombar baixa, suprapúbica), acompanhadas por mal-estar e mialgias. Nos casos mais graves, pode estar acompanhada de sepse de gravidade variada (hipotensão, taicardia, alterações do estado mental).

O exame físico revela uma próstata aumentada de tamanho, quente, de consistência um pouco mais macia que o normal e extremamente dolorosa à palpação. A urina é de aspecto purulento e com odor fétido.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente pode ser estabelecido com base na história e no exame físico. O toque retal deve ser rotineiramente realizado, mas a massagem prostática, que é empregada para o teste dos quatro frascos (Mears-Stamey), causa um desconforto desnecessário e pode provocar bacteremia, estando contra-indicada nesse tipo de prostatite. O exame de urina geralmente indica piúria, hematúria e bacteriúria; o agente causador é identificado pela contaminação da urina ao passar pela próstata infectada. O leucograma revela leucocitose com desvio para formas imaturas.

Quando não houver melhora clínica nas primeiras 48 horas após o início da terapia antimicrobiana, deve ser realizada uma ultra-sonografia transretal ou tomografia computadorizada da pelve para descartar abscesso prostático, uma das principais complicações.

O antígeno prostático específico (PSA) costuma estar elevado, embora não tenha valor diagnóstico, atingindo um pico no terceiro dia e diminuindo gradualmente, podendo permanecer ainda algumas semanas acima do valor normal. Esses pacientes devem ser encaminhados ao urologista para avaliação.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O quadro de prostatite aguda bacteriana geralmente é de diagnóstico evidente, mas em algumas situações deve ser diferenciado das orquiepididimites, uretrites, hiperplasia benigna e câncer de próstata, cistite aguda, carcinoma urotelial de bexiga e patologias orificiais do ânus.

## TRATAMENTO

A princípio, o tratamento é inicialmente empírico, devendo ser posteriormente direcionado pelo perfil de sensibilidade do agente isolado em cultivo. A penetração do antibiótico na próstata é muito favorecida pelas alterações inflamatórias locais, e o tratamento geralmente é bem-sucedido na erradicação do agente causador. São utilizadas inicialmente as fluoroquinolonas, a combinação de ampicilina com gentamicina ou uma cefalosporina de 2ª ou 3ª geração, isoladamente. A via intravenosa é utilizada nos primeiros dias, até a estabilização do quadro ou até o paciente ficar afebril (em geral 48 a 72 horas), podendo ser então substituída por uma fluoroquinolona ou por cotrimoxazol pela via oral (conforme antibiograma), até que se complete 2 a 4 semanas de tratamento. Alguns autores preconizam tratamento mais prolongado (até 6 semanas) para diminuir a chance de complicações, como prostatite crônica e formação de abscesso.

Os antibióticos que não penetram bem o tecido prostático, como ampicilina, aminoglicosídeos e cefalosporinas, podem ser usados para controlar a infecção aguda ou a sepse associada, mas, para a terapia mais prolongada, os agentes que melhor penetram, como as quinolonas, são preferidos (Tabela 37.1).

Como adjuvantes no tratamento, devem ser empregados analgésicos, anti-constipantes, repouso e hidratação. A erradicação da infecção deve ser comprovada após o término do tratamento. Pacientes imunodeprimidos, sépticos e em retenção urinária devem ser hospitalizados. A retenção urinária deve preferencialmente ser manejada por cistostomia suprapúbica, visto que a sondagem de demora via uretral pode causar complicações, como abscesso prostático ou sepse, não sendo recomendada.

## COMPLICAÇÕES

Prostatite crônica, abscesso prostático, sepse por germe gram-negativo e infecção metastática (por exemplo, infecção sacroilíaca ou espinal) são possíveis complica-

**Tabela 37.1** TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA PROSTATITE BACTERIANA AGUDA

Fármaco/via	Dose	Duração
<b>Intravenosa</b>		
Ampicilina + gentamicina	1-2 g, 4 x/dia e 5 mg/kg, 1 x/dia	48-72 h
Ciprofloxacino	400 mg, 12/12 h	48-72 h
Ceftriaxona	1 g, 1 x/dia	48-72 h
<b>Oral</b>		
Sulfametoxazol-trimetoprim	800+160 mg, 12/12 h	2-4 semanas
Ciprofloxacino	500 mg, 12/12 h	2-4 semanas
Norfloxacino	400 mg, 12/12 h	2-4 semanas

ções, se a prostatite bacteriana aguda não for adequadamente tratada. A cronicização da prostatite e o abscesso prostático são as principais complicações. O abscesso deve ser drenado por ressecção transuretral, ou por meio de punção transperineal ou transretal guiados por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada.

## **PREVENÇÃO**

Inclui diagnóstico e tratamento precoce dessa condição.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Game X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, et al. Total and Free PSA levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol* 2003; 43: 702-5.

Kravchik S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU International* 2004; 93: 93-6.

Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282: 236.

Matheus WE. Prostatite I: aspectos gerais. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editors. *Guia prático de urologia*. Sociedade Brasileira de Urologia; 2003.

Nguyen HT. Bacterial infections of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's general urology*. 16th ed. Lange/McGraw Hill; 2004.

Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003; 35, 160-7.

Nickel JC. Prostatitis and related conditions. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia: Philadelphia: Saunders; 2002.

# 38

## EPIDIDIMITE AGUDA

ALBERTO DA COSTA STEIN  
ROBERTO LODEIRO MÜLLER

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A epididimite aguda é definida como uma síndrome clínica de dor, edema e sinais flogísticos no epidídimo, com menos de 6 meses de duração. É uma importante causa de ausência ao trabalho em adultos jovens, mas atinge também pacientes mais idosos; a torção testicular, seu principal diagnóstico diferencial, afeta quase exclusivamente crianças sem vida sexual ativa ou adultos jovens.

Geralmente é causada pela infecção ascendente de microrganismos pelo trato urogenital. Fatores relacionados à pressão intra-uretral durante a micção, levando ao refluxo de urina para as vias seminais, têm sido também implicados em estudos, à semelhança das prostatites agudas. A cirurgia ou a instrumentação do trato urinário inferior também estão implicadas.

Em pré-adolescentes, a epididimite aguda em geral está associada a malformações geniturinárias, sendo necessária uma investigação especializada para descartar alguma anomalia potencialmente tratável. Atualmente, alguns autores sugerem que a epididimite aguda em pré-adolescentes possa seguir a infecções urinárias, respiratórias ou gastrintestinais.

### ETIOLOGIA

Os agentes responsáveis por essa síndrome geralmente se relacionam com a idade dos indivíduos afetados. Nos pacientes com menos de 35 a 40 anos, a *Chlamydia trachomatis* é o principal agente, seguida pela *Neisseria gonorrhoeae*; nos indivíduos mais idosos, crianças e pré-adolescentes, os bacilos gram-negativos aeróbios (*Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., entre outros) são os maiores responsáveis pela infecção.

Em adultos jovens, portanto, a epididimite aguda deve ser considerada uma doença sexualmente transmissível, e em pacientes mais idosos geralmente acomete aqueles com prostatite ou bacteriúria submetidos à manipulação do trato urinário inferior ou com alterações, ainda que em alguns casos sutis, da micção.

Nos pacientes homossexuais com relações anais, ainda que jovens, sugere-se que os principais agentes envolvidos também sejam os bacilos gram-negativos entéricos. Outros organismos menos comuns que podem causar epididimite são *Ureaplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Brucella*. Em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus e *Cryptococcus* também são relatados.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A epididimite aguda geralmente se manifesta como dor escrotal unilateral, de início insidioso, de intensidade variável, podendo ser muito intensa e irradiar-se para a região inguinal ou flanco ipsilaterais. O paciente costuma notar um aumento importante no volume escrotal. Febre, ardência miccional, secreção uretral e outros sintomas urinários irritativos e obstrutivos associados à cistite e à prostatite também podem ser observados.

Ao exame físico, o escroto está edemaciado, com aumento de volume, quente, hiperemiado e, muitas vezes, não é possível diferenciar o epidídimo do testículo, pela presença de exuberante processo inflamatório ou hidrocele reacional. O cordão espermático também pode estar espessado. Algumas vezes é percebida dor à palpação abdominal.

Nas epididimites agudas, a elevação cuidadosa da bolsa escrotal pode causar alívio parcial da dor (sinal de Prehm), sugerindo esse diagnóstico, em vez da torção de testículo.

## DIAGNÓSTICO

O leucograma geralmente revela leucocitose com aumento no número de formas jovens. Deve ser obtido, sempre que possível, um esfregaço ou *swab* de uretra e amostra de jato médio de urina para análise. A presença de diplococos intracelulares sugere infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, e a leucocitúria na ausência de germes sugere uretrites não-gonocócicas; a presença de bacilos gram-negativos geralmente corresponde a coliformes.

O aspecto mais importante do diagnóstico de epididimite aguda é na exclusão da torção de testículo, condição em que o tratamento cirúrgico deve ser realizado com a maior brevidade possível. Os exames mais comumente empregados para auxiliar na diferenciação desses dois processos são a ultra-sonografia escrotal com Doppler e a cintilografia de fluxo testicular com pertecnetato.

A ultra-sonografia é o exame mais comumente solicitado, pois é rápido, não-invasivo e geralmente disponível na maioria dos serviços de emergência. Sua maior desvantagem é que depende muito da experiência do examinador, que deve observar nas epididimites um aumento exuberante de fluxo no testículo e epidídimo afetados, quando em comparação com o testículo contralateral.

A cintilografia provavelmente é o exame que possui maior acurácia diagnóstica, mas a sua grande limitação está na disponibilidade para uso nas urgências. Nas

epididimites, pode-se observar uma concentração maior do radiotraçador sobre a região escrotal afetada ("área quente"), sendo que, na torção, a área apresenta mínima captação ("área fria"). A torção testicular, ao chegar na fase tardia, pode apresentar sinais flogísticos na bolsa escrotal, que levam ao aumento da captação através da circulação colateral, mas o fluxo da artéria testicular permanece interrompido, causando um sinal cintilográfico quase patognomônico, com hiperemia difusa em bolsa e área fotopênica central ("olho-de-touro").

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve-se fazer o diagnóstico entre epididimite aguda e torção aguda de testículo. Outras causas de dor que podem simular a epididimite aguda são a torção de apêndice testicular ou epididimário e a orquite primária, geralmente associada à complicação de quadro pós-viral, mais comumente pela caxumba. Situações também não incomuns incluem trauma e hérnia inguinal referindo dor testicular.

## TRATAMENTO

A exploração cirúrgica está indicada sempre que os exames disponíveis não puderem afastar a torção de testículo com grande grau de certeza, devendo ser realizada dentro do menor tempo possível. Deve-se evitar o rótulo displicente de "orquepididimite" para todos os casos com dor aguda escrotal, sobretudo nos mais jovens, pois as consequências de uma torção não-diagnosticada podem ser importantes.

Nos pacientes jovens com epididimite aguda causada por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*, emprega-se o uso de dose única de ceftriaxona, 1 g, intramuscular, associada à doxiciclina 100 mg, de 12/12 horas, ou tetraciclina 500 mg, de 6/6 horas, por 10 dias, via oral. A parceira sexual deve ser investigada e tratada. Nos pacientes alérgicos a cefalosporinas e/ou tetraciclinas e na faixa etária mais associada aos coliformes, deve-se empregar um antibiótico de amplo espectro que proporcione cobertura adequada para esses uropatógenos, como ciprofloxacino 500 mg, de 12/12 horas, ou levofloxacino 500 mg, 1 x/dia, ambos por via oral e por um tempo de tratamento variando de 10 a 21 dias.

## COMPLICAÇÕES

Nos casos mais graves de epididimite aguda, a infecção retrógrada acaba comprometendo o testículo, chamada então de epidídimo-orquite. Nesses casos, pode haver abscesso escrotal e necrose do testículo, necessitando de tratamento cirúrgico. Epididimite crônica e infertilidade também são observadas.

## PREVENÇÃO

Incluem diagnóstico e tratamento rápido dessa condição infecciosa.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Berger RE, Lee JC. Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.

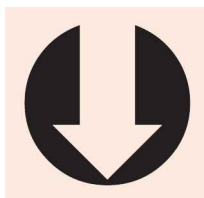
Nguyen HT. Bacterial infections of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith's general urology. 16th ed. Lange/McGraw Hill; 2004.

Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. J Urol 2004; 171: 391-4.

Wroclawski ER, Silva MFR. Escroto agudo. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editors. Guia prático de urologia. Sociedade Brasileira de Urologia; 2003.



# PARTE III



INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS

TUBERCULOSE

LEPTOSPIROSE

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

# 39

## EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

DIEGO RODRIGUES FALCI  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### ASPECTOS HISTÓRICOS

A SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) foi reconhecida inicialmente em 1981, quando ocorreram os primeiros casos de pneumocistose e sarcoma de Kaposi em homossexuais do sexo masculino previamente hígidos em cidades do leste dos Estados Unidos. Posteriormente, seguiram-se novos casos entre hemofílicos, usuários de drogas injetáveis e seus parceiros sexuais, presumindo-se haver uma causa infecciosa para a síndrome. Acredita-se que o HIV tenha origem no Continente Africano; retrospectivamente, identificou-se o vírus em amostra de sangue de um homem, obtida em 1959, na República do Congo.

O termo SIDA (*acquired immune deficiency syndrome*), ou AIDS, surgiu em 1982, substituindo a inicial denominação GRID (*gay-related immune deficiency*). Em 1983, um retrovírus foi isolado de pacientes com SIDA posteriormente identificado como HIV; em 1985, disponibilizou-se o primeiro teste sorológico para o HIV, provocando impacto imediato entre pacientes sob risco e em bancos de sangue. Em 1987, foi aprovada a primeira substância específica contra o HIV (anti-retroviral), a zidovudina (AZT); no início da década de 1990, novos inibidores da transcriptase reversa foram aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV. Em 1993, a SIDA já liderava as causas de morte de americanos entre 25 e 44 anos.

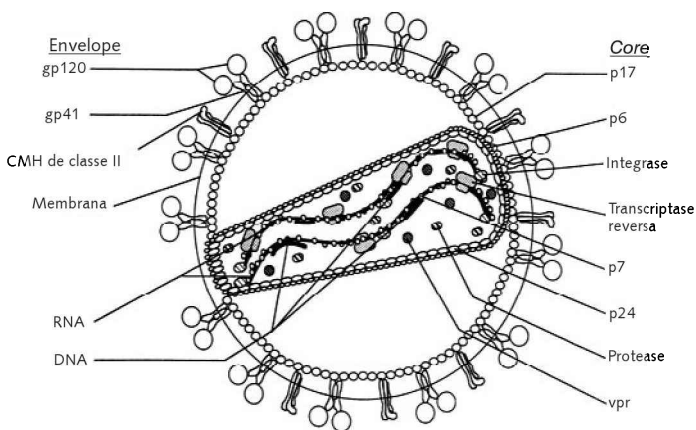
Um avanço substancial foi obtido com a descoberta dos inibidores da protease, com o lançamento do saquinavir (1995); em 18 meses, três novos medicamentos da mesma classe foram lançados no mercado. Com o advento da terapia anti-retroviral combinada (tríplice), observou-se notável queda na mortalidade atribuível à SIDA nos países onde esses recursos foram oferecidos aos pacientes: em 1997, já havia caído da 1ª para a 2ª posição entre as causas de morte dos america-

nos entre 25 e 44 anos; em 2000, já não figurava nem entre as 10 maiores causas de morte nesse grupo. O grande desafio na atual fase da epidemia parece ser o de interromper o crescimento do número de casos, principalmente nos países subdesenvolvidos, como também oferecer aos pacientes pobres acesso à medicação e aos exames especializados.

## O VÍRUS

O HIV é um vírus da família dos retrovírus, identificado em 1984 por Luc Montaigner, no Instituto Pasteur. Foi o terceiro retrovírus a ser identificado. Os retrovírus constituem uma família diversificada de vírus RNA envelopados que utilizam uma enzima (a transcriptase reversa) para transcrição do seu RNA viral em DNA de dupla-fita, que é prontamente integrado ao genoma do hospedeiro (Figura 39.1).

O HIV tem peculiaridades que o tornam um alvo extremamente difícil para uma adequada resposta imune. É um vírus que tem tropismo por células do sistema imunológico, como linfócitos T CD4+ e macrófagos, assim como células da micróglia. Quando exposto a um novo hospedeiro, o HIV inicialmente usa a interação da glicoproteína gp120 com o receptor CD4 e o co-receptor CCR5 nos macrófagos teciduais; dessa forma, são selecionadas cepas com tropismo pelos macrófagos (não-formadoras de sincícios). Indivíduos com receptor CCR5 não-funcionante (11% da população caucasiana e 1,7% da população negra) possuem relativa resistência à infecção pelo HIV por via sexual. Cepas sem tropismo pelos macrófagos, também chamadas de formadoras de sincícios, são encontradas em uma fase mais tardia da infecção e utilizam um co-receptor diferente, o CXCR4, e não parecem ser facilmente transmitidas de pessoa para pessoa, sendo mais



▲ **Figura 39.1** Desenho esquemático do HIV identificando suas principais estruturas.

virulentas. O uso de determinados co-receptores pode ser um preditor de gravidade da doença e de progressão. Em modelos animais infectados sexualmente, o vírus é encontrado em linfonodos em 2 dias e no plasma sanguíneo, em 5 dias.

Existem dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2, que mostram homologia de 40 a 60% em seus aminoácidos. Exceto uma minoria de cepas originárias do Oeste Africano, o HIV-1 é responsável pela quase totalidade dos casos no mundo. O HIV-2 é menos transmissível que o HIV-1, raramente causando transmissão vertical; está associado a menor carga viral, queda mais lenta das células CD4 e maior tempo de progressão clínica para SIDA.

Uma característica marcante do HIV é a sua grande variabilidade genética. O desafio na terapêutica e na prevenção é contornar esse problema, que se traduz em mudanças no fenótipo viral, como tropismo celular alterado, resistência às substâncias anti-retrovirais e não-reconhecimento pelo sistema imune. Em decorrência do grande número de mutações (na população viral em um hospedeiro e também dentro de uma população de indivíduos infectados) observa-se o fenômeno da evolução viral, com seleção de vírus mutantes. A maioria dessa variação é neutra e não parece ser adaptativa.

Com a disseminação mundial do HIV-1, diferentes formas se tornaram conhecidas em diferentes regiões geográficas. Filogeneticamente, três principais grupos (cepas ou *clades*) do HIV-1 são reconhecidos: M (*major*), O (*outlier*) e N (*new*, não-M e não-O). Os vírus do grupo M, responsáveis pela pandemia global do HIV-1, se dividem em subtipos de A-K. Combinações entre os diferentes subtipos podem ocorrer, gerando subtipos recombinantes (como B/F), bem como superinfecção por mais de um subtipo em um mesmo paciente. É possível que um paciente com infecção crônica pelo HIV desenvolva síndrome retroviral aguda por superinfecção após nova exposição ao HIV. A Figura 39.2 mostra a distribuição mundial das principais *clades* do HIV (informações atualizadas em <http://hiv-web.lanl.gov>). Nas Américas e na Europa Ocidental, a epidemia é largamente dominada por vírus do subtipo B; entretanto, infecções por subtipos não-B estão sendo reconhe-



▲ **Figura 39.2** Distribuição global das *clades* de HIV e formas recombinantes. Estudos brasileiros apontam que até 30% do Sul e Sudeste brasileiros são do subtipo C.

cidas de modo crescente, em especial pela migração de populações. Vale lembrar que alguns testes para quantificação da carga viral do HIV não detectam subtipos não-B, e que os subtipos C e F são bastante freqüentes no Brasil (ver Capítulo 41, “Avaliação laboratorial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)”).

## EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO

Nos anos iniciais, a epidemia se manifestou em áreas localizadas do globo, basicamente Estados Unidos, Europa e outros países industrializados, como também zonas pobres na África Subsaariana. Com o decorrer dos anos, desenvolveu-se uma verdadeira pandemia, com focos epidêmicos em todos os continentes, com mais de 150 países com doença notificada.

Na atualidade, estima-se haver mais de 42 milhões de infectados em todo o mundo, tendo sido relatadas mais de 3,1 milhões de mortes por SIDA. Além disso, 90% dos casos se concentram nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, com menos recursos para combater a epidemia. Mais de 70% dos infectados vivem na África Subsaariana; o predomínio africano, porém, começa a ser desafiado pelo exponencial aumento de casos no Sudeste Asiático e também no Leste Europeu empobrecido. A Figura 39.3 mostra o panorama mundial de casos de SIDA/HIV (Organização Mundial de Saúde).

Em relação ao padrão de transmissão, grandes mudanças ocorreram ao longo da epidemia: no início ocorria muito freqüentemente por transmissão homossexual (entre homens) e uso de agulhas/sangue contaminado; atualmente, a maioria das infecções ocorre por transmissão heterossexual. No Brasil, a proporção de casos de SIDA atribuíveis à transmissão homossexual e bissexual caiu de aproximadamente 79% em 1980 a 1986 para menos de 35% em 1992. A proporção de homem:mulher infectado também decresceu drasticamente, de 17:1 em 1986 para 4:1 em 1993 e, finalmente, 1,8:1 em 2002.

Até dezembro de 2002, o Ministério da Saúde notificou 257.780 casos de SIDA no Brasil. Desse total, 185.061 foram verificados em homens e 72.719 em



▲ **Figura 39.3** Estimativa do número de indivíduos vivendo com HIV/SIDA em 2002.

mulheres. Apenas no ano de 2002 foram notificados 9.495 novos casos, sendo 6.031 em homens e 3.464 em mulheres.

Um dado preocupante é a crescente incidência da SIDA em adolescentes do sexo feminino com idades entre 13 e 19 anos, em geral relacionada ao início precoce da atividade sexual com homens com maior experiência sexual e mais expostos aos riscos de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis e HIV. Quanto às principais categorias de transmissão entre os homens, as relações sexuais respondem por 58% dos casos de SIDA, com maior prevalência nas relações heterossexuais: 25%. Entre as mulheres, a transmissão do HIV também se dá predominantemente pela via sexual (86,2%). Devido a esforços em programas de trocas de seringas (redução de danos) e alterações nos padrões do uso de drogas ilícitas (troca do uso da cocaína injetável pelo uso do *crack*), reduziu-se nos últimos anos a parcela de infectados por uso de seringas infectadas.

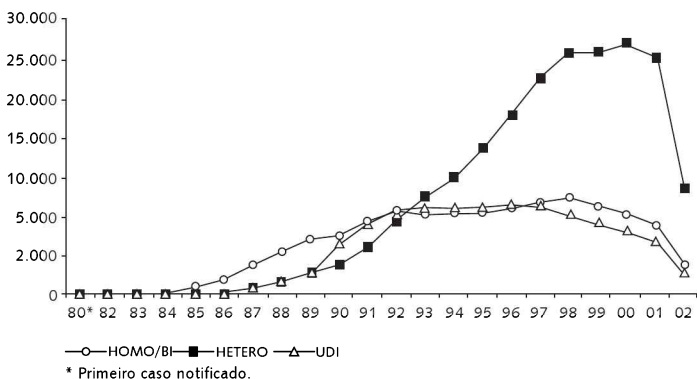
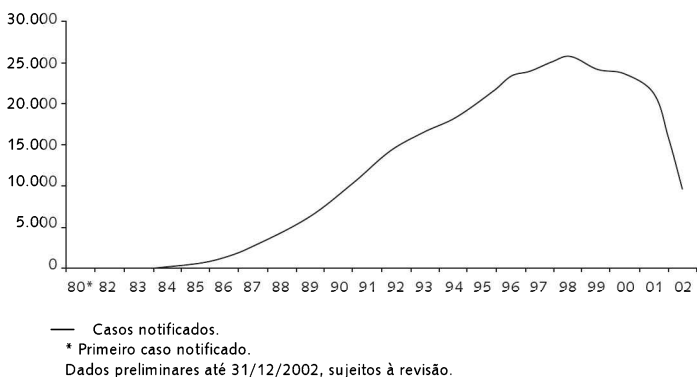
Com a testagem em bancos de sangue, iniciada no Brasil em 1987, reduziu-se a transmissão por hemoderivados; entretanto, esta havia sido responsável por milhares de infecções entre pacientes com hemofilia. Em 1985, quando se começou o rastreamento nos bancos de sangue americanos, cerca de 50% de todos os hemofílicos já estavam contaminados. Esse problema gerou uma discussão importante sobre testagem em bancos de sangue: em 1981 eram feitos apenas dois testes no sangue doado (sífilis e hepatite B), hoje são feitos pelo menos 10 testes.

Com relação à mortalidade, observou-se uma inflexão negativa (para menos) entre homens e mulheres, maiores ou menores de 13 anos, em meados da década de 1990, principalmente entre 1996 e 1997, período que coincide com a garantia do acesso ao tratamento anti-retroviral combinado. Contribuíram ainda para essa redução da letalidade o diagnóstico mais precoce dos casos de SIDA e da infecção pelo HIV e o acesso às profilaxias das infecções oportunistas. Ainda é notável a desaceleração nas taxas de incidência de SIDA no conjunto do País, a despeito da manutenção das principais tendências da epidemia: heterossexualização, feminização, interiorização, envelhecimento e pauperização do paciente, aproximando-o cada vez mais do perfil socioeconômico do brasileiro médio. A Figura 39.4 mostra a diminuição da incidência de SIDA ao longo do tempo no Brasil, discriminada por tipo de contaminação.

## TRANSMISSÃO

Depois de 20 anos de epidemia e vários estudos realizados, as evidências apontam hoje para três modos de transmissão do HIV: a transmissão por via sexual, a transmissão sangüínea (seja por uso de drogas injetáveis e transfusões) e a transmissão vertical (da mãe para o filho durante a gestação).

A *transmissão por via sexual* é atualmente a predominante em todo o mundo. Nos países subdesenvolvidos, que contêm a maioria dos casos, prevalece o contágio heterossexual. Em alguns países industrializados, entretanto, ainda o contágio homossexual é o mais importante, ainda que a parcela de pessoas infectadas por via heterossexual esteja aumentando.



▲ **Figura 39.4** Acima, mostra-se a incidência total de casos de SIDA no Brasil. Abaixo, a incidência discriminada por categoria de exposição: homossexual, heterossexual e usuários de drogas injetáveis.

Muitos fatores influenciam na chance de o contato sexual transmitir o HIV. O número de exposições e de parceiros sexuais, a prevalência do HIV na população em questão e o tipo de exposição são cruciais para determiná-la. Sabe-se que o sexo anal é a prática que mais expõe ao risco, seguida do sexo vaginal, e com menor risco, o sexo oral. A presença de úlceras genitais ou outra doença sexualmente transmissível também aumenta o risco de transmissão do HIV, seja pelo aumento da infectividade, como também pelo aumento da suscetibilidade.

O estágio da doença é importante na determinação da infectividade de uma pessoa com HIV. Indivíduos em estágios mais tardios da doença transmitem mais facilmente a infecção do que outros em estágios mais precoces; estudos demons-

traram que a concentração de HIV no sêmen é inversamente proporcional ao número de células CD4. Pacientes com SIDA avançada têm comprovadamente maior contagiosidade. Outra situação relacionada com maior infectividade é a infecção primária, ou síndrome retroviral aguda, associada a altas concentrações de HIV no sêmen e no plasma. É importante salientar que, independentemente do estágio da doença, todas as pessoas infectadas pelo HIV podem transmitir a doença. A terapia anti-retroviral parece diminuir a infectividade do indivíduo, embora os resultados de alguns estudos sejam conflitantes. Todos os pacientes em tratamento, inclusive aqueles com carga viral indetectável no sangue, devem ser considerados infectantes.

A presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, especialmente a ocorrência de úlceras genitais, está associada a um importante aumento na transmissibilidade do HIV. A alta prevalência de úlceras genitais na África pode explicar em parte a facilidade com que a infecção pelo HIV se estabeleceu na região. As doenças ulcerativas do trato genital provavelmente aumentam a infectividade do paciente-fonte masculino ou feminino. Conseguiu-se recuperar o HIV de úlceras do trato genital feminino em prostitutas de Nairóbi, na África. Outras doenças sexualmente transmissíveis não-ulcerativas, como a gonorréia, também aumentam o risco de transmissão do HIV.

A suscetibilidade do receptor também é aumentada por qualquer rompimento na mucosa genital, especialmente por doenças ulcerativas. Na úlcera genital, além da ruptura da mucosa, a ativação de linfócitos T e de outras células inflamatórias no local aumenta o número de células suscetíveis à infecção. Estudos epidemiológicos mostraram claramente o aumento da suscetibilidade à infecção em homens e mulheres, em práticas heterossexuais e homossexuais. A ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis não-ulcerativas também aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HIV, pela ruptura da mucosa genital. Homens não-circuncidados parecem ter risco maior, talvez pela maior ocorrência de balanite e balanopostite.

Não foi encontrada relação entre o uso de contraceptivos orais e o aumento da chance de infecção pelo HIV. Entretanto, sabe-se que eles elevam a ocorrência de ectopia cervical, o que poderia aumentar esse risco. Mais estudos são necessários para determinar se há ou não aumento do risco de aquisição do HIV por mulheres usuárias de contraceptivos orais.

A *transmissão sangüínea* pode ocorrer pelo uso de drogas injetáveis e por exposição parenteral a agulhas contaminadas por sangue. Fatores específicos entre usuários de drogas injetáveis foram identificados: uso de drogas injetáveis desde 1977, compartilhamento de seringas e número de parceiros que compartilham, número de injeções e prevalência da infecção pelo HIV no local de residência.

Outra forma de *transmissão sangüínea* é a realização de transfusão de sangue ou de transplante de órgãos ou tecidos contaminados. O HIV já foi transmitido pelo uso de sangue total, componentes sangüíneos, plasma e fatores de coagulação contaminados. A chance de uma pessoa adquirir HIV depois de receber um produto sangüíneo HIV-positivo se aproxima de 100%. Até 1985, quando se iniciou a testagem para HIV nos Estados Unidos, estima-se que 29 mil pessoas tenham sido expostas a sangue contaminado por meio de hemoderivados. Aproxima-



madamente 50% dos hemofílicos desenvolveram SIDA após infecção por fatores de coagulação contaminados. No entanto, após a testagem iniciada em 1985 e posteriormente com o uso de testagem para o HIV-2 em 1996, o risco de transmissão pelo uso de hemoderivados baixou consideravelmente e pode ser considerado como muito baixo. Já foi relatada transmissão do HIV por transplantes de doadores contaminados. Para o manejo da exposição ocupacional ao HIV, ver Capítulo 47.

A *transmissão vertical* do HIV (ver Capítulo 45) pode ocorrer basicamente de três maneiras: intra-uterina (durante a gestação), periparto e pós-parto (amamentação). A transmissão intra-uterina pode ocorrer, como já foi documentado, pela presença do DNA viral em tecido fetal com 8 semanas de gestação, e certamente é responsável por uma parcela significativa dos bebês infectados. Na hora do parto, tanto a via de parto normal (via baixa) como a intervenção cesariana podem favorecer a infecção, pela exposição do concepto a fluidos cervicovaginais e sangue contaminados. No entanto, trabalhos recentes mostraram uma redução significativa no risco de transmissão perinatal com o uso da intervenção cesariana hemostática, mesmo após controlado para uso de anti-retrovirais. O leite materno já foi identificado como um potente transmissor do HIV, que já foi isolado nele, e estudos epidemiológicos mostraram um risco de 14 a 29% de transmissão do HIV para o bebê por essa via. A recomendação de não-amamentação deve ser oferecida dentro do contexto social da região, visto que em países pobres da África o risco de complicações em não receber o leite materno pode sobrepujar o benefício em não transmitir o HIV. Em nosso País, dentro do programa nacional de controle da SIDA, deve-se contra-indicar a amamentação de mulheres infectadas pelo HIV.

Outros fatores que aumentam o risco de transmissão vertical são a ocorrência de infecções intra-uterinas, o parto pré-termo e a ruptura prematura das membranas, especialmente > 4 horas.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Coordenação Nacional de DST/AIDS, Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS. Brasília; 2002.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Sepkowitz KA. AIDS: the first 20 years. N Engl J Med 2001; 344: 1764-72.

Soares MA, Oliveira T, Brindeiro RM, et al. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. AIDS 2003; 17: 11-21.

Thomson MM, Nájera R. Travel and the introduction of human immunodeficiency virus type 1 non-b subtype genetic forms into western countries. Clin Infect Dis 2001; 32: 1732-7.

UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update: December 2002. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2002.

Weidle PJ, Holmberg SD, De Cock KM. Changes in HIV and AIDS epidemiology from new generation antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13 (Suppl A): S61-8.

# 40

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

DIEGO RODRIGUES FALCI  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

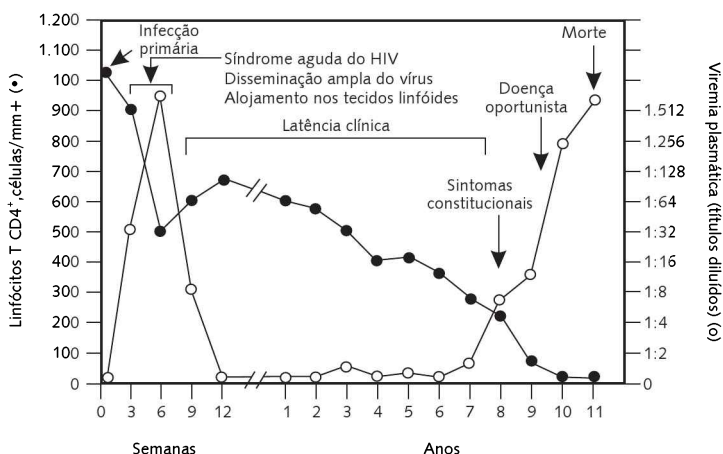
### INTRODUÇÃO

Este capítulo busca resumir o amplo espectro de manifestações decorrentes da infecção pelo HIV, apresentados conforme o tempo de aparecimento em função do grau de imunodepressão (Figura 40.1).

### INFECÇÃO PRIMÁRIA: A SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA

Duas a três semanas após a transmissão viral, 50 a 90% dos pacientes infectados desenvolvem sintomatologia transitória, *flu-like*, caracterizada por febre (96%), adenopatia (74%), faringite (70%), exantema morbiliforme (70%) e mialgias (54%). Manifestações menos comuns incluem diarreia, cefaléia, náuseas e vômitos, hepatoesplenomegalia, perda ponderal, candidíase oral e sintomas neurológicos (síndrome de Guillain-Barré, encefalite ou meningite asséptica). Os sintomas em geral duram < 14 dias, podendo, no entanto, durar > 10 semanas; a gravidade e a duração da doença podem ter implicações prognósticas – sintomas mais intensos e prolongados se correlacionam com progressão mais rápida da doença.

O diagnóstico requer alto índice de suspeição e não pode ser estabelecido por testes sorológicos. Nesse período, a viremia costuma estar muito alta (em geral > 300.000 cópias/mL), permitindo o diagnóstico por meio da detecção da carga viral (RNA) ou do antígeno p24 (ver Capítulo 41); subsequente documentação da soroconversão (anti-HIV) é necessária para confirmar a infecção. A contagem de células CD4 em geral declina durante a infecção aguda, mas os valores podem permanecer normais; infecções oportunistas podem ocorrer, se houver marcada queda do CD4 nesse período.



▲ **Figura 40.1** Evolução típica da infecção pelo HIV, na ausência de qualquer intervenção. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## O PERÍODO DE LATÊNCIA CLÍNICA

As contagens de carga viral e CD4 apresentam grandes variações entre os indivíduos nos 6 meses que seguem à soroconversão. Nesse período, a carga viral tende a estabilizar em níveis mais baixos (*set point*), passando então a apresentar uma lenta elevação (cerca de 0,15% por semana); esse *set point* se correlaciona importantemente com o prognóstico. A contagem de células CD4 também atinge o platô, apresentando então queda gradual (diminuição de 30 a 90 células/mm<sup>3</sup> por ano, após o primeiro ano de infecção). Um subgrupo de pacientes mantém valores sustentados de CD4 antes do declínio, e são chamados de progressores lentos ou não-progressores (CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> após 8 anos de infecção, na ausência de terapia anti-retroviral).

A fase de infecção assintomática (latência clínica) é a mais longa da doença, podendo durar muitos anos; sua duração parece ser influenciada por diversos fatores, descritos a seguir. O tempo de progressão desde a infecção pelo HIV até a morte é extremamente variável, ocorrendo em média após 7 a 12 anos em pacientes não-tratados. Pacientes infectados por via sanguínea (receptores de transfusões e usuários de drogas injetáveis) evoluem mais rapidamente (cerca de 7 anos) do que os contaminados por via sexual (8 a 12 anos). Sobrevida menor foi observada em países subdesenvolvidos. Indivíduos mais velhos tendem a ter deterioração imunológica mais rápida, com manifestações clínicas mais precoces.

Os exames laboratoriais mais importantes para a determinação do curso da doença são a medida da carga viral e a contagem das células CD4. Quedas rápidas do CD4, manifestações clínicas precoces e sobrevidas menores estão

fortemente associadas com cargas virais elevadas. Em uma coorte de homens bissexuais e homossexuais, o risco de morte e progressão para SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) esteve diretamente correlacionado com a carga viral basal, independentemente do CD4. Os dois exames em conjunto oferecem a melhor estimativa de progressão da doença: o CD4 reflete o *status* imunológico atual (o que ainda não foi destruído pelo vírus), permitindo determinação do risco para infecções oportunistas, já a carga viral reflete o potencial de destruição para o sistema imunológico. O Quadro 40.1 mostra o risco de progressão para SIDA em coorte de homens homossexuais, de acordo com CD4 e carga viral (Multi-Center SIDA Cohort Study) – o mesmo pode não ser aplicável a outros grupo de pacientes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE ACORDO COM O GRAU DE IMUNODEFICIÊNCIA

O risco de doenças oportunistas está diretamente relacionado à contagem de CD4 (Figura 40.2). Pacientes com  $CD4 > 500$  possuem o sistema imune relativamente preservado, podendo apresentar candidose vaginal de repetição, pneumonia bacteriana e tuberculose (TBC) pulmonar clássica, apical. Linfadenopatia generalizada persistente (adenopatia por ao menos 3 meses em 2 sítios extra-inguinais) é comum nesse grupo, freqüentemente acometido por afecções cutâneas (foliúculites, impetigo, eczemas, celulites e hidroadenites).

Com  $CD4$  entre 200 e 500, estende-se o espectro de complicações, incluindo pneumonias bacterianas, TBC (particularmente em suas formas disseminadas), herpes zoster, candidose orofaríngea, criptosporidiose autolimitada, sarcoma de Kaposi e leucoplasia pilosa oral. Entre as condições não-infecciosas: neoplasia cervical intra-epitelial, câncer cervical, linfoma de células B, mononeuropatia múltipla, púrpura trombocitopênica idiopática, linfoma de Hodgkin e pneumonite intersticial linfocítica. Doenças febris, nessa fase, podem ocorrer devido a infecções sexualmente transmissíveis e afecções anorretais.

Alguns marcadores clínicos são importantes preditores de progressão para SIDA, como candidose oral e leucoplasia pilosa oral. Linfadenopatia generalizada persistente é também um marcador clínico importante da doença; não se associa, no entanto, a maior progressão para SIDA. Preditores laboratoriais importantes incluem linfopenia ( $< 1.000/mm^3$ ), leucopenia ( $< 4.000/mm^3$ ) e anemia (hematócrito  $< 40\%$ ).

Com  $CD4 < 200$ , acentua-se o déficit imunológico, surgindo outras manifestações: pneumocistose, histoplasmoze, TBC miliar ou extrapulmonar, leucoencefalopatia multifocal progressiva, síndrome consumptiva do HIV, neuropatias periféricas, demência relacionada ao HIV, miocardiopatia, mielopatia vacuolar e poliradiculopatia progressiva. Nesse grupo, quadros febris associados a um marcado catabolismo possivelmente se devam à infecção oportunista ou à neoplasia, particularmente linfoma. Alterações do estado mental e cefaléia muitas vezes estão presentes nos pacientes com infecção oportunista do sistema nervoso central. Doenças de pele presentes nos estágios iniciais podem tornar-se crônicas e refratárias; infecções disseminadas também podem apresentar-se na forma de lesões

**CD4 ≤200: valores de carga viral plasmática<sup>a</sup>****Percentual de progressão para SIDA<sup>b</sup>**

bDNA	RT-PCR	n	3 anos	6 anos	9 anos
≤500	≤1.500	0 <sup>c</sup>	—	—	—
501-3.000	1.501-7.000	3 <sup>c</sup>	—	—	—
3.001-10.000	7.001-20.000	7	14,3	28,6	64,3
10.001-30.000	20.001-55.000	20	50,0	75,0	90,0
≥ 30.000	≥ 55.000	70	85,5	97,9	100,0

**CD4 200-350: valores de carga viral plasmática<sup>a</sup>****Percentual de progressão para SIDA<sup>b</sup>**

bDNA	RT-PCR	n	3 anos	6 anos	9 anos
≤500	≤1.500	3 <sup>c</sup>	—	—	—
501-3.000	1.501-7.000	27	0,0	20,0	32,2
3.001-10.000	7.001-20.000	44	6,9	44,4	66,2
10.001-30.000	20.001-55.000	53	36,4	72,2	84,5
≥ 30.000	≥ 55.000	104	64,4	89,3	92,9

**CD4 > 350: valores de carga viral plasmática<sup>a</sup>****Percentual de progressão para SIDA<sup>b</sup>**

bDNA	RT-PCR	n	3 anos	6 anos	9 anos
≤500	≤1.500	119	1,7	5,5	12,7
501-3.000	1.501-7.000	227	2,2	16,4	30,0
3.001-10.000	7.001-20.000	342	6,8	30,1	53,5
10.001-30.000	20.001-55.000	323	14,8	51,2	73,5
≥ 30.000	≥ 55.000	262	39,6	71,8	85,0

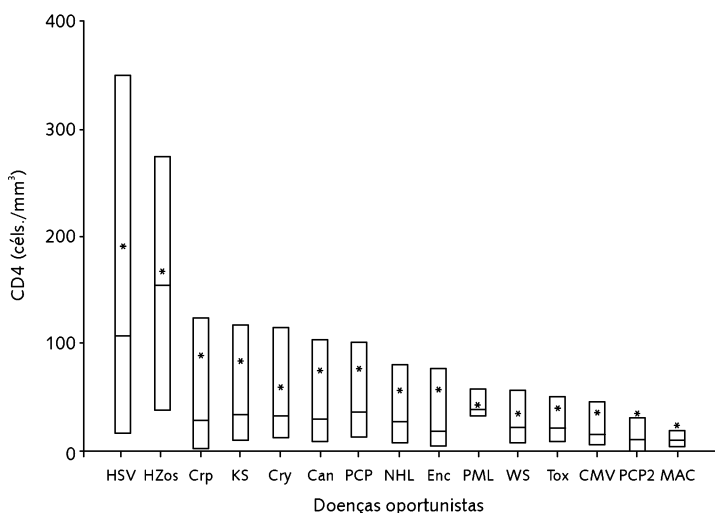
<sup>a</sup> Os números refletem carga viral obtida pela versão 2.0 do teste bDNA, onde os valores diferem dos obtidos por RT-PCR; os ensaios atuais (bDNA 3.0) são equivalentes, exceto se < 1.500 cópias/mL.

<sup>b</sup> Nesse estudo, SIDA foi definida de acordo com os critérios do CDC de 1987 (não incluía assintomáticos com CD4 < 200).

<sup>c</sup> Poucos pacientes foram incluídos nessa categoria, não permitindo estimar o risco.

cutâneas, tornando a biópsia de pele crucial. Folliculite eosinofílica, com prurido intenso, é característica de pacientes com acentuada imunodepressão.

Em doença avançada (CD4 < 100), geralmente aparecem herpes simples disseminado, criptosporidiose crônica, microsporidiose e candidose esofágica; com CD4 < 50, citomegalovirose disseminada e micobacteriose atípica disseminada (infreqüente em nosso meio). Nesse estágio de imunossupressão, as manifestações neurológicas são marcantes, destacando-se o complexo de demência associa-



▲ **Figura 40.2** Espectro de CD4 encontrado em determinadas infecções oportunistas. HSV = herpes simples; HZos = herpes zoster; Crp = criptosporidiose; KS = sarcoma de Kaposi; Cry = criptococose; Can = esofagite por *Candida*; PCP = pneumocistose; NHL = linfoma não-Hodgkin; Enc = encefalopatia do HIV; PML = leucoencefalopatia multifocal progressiva; WS = síndrome de consumo (*wasting*); Tox = toxoplasmose; CMV = citomegalovirose; PCP2 = pneumocistose recorrente; MAC = *Mycobacterium avium complex*.

do ao HIV, encefalite por toxoplasmose, criptococose, linfoma do sistema nervoso central e leucoencefalopatia multifocal progressiva. No sistema digestivo, úlceras esofágicas e colites causadas por citomegalovírus são freqüentes, assim como as infecções por micobactérias. Complicações hematológicas também são muito freqüentes.

## O IMPACTO DAS PROFILAXIAS E DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

O emprego de sulfametoxazol-trimetoprim para prevenção da pneumocistose em pacientes com CD4 < 200 diminuiu drasticamente a ocorrência dessa infecção, com aumento na sobrevida. Essa substância é também eficaz na prevenção de toxoplasmose e de infecções bacterianas.

Sem tratamento, a sobrevida média após o diagnóstico de SIDA é de 12 a 18 meses (dados obtidos quando a terapia anti-retroviral de alta potência – HAART – não era disponível). Com o advento da HAART, entretanto, modificou-se importantemente a história natural da doença, com melhora na qualidade de vida, marcada diminuição na incidência de doenças oportunistas e incremento na so-

brevidade. Com adequada reconstituição imunológica, é possível suspender a profilaxia secundária para a maioria das infecções oportunistas; o mesmo fenômeno de reconstituição imune pode, no entanto, levar à exacerbação de doenças oportunistas antes ocultas, muitas vezes com manifestações atípicas.

Com as profilaxias e a HAART, a SIDA deixou há muito tempo de ser sinônimo de morte; enquanto não há perspectiva de cura, é mais uma entre as doenças crônicas passíveis de controle. Grande parte da sociedade (incluindo também muitos médicos) parece ainda não estar familiarizada com essa realidade; a luta contra o preconceito é ainda o maior obstáculo ao tratamento da infecção pelo HIV.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Ed 2001-2002. Port Graphics; 2001.

Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 654-63.

Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, et al. Natural history of immunodeficiency virus disease in southern India. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 79-85.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Mellors JW, Rinaldo CR, Phalguni G, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.

Mindel A, Tenant-Flowers M. ABC of AIDS Natural history and management of early HIV infection. *BMJ* 2001; 322: 1290-3.

Operskalski EA, Stram DO, Lee H, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: Relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995; 172: 648-55.

# 41

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

FÁBIA RAFAELA CORTELETTI

### INTRODUÇÃO

O progresso na avaliação laboratorial do paciente infectado pelo HIV tem acompanhado a velocidade com que os estudos vêm clarificando a fisiopatogenia dessa infecção. Inicialmente isolado em 1983, o HIV-1 mostra 40 a 60% de homologia com os aminoácidos do HIV-2, isolado três anos após o primeiro. Exceto por uma minoria de cepas originárias do oeste africano, o HIV-1 é responsável pela maioria dos casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) no mundo. Subtipos (variantes genômicas) têm, recentemente, sido descritos tanto de HIV-1 quanto de HIV-2, em diferentes regiões geográficas. Os subtipos (*clades*) do HIV-1 são designados como M (*major*), O (*outlier*) e N (*new*), havendo variabilidade genética de até 30%; o subtipo M se divide ainda em grupos de A a K. Já para o HIV-2, há descrição de cinco subtipos: A, B, C, D e E. Especula-se que as variantes virais difiram com respeito à transmissibilidade, à patogenicidade e mesmo à resistência aos antivirais. Vale salientar que a maioria dos testes diagnósticos foi desenvolvida para a detecção do subtipo B, o mais comum na América do Norte.

O HIV-2 é também um retrovírus humano que provoca deficiência imunológica pela depleção das células CD4, sendo encontrado primeiramente no Oeste Africano. A doença causada pelo HIV-2 é caracterizada por um tempo maior de progressão clínica, com queda mais lenta das células CD4 e menor carga viral. Assim, comparado ao HIV-1, o HIV-2 é menos transmissível e raramente se associa à transmissão vertical. Até 30% dos pacientes infectados pelo HIV-2 mostram resultados negativos com testes de anticorpos, de acordo com o ensaio imunoenzimático (EIA) utilizado. Atualmente, um grande número de laboratórios comerciais já usa, de forma simultânea, uma associação de testes EIA para a detecção tanto do HIV-1 como do HIV-2; os bancos de sangue são obrigados a fazer a dupla testagem.

O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomenda que a testagem para o HIV-2 seja incluída na avaliação de: 1) nativos de áreas endêmicas



(Benin, Burkina Fasso, Cabo Verde, Costa do Marfim, Gâmbia, Gana, Guiné-Bissau, Libéria, Mali, Mauritânia, Níger, Nigéria, São Tomé, Senegal, Serra Leoa, Togo, Angola e Moçambique); 2) pessoas que compartilham agulhas ou são parceiros sexuais de nativos de áreas endêmicas; 3) parceiros sexuais ou que compartilhem agulhas com portadores do HIV-2; 4) pessoas que receberam transfusões ou injeções não-estéreis nas áreas endêmicas; e 5) filhos de mulheres com risco de infecção pelo HIV-2. É importante lembrar que, de uma forma geral, não há testes de carga viral disponíveis para o HIV-2.

## OS TESTES DIAGNÓSTICOS

Os testes para detectar a infecção pelo HIV podem ser divididos basicamente em quatro grupos: detecção de anticorpos, e de antígenos, cultura viral e amplificação do genoma viral. A detecção de anticorpos é o método de escolha para a triagem inicial; o inconveniente desses testes é que eles dependem da resposta do hospedeiro, não detectando diretamente o vírus. As técnicas que detectam o vírus ou suas partículas não são usadas rotineiramente, mas em situações como nos exames sorológicos indeterminados ou duvidosos e no acompanhamento laboratorial de pacientes.

É importante salientar que, antes da realização do teste anti-HIV, é mandatório fornecer ao paciente informações relacionadas aos aspectos clínicos da infecção, transmissão, práticas de risco, prevenção e significado do teste e da “janela imunológica”. A maioria das pessoas infectadas desenvolverá anticorpos anti-HIV em até 6 a 12 semanas após a exposição ao vírus. Convencionalmente, o teste sorológico de triagem é um EIA, seguido de um Western Blot confirmatório.

## TESTES DE DETECÇÃO DE ANTICORPOS VIRAIS

### ELISA (TESTE IMUNOENZIMÁTICO)

É o teste que utiliza antígenos virais, ou seja, proteínas produzidas em cultura celular ou pela tecnologia molecular recombinante. A sensibilidade e a especificidade dos testes são determinadas pelo preparado. Os antígenos virais são então adsorvidos por cavidades existentes em placas de plástico e, a seguir, adiciona-se o soro do paciente; se o soro possuir anticorpos específicos, estes serão fixados sobre os antígenos. Em caso positivo, ocorre uma reação corada ao adicionar o substrato específico da enzima. Os reagentes de EIA que utilizam antígenos recombinantes aumentam a especificidade e reduzem o período de janela imunológica, porém cerca de 30% das infecções por HIV-2 ainda terão resultados “falso-positivos”. Os índices de sensibilidade e especificidade desses testes são superiores a 98%.

### WESTERN BLOT (WB)

Esse teste envolve inicialmente a separação das proteínas virais por eletroforese em gel, seguida da transferência eletroforética dos antígenos para uma membrana de nitrocelulose. A membrana é então bloqueada com proteínas que são adsorvidas por sítios não-ocupados pelos antígenos; posteriormente, a membrana é

colocada em contato com o soro que irá a teste, onde as reações antígeno-anticorpo são detectadas por meio da reação com antiimunoglobulina humana, conjugada com um radioisótopo ou uma enzima. A revelação é feita por autoradiografia ou por substrato cromogênico. O WB detecta anticorpos contra as proteínas do HIV-1, compreendendo as do "core" (porção central do vírus, p17, p24, e p55), da polimerase (p31, p51 e p66) e do envelope (gp41, gp120 e gp160). Em função da sua alta complexidade e do custo elevado, esse teste é geralmente usado para confirmar o resultado de teste ELISA positivo. O WB sozinho tem uma taxa de 2% de falso-positivos. Os resultados do WB devem ser assim interpretados:

- ▶ Negativo: ausência de bandas.
- ▶ Positivo: reatividade a gp41 + gp120/160 ou p24 + gp120/160.
- ▶ Indeterminado: presença de qualquer padrão de bandas que não corresponda aos critérios de resultados positivos.

### IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

É utilizado também como teste confirmatório. As células infectadas são incubadas com o soro que se deseja testar e fixadas em lâminas de microscópio. Após, são tratadas com um segundo soro que contenha anticorpo específico para a imunoglobulina humana (anti-Ig) conjugada a um fluorocromo. A presença dos anticorpos é revelada por meio de microscopia de fluorescência.

### CAUSAS DE RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS

"Janela imunológica" é o tempo transcorrido entre a infecção e a sorologia positiva por EIA, sendo em média de 10 a 14 dias com os testes mais modernos. Embora algumas pessoas possam demorar até 3 a 4 semanas para fazer a soroconversão, todas soroconvertem em 6 meses. Pacientes com doença avançada ou com reconstituição imunológica sustentada por longos períodos às custas de tratamento anti-retroviral podem apresentar resultados falso-negativos por soro-reversão. Outras causas incluem resposta atípica do hospedeiro (eventos raros, sem explicação científica), agamaglobulinemia, infecção por HIV-2 ou HIV-1 dos grupos N ou O e erro técnico ou administrativo.

### CAUSAS DE RESULTADOS INDETERMINADOS

Resultados indeterminados podem ocorrer se os testes sorológicos forem realizados durante a soroconversão (habitualmente o antígeno p24 é o primeiro a aparecer). Outras causas incluem infecção avançada pelo HIV (com perda de anticorpos contra o "core"), reação cruzada por anticorpos inespecíficos (como em doenças do colágeno, doenças auto-imunes, linfomas, doença hepática, uso de drogas injetáveis, esclerose múltipla, paridade ou imunização recente), infecção pela cepa O ou pelo HIV-2 e erro técnico ou administrativo.

### CAUSAS DE RESULTADOS FALSO-POSITIVOS

O uso de vacinas contra o HIV é a causa mais comum, mas também pode ocorrer erro técnico ou administrativo.

## FREQÜÊNCIA DOS TESTES

Pacientes com comportamento de risco devem, periodicamente, realizar testes sorológicos; embora o intervalo não seja bem estabelecido, recomenda-se novo teste a cada 6 a 12 meses. Para pacientes com resultado indeterminado, em processo de soroconversão, preconiza-se a repetição dos testes em 1, 2 e 6 meses (o WB geralmente é positivo em 1 mês).

## TESTE DE DETECÇÃO DE ANTÍGENO VIRAL

É feito pela quantificação da proteína viral concentrada p24 presente no plasma ou em sobrenadante de cultura de tecido. Embora presente em todas as fases da infecção, há maior prevalência dessa proteína na fase aguda e em fases avançadas da doença.

## TÉCNICAS DE CULTURA VIRAL

### CULTURA DE CÉLULAS MONOCLONAIS DE SANGUE PERIFÉRICO

Para isolar o HIV são observadas, nas culturas, a formação sincicial (células gigantes multinucleadas), a presença da atividade da transcriptase reversa e a produção do antígeno p24 em sobrenadantes. O resultado é considerado positivo quando dois testes consecutivos detectarem a presença desses achados, em valores superiores ao limite de corte (*cut-off*). Foi com essa técnica que se caracterizou o HIV como causador da SIDA.

### CULTURA QUANTITATIVA DE CÉLULAS

Mede a carga viral intracelular mediante diluição seriada decrescente de uma população de 1 milhão células do paciente infectado. É positiva a menor diluição capaz de isolar alguma célula infectada.

### CULTURA QUANTITATIVA DE PLASMA

Semelhante à citada anteriormente, porém utiliza quantidades decrescentes de plasma. É positiva a menor diluição capaz de infectar células mononucleares.

### AMPLIFICAÇÃO DO GENOMA VIRAL

São métodos diagnósticos que utilizam diversas técnicas para a detecção de DNA, RNA ou mesmo de antígenos do HIV. Não estão indicados para diagnóstico, pois não são considerados melhores que a sorologia de rotina, apesar de serem úteis em casos de resultados contraditórios ou indeterminados, em pacientes com agamaglobulinemia, na infecção aguda ou janela imunológica e na infecção neonatal. Entre eles, o PCR do DNA do HIV-1 é o mais sensível, podendo detectar de 1 a 10 cópias de DNA viral. De modo geral, a sensibilidade dos testes de detecção viral varia de acordo com o estágio da doença e a técnica utilizada (cerca de 99% para o PCR-DNA, 90 a 95% para o RNA-HIV quantitativo, 95 a 100% para a cultura viral de células mononucleares do sangue periférico e 8 a 32% para a detecção do antígeno p24).

## TESTES SOROLÓGICOS ALTERNATIVOS PARA DETECTAR O HIV

### KITS DOMÉSTICOS

Não-disponíveis no Brasil. Nos Estados Unidos esses testes são vendidos em farmácias, que fornecem os resultados por telefone, após o envio, via correio, de uma fita de papel embebida em sangue, o qual é obtido por uma lanceta, usando um código anônimo e protegido. A sensibilidade e a especificidade se aproximam de 100%, já que utilizam um duplo ELISA e um confirmatório de imunofluorescência indireta. O uso desse teste é bastante discutível.

### TESTES RÁPIDOS

No Brasil, há em torno de 10 marcas e tipos diferentes aprovados pelo Ministério da Saúde. Com sensibilidade de 99,9% e especificidade de 99,6%, recomenda-se que os resultados negativos sejam documentados como definitivos, e que os positivos sejam confirmados por testes-padrão. São utilizados em situações emergenciais (para determinar o *status* sorológico das fontes de exposição de profissionais da saúde, em gestantes em trabalho de parto não-testadas no pré-natal ou em pacientes que não retornariam para saber o resultado da sorologia-padrão).

### TESTE DA SALIVA

O OraSure coleta a saliva e concentra IgG para a aplicação de testes EIA que detectam anticorpos anti-HIV. O teste pode ser anônimo ou confidencial, com o resultado em três dias. A sensibilidade e a especificidade ficam em torno de 99,9%. O teste não está disponível no Brasil.

### TESTE DE URINA

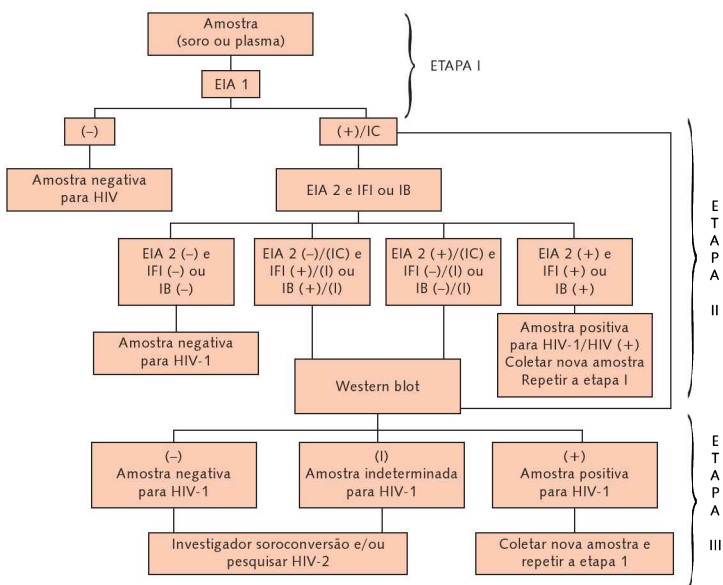
É um EIA de triagem que, diante do resultado positivo, deve ser confirmado por sorologia-padrão. A sensibilidade é de 99% e a especificidade de 94%. Esse teste também não está disponível no Brasil.

### SECREÇÃO VAGINAL

O EIA também pode ser feito com base nas IgGs detectadas nas secreções vaginais. Pode ser usado nas vítimas de estupro, já que existem anticorpos anti-HIV IgG no sêmen.

## RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL)

Os procedimentos seqüenciados para detectar anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade > 2 anos segue, segundo recomendações do Ministério da Saúde, uma seqüência de três etapas: I) a triagem sorológica; II) a confirmação sorológica por imunoenensaio em paralelo ao teste de imunofluorescência indireta para o HIV-1 ou ao teste de imunoblot para HIV; e III) a confirmação sorológica por WB para HIV (Figura 41.1).



▲ **Figura 41.1** Fluxograma para detectar anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de 2 anos. EIA = ensaio imunoenzimático; IFI = imunofluorescência indireta; IB = imunoblot; IC = inconclusivo; I = indeterminado; (-) = não-reagente; (+) = reagente.

A triagem sorológica se dá pela realização de um imunoenensaio de qualquer amostra de soro ou plasma, excluindo-se os testes de avaliação rápida (teste rápido). Nessa etapa, as amostras não-reagentes têm seu resultado definido como "amostra negativa para HIV". As amostras reagentes ou inconclusivas devem ser submetidas ao segundo imunoenensaio em paralelo ao teste de imunofluorescência indireta para HIV-1 ou ao teste de imunoblot para HIV. O segundo imunoenensaio deve ter princípio metodológico e/ou antígenos distintos do primeiro utilizado. Como alternativa, pode-se ir diretamente ao WB. As etapas seguintes (II e III) são destinadas à confirmação do diagnóstico sorológico.

Na etapa II, a confirmação sorológica é feita por meio de um segundo imunoenensaio em paralelo ao teste de imunofluorescência indireta para o HIV-1 ou ao teste de imunoblot. As amostras não-reagentes no segundo imunoenensaio e negativas nos testes de imunofluorescência indireta ou de imunoblot têm seu resultado definido como "amostra negativa para HIV". As amostras reagentes no segundo imunoenensaio e positivas nos testes de imunofluorescência indireta ou de imunoblot

têm seu resultado definido como “amostra positiva para HIV”. Nesse caso, é obrigatória a coleta de uma segunda amostra para repetir a etapa I, visando a confirmar a positividade da primeira amostra. As amostras não-reagentes ou inconclusivas no segundo imunoenensaio e positivas ou indeterminadas por imunofluorescência indireta ou por imunoblot devem ser submetidas ao WB. As amostras reagentes ou inconclusivas no segundo imunoenensaio e negativas ou indeterminadas por imunofluorescência indireta ou por imunoblot também devem ser submetidas ao WB.

A etapa III é feita pela confirmação sorológica pelo WB e deve também ser interpretada como amostra não-reagente no caso de o teste mostrar ausência de bandas; amostras reagentes requerem a presença de, no mínimo, duas bandas e amostras indeterminadas são aquelas com qualquer outro padrão. Assim, as amostras negativas têm como resultado definitivo “amostra negativa para HIV” e podem ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2. As amostras positivas no WB têm seu resultado definido como “amostra positiva para HIV”, sendo obrigatória a coleta de segunda amostra para repetir a etapa I, visando a confirmar a positividade da primeira. As amostras indeterminadas têm seu resultado definido como “amostra indeterminada para HIV-1” e podem ser submetidas à investigação de soroconversão ou pesquisa de anticorpos anti-HIV-2.

Para investigar a soroconversão, o Ministério da Saúde recomenda coletar uma segunda amostra 30 dias após a emissão do resultado da primeira e repetir o conjunto de procedimentos seqüenciados descritos anteriormente. Testes baseados na detecção de antígenos ou de ácido nucléico também podem ser utilizados; o resultado definitivo da infecção deve ser baseado na soroconversão completa.

A investigação de HIV-2 deve ser feita após a realização de todas as etapas obrigatórias e recomendadas para a detecção de anticorpos anti-HIV-1, em amostras com resultados indeterminados, quando os dados epidemiológicos forem sugestivos de infecção por esse vírus ou se os dados clínicos forem compatíveis com a infecção pelo HIV.

As amostras positivas devem ser liberadas com a ressalva, por escrito, de que o resultado é parcial e somente será considerado como definitivo após a análise da segunda amostra. Em casos positivos, é obrigatória a coleta da segunda amostra, repetindo toda a etapa de triagem sorológica para confirmar a positividade da primeira, com intervalo de 30 dias. Caso o resultado do teste dessa segunda amostra seja não-reagente ou inconclusivo, devem ser cumpridas as etapas já estabelecidas. Em caso de resultados conclusivos discordantes na primeira e na segunda amostra, deve ser colhida uma terceira, realizando todos os testes para a conclusão do diagnóstico. No caso de a segunda amostra ter resultado diferente da primeira, deve-se considerar a possibilidade de troca de amostras ou erro inerente aos procedimentos de realização dos testes. A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com menos de dois anos não caracteriza infecção, devido à transferência dos anticorpos maternos através da placenta, sendo necessário realizar testes complementares para a confirmação do diagnóstico.

## ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE INFECTADO PELO HIV

### CARGA VIRAL DO HIV

A medida da viremia plasmática (carga viral) foi introduzida na prática clínica em 1996. É o grande marcador prognóstico da infecção pelo HIV, além de ser útil no diagnóstico da infecção e no controle do tratamento. Tem enorme importância no acompanhamento do paciente infectado, principalmente porque a concentração do RNA do HIV no plasma parece ser proporcional ao número de células CD4 infectadas (não apenas na circulação, mas também em gânglios e em tecidos).

Técnicas como RT-PCR, bDNA e NASBA permitem a quantificação da carga viral do HIV no plasma com muita precisão e reprodutibilidade. Devido a variações quanto aos limites de detecção e à quantificação da carga viral, os resultados obtidos com diferentes testes devem ser comparados com cautela; o ideal é que o paciente realize o exame sempre pelo mesmo método e no mesmo laboratório. Os resultados obtidos por bDNA, por exemplo, são cerca de 50% menores do que os obtidos com RT-PCR. A transformação dos resultados absolutos em logaritmos (*log*) na base de 10 facilita a análise, transformando uma curva exponencial em linear.

Por quantificar formas vivas, todos esses testes são sujeitos a flutuações; assim, para serem consideradas significativas (superiores a dois desvios-padrão), variações entre duas medidas de carga viral devem ser superiores a 0,3 a 0,5 *log* (2 a 3 vezes).

Na infecção aguda pelo HIV, o teste de quantificação da carga viral pode ser usado para diagnosticar a síndrome retroviral aguda em momento anterior à soroconversão (pode ser detectada 2 semanas após o contágio); o teste parece ser mais sensível do que a detecção do antígeno p24, detectando a infecção 3 a 5 dias antes deste. Nesse momento, os níveis da viremia são muito altos, em torno de  $10^5$  a  $10^6$  cópias/mL, com marcada diminuição em algumas semanas; o patamar (*set point*) atingido tem importância prognóstica (base teórica para o tratamento da infecção aguda). Vale lembrar que 2 a 9% das pessoas não-infectadas pelo HIV apresentam teste com resultado falso-positivo, com carga viral baixa ( $<10.000$  cópias/mL); a subsequente documentação de soroconversão é fundamental para confirmar o diagnóstico de infecção pelo HIV.

A carga viral constitui um forte indicador prognóstico, independentemente da contagem de CD4. Idealmente, duas dosagens devem ser obtidas antes de se iniciar o tratamento, separadas por 2 semanas (o que não deve retardar o início da terapia em pacientes com doença avançada). O risco de transmissão do vírus também é diretamente proporcional à carga viral.

Após o início do tratamento anti-retroviral, ocorre um rápido declínio nos níveis de RNA-HIV, refletindo a ação dos medicamentos sobre os vírions livres no plasma e sobre aqueles que infectam agudamente as células CD4. Em um segundo momento, com duração de meses, ocorre um declínio mais lento e menos acentuado, refletindo a atividade contra os vírus que infectam os macrófagos. O efeito máximo das medicações anti-retrovirais se dá em 4 a 6 meses; assim, o nível de carga viral parece ser o maior indicador da resposta terapêutica. Com tratamento

eficiente, a redução esperada na carga viral é de 1,5 a 2 *log* em 4 semanas, caindo para < 500 cópias/mL em 12 a 16 semanas e estabilizando em níveis indetectáveis (< 40 a 50 cópias/mL, na dependência do teste empregado) após 16 a 24 semanas. A medida da carga viral deve sempre ser feita em momentos de estabilidade clínica, com pelo menos quatro semanas de intervalo entre imunizações ou infecções intercorrentes. Após a avaliação inicial, o teste deve ser repetido a cada 3 a 4 meses. Após a troca de esquema anti-retroviral, o exame deve ser feito em 2 a 4 semanas, 12 a 16 e 16 a 24 semanas.

No caso de uma carga viral inesperadamente baixa, é imprescindível lembrar-se das cepas não-B, que não são detectadas pelo método RT-PCR versão 1.0 da Roche®. Já os testes b-DNA versão 1.5 da Roche® e Nuclisens HIV-1 QT (NASBA) fornecem uma quantificação mais exata, com amplificação dos subtipos de A a G. É importante ressaltar que, diferentemente dos EUA, onde predomina o subtipo B, no Brasil, subtipos como C e F são bastante frequentes (para a distribuição das *clades* de HIV no mundo, ver Figura 39.2 do Capítulo 39, "Epidemiologia e transmissão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV"). Nenhum dos testes é exato para os subtipos N ou O ou para as cepas de HIV-2.

Existem algumas situações que aumentam a carga viral e devem ser observadas. A progressão da doença parece ser uma das mais expressivas. Em caso de falha no tratamento, deve-se tentar identificar a(s) potencial(is) causa(s), como má adesão, muitas vezes por doença psiquiátrica ou drogadição, interações medicamentosas ou mesmo resistência viral. Intercorrências infecciosas devem sempre ser lembradas como causa de aumento da carga viral; a tuberculose ativa e a pneumonia pneumocócica, por exemplo, podem elevá-la 5 a 160 e 3 a 5 vezes, respectivamente. Imunizações contra o vírus influenza e o pneumococo também são causas de aumento da viremia.

Outras situações importantes a serem consideradas são aquelas em que há aumento para níveis detectáveis de carga viral em pacientes que já apresentavam carga indetectável. A detecção transitória de viremia em valores baixos, os chamados *blips*, são comuns na prática clínica e não se associam à falha virológica quando inferiores a 400 a 500 cópias/mL. No caso de pacientes que não alcançaram o nível de carga viral indetectável (resposta parcial) ou naqueles em que houve retorno para níveis detectáveis (resposta transitória), a carga viral pode estabilizar-se em níveis inferiores àqueles pré-tratamento, com aumento progressivo da contagem de CD4 (resposta discordante). O que se tem visto é que, na verdade, não há uma resposta discordante, pois a carga viral não retorna aos níveis anteriores ao tratamento e há um aumento real na contagem de CD4. A magnitude da queda da carga viral parece ser o melhor preditor do prognóstico após 2 a 3 anos de tratamento anti-retroviral.

## CONTAGEM DE CÉLULAS CD4

É o exame ideal para o estadiamento da doença, para o diagnóstico diferencial das queixas do paciente e para a tomada de decisões sobre tratamento e profilaxia. Juntamente à carga viral, pode prever o prognóstico do paciente, sua evolução clínica e sua sobrevida. Os valores normais da contagem de linfócitos T-CD4 se



situam entre 800 a 1.050 células/mm<sup>3</sup>, podendo variar de 500 a 1.400 células/mm<sup>3</sup> (considerando-se dois desvios-padrão), dependendo dos valores de referência de cada laboratório. A orientação é que o exame seja repetido a cada 3 a 4 meses, quando o CD4 for < 350 células/mm<sup>3</sup>, e a cada 3 a 6 meses, com valores maiores.

Citometria de fluxo com analisadores hematológicos é o método de escolha para a quantificação das células CD4 e requer sangue a fresco coletado no máximo há 18 horas. FACS Count (*fluorescent antibody cell sorting*) é um sistema automatizado alternativo, com sensibilidade semelhante à citometria, com menor custo e técnica menos complexa. Anticorpos monoclonais específicos são marcados por fluorescência, detectando o percentual de células CD4 e CD8; o número absoluto de CD4 não é medido diretamente, mas calculado por meio de uma fórmula.

A contagem de CD4 pode ser influenciada por vários fatores; entre eles, variação do método do exame (a margem de erro, com intervalo de confiança de 95%, é de cerca de 30%), variações sazonais e diurnas, doenças intercorrentes e uso de corticosteróides. Durante o dia, o CD4 alcança seus níveis mais baixos às 12h30min e mais elevados às 20h30min (o dobro do que na manhã). Cirurgias de grande porte e algumas infecções agudas podem causar pequenas diminuições na contagem de CD4. A corticoterapia aguda pode provocar queda pronunciada, de 900 células/mm<sup>3</sup> para 300 células/mm<sup>3</sup>, sendo que o uso crônico de corticosteróides produz uma diminuição mais discreta. Uma elevação ilusória na contagem de CD4 pode ser provocada pela co-infecção com HTLV-1 e em casos de esplenectomia. Outros fatores que influenciam minimamente a contagem de CD4 são a idade (em adultos), o gênero, a categoria de risco, o estresse psicológico ou físico e a gestação. Vale lembrar que a contagem de células CD4 é um produto de três variáveis: a leucometria, o percentual de linfócitos e o percentual de linfócitos com receptor CD4.

Linfocitopenia idiopática de CD4 é uma síndrome que se caracteriza por contagem baixa de CD4 na ausência de infecção pelo HIV ou outra afecção qualquer; os pacientes podem apresentar as mesmas infecções oportunistas dos pacientes com SIDA, embora com algumas diferenças. Os critérios para definição de caso são: 1) contagem de células CD4 < 300/mm<sup>3</sup> ou porcentagem < 20%; 2) ausência de evidências laboratoriais de infecção pelo HIV; e 3) ausência de explicação alternativa para a linfopenia de células CD4. A contagem de CD4 desses pacientes tende a ser estável, tendo um bom prognóstico a longo prazo.

Para evitar variações de um exame para outro no mesmo paciente, pode-se usar a porcentagem de células CD4, e não o número absoluto. A contagem de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> corresponde a > 29% da contagem de linfócitos; entre 200 a 500/mm<sup>3</sup>, de 14 a 28%; CD4 < 200/mm<sup>3</sup> corresponde a < 14% dos linfócitos totais. Em função desses diversos fatores que influenciam na contagem de CD4, esta deve ser, sempre que possível, repetida em casos de decisões terapêuticas, como início ou troca de esquemas anti-retrovirais.

No caso de pacientes que se negam a realizar testes sorológicos para diagnóstico do HIV, o exame de contagem do CD4 pode orientar as condutas terapêuticas. Em pacientes que apresentam alguma das “doenças definidoras de SIDA” (ver Capítulo 42), muito dificilmente a contagem de CD4 será > 200 células/mm<sup>3</sup> e

provavelmente esteja em torno de 60 células/mm<sup>3</sup>. Assim, é praticamente impossível que um paciente com CD4 de 800 células/mm<sup>3</sup> apresente candidose oral ou pneumocistose, por exemplo. A contagem de células CD4 é o mais importante parâmetro a ser considerado na nem sempre fácil decisão de iniciar terapia anti-retroviral.

Com a progressão da doença, a imunossupressão do paciente infectado pelo HIV se relaciona com alterações quantitativas e qualitativas das células T-CD4+. As células CD4 são divididas em duas categorias: as células *naïve* ou "virgens" e as células de memória. Inicialmente, todas as células são virgens, expressando a isoforma CD45RA+. Progressivamente, a exposição aos antígenos vai ativando as células T de memória (CD45RA-), e são essas as células específicas para as infecções oportunistas, como pneumocistose, citomegalovirose e toxoplasmose. Assim, com a depleção dessas células, o sistema imune não tem capacidade para responder aos antígenos de memória, um defeito observado precocemente na infecção pelo HIV.

## TESTES DE RESISTÊNCIA

São testes realizados *in vitro* com a finalidade de avaliar a resistência do HIV aos anti-retrovirais; esses testes são discutidos no Capítulo 44.

## OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

### HEMOGRAMA COMPLETO

É útil para a investigação de anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia. A linfopenia < 1.000/mm<sup>3</sup> costuma estar associada a contagens de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Esse teste deve ser repetido a cada 3 a 6 meses; pacientes em uso de medicamentos mielotóxicos (como AZT, ganciclovir e sulfonamidas) devem realizar controle mais freqüente.

### EXAMES BIOQUÍMICOS

Testes úteis incluem os que permitem avaliar as funções renal, hepática, pancreática, além da desidrogenase láctica. A dosagem sérica de lactato pode ser útil em pacientes com suspeita de toxicidade mitocondrial por inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Glicemia de jejum e perfil lipídico devem ser avaliados antes do início da terapia anti-retroviral e a cada 3 a 6 meses em pacientes em uso de inibidores de protease ou de inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo. Anemia hemolítica pode ocorrer em pacientes com deficiência de G6PD em uso de drogas oxidativas, como dapsona, primaquina e ribavirina.

### SOROLOGIA PARA SÍFILIS

É importante em função da grande incidência de co-infecção e do fato de o HIV acelerar a história natural da sífilis. O teste de triagem é o VDRL, que deve ser solicitado inicialmente e repetido a cada ano em função das altas taxas de recaída

e de reinfecção. Até 6% dos pacientes com HIV apresentam resultados falso-positivos, em função do uso de drogas injetáveis, da gestação e da própria infecção pelo HIV. Pacientes infectados pelo HIV com evidência sorológica de sífilis não-tratada devem ser submetidos à punção lombar e à avaliação para neurolues. A sífilis é discutida em capítulo específico.

### SOROLOGIA PARA OS VÍRUS DA HEPATITE

A incidência dos vírus B e C em pacientes infectados pelo HIV é elevada, principalmente em homossexuais, bissexuais, heterossexuais com múltiplos parceiros e em usuários de drogas injetáveis. Recomenda-se rastreamento com antígeno de superfície para hepatite B (HBsAg), anticorpo anticore do vírus B (anti-HBc) e anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV). Nos casos de vacinação para hepatite B, está recomendado o controle com anti-HBs quantitativo em 1 e 6 meses após a terceira dose da vacina. Anti-HVA IgG deve ser solicitado para rastrear pacientes candidatos à vacina para hepatite A.

### SOROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE (IgG)

Em função de a grande maioria dos pacientes ter exposição prévia ao *Toxoplasma gondii*, esse controle está indicado, a fim de orientar a profilaxia no momento adequado e auxiliar no diagnóstico diferencial das afecções do sistema nervoso central.

### SOROLOGIA PARA CITOMEGALOVÍRUS (CMV) E HERPES

A sua utilidade é muito questionada. Está indicada para detectar infecção latente. Pacientes soronegativos para CMV devem ser transfundidos apenas com produtos de pacientes não-infectados por CMV.

### DERIVADO PROTÉICO PURIFICADO (PPD)

É recomendado anualmente, para guiar a quimioprofilaxia para tuberculose (ver Capítulo 56). Teste com endureção > 5 mm é considerado um forte reator.

### RADIOGRAMA DE TÓRAX

Está indicado apenas para pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de doença pulmonar ou PPD recentemente positivo.

### COLPOCITOLOGIA

É recomendada uma avaliação ginecológica inicial, com exame pélvico e citologia por Papanicolaou. Deve-se realizar uma nova avaliação em 6 meses e, se normal, avaliar anualmente. É importante manter esse controle, em função da alta incidência de displasia cervical relacionada ao HPV e da sua rápida progressão para o câncer cervical em jovens infectadas pelo HIV.

## CITOLOGIA ANAL

O câncer anal é similar ao cervical em vários aspectos, incluindo a etiologia comum (HPV), a diversidade de tipos de HPV oncogênicos, a progressão de lesões de baixo-grau para a de alto-grau e a efetividade do Papanicolaou como método de rastreamento. A prevalência de HPV em homossexuais do sexo masculino é de 60 a 75%, e a frequência de carcinoma anal é cerca de 80 vezes o da população em geral. Embora a citologia anal mostre sensibilidade similar à cervical, é menos acurada para indicar o grau da anormalidade; assim, citologia anormal deve levar a anuscopia com biópsia. A frequência com que o teste deve ser realizado não está bem estabelecida; algumas autoridades recomendam citologia anal a cada 3 anos em homossexuais do sexo masculino, e estendem a indicação às mulheres infectadas pelo HIV com HPV no colo uterino.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG, Gallant JE., Medical Management of HIV Infection. Johns Hopkins University; 2003.

Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents; 2004.

Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-9.

Ministério da Saúde do Brasil. Procedimentos Seqüenciados para Detecção de Anticorpos Anti-HIV em Indivíduos com Idade Acima de Dois Anos. Portaria 59 de 30 de Janeiro de 2003.

Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, Quinn TC. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus Type I and HIV in Brazil: impact on markers of HIV disease progression. *JAMA* 1994; 271: 353-7.

# 42

## CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE CASOS DE SIDA

DIEGO RODRIGUES FALCI

### INTRODUÇÃO

A vigilância epidemiológica da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) vem sendo realizada no Brasil tomando-se como referência a notificação universal dos casos de SIDA, que corresponde à fase mais avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), incluída na lista de doenças de notificação compulsória desde 1986.

A primeira definição de casos de SIDA do Ministério da Saúde do Brasil foi adotada em 1987, tendo como referência a elaborada em 1985, no Estados Unidos, pelo CDC (Center for Disease Control and Prevention). Denominada Critério CDC Modificado, fundamentava-se na evidência laboratorial de infecção pelo HIV e na presença de doenças indicativas de imunodeficiência utilizando-se métodos diagnósticos definitivos. Desde então, a definição de caso de SIDA em adultos no Brasil passou por sucessivas revisões, as quais tiveram como objetivo principal a adequação dos critérios às condições diagnósticas laboratoriais e ao perfil de morbidade do País.

Atualmente, o Ministério da Saúde do Brasil, de acordo com a última publicação dos Critérios de Definição de Casos de SIDA, em 2004, admite três critérios para a definição de casos da doença: o critério CDC adaptado, que além da evidência laboratorial de infecção pelo HIV e da presença de doenças indicativas de imunodeficiência inclui um marcador laboratorial de imunossupressão (baseado na contagem de linfócitos T CD4+); o critério Rio de Janeiro/Caracas, que permanece sem nenhuma alteração desde sua introdução em 1992; e o critério excepcional óbito, para diagnósticos de SIDA baseados nos dados constantes na declaração de óbito. Para que um paciente seja considerado como tendo SIDA é necessário que ele se enquadre em apenas um dos três critérios. A definição de casos em crianças não é objetivo deste capítulo, podendo ser encontrada em [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br).

## CRITÉRIO CDC ADAPTADO

O critério CDC adaptado inclui as últimas modificações feitas pelo CDC, excluindo-se da lista de doenças indicativas de SIDA, entretanto, a coccidioidomicose, por ser um evento raro no Brasil, e a tuberculose pulmonar, por ser de elevada prevalência no País. Para que um paciente seja definido como tendo SIDA por esse critério, é necessário que haja:

- Dois testes de triagem reagentes, ou um teste de triagem e um teste confirmatório reagentes para a detecção de anticorpos anti-HIV, demonstrando evidência laboratorial da infecção pelo HIV.
- Evidência de imunodeficiência, que pode ser uma contagem de linfócitos T CD4+ < 350 células/mm<sup>3</sup> ou o diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de SIDA (Quadro 42.1). Ressalta-se que desde 1993 o CDC estabelece como critério para a definição de casos de SIDA uma contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>.

## CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/CARACAS

O critério Rio de Janeiro/Caracas foi introduzido no Brasil em 1992, após ser proposto, em 1989, em uma reunião, na qual participavam especialistas do Rio

### Quadro 42.1 DOENÇAS INDICATIVAS DE SIDA PELO CRITÉRIO CDC ADAPTADO (EM ORDEM ALFABÉTICA)

- Câncer cervical invasivo
- Candidose de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões
- Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja fígado, baço e linfonodos (p. ex., retinite por citomegalovírus)
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica (período ≥ 1 mês)
- Herpes simples mucocutâneo (período ≥ 1 mês)
- Histoplasmoose disseminada (que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais ou hilares)
- Isosporidiose intestinal crônica (período ≥ 1 mês)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção pelo vírus JC)
- Linfoma não-Hodgkin de células B, linfoma maligno de células grandes ou pequenas não-clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação
- Linfoma primário do cérebro
- Pneumocistose
- Qualquer micobacteriose disseminada, exceto tuberculose pulmonar ou hanseíase
- Reativação da doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
- Sepses recorrentes por bactérias do gênero *Salmonella* (não-tifóide)
- Toxoplasmose cerebral

de Janeiro, realizada na cidade de Caracas, Venezuela. Esse critério baseia-se na identificação clínica de sinais, sintomas e doenças, sem depender de exames complementares sofisticados. Para que um paciente seja considerado como tendo SIDA por esse critério, é necessário que haja:

- ▶ Evidência laboratorial da infecção pelo HIV por meio de:
  - dois testes de triagem reagentes para anticorpos anti-HIV;
  - um teste de triagem e um teste confirmatório reagentes para anticorpos anti-HIV.
- ▶ Um somatório de pelo menos 10 pontos em uma escala de sinais, sintomas e doenças (Quadro 42.2).

## CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO

Será considerado como caso de SIDA, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo  $\geq 13$  anos em cuja declaração de óbito houver:

- ▶ Menção à SIDA/AIDS ou qualquer termo equivalente (síndrome da imunodeficiência adquirida, imunodeficiência adquirida) em algum dos campos de preenchimento, e que, após investigação epidemiológica, não possa ser descartado ou enquadrado em nenhum dos outros critérios principais de definição de casos de SIDA vigentes (investigação epidemiológica inconclusiva).
- ▶ Menção à infecção pelo HIV ou termos equivalentes em algum dos campos de preenchimento, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV, e que, após investigação epidemiológica, não possa ser descartado ou enquadrado em nenhum dos critérios principais de definição de caso de SIDA vigentes (investigação epidemiológica inconclusiva).

É definida como investigação epidemiológica inconclusiva aquela em que, após a busca em prontuários, o caso não puder ser descartado ou enquadrado em um dos critérios principais, pelo não-registro de dados clínicos ou laboratoriais.

Quando o caso for definido pelo critério excepcional óbito, a data do diagnóstico corresponderá à data de ocorrência do óbito. Deve-se sempre tentar, por meio de investigação epidemiológica, obter os dados clínicos e laboratoriais necessários à classificação do caso em algum dos critérios principais (CDC adaptado e/ou Rio de Janeiro/Caracas). Caso haja a reclassificação do caso para algum outro critério principal, a data do diagnóstico poderá ser retificada. Se em algum dos campos de preenchimento da declaração de óbito houver menção a alguma doença indicativa de imunodeficiência, mas não houver registro da infecção pelo HIV ou da SIDA, deve-se realizar também investigação epidemiológica com a finalidade de obter dados clínicos e/ou laboratoriais adicionais, necessários para a classificação do caso como SIDA, devendo-se também excluir outras causas de imunodeficiência.

## TESTES DE TRIAGEM

São testes de triagem para a detecção de anticorpos anti-HIV: várias gerações de ensaio por imunoabsorbância ligado à enzima (*enzyme linked immunosorbent*

Sinal/sintoma/doença	Descrição	Pontos
Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia	Hemoglobina < 6,8 mmol/L (11,0 g/dL) em homens e 6,2 mmol/L (10,0 g/dL) em mulheres, linfócitos totais < 1.000 cél/mm <sup>3</sup> (1x10 <sup>9</sup> /L), contagem de plaquetas < 100.000 cél/mm <sup>3</sup> (100x10 <sup>9</sup> /L)	2
Astenia	Por período ≥ 1 mês, excluída a tuberculose como causa básica	2
Caquexia	Perda de peso involuntária > 10% do peso habitual do paciente, excluída a tuberculose como causa básica	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por período ≥ 1 mês	2
Febre	Constante ou intermitente, ≥ 38°C, por período ≥ 1 mês, excluída a tuberculose como causa básica	2
Linfadenopatia	≥ 1 cm acometendo 2 ou mais sítios extra-inguinais, por período ≥ 1 mês	2
Tosse	Tosse persistente, associada ou não a qualquer pneumonia ou pneumonite (exceto tuberculose), determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica das placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia pilosa: placas brancas não-removíveis nas laterais da língua	5
Disfunção do SNC	Confusão mental, demência, diminuição do nível da consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto criptococose) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas	5
Herpes zoster em indivíduo < 60 anos	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos	5



**Quadro 42.2** ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS E DOENÇAS PELO CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/CARACAS (CONTINUAÇÃO)

Sinal/sintoma/doença	Descrição	Pontos
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados em uma única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extrapulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não-cavitária) e/ou inspeção microscópica, pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas violáceas características na pele e/ou mucosas)	10

*assay*, ELISA), ensaio imunoenzimático (*enzyme immuno assay* EIA), ensaio imunoenzimático com micropartículas (*microparticle enzyme immuno assay* MEIA) e ensaio imunoenzimático com quimioluminescência.

## TESTES CONFIRMATÓRIOS

Imunofluorescência indireta, imunoblot, Western Blot, testes de amplificação de ácidos nucleicos, como, por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) e a amplificação sequencial de ácidos nucleicos (*nucleic acid sequence based amplification*, NASBA).

Os Quadros 42.3 e 42.4 mostram, respectivamente, um resumo dos critérios de definição de casos de SIDA e os métodos diagnósticos das doenças indicativas de SIDA em indivíduos com 13 anos ou mais.

### **Critério CDC adaptado**

Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV

+

Evidência de imunodeficiência:

Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de SIDA

e/ou

Contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 350 células/mm<sup>3</sup>

e/ou

### **Critério Rio de Janeiro/Caracas**

Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV

+

Somatório de pelo menos dez (10) pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças

ou

### **Critério excepcional óbito**

Menção à SIDA (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)

+

Investigação epidemiológica inconclusiva

ou

Menção à infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além da doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV

+

Investigação epidemiológica inconclusiva

**Quadro 42.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS INDICATIVAS DE SIDA EM INDIVÍDUOS COM TREZE (13) ANOS DE IDADE OU MAIS PELO CRITÉRIO CDC ADAPTADO**

Descrição	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Câncer cervical invasivo	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	
Candidose de esôfago	Inspeção macroscópica por endoscopia ou necropsia; ou microscopia por histologia ou citologia de material obtido diretamente do tecido afetado	Histórico de dor retroesternal à deglutição e candidose oral, de início recente, diagnosticada pela inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica direta de material obtido da mucosa oral com achados característicos
Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões	Inspeção macroscópica por endoscopia ou necropsia; ou microscopia por histologia ou citologia de material obtido diretamente do tecido afetado	
Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja fígado, baço e linfonodos	Inspeção macroscópica por histologia ou citologia; cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	Retinite por citomegalovírus. Aparência característica em exames oftalmológicos seriados (p. ex., discretas placas na retina com bordas distintas, progredindo de modo centrífugo, acompanhando os vasos sangüíneos e freqüentemente associadas à vasculite retiniana, hemorragia e necrose) A resolução da doença ativa deixa cicatriz e atrofia com mosqueamento ( <i>motting</i> ) do pigmento epitelial retiniano
Criptococose extrapulmonar	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; pesquisa direta ou cultura em material obtido diretamente	

<b>Descrição</b>	<b>Diagnóstico definitivo</b>	<b>Diagnóstico presuntivo</b>
	do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; ou detecção de antígeno específico (sangue ou urina)	
Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês)	Inspeção microscópica direta em fezes	
Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente da lesão mucocutânea	Aparência característica de lesões ulcerocrostosas persistentes, por um período superior a um (1) mês, por vezes muito extensas, nas regiões perianal e genital. Prova terapêutica deve ser considerada nos casos duvidosos
Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodo cervicais/hilares)	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; pesquisa direta ou cultura em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; ou detecção de antígeno específico (sangue ou liquor)	
Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês)	Inspeção microscópica direta em fezes	
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	Tomografia computadorizada ressonância nuclear magnética com múltiplas lesões hipodensas não-captantes de contraste na substância branca subcortical do sistema nervoso central sem efeito de massa (edema)
Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos:		

**Quadro 42.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS INDICATIVAS DE SIDA EM INDIVÍDUOS COM TREZE (13) ANOS DE IDADE OU MAIS PELO CRITÉRIO CDC ADAPTADO (CONTINUAÇÃO)**

Descrição	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não-clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt)</li> <li>– Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico)</li> </ul>		
Linfoma primário do cérebro	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	Inspeção microscópica direta em escarro (induzido ou não), em lavado broncoalveolar ou em outros fluidos do trato respiratório; ou por histologia ou citologia em material obtido diretamente do pulmão	Histórico de dispnéia de esforço ou de tosse não-produtiva com início nos últimos três (3) meses associado à radiografia de tórax com evidência de infiltração intersticial difuso bilateral e de hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ , na ausência de evidência de pneumonia bacteriana (prova terapêutica é suficiente)
Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, a pele ou os linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase)	Cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido	Inspeção microscópica direta (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente – BAAR) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos estéreis desse tecido (de órgãos outros que não sejam pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares)
Reativação da doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	Infecção pelo <i>Trypanossoma cruzi</i> documentada com reativação da doença de	

**Descrição****Diagnóstico definitivo****Diagnóstico presuntivo**

Chagas manifesta por diagnóstico parasitológico em fluidos corporais (pesquisa direta, xenodiagnóstico artificial ou hemocultura), associado à:

- Meningoencefalite: imagem de lesão cerebral com efeito de massa (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada com ou sem injeção de meio de contraste – captação anelar) *e/ou*
- Miocardite aguda: arritmias *e/ou* insuficiência cardíaca diagnosticadas eletrocardiográfica e ecocardiograficamente

Sepse recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não-tifóide)

Hemocultura ou cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido

Toxoplasmose cerebral

Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido

Histórico de início recente de síndrome clínica neurológica focal compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência associada à imagem de lesão cerebral com efeito de massa (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada com ou sem injeção de meio de contraste – captação anelar) *e/ou* sorologia (IG) falso-negativa em 5 a 10% ou prova terapêutica positiva

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Critérios de definição de casos de SIDA em adultos e crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

<http://AIDSinfo.nih.gov> e <http://www.aids.gov.br>

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.

Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, USA; 1993.

Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165: 352-63.

# 43

## **TERAPIA ANTI-RETROVIRAL**

DIEGO RODRIGUES FALCI  
MÔNICA BAUMGARDT BAY

### **INTRODUÇÃO**

O objetivo deste capítulo é apresentar ao leitor princípios de terapia anti-retroviral em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Não se pretende substituir as recomendações de terapia formuladas pelo Ministério da Saúde do Brasil, aqui utilizadas como referência, e sim embasar o médico que assiste esses pacientes com informações e evidências científicas relevantes, que possibilitem um melhor conhecimento do tratamento anti-retroviral da infecção pelo HIV.

Os cuidados clínicos com o paciente HIV e o manejo de suas complicações têm se tornado progressivamente mais complexos nos últimos anos. A terapia anti-retroviral de alta potência modificou sobremaneira o curso da doença e o prognóstico dos pacientes, acarretando um evidente aumento na sobrevida e uma melhora na qualidade de vida deles. A preocupação com os efeitos adversos da terapia cresceu enormemente, e, juntamente com a resistência viral e a necessidade de alta adesão ao tratamento, são questões-chave para a obtenção do sucesso terapêutico a longo prazo. A própria indicação do tratamento anti-retroviral deve considerar fortemente esses problemas, pesando de maneira correta o risco e o benefício da terapia em um determinado paciente. A seleção dos medicamentos a serem utilizados deve ser criteriosa, naturalmente observando as diretrizes nacionais, porém, sempre que possível, individualizada no paciente. A questão da aderência deve ser sempre enfatizada; da mesma forma, a avaliação da toxicidade da terapia se faz necessária de maneira contínua e atenta.

### **OBJETIVOS DA TERAPIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS ANTI-RETROVIRAIS**

O principal objetivo da terapia com anti-retrovirais é impedir ou retardar a progressão da deficiência imune, e, se possível, recuperar o dano imunológico causado pelo HIV, melhorando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida da



pessoa infectada. Na história natural da infecção pelo HIV, ocorre intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatômicos. A replicação viral, em última análise, resulta na destruição e na disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (células CD4) e de outras células do sistema imune. Essa destruição das células imunitárias leva à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), que se manifesta clinicamente pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias. A terapia anti-retroviral busca então suprimir ao máximo a replicação viral, evitando a progressão para SIDA e com potencial para reverter o dano imunológico.

A cura ou erradicação do HIV não pode ser atingida com o uso dos anti-retrovirais disponíveis hoje, basicamente porque o *poo*/de células CD4 infectadas de forma latente é estabelecido durante a fase aguda, ou também chamada infecção primária pelo HIV, e persiste com uma longa meia-vida, mesmo com a supressão máxima e prolongada da viremia plasmática. Em resumo, os objetivos primários da terapia anti-retroviral são a supressão máxima e sustentada da carga viral, a recuperação e preservação da função imunológica, a melhora da qualidade de vida e a redução da morbidade e mortalidade relacionada ao HIV.

A redução da carga viral e conseqüente supressão da replicação obtida por meio da terapia anti-retroviral é responsável pela melhora de vários parâmetros clínicos, sendo a viremia plasmática um forte indicador prognóstico na infecção pelo HIV. Logo, a supressão viral é um objetivo crucial a ser alcançado com a terapia. No entanto, esse objetivo deve ser avaliado de maneira criteriosa, principalmente em situações de modificação da terapia, com vistas à preservação de futuras opções terapêuticas. A troca de anti-retrovirais com base somente em qualquer viremia detectável deve ser evitada, com o risco de rapidamente se exaurirem todos os medicamentos disponíveis.

A terapia anti-retroviral potente geralmente leva a aumentos na contagem de células CD4 da ordem de 100 a 200 células/mm<sup>3</sup>/ano, embora a resposta em diferentes pacientes seja variável. Os aumentos costumam relacionar-se diretamente com o grau de redução e supressão da carga viral. Pacientes com supressão viral prolongada tendem a atingir aumentos mais expressivos e, conseqüentemente, melhor reconstituição imunológica. Essa reconstituição pode levar à possibilidade de interrupção de terapias profiláticas e de manutenção contra doenças oportunistas.

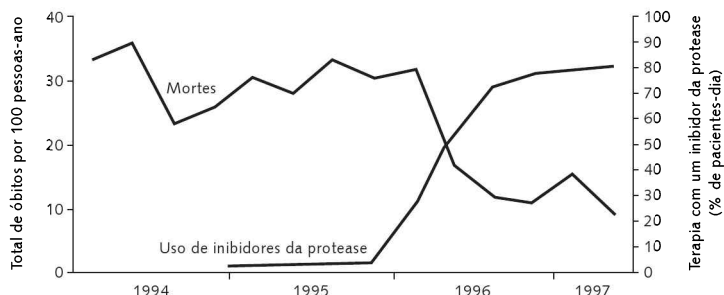
O número de células CD4 aumenta de maneira rápida no início do tratamento, como resultado de redistribuição dos tecidos linfáticos para a circulação. Células CD4 *naïve*, que são essenciais para a resposta a novos antígenos, são recuperadas gradualmente com a continuidade da supressão sobre a replicação viral.

Para alcançar esses objetivos, algumas estratégias têm-se mostrado válidas na superação de um dos principais obstáculos ao sucesso terapêutico: a falta de adesão ao tratamento. Estudos mostram que a adesão, medida pelo número de comprimidos ingeridos corretamente, necessita ser superior a 95% para obter o sucesso terapêutico. A adoção de esquemas simples, com menor número de comprimidos ao dia, que não tenham restrições com alimentação e de fácil entendimento para o paciente são prioritários na busca de uma adesão significativa.

Da mesma forma, o médico que estabelece uma relação de confiança, que orienta e informa o paciente sobre a medicação, que se mostra disponível para resolução de problemas e dúvidas que fatalmente surgirão durante o tratamento e que monitora e verifica continuamente a adesão do paciente obtém melhores resultados nesse sentido. O trabalho em equipe multidisciplinar, envolvendo enfermeiros, farmacêuticos e dispensadores de medicamentos, educadores e psicólogos auxilia de maneira significativa para que haja melhor adesão do paciente ao tratamento anti-retroviral.

O primeiro medicamento anti-retroviral desenvolvido foi a zidovudina (AZT), aprovado em 1987 para o uso contra a doença do HIV. Seguiram-se a ele outros anti-retrovirais, visando também a outros sítios de ação no vírus. Entretanto, os estudos de acompanhamento mostravam nenhum ou discreto benefício no tratamento, reservado a pacientes terminais. Ao final de 1995, com o desenvolvimento do primeiro inibidor da protease (IP), o saquinavir, e com o uso combinado das substâncias anti-retrovirais, a melhora dos pacientes ficou evidente, em termos de qualidade de vida e sobrevida (Figura 43.1); dessa combinação, ou "coquetel", de medicamentos veio a sigla HAART – *highly active anti-retroviral therapy* (terapia anti-retroviral de alta potência).

Existem hoje no Brasil 17 medicamentos anti-retrovirais disponíveis (Quadro 43.1). Eles são utilizados em associações ("esquemas") que potencializam e possibilitam máxima supressão viral, minimizando, assim, a chance de ocorrer mutação que leve à resistência. Esses medicamentos podem ser divididos em três classes, conforme seu mecanismo de ação. As duas primeiras classes têm em comum o seu "alvo" no vírus, a enzima transcriptase reversa, que faz a transformação de RNA viral em DNA. São os inibidores da transcriptase reversa (ITRN); existem os análogos de nucleosídeos, primeira classe de substâncias a surgir, e os análogos de nucleotídeo. Também atuam no mesmo local os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), uma outra classe de substâncias mais recente. Já a terceira classe de substâncias atua em outro sítio



▲ **Figura 43.1** Sobrevida em pacientes infectados pelo HIV após a introdução dos inibidores da protease.

**Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)****Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN)****Inibidores da protease (IP)**

Zidovudina (AZT)

Lamivudina (3TC)

Didanosina (ddI)

Estavudina (d4T)

Abacavir (ABC)

Tenofovir (TDF)\*

Efavirenz (EFV)

Nevirapina (NVP)

Nelfinavir (NFV)

Ritonavir (RTV)

Saquinavir (SQV)

Indinavir (IDV)

Amprenavir (APV)

Lopinavir-ritonavir (LPV-r)

Atazanavir (ATV)

\* O tenofovir é na verdade um análogo de nucleotídeo, inibidor da transcriptase reversa.

no vírus, a enzima protease, que faz a clivagem do material viral nas fases finais de replicação.

Há, internacionalmente, a disponibilidade de algumas outras substâncias anti-retrovirais. O enfuvirtide (T-20, Fuzeon) é um inibidor da fusão do HIV com a célula CD4, compondo uma classe nova de substância (ainda não-incluído na gama de medicamentos disponíveis pelo Ministério da Saúde do Brasil). Sua indicação é para casos de múltiplas falhas a tratamentos prévios com anti-retrovirais, tendo como grande desvantagem a necessidade de administração subcutânea. O fosamprenavir (FPV, Lexiva) é um inibidor de protease, sendo a pró-substância do amprenavir. A grande vantagem em relação a este último é a carga de pílulas muito menor, tendo padrão de resistência viral e demais características idênticas. A emtricitabina (FTC, Emtriva) é um inibidor da transcriptase reversa, análogo de nucleosídeo que tem um perfil farmacológico bastante semelhante ao da lamivudina (3TC), tendo como vantagem conveniente a administração em dose única diária.

Destacam-se ainda as pílulas combinadas, contendo mais de um medicamento anti-retroviral, não-disponíveis no Brasil, como Trizivir (AZT/3TC/ABC), Truvada (TDF/FTC) e Epzicom (ABC/3TC), os quais têm como vantagens simplificar a posologia dos esquemas anti-retrovirais. Além disso, em outros países em desenvolvimento, como a Índia, têm sido desenvolvidos comprimidos contendo diversas combinações de anti-retrovirais, com destaque para a combinação estavudina (d4T) + 3TC + nevirapina (NVP). A combinação de zidovudina + lamivudina (AZT/3TC) está disponível e vem sendo largamente utilizada em nosso meio.

## INDICAÇÕES DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Uma das questões mais fundamentais no manejo clínico de um paciente infectado pelo HIV é o momento de iniciar o tratamento anti-retroviral. É fato consumado a necessidade de tratamento dos doentes com SIDA sintomáticos e/ou com doenças oportunistas. Nesses casos, a indicação é clara, havendo consenso mundial sobre os benefícios do tratamento.

Com o advento da HAART, o surgimento dos inibidores de protease e uso combinado das substâncias e o conseqüente aumento significativo na sobrevida, passou-se a indicar esse tratamento para um número cada vez maior de portadores do HIV que ainda não havia desenvolvido SIDA. O benefício seria evitar que esses pacientes chegassem a manifestar a síndrome e, conseqüentemente, diminuir seu risco de morte. Com a crença inicial de que o HIV poderia ser curado após alguns anos de HAART, passou-se (em especial nos Estados Unidos) a oferecer terapia anti-retroviral precocemente, sobretudo nos pacientes com viremia elevada, independentemente da contagem de células CD4. No entanto, o acompanhamento de coortes de pacientes infectados e a complexidade e efeitos adversos do tratamento demonstraram que o uso desses medicamentos deve ser iniciado com mais prudência, postura há muito tempo defendida pelas autoridades brasileiras. Isso porque o custo de iniciar precocemente o tratamento pode ser alto, na forma de efeitos adversos graves (que serão vistos mais adiante), como também no surgimento da resistência viral e esgotamento de opções terapêuticas, um problema emergente nos pacientes com longo tempo de terapia.

Dessa maneira, os diversos comitês assessores que elaboram os chamados “consensos de terapia”, ou recomendações para tratamento, na Europa, Estados Unidos e Brasil, procuram atualmente retardar a indicação de início de tratamento até que a chance de desenvolvimento de SIDA aumente de forma significativa. Todavia, os avanços em regimes mais simples, o manejo mais adequado dos efeitos adversos e a minimização da resistência viral podem no futuro provocar novamente uma tendência a tratar um maior número de pacientes, notadamente aqueles com cargas virais elevadas independentemente do CD4.

Todas as recomendações partem de três “pilares” fundamentais: a presença ou não de sintomas de SIDA, a contagem de células CD4 e a carga viral plasmática. A contagem de células CD4 parece ser o indicador mais importante. O benefício da terapia anti-retroviral combinada já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada, sendo unânime a indicação de tratamento em pacientes com  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>. Estudos mais recentes demonstraram que não são piores os prognósticos clínico e imunológico quando a terapia é iniciada em fases mais avançadas de imunodeficiência (contagem de CD4 próxima a 200 células/mm<sup>3</sup>), comparando-se com início em fase mais precoce (contagem de CD4 próxima ou superior a 350 células/mm<sup>3</sup>).

O Quadro 43.2 mostra dados do estudo MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), realizado na era pré-HAART, procurando definir a probabilidade do desenvolvimento de uma infecção oportunista definidora de SIDA no período de 3

Carga viral em cópias/mL (RT-PCR)	% de doença definidora de SIDA			
<b>CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>n</b>	<b>3 anos</b>	<b>6 anos</b>	<b>9 anos</b>
7.000-20.000	7	14	29	64
20.000-55.000	20	50	75	90
> 55.000	70	84	98	100
<b>CD4 201-350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>n</b>	<b>3 anos</b>	<b>6 anos</b>	<b>9 anos</b>
1.500-7.000	27	0	20	37
7.000-20.000	44	7	44	66
20.000-55.000	53	36	72	85
> 55.000	104	64	89	93
<b>CD4 &gt; 350 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>n</b>	<b>3 anos</b>	<b>6 anos</b>	<b>9 anos</b>
< 1.500	119	2	6	13
1.500-7.000	227	2	16	30
7.000-20.000	342	7	30	54
20.000-55.000	323	15	51	74
> 55.000	262	40	72	85

Dados do MACS (Multicenter SIDA Cohort Study – Ann Intern Med 1997; 126: 946; atualizado em Junho de 2002 por A. Munoz).

anos, na ausência de terapia anti-retroviral. Esse estudo observacional é de grande valia para a formulação de recomendações de terapia, tendo acompanhado um grande número de pacientes por um período significativo, associando dados laboratoriais (CD4 e carga viral) com desfecho clínico (SIDA). Vale lembrar que essa coorte era composta principalmente por homossexuais do sexo masculino, de modo que pode não ser possível extrapolar os dados para outras populações, como mulheres e usuários de drogas intravenosas.

Em pacientes recebendo terapia anti-retroviral potente, os dados fornecidos pelo ART Collaboration Cohort, onde são analisados mais de 9 mil pacientes em 13 coortes diferentes, permitem também prever o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas ou morte. No Quadro 43.3 observa-se o risco conforme a faixa de CD4 e a carga viral. Estes dados foram obtidos de pacientes com idade inferior a 50 anos, estágio de infecção A ou B pelo CDC (Centers for Disease Prevention and Control), e não-usuários de drogas injetáveis.

Em pacientes com CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup>, a escolha de iniciar ou não a terapia anti-retroviral permanece obscura; o que parece consenso é que esperar até que o CD4 caia para menos de 200 pode ser esperar demais. Algumas doenças

**Quadro 43.3** RISCO DE UMA DOENÇA DEFINIDORA DE SIDA OU MORTE EM 3 ANOS DE ACORDO COM CONTAGENS BASAIS DE CD4 E CARGA VIRAL EM PACIENTES QUE RECEBERAM TERAPIA ANTI-RETROVIRAL POTENTE

CD4	Carga viral ≤100.000 cópias/mL	Carga viral > 100.000 cópias/mL
< 50	19%	24%
50-99	15%	19%
100-199	12%	15%
200-349	6%	9%
> 350	4%	5%

como pneumonia bacteriana e tuberculose pulmonar podem ocorrer, mesmo com níveis de CD4 acima de 200, e pacientes com CD4 muito baixo têm maior chance de serem acometidos pela síndrome da reconstituição imunológica (que será vista mais adiante), além de menor probabilidade de apresentarem resposta imunológica à terapia, com aumentos mais lentos de CD4, e menor chance de diminuir a carga viral a níveis indetectáveis. Logo, existe algum suporte científico para o início de terapia em pacientes com CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup>; entretanto, não há um nível consensual de CD4 > 200 estabelecido como limiar para o início de tratamento.

Nos pacientes com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, a decisão de início de terapia deve ser individualizada. O estudo MACS mostrou que o risco de progressão para SIDA nesse estrato é significativo somente em pacientes com carga viral acima de 20.000 cópias/mL. Logo, nessa “zona cinza”, a carga viral pode ser fundamental na avaliação de indicação de tratamento. Nessas situações, deve-se levar em conta também outros fatores, como a velocidade de declínio das células CD4, a idade (a progressão costuma ser mais veloz em idosos), o uso de drogas injetáveis e, principalmente, a motivação do paciente para o tratamento, visando a obter melhor aderência.

Em pacientes com CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup>, o risco de progressão clínica em 3 anos é baixo, e aspectos como o impacto da terapia anti-retroviral na qualidade de vida, os efeitos adversos da terapia, a resistência viral e a limitação de futuras opções terapêuticas contrabalançam o benefício de supressão viral. Existem poucas evidências que suportem o início de terapia anti-retroviral baseado unicamente na carga viral plasmática. No entanto, é prudente que pacientes com carga viral > 50.000 cópias/mL sejam submetidos a um acompanhamento mais próximo, com testes de CD4 mais freqüentes, visto que pacientes com cargas virais mais altas tendem a ter diminuições de CD4 mais acentuadas.

Em resumo, a indicação de tratamento parece clara em pacientes sintomáticos e com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>. Em pacientes com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>

mm<sup>3</sup>, a decisão deve ser individualizada, analisando-se outros fatores, em especial a carga viral. Em pacientes com CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup>, deve-se adiar o início da terapia, continuando o acompanhamento clínico e laboratorial. Pacientes com diagnóstico de SIDA devem receber terapia anti-retroviral, independentemente da contagem de células CD4 ou da carga viral. Nos Quadros 43.4 a 43.6 são apresentadas as indicações de tratamento conforme recomendações do Brasil, Estados Unidos e Europa.

## ESCOLHA DO REGIME INICIAL

Não existe um esquema de anti-retrovirais padrão que possa ser aplicável a todos os pacientes. A terapia deve ser individualizada, utilizando-se vários critérios, como eficácia inicial, durabilidade do esquema envolvendo a barreira genética para a resistência viral, tolerabilidade e efeitos adversos, complexidade e conveniência, interações com outras substâncias e potencialidade de resgate terapêutico em futuros esquemas, de acordo com os padrões de resistência esperados.

A durabilidade do primeiro esquema está diretamente relacionada à adesão ao tratamento, à tolerabilidade, à conveniência e ao *status* imunoviológico basal. Substâncias que tenham longa meia-vida, permitindo uma melhor posologia, sem restrições com alimentação e necessidade de hidratação, têm maior vantagem no desenvolvimento da adesão. Esquemas de comprimidos tomados duas

Situação do paciente	Recomendação
Assintomático	Não tratar*
Sem contagem de CD4 disponível	
Assintomático com CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup>	Não tratar
Assintomático com CD4 entre 200-350 células/mm <sup>3</sup>	Considerar tratamento**
Assintomático com CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup>	Tratar + quimioprofilaxia para infecções oportunistas
Sintomáticos	Tratar + quimioprofilaxia para infecções oportunistas
* Considera-se tratamento com linfócitos totais < 1.000 células/mm <sup>3</sup> , especialmente se hemoglobina < 13 g/dL.	
**Quanto mais próxima de 200 a contagem de células CD4, mais forte a indicação de terapia. Considera-se também a carga viral, especialmente se maior que 100.000 cópias/mL.	

**Quadro 43.5** RECOMENDAÇÕES PARA INÍCIO DE TRATAMENTO CONFORME O DHHS (O DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA DOS ESTADOS UNIDOS)

Condição clínica	Contagem de CD4	Carga viral	Recomendação
Sintomático	Qualquer valor	Qualquer valor	Tratar
Assintomático (SIDA)	< 200 células/mm <sup>3</sup>	Qualquer valor	Tratar
Assintomático	200-350 células/mm <sup>3</sup>	Qualquer valor	Oferecer tratamento; não recomendado em pacientes com carga viral < 20.000 cópias/mm <sup>3</sup> , pela baixa probabilidade de SIDA em 3 anos
Assintomático	> 350 células/mm <sup>3</sup>	> 55.000 cópias/mL	Controvérsia entre tratar ou acompanhar CD4 mais freqüentemente. Tendência a não tratar

**Quadro 43.6** RECOMENDAÇÕES PARA INÍCIO DE TRATAMENTO CONFORME O CONSENSO EUROPEU

Situação do paciente	Recomendação
Sintomático	Tratar
CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup>	Tratar
CD4 entre 350-500 células/mm <sup>3</sup> e	
– Carga viral < 50.000 cópias/mL	Não tratar
– Carga viral entre 50.000-100.000 cópias/mL	Considerar tratamento
– Carga viral > 100.000 cópias/mL	Tratar
CD4 > 500 cópias/mm <sup>3</sup> e	
– Carga viral < 100.000 cópias/mL	Não tratar
– Carga viral > 100.000 cópias/mL	Tratar

Fonte: AIDS 2003;17 (Suppl 2): S6.

vezes ao dia estão associados com maior adesão do que esquemas três vezes ao dia. Regimes de dose única diária podem aumentar ainda mais a aderência e permitir a terapia de observação direta (DOT) em algumas situações. Os efeitos



adversos, mesmo que de leve intensidade, podem levar a importante comprometimento da adesão; os pacientes podem relutar em aderir a determinadas substâncias associadas com efeitos adversos em longo prazo.

Na sua maioria, os pacientes fatalmente terão pelo menos uma falha terapêutica ao longo do tratamento. Considerando-se que o regime inicial afeta de maneira crucial a disponibilidade na escolha dos esquemas subseqüentes, é necessário atentar para resistência cruzada dentro da mesma classe de substâncias e adição de toxicidades (como neuropatia para alguns ITRN ou hiperlipidemia para IP). Não existem dados sugerindo um seqüenciamento preferencial de ITRN. Estavadina e didanosina devem ser evitadas em combinação, especialmente em gestantes, pelo risco aumentado de hiperlactatemia e conseqüente toxicidade mitocondrial (ver adiante).

## RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO

Em geral três tipos de combinações devem ser consideradas:

- ▶ 2 ITRN + 1 IP, adicionado ou não de *boosting* com ritonavir em dose baixa (o ritonavir em doses baixas é muitas vezes utilizado apenas para elevar o nível sérico do segundo IP, o chamado *boosting*).
- ▶ 2 ITRN + 1 ITRNN.
- ▶ 3 ITRN (opção que não pode ser amplamente utilizada em todas as situações).

Outra combinação possível é a presença de substâncias das três classes, com 1 ou 2 ITRN + 1 IP (com ou sem *boosting*) + 1 ITRNN, que deve ser reservada para circunstâncias especiais.

Quando RTV for empregado apenas visando ao *boosting*, a abreviatura passa a ser “r”, como em LPV/r, ATV/r ou IDV/r.

## REGIMES INICIAIS CONTENDO INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Esquemas contendo IP têm seus benefícios clínicos amplamente comprovados em ensaios clínicos e larga experiência de uso. Entretanto, a aderência a esses esquemas pode ser comprometida pela posologia de alguns regimes (3x/dia), restrições alimentares ou elevado número de comprimidos a serem ingeridos.

Embora o nelfinavir (NFV) tenha sido por muitos anos o IP de escolha para compor a terapia inicial, diversos estudos posteriormente demonstraram que sua potência é inferior aos demais IP, especialmente em pacientes com cargas virais elevadas (> 100.000 cópias/mL). Ainda, exige uma numerosa carga de comprimidos (5 cp., 250 mg, de 12/12 horas, ingerido preferencialmente com alimentos gordurosos), o que certamente dificulta a aderência ao tratamento. Não se beneficia do *boosting* com ritonavir (RTV); no entanto, é o IP de primeira escolha na gestação, em especial pela experiência acumulada e pelo perfil de segurança (ver Capítulo 45, “Transmissão vertical da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV”).

No momento, os IP de primeira escolha para compor a terapia inicial são o atazanavir (ATV) e a combinação lopinavir-ritonavir (LPV/r). O ATV é uma substância recentemente lançada, que apresenta como importante vantagem a posologia em dose única diária (2 cp., 200 mg, 1x/dia, com alimentos) e o fato de não levar à dislipidemia, paraefeito comum com o uso de IP. Pelo fato de, na terapia inicial, o ATV poder ser utilizado sem *boosting*, a recomendação é de utilizar esse medicamento sempre associado ao RTV (ATV/r) nos esquemas de resgate (2 cp., 150 mg ATV + 1 cp., 100 mg RTV 1x/dia). A associação LPV/r mostrou, em estudos clínicos, ser superior a esquemas baseados em NFV, com maior potência e menor toxicidade; tem ainda como vantagem o fato de ser co-formulada em uma mesma apresentação (3 cp. contendo 133 mg LPV + 33 mg RTV, de 12/12 horas, com alimentos). No entanto, associa-se com maior incidência de anormalidades lipídicas, possivelmente pelo componente RTV. Existem poucos dados sobre padrão de resistência em pacientes que utilizaram LPV/r como regime inicial e apresentaram falha virológica; os dados sugerem que, havendo falha, esta geralmente ocorre no componente ITRN, mantendo-se sensibilidade ao LPV/r (a resistência a essa substância parece requerer o acúmulo de = 4 mutações na protease, o que pode ocorrer em pacientes muito experimentados a IP).

O benefício dos esquemas contendo RTV em baixas doses como *boosting* farmacológico, está sendo demonstrado em estudos com pacientes virgens de tratamento. O RTV pode potencializar esquemas com saquinavir (SQV), indinavir (IDV), amprenavir (APV), lopinavir (LPV, co-formulado na mesma cápsula) e atazanavir (ATV). O RTV inibe enzimas do sistema citocromo P450; age também na absorção e metabolismo de primeira passagem, aumentando as concentrações séricas de pico do IP co-administrado (p. ex., IDV e APV). Também inibe o metabolismo subsequente, aumentando a meia-vida e concentrações "de vale" (*through*) da substância (p. ex., LPV e SQV). Essas considerações são importantes para substâncias com toxicidade relacionada a altos níveis de concentração de pico ou que têm o risco de falha virológica aumentada com baixos níveis de concentração *through*. A vantagem evidente de esquemas com *boosting* é a substancial melhora da posologia dos esquemas e a minimização das restrições alimentares. Por exemplo, o uso de IDV com RTV *boosting* permite utilizar-se IND em duas tomadas diárias (800 mg, de 12/12 horas), eliminando a necessidade de jejum. Destaca-se que o NFV não é suficientemente potencializado pelo RTV para justificar a sua associação. Não existem estudos comparativos para determinar uma atividade aumentada dos esquemas com *boosting*. Da mesma forma, não se definiu a dose ideal de ritonavir a ser utilizada no regime. Doses maiores que 100 mg, de 12/12 horas, podem resultar em maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais e hiperlipidemia. Pouco se conhece também sobre esquemas adequados para alternativa quando falham os esquemas com IP com *boosting*.

A combinação IDV/r, embora utilizada em grande escala, ainda não tem sua dose totalmente definida (em geral, usa-se 2 cp., 400 mg IDV + 1-2 cp., 100 mg RTV em regimes de *boosting*, e 400/400 mg em regimes IDV/RTV, ambos 12/12 h). O *boosting* IDV/r está associado a maior incidência de litíase renal e suas complicações (os pacientes devem ser orientados a manter uma adequada ingestão hídrica). O *boosting* SQV/r é utilizado na dose de 1.000 mg (5 cp. SQV) + 100

mg RTV, de 12/12 horas; esquemas de 400/400 mg também são adotados; nesta situação, o RTV possui também atividade anti-retroviral. De modo geral, há pouca experiência publicada de esquemas com *boosting* de SQV (lembrar-se de que, em função da baixa biodisponibilidade do SQV, o uso deste medicamento sem RTV é inaceitável). A combinação de APV/r permite que se reduza significativamente a sua carga de pílulas de 16 (8 cp., 150 mg, 12/12 horas, com ou sem alimentos, desde que com dieta pobre em gorduras) para 8 pílulas ao dia (APV, 4 cp., 150 mg de 12/12 horas + RTV 100 mg, de 12/12 horas, ou APV 8 cp., 150 mg + RTV, 2 cp., 100 mg, 1x/dia); entretanto, dado o perfil de tolerância, alta carga de pílulas e efetividade de esquemas com APV na terapia de resgate, o uso dessa combinação é preferencial em pacientes com esquemas anti-retrovirais prévios. APV não deve ser utilizado na ausência de RTV, exceto para pacientes com insuficiência hepática ou com indicação de APV para resgate e intolerância ao RTV. O ATV pode também ser beneficiado pela combinação com RTV, em esquemas de resgate.

## **REGIMES INICIAIS CONTENDO INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)**

A combinação de 2 ITRN com 1 ITRNN é considerada regime de primeira linha para terapia inicial, com alta efetividade e com a vantagem de poupar a classe dos IP, medicamentos potentes, mas com conhecida toxicidade em longo prazo. As duas substâncias disponíveis na classe dos ITRNN, nevirapina (NVP) e efavirenz (EFV), são comparáveis em efetividade, existindo maior incidência de toxicidade hepática e reações de hipersensibilidade com NVP. A hepatotoxicidade da NVP é mais freqüente em mulheres e em pacientes com CD4 elevado, de modo que esse medicamento não deve ser empregado com profilaxia pós-exposição em imunocompetentes e em mulheres com CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> ou homens com CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup>.

O EFV apresenta também vantagem posológica, utilizando-se dose única diária (600 mg), simplificando esquemas baseados nesse medicamento; é ainda de alta potência, superior ou comparável a todos outros os comparativos em diversos ensaios clínicos. Em pacientes com tuberculose, pode ser co-administrado com rifampicina; alguns autores recomendam o aumento da dose diária para 800 mg nesse contexto (o Ministério da Saúde do Brasil recomenda manter a dose de 600 mg/dia, em função da carência de estudos dando suporte à recomendação anterior). Tem como desvantagem a contra-indicação em pacientes gestantes ou com potencial de gestação (teratogênico em macacos) e a associação com efeitos adversos de ordem neuropsiquiátrica, principalmente nas primeiras semanas de administração. Deve ser evitado em caso de doença mental ativa e utilizado com cautela em pacientes com história de abuso de substâncias.

NVP é a escolha entre os ITRNN para pacientes gestantes ou com potencial para gestação e para doentes psiquiátricos. Como já mencionado, apresenta risco

de toxicidade hepática e reações graves de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, principalmente em mulheres com contagens mais altas de CD4 pré-tratamento.

## **A ESCOLHA DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRN)**

Entre os ITRN, deve-se escolher dois para compor a “espinha dorsal” do tratamento. A combinação de zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC) é decididamente a com maior experiência de uso. Com essa combinação co-formulada, usa-se uma reduzida carga de pílulas (1 cp., 300+150 mg, de 12/12 horas), não havendo restrição alimentar. Como desvantagem, há os paraefeitos do AZT (toxicidade medular, com anemia, neutropenia e intolerância gastrointestinal), a ocorrência de mutações associadas aos análogos da timidina (TAM), que provocam resistência cruzada aos outros ITRN, e a toxicidade mitocondrial do AZT, que inclui miopatia, lipoatrofia e acidose láctica. Para maiores detalhes sobre TAMs, ver Capítulo 44, “Testagem de resistência do HIV-1”.

A combinação de tenofovir (TDF) com 3TC ou TDF com emtricitabina (FTC) não está autorizada para terapia inicial no Brasil. Considerando o custo ainda elevado do medicamento e a experiência clínica limitada, o TDF só poderá ser indicado no Brasil como terapia inicial em situações de contra-indicações ao AZT e também à estavudina (d4T), além de ser obrigatoriamente associado ao 3TC e ao EFV. O TDF é contra-indicado quando o *clearance* de creatinina se encontra abaixo de 60 mL/min. Nos países desenvolvidos, há mais liberdade para o uso desse medicamento, tendo em vista a dose única diária (1 cp., 300 mg/dia, preferencialmente com alimentos), a boa tolerabilidade, a reduzida carga de pílulas (um único comprimido no caso do TDF/FTC, não-disponível no Brasil), a não-ocorrência de TAMs e o baixo potencial para toxicidade mitocondrial. Por outro lado, existem poucos dados a longo prazo com essas combinações, além do risco de toxicidade renal do TDF e, em caso de falha, a resistência cruzada com abacavir (ABC) e didanosina (ddI).

Há sérias restrições quanto ao uso de ddI e d4T em combinação. Embora haja extensa experiência com a utilização de ambas as substâncias, com carga de pílulas relativamente baixa, são formalmente contra-indicados na gravidez, pelo risco de acidose láctica. As duas substâncias têm grande potencial para toxicidade mitocondrial, associada com hiperlactatemia, neuropatia periférica, pancreatite e lipoatrofia; têm restrições alimentares (pelo ddI) e provocam o aparecimento de TAMs. O d4T é considerado um dos anti-retrovirais mais tóxicos, podendo causar também distúrbios do metabolismo dos lipídeos, neuropatia periférica e mesmo paralisia motora ascendente.

Há também larga experiência histórica com o uso de AZT/ddI como terapia inicial, podendo ser uma opção alternativa para os pacientes com intolerância ao 3TC ou que tenham feito uso prévio de 3TC para o tratamento de hepatite B. No entanto, embora a carga de pílulas seja relativamente baixa, é significativamente

maior do que as combinações anteriores. Somam-se aos efeitos adversos de AZT e ddl o risco de surgimento de TAMs; além disso, os requisitos quanto à alimentação são conflitantes: AZT tem a tolerabilidade melhor com alimentos, e o ddl deve ser administrado com estômago vazio. A toxicidade mitocondrial do AZT também conta desfavoravelmente.

Lamivudina e didanosina (3TC/ddl) pode ser uma combinação interessante, por conter baixa carga de pílulas e prevenir o aparecimento de TAMs. No entanto, existem poucos dados sobre esse regime; há potencial importante com o uso de ddl (pancreatite, neuropatia, intolerância gastrointestinal), restrições alimentares (ddl) e, novamente, existem poucos dados sobre o padrão de resistência em caso de falha, existindo o risco de resistência cruzada, especialmente com ABC e TDF.

A combinação d4T/3TC ou d4T/FTC tem boa tolerabilidade, pelo menos em curto prazo, com baixa carga de pílulas. No entanto, reforça-se a toxicidade do d4T (neuropatia periférica, lipatrofia, hiperlipidemia e acidose láctica).

## **REGIMES CONTENDO APENAS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRN)**

Esquemas contendo três ITRN (ABC/3TC/AZT), previamente recomendados para pacientes co-infectados com HIV e tuberculose (devido à ausência de interação com rifampicina), com carga viral do HIV < 100.000 cópias/mL e CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, devido a sua menor potência, passam a ser permitidos somente em situações excepcionais, nas quais esquemas mais potentes incluindo IP ou ITRNN, por toxicidade ou outros motivos, não possam ser utilizados. Embora ABC (1 cp., 300 mg, de 12/12 horas) seja um potente ITRN, a experiência é limitada com o uso de anti-retrovirais outros que AZT/3TC (mais recentemente, com FTC). Costumam ser bem-tolerados, podendo reduzir a ocorrência de lipodistrofia e prevenir o aparecimento de TAMs. Desvantagens incluem o potencial para reação de hipersensibilidade com ABC e a reduzida potência em pacientes com viremia elevada (> 100.000 cópias/mL); além disso, faltam dados sobre o padrão de resistência em caso de falha, e a possibilidade de resistência cruzada com TDF e ddl pode limitar o seu emprego. O ABC não é uma boa opção para resgate de pacientes com extensa exposição a ITRN.

A reação de hipersensibilidade é um paraefeito potencialmente fatal que ocorre em 3 a 9% dos pacientes tratados com ABC, manifestando-se por febre (em geral, 39 a 40°C), *rash* cutâneo, fadiga, sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal), artralgias, tosse e/ou dispnéia. Alterações laboratoriais incluem elevação da creatinina fosfoquinase (CPK), alterações na função hepática e linfopenia. Mais de 93% dos casos ocorrem nas 6 primeiras semanas de terapia, e o tempo mediano de início é de 9 dias. Lembrar-se de que o *rash* pode não estar presente em 30% dos casos, que muitas vezes simula um quadro gripal (a associação de sintomas respiratórios e gastrintestinais deve ser valorizada como provável reação de hipersensibilidade). Alto índice de suspeição deve ser mantido nos pacientes em uso de ABC, que devem ser instruídos a suspender o medicamento imediatamente na ocorrência dos primeiros sintomas. Uma vez suspenso por hipersensibilidade, o ABC não poderá ser reiniciado.

O FTC, em combinação com qualquer outro agente, embora tenha um perfil farmacológico bastante semelhante ao do 3TC, deve ser empregado com cautela pela experiência limitada; apresenta a hiperpigmentação tegumentar como efeito adverso importante.

Os Quadros 43.7 a 43.10 mostram as escolhas preferenciais conforme o consenso brasileiro e as recomendações do DHHS nos Estados Unidos. Em seguida, os Quadros 43.11 a 43.13 apresentam as medicações anti-retrovirais e suas dosagens.

## TRATAMENTO EM PACIENTES COM EXPOSIÇÃO PRÉVIA AOS ANTI-RETROVIRAIS, TROCA E MANUTENÇÃO DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

A falha ou falência do regime terapêutico é um termo amplo que incorpora todas as possíveis razões para essa falha (aderência, toxicidade, farmacocinética, potência virológica subótima, resistência). A falha terapêutica está comumente associada com a falha virológica, imunológica e/ou falha clínica. Muitas dessas razões podem ocorrer em um mesmo paciente. Alguns fatores estão conhecidamente não-associados com a falha terapêutica: sexo, etnia, gestação e histórico (pregresso) de abuso de substâncias.

### Quadro 43.7 RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INICIAL

Pacientes assintomáticos com $CD4 > 350$ células/mm <sup>3</sup>	Não tratar
Pacientes assintomáticos com $CD4 < 350$ células /mm <sup>3</sup> ou sintomáticos	<b>Preferencial:</b> 2 ITRN + ITRNN <b>Alternativo:</b> 2 ITRN + IP

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

### Quadro 43.8 ESQUEMAS PREFERENCIAIS PARA TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL INICIAL

Grupo farmacológico	Primeira escolha	Segunda escolha
2 ITRN	AZT+3TC	d4T+3TC
ITRNN	EFV	NVP
IP	LPV/r ou ATV	NFV ou SQV/r

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

### Esquemas preferenciais

- Efavirenz + lamivudina + (zidovudina ou tenofovir ou estavudina) – excluir gestantes ou mulheres com potencial para gestação
- Lopinavir/ritonavir + lamivudina + (zidovudina ou estavudina)

### Esquemas alternativos

- Efavirenz + (lamivudina ou emtricitabina) + (didanosina ou abacavir) – excluir gestantes ou mulheres com potencial para gestação
- Nevirapina + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou estavudina ou didanosina ou abacavir) – evitar em mulheres com CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> ou homens com CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup>, pelo risco de hepatotoxicidade
- Fosamprenavir/ritonavir + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou estavudina ou abacavir)
- Atazanavir + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou estavudina ou abacavir)
- Lopinavir/ritonavir + emtricitabina + (zidovudina ou estavudina)
- Nelfinavir + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou estavudina ou abacavir)
- Saquinavir/ritonavir + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou estavudina ou abacavir)
- Abacavir + lamivudina + zidovudina – utilizar somente quando um regime baseado em IP ou ITRNN não for possível

- Monoterapia (exceto na prevenção da transmissão vertical)
- Qualquer terapia dupla inicial (exceto em quimioprofilaxia após acidente ocupacional)
- AZT + d4T (efeito antagônico)
- D4T + ddl na gestação (risco aumentado de hiperlactatemia)
- Efavirenz na gestação (teratogênico em animais)
- Indinavir + saquinavir
- Amprenavir não-associado a ritonavir
- Saquinavir não-associado a ritonavir
- Dois ou mais ITRNN (risco aumentado de hepatotoxicidade)
- Esquema de 3 ou mais ITRN, exceto AZT (ou d4T) + 3TC + ABC em situações especiais, como no tratamento de tuberculose com rifampicina e com impossibilidade de uso de efavirenz ou saquinavir/ritonavir por intolerância
- TDF + 3TC + ABC

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

**Quadro 43.11** ANTI-RETROVIRAIS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRN): APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Insuficiência renal ou hepática	Interação com alimento
Abacavir	ABC	Comprimidos 300 mg	300 mg, 12/12 h	Não requer ajuste	Com ou sem alimentos
Didanosina	ddl	Comprimidos tamponados 25 e 100 mg	≥ 60 kg: 200 mg, 12/12 h ou 400 mg, 1x/d; < 60 kg: 125 mg, 12/12 h ou 250-300 mg, 1x/d	DCE 10-50: 200 mg/d; DCE < 10: 100 mg/d	Administrar ≥ 30 min antes ou ≥ 2 h após dieta. Deve ser diluído em água ou mastigado
		Comprimidos revestidos para liberação entérica (EC = <i>enteric coated</i> ) 250 e 400 mg	≥ 60 kg: 400 mg 1x/d; < 60 kg: 250 mg 1x/d ou 125 mg, 12/12 h	DCE 10-50: 200 mg/d; DCE < 10: 100 mg/d	Administrar ≥ 30 min antes ou ≥ 2 h após dieta. Deve ser diluído em água ou mastigado
Estavudina	d4T	Cápsulas 30 e 40 mg	≥ 60 kg: 40 mg 12/12 h; < 60 kg: 30 mg, 12/12 h	DCE 10-50: 15-20 mg, 12/12 h; DCE < 10: 15-20 mg/d	Com ou sem alimentos
Lamivudina	3TC	Comprimidos 150 mg	150 mg, 2x/dia ou 300 mg, 1x/d; < 50 kg: 2 mg/kg, 12/12h	DCE 10-50: 150 mg/d; DCE < 10: 50 mg/d	Com ou sem alimentos
		Em associação: comprimidos de AZT 300 mg + 3TC 150 mg	1 cp., 12/12 h		
Tenofovir	TDF	Comprimidos 300 mg	300 mg, 1x/dia	Não deve ser usado se DCE < 60	De preferência com alimentos
Zalcitabina	ddC	Comprimidos 0,75 mg	0,75 mg, 8/8 h	DCE 10-50: 0,75 mg, 12/12 h; DCE < 10: 0,75 mg 1x/d	Com ou sem alimentos



Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Insuficiência renal ou hepática	Interação com alimento
Zidovudina	AZT ou ZDV	Cápsulas 100 mg	300 mg, 12/12 h, ou 200 mg 8/8 h	DCE 10-50: 300 mg 12/12 h; DCE < 10: 300 mg 1x/d; Insuf. hepática: 200 mg 12/12 h	Com ou sem alimentos
Em associação: 1 cp. 12/12 h comprimidos de AZT 300 mg + 3TC 150 mg					

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

**Quadro 43.12** ANTI-RETROVIRAIS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRNN): APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Insuficiência renal ou hepática	Interação com alimento
Delavirdina	DLV	Comprimidos 100 mg	400 mg, 8/8 h	Não requer ajuste (não-dialisável)	Com ou sem alimentos
Efavirenz	EFV	Cápsulas 600 mg	600 mg, 1x/dia	Não requer ajuste (dialisável)	Com ou sem alimentos; evitar refeições gordurosas
Nevirapina	NVP	Comprimidos 200 mg	200 mg, 12/12 h <sup>1</sup>	Não requer ajuste (não-dialisável)	Com ou sem alimentos

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

<sup>1</sup> Iniciar com 200 mg/dia durante, 14 dias, e, na ausência de exantema, aumentar para a dose total. Se houver interrupção > 7 dias, reiniciar com 200 mg/dia.

**Quadro 43.13** ANTI-RETROVIRAIS INIBIDORES DA PROTEASE (IP): APRESENTAÇÃO, POSOLOGIA E INTERAÇÃO COM ALIMENTOS

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Insuficiência renal ou hepática	Interação com alimento
Amprenavir	APV	Cápsulas 150 mg	APV 600 mg, 12/12 h + RTV 100 mg, 12/12 h ou APV 1.200 mg + RTV 200 mg, 1x/d ou APV 1.200 mg, 12/12 h	Insuficiência renal: não requer ajuste (não-dialisável); insuficiência hepática: 300-450 mg, 12/12 h (não associar c/ RTV)	Com ou sem alimentos; evitar refeições gordurosas
Atazanavir	ATV	Cápsulas 150 e 200 mg	400 mg, 1x/dia <b>Associado ao RTV:</b> ATZ 300 mg + RTV 100 mg 1x/d	Dados insuficientes. A eliminação é primariamente hepática (7% inalterada pelos rins). Evitar na insuficiência hepática	Com alimentos
Indinavir	IDV	Cápsulas 400 mg	IDV 800 mg + RTV 100-200 mg, 2x/dia ou IDV 800 mg, 3x/dia	Insuficiência renal: não requer ajuste; Insuficiência hepática: 600 mg, 8/8 h (não associar c/ RTV)	Administrar ≥ 1 h antes ou ≥ 2 h após dieta. Alternativa: administrar com alimentos de baixo teor de gordura e proteínas. Se associado ao RTV, pode ser dado com ou sem alimentos
Lopinavir/r	LPV/r	Cápsulas 133,3/ 33,3 mg	400/100 mg (3 cáps.), 12/12 h; <b>Associado com EFV ou NVP:</b> ajustar para 533/133 mg (4 cáps.), 12/12 h	Não necessita de ajuste (não-dialisável)	Com alimentos

Nome genérico	Sigla	Apresentação	Posologia	Insuficiência renal ou hepática	Interação com alimento
			<b>Associado com SQV:</b> 400/100 mg (3 cáps.) + 1.000 mg SQV, 12/12 h		
Nelfinavir	NFV	Comprimidos 250 mg	1.250 mg, 12/12 h, ou 750 mg, 8/8 h	Não requer ajuste (não-dialisável)	Com alimentos
Ritonavir	RTV	Cápsulas 100 mg	<b>Associado com outro IP:</b> vide IP em questão; <i>RTV isolado</i> (uso raro): 600 mg, 12/12 h <sup>1</sup>	Insuficiência renal: não requer ajuste (não-dialisável); insuficiência hepática: evitar o uso	Idealmente, com alimentos (melhor tolerância)
Saquinavir	SQV	Cápsulas 200 mg Cápsula "dura" (Invirase®) e cápsula "mole" (Fortovase®)	<b>Associado com RTV:</b> SQV (cápsula mole ou dura) 1.000 mg, 12/12 h, + RTV 100 mg, 12/12 h, ou SQV (cápsula mole ou dura) 400 mg, 12/12 h, + RTV 400 mg, 12/12 h, ou SQV (cápsula mole) 1.200 mg, 8/8 h; <b>Associado com LPV:</b> SQV (cápsula mole ou dura) 1.000 mg, 12/12 h, + LPV/r 400/100 mg, 12/12 h	Não requer ajuste (não-dialisável)	Se associado ao RTV, não é necessário administrar com alimentos gordurosos

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

<sup>1</sup> Iniciar com 300 mg, 12/12 h, e aumentar 100 mg, 12/12 h, a cada 3-4 dias, até atingir 600 mg (no máximo, em 14 dias).

Estudos de base populacional demonstram que a falência virológica ocorre muito freqüentemente entre os pacientes tratados com terapia anti-retroviral; posteriormente, a falha virológica pode conduzir à falha imunológica e clínica. Estima-se que uma parcela menor do que um terço dos pacientes em uso da terapia consigam manter a carga viral em valores  $< 500$  cópias/mL; embora a carga viral indetectável seja o marcador de sucesso virológico, isto não será real para muitos pacientes, especialmente aqueles com viremia inicial muito elevada. A importância disso é que, na busca desse objetivo virológico – muitas vezes inalcançável –, as trocas precipitadas de terapia podem estimular o surgimento da resistência viral, limitando ou mesmo esgotando futuras opções terapêuticas. Os Quadros 43.14 a 43.16 demonstram aspectos do monitoramento por meio de CD4 e carga viral da terapia anti-retroviral, fundamentais para a aferição de sua efetividade.

A falha virológica corresponde à queda incompleta ou nula da carga viral: paciente que não atinge carga viral  $< 400$  cópias/mL em 24 semanas, que não atinge carga viral indetectável em 48 semanas ou quando houver aumento de carga viral para  $> 400$  cópias/mL após supressão viral. São definidos como *blips* os aumentos transitórios de viremia, variando de 50 a 1.000 cópias/mL. Essas situações não são propriamente caracterizadas como falência virológica, devendo-se, nesses pacientes, averiguar aderência, farmacocinética e interações medicamentosas. É importante lembrar-se de que, embora muitos pacientes apresentem essas flutuações durante o tratamento anti-retroviral, alguns desses episódios podem representar verdadeiras falhas virológicas, em especial quando houver aumento sustentado da viremia para valores absolutos  $> 1.000$  cópias/mL. Maiores detalhes sobre variações naturais na mensuração da carga viral do HIV ou do CD4 são apresentados no Capítulo 41, “Avaliação laboratorial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV”.

Para aqueles pacientes que, por diferentes razões, tenham anteriormente usado diversos medicamentos anti-retrovirais e apresentado falhas terapêuticas prévias, os objetivos da terapia devem ser modificados, porque pode não ser mais possível atingir ou manter carga indetectável. Nesses casos, o principal objetivo deve ser encontrar um esquema adequado para manter a estabilidade clínica e imunológica.

A falha imunológica é definida como a incapacidade de atingir um aumento na ordem de 25 a 50 células CD4/mm<sup>3</sup> durante o primeiro ano de terapia, ou uma queda para um limiar mais baixo de CD4 do que o pré-tratamento. Embora a média de incremento de CD4 em pacientes virgens de tratamento seja de aproximadamente 150 células/mm<sup>3</sup> no primeiro ano, pacientes com contagens pré-tratamento mais baixas podem apresentar menor incremento de CD4 durante a terapia. Por algumas razões ainda desconhecidas, alguns pacientes têm uma resposta imunológica inicial muito boa, mas a partir disso apresentam estagnação no aumento de células CD4.

A falha clínica é a ocorrência de qualquer doença oportunista ou definidora de SIDA após pelo menos 3 meses de terapia anti-retroviral. Deve-se, nessa situação, excluir a síndrome da reconstituição imune (ver adiante). Em pacientes com CD4 muito baixo, no entanto, infecções oportunistas podem ocorrer mesmo

Teste de carga viral	Quando solicitar pré-tratamento	Comentário
Depois de começar ou modificar a terapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 semanas, 8-12 semanas, 16-24 semanas (IAS-USA)</li> <li>– 2-8 semanas (DHHS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Esperar por diminuição de 1 <i>log</i> em 4 semanas; se não, suspeitar de resistência ou falha de adesão</li> <li>– Esperar por supressão viral continuada com meta de carga viral &lt; 50 cópias/mL em 16-24 semanas</li> <li>– Supressão viral previne eventos de SIDA independentemente da contagem de CD4</li> </ul>
Pacientes crônicos em terapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– A cada 8-12 semanas (IAS-USA)</li> <li>– A cada 3-4 meses (DHHS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Confirmar supressão com carga viral &lt; 50 cópias/mL e monitorar a cada 8-12 semanas</li> <li>– <i>Blips</i> são comuns e não predizem falha de terapia</li> </ul>
Interrupção de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2-8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Interrupção após supressão viral: esperar rebote viral em 2-6 semanas, com retorno aos níveis pré-tratamento</li> <li>– Interrupção depois de falha virológica: esperar um aumento na carga viral dentro de 6 semanas, em média 1,2 <i>log</i> em 4 meses</li> </ul>

com terapia anti-retroviral efetiva, o que não exige troca do tratamento (uma vez que a viremia esteja controlada e o CD4 em ascensão).

A causa da falência terapêutica deve ser explorada pela revisão da história médica do paciente, com exame físico completo para detecção de sinais de progressão clínica. Elementos importantes são as dosagens e modificações de CD4 e a carga viral ao longo da história de infecção pelo HIV; a ocorrência de doenças oportunistas; o histórico de uso de anti-retrovirais, suas mudanças e resultados de testes de resistência do HIV, quando presentes; o comportamento e as atitudes do paciente frente à posologia das medicações, incluindo a necessidade de jejum ou alimentação; a aderência ao tratamento; a tolerabilidade; as medicações con-

**Quadro 43.15** MONITORAMENTO DA TERAPIA COM EXAME DE CONTAGEM DE CÉLULAS CD4, CONFORME AS DIRETRIZES DO DHHS E IAS-EUA

Teste CD4	Quando solicitar pré-tratamento	Comentário
Depois de começar ou modificar a terapia	– 4 semanas, 8-12 semanas, 16-24 semanas	– Aumento de em média 50 células/mm <sup>3</sup> , em 4 meses em sucesso terapêutico. Grande parte desse aumento deve-se provavelmente à redistribuição
Pacientes crônicos em terapia	– A cada 8-12 semanas	– Esperar um aumento adicional de 50-100 céls/mm <sup>3</sup> por ano – Respostas discordantes de CD4 e carga viral ocorrem em até 20% dos pacientes
Interrupção de tratamento	– A cada 4-12 meses	– Rápido declínio inicial de 80-100 céls/mm <sup>3</sup> em 3 a 4 meses – O declínio de CD4 é mais rápido em pacientes com cargas virais mais altas pré-tratamento – Esperar um aumento de 100 células/mm <sup>3</sup> com supressão viral – Declínio de CD4 associado com falha virológica associa-se com a carga viral

- Fatores do paciente: idade, ano em que começou a terapia, nível de CD4 e carga viral pré-tratamento, doenças prévias definidoras de SIDA, co-morbidades médicas, abuso de substâncias, resistência viral primária, tratamento prévio
- Aderência subótima e absenteísmo às consultas
- Toxicidade e eventos adversos das substâncias
- Fatores farmacocinéticos (absorção, metabolismo, penetração nos reservatórios, interação com alimentos e substâncias concomitantemente)
- Potência do esquema anti-retroviral
- Razões desconhecidas

comitantes, com revisão delas quanto a possíveis interações com as substâncias anti-retrovirais (lembrar-se de que muitos fitoterápicos têm metabolismo hepático); e as co-morbidades médicas. Em muitos casos, a causa de falha fica evidente após essa revisão; em outros, nenhuma razão pode ser identificada. Isso é importante, pois a abordagem é distinta em relação às diferentes causas de falha do tratamento.

Quando se identificam problemas com a aderência, deve-se primeiramente identificar a causa da não-adesão. Problemas como falha no acesso à medicação, depressão ou outros transtornos psiquiátricos e uso de substâncias psicoativas devem ser abordados e adequadamente manejados. Pode-se simplificar o esquema anti-retroviral, diminuindo a carga de pílulas e o número de tomadas diárias. Quanto à tolerabilidade, deve-se cuidadosamente verificar os efeitos adversos das medicações utilizadas, principalmente quanto à sua duração (por exemplo, paraefeitos gastrointestinais que podem desaparecer após algum tempo de administração da medicação). O tratamento sintomático, com antieméticos, antidiarréicos e outros, é de grande valia. No caso de toxicidade, a troca de uma única substância por outra da mesma classe pode ser utilizada (por exemplo, troca de AZT por d4T em casos de anemia); a troca entre diferentes classes pode ser necessária, substituindo-se uma única substância. Questões farmacocinéticas também devem ser lembradas ao se levar em conta casos de falha terapêutica. Deve-se revisar a necessidade ou não de administração com alimentos ou em jejum; avaliar sintomas gastrointestinais considerando a hipótese de má absorção; e verificar medicações e suplementos alimentares utilizados em conjunto com o tratamento, realizando intervenções e substituições de anti-retrovirais e/ou outras medicações quando apropriado.

Afastando-se as situações descritas anteriormente, é possível considerar uma situação de resistência viral propriamente dita, dentro da falência virológica, imunológica e clínica. A confirmação do resultado de carga viral com outra coleta e dosagem é mandatória, assim como a contagem de células CD4. Idealmente, casos de falha devem ser avaliados com a solicitação de teste genotípico de resistência do HIV aos anti-retrovirais (ver Capítulo 44), devendo o paciente manter o esquema anti-retroviral falho até a coleta de sangue para o exame, trocando-se então o tratamento com base na provável resistência encontrada e, posteriormente, ajustando-se conforme o resultado do teste. Para que essa conduta se mostre efetiva, a realização do teste e a troca do tratamento não devem tardar, para que o vírus mutante não acumule novas mutações.

Alguns pacientes apresentam resultados virológico, imunológico e/ou clínico discordantes. Além disso, as falhas clínica, virológica e imunológica podem ter cursos temporais distintos, podendo ocorrer independente ou simultaneamente. Em geral, a falha virológica ocorre primeiro, seguida pela falha imunológica e, finalmente, pela falha clínica; esses eventos podem ser separados por meses a anos de terapia. Assim, o objetivo da monitorização laboratorial é detectar precocemente a falha virológica, permitindo a troca da terapia antes que novas mutações se acumulem, tentando, assim, não comprometer opções futuras.

É importante distinguir pacientes com exposição prévia restrita a anti-retrovirais, ou seja, pacientes na primeira ou segunda falha, de pacientes experimentados, com extensa exposição prévia a múltiplos esquemas anti-retrovirais.

Em pacientes na primeira ou segunda falha terapêutica, o objetivo do tratamento continuará sendo a supressão máxima da viremia (carga viral indetectável). Nesses casos, uma vez estabelecido o diagnóstico de falha terapêutica, a mudança do esquema anti-retroviral deve ser feita o mais precocemente possível, para que se previna a seleção adicional de mutações (se possível, sempre com base no teste de genotipagem). Já nos pacientes experimentados, a supressão viral dificilmente será alcançada; o objetivo então deve ser prevenir ou minimizar o prejuízo imunológico e impedir a progressão clínica. Nestes casos, antes de se optar por mudança do esquema terapêutico, deve-se considerar o estágio da infecção pelo HIV, as opções terapêuticas disponíveis para estabelecer um esquema de resgate, a chance de adesão a esquemas complexos e a chance de o novo esquema adicionar ganho em relação às respostas virológica e/ou imunológica prévias. Para todos os pacientes, a escolha do esquema de resgate deve considerar os medicamentos já utilizados, a possível resistência cruzada entre os anti-retrovirais e a chance de o paciente aderir ao novo esquema.

Na falha de tratamento, o ideal é a troca baseada em teste de genotipagem, incluindo pelo menos três substâncias ativas; nota-se que a troca por substâncias “novas” nem sempre assegura a atividade delas, pela resistência cruzada que pode estar ocorrendo. Na falta do teste de genotipagem, deve-se optar por troca completa do esquema, aí incluindo, sempre que possível, o uso de substâncias anti-retrovirais pertencentes a classes terapêuticas ainda não-utilizadas pelo paciente. Caso essa conduta não seja possível, o novo esquema deve ser composto por, pelo menos, duas substâncias não-utilizadas anteriormente.

Em relação aos inibidores de protease, evidências clínicas e laboratoriais sugerem que as cepas virais que se tornam resistentes a um deles terão redução de suscetibilidade, em grau variável, à maior parte dos outros IP. Dessa forma, no caso de se optar por manter um IP no esquema de resgate, recomenda-se que este seja sempre potencializado pelo RTV. O nelfinavir, devido à potência inferior, nunca deve ser usado em esquemas de resgate.

Os ITRNN apresentam uma barreira genética pequena, existindo um elevado grau de resistência cruzada às demais substâncias dessa classe. Dessa forma, a possibilidade de sucesso com um segundo esquema terapêutico contendo outro ITRNN em paciente que vinha em uso de ITRNN, mesmo trocando todas as outras substâncias, é limitada. Por outro lado, pacientes que apresentaram falha com regime inicial contendo IP podem trocar para regime contendo ITRNN, pela grande possibilidade de sucesso terapêutico nessas situações. Deve-se, nesse caso, ficar atento para a combinação de ITRN do esquema, para que o ITRNN não seja exposto a esquema frágil.

Existe resistência cruzada entre os ITRN, e esta é maior do que a anteriormente imaginada, particularmente entre AZT e d4T. A genotipagem do HIV é muito útil para a escolha de ITRN ativos em esquemas de resgate. O 3TC é o ITRN com a menor barreira genética para a resistência, pois esta, em grande parte, depende do surgimento de apenas uma mutação, a M184V (é em geral a primeira mutação a surgir). É importante notar que a não-deteção dessa mutação pelo teste de genotipagem de vírus em paciente que já tinha apresentado falha prévia com o 3TC não significa que essa substância seja ativa. Sabe-se que após um breve



tempo (poucas semanas) após a suspensão do 3TC, ocorre o fenômeno de “pseudo-reversão”, isto é, a mutação M184V não é mais identificada no teste de genotipagem, devido ao predomínio das cepas sensíveis ao 3TC. Entretanto, caso a substância seja reintroduzida, rapidamente ressurgem cepas resistentes. Sendo assim, o 3TC não deve ser utilizado pela sua atividade anti-retroviral em pacientes que já falharam com essa substância. Por outro lado, a presença da mutação M184V pode levar, em alguns casos, à reversão da resistência ao AZT e ao TDF. Nessas situações específicas, apenas demonstráveis pelo teste de genotipagem, em que a sensibilidade ao AZT ou ao TDF é preservada às custas da presença da mutação M184V, caso se opte pela utilização do AZT ou do TDF, é essencial a manutenção do 3TC no esquema com o objetivo de manter a pressão seletiva e, conseqüentemente, a presença dessa mutação (para maiores detalhes, ver Capítulo 44, “Testagem de resistência do HIV-1”).

As melhores estratégias para minimizar a ocorrência de resistência cruzada e otimizar a terapia de resgate passam por substituição precoce do esquema em casos comprovados de falha virológica, reduzindo-se a chance de acúmulo progressivo de mutações, associado ao uso de testes de resistência para melhor guiar as modificações terapêuticas. Idealmente, a composição de esquemas de resgate deve ser feita por infectologista experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV (isso é válido não apenas para as trocas, visto que o manejo clínico de pacientes com SIDA conduzido por médicos experientes nesse campo aumenta comprovadamente a sobrevida dos pacientes).

O Quadro 43.17 mostra as recomendações de troca de terapia, com vistas a formar esquemas de resgate em casos de falência terapêutica.

## **EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL**

Vários efeitos adversos estão associados com o uso da terapia anti-retroviral. A seguir, são discutidos os efeitos de classe e de maior importância em separado, e no final deste capítulo (Quadros 43.19 a 43.21), são mostrados os efeitos adversos mais encontrados com cada droga especificamente.

### **ACIDOSE LÁCTICA E TOXICIDADE MITOCONDRIAL**

A hiperlactatemia crônica assintomática é de ocorrência comum durante o tratamento com ITRN. Embora casos graves de acidose láctica descompensada com esteatose hepática sejam bastante raros, essa síndrome está associada com alta mortalidade. Foram relatados episódios graves em gestantes no terceiro trimestre, com acidose láctica e pancreatite com esquemas incluindo ddl e d4T. Além da gestação, outros fatores de risco para essa toxicidade incluem obesidade, sexo feminino e uso prolongado de ITRN.

A base teórica para esse parafefeito deletério é a toxicidade à mitocôndria proveniente da inibição em nível celular da DNA polimerase gama, enzima responsável pela síntese do DNA mitocondrial. A partir do dano mitocondrial, múltiplos efeitos adversos podem ocorrer, como pancreatite, neuropatia periférica, miopatia e cardiomiopatia. Algumas manifestações da lipodistrofia também podem estar relacionadas com o dano mitocondrial por ITRN.

**Quadro 43.17** ANTI-RETROVIRAIS PARA PACIENTES EM FALHA TERAPÊUTICA (PRIMEIRO RESGATE)

Tratamento anterior		Tratamento recomendado	
		Sem genotipagem disponível <sup>1</sup>	Com genotipagem disponível <sup>2</sup>
2 ITRN ou	ABC + 3TC + AZT	2 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r)	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN
2 ITRN + 1 ITRNN		2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 2 IP (LPV/r + SQV)	2 ITRN + 1 IP (ATV/r ou LPV/r ou APV/r ou SQV/r)
2 ITRN +	IDV, IDV/r, NFV ou RTV	2 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP (LPV/r ou APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r + SQV)	2 ITRN + 1 IP/r ou 2 ITRN + ITRNN ou 2 ITRN + 1 ITRNN + IP/r
	SQV, SQV/r, ATZ ou ATZ/r	2 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP (LPV/r ou APV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r + SQV)	2 ITRN + IP/r ou 2 ITRN + ITRNN ou 2 ITRN + 1 ITRNN + IP/r
	APV	2 ITRN + 1 ITRNN + IP (LPV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r + SQV)	2 ITRN + IP/r ou 2 ITRN + ITRNN ou 2 ITRN + 1 ITRNN + IP/r
	LPV/r	2 ITRN + 1 ITRNN + IP (APV/r ou SQV/r) ou 2 ITRN + 1 ITRNN + 2 IP (LPV/r + SQV)	<i>Obs.: ainda não foi observada resistência ao lopinavir em falha de terapia inicial</i>

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

<sup>1</sup> Escolher ITRN ainda com possibilidade de eficácia.

<sup>2</sup> Demonstrando disponibilidade de 2 ITRN, para os quais o risco de resistência for baixo.

O quadro clínico inicial de pacientes com acidose láctica é inespecífico, envolvendo sintomas como distensão abdominal, náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, anorexia, dispnéia, fraqueza generalizada, mialgias, parestesias e perda de peso. Sinais comumente encontrados são hepatomegalia e elevação de enzimas hepáticas. A hiperlactatemia sempre está presente, em níveis > 2 mmol/mL. O lactato sérico > 5 mmol/dL passa a ser um nível preocupante, e níveis > 10 mmol/dL estão geralmente associados a situações de alta mortalidade. Por outro lado, a monitorização do lactato sérico não está indicada como rotina em pacientes assintomáticos, devido à complexidade técnica da coleta e à grande quantidade de possíveis situações que podem também elevar o lactato sérico. O teste deve ser solicitado com base na avaliação clínica e na suspeição do diagnóstico.

A avaliação laboratorial completa também evidencia um hiato iônico (*anion gap*) aumentado, além do aumento de creatina fosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica, lipase e amilase. Exames de imagem podem demonstrar fígado aumentado de volume, esteatótico; o exame histopatológico pode revelar esteatose microvesicular.

Em alguns pacientes, essa toxicidade pode ser tratada com a interrupção dos ITRN, se for possível compor o esquema anti-retroviral sem a presença dessas substâncias. Entretanto, não há dados suficientes que embasem tal estratégia como tratamento dessa condição. É importante salientar que na manutenção do tratamento anti-retroviral, o dano mitocondrial progressivo pode manifestar-se na forma de acidose láctica grave, uma síndrome, como já mencionado, com alta mortalidade, geralmente com necessidade de cuidados intensivos. Alguns autores advogam o uso de tiamina e riboflavina em altas doses (como 50 mg/dia de vitamina B1) como tratamento para a acidose láctica; porém, a eficácia dessas intervenções ainda não foi demonstrada. Está formalmente recomendada a suspensão de todos os anti-retrovirais em pacientes com manifestações clínico-laboratoriais da síndrome da acidose láctica.

## HEPATOTOXICIDADE

A hepatotoxicidade, definida como o aumento de 3 a 5 vezes nas transaminases séricas, associados ou não a um quadro clínico de hepatite, tem sido relatada em pacientes recebendo terapia anti-retroviral. Todos os ITRNN e IP foram associados com hepatotoxicidade. A maioria dos pacientes é assintomática, e muitos casos se resolvem sem que haja interrupção ou modificação do tratamento.

Entre os ITRNN, a nevirapina tem sido implicada como grande causadora de hepatotoxicidade. Em ensaios clínicos, aumentos maiores do que 5 vezes o limite superior de normalidade nas aminotransferases hepáticas foram relatados em até 8,8% dos pacientes recebendo NVP. Em 4% dos pacientes, detectou-se hepatite sintomática; *rash* cutâneo estava presente em aproximadamente metade dos pacientes com hepatotoxicidade. A maioria desses eventos ocorreu nas primeiras 6 semanas de terapia; no entanto, foram detectados pacientes nos quais esse paraefeito ocorreu em até 18 semanas de tratamento. O sexo feminino e a contagem de células CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> foram considerados fatores de risco, com chance 12 vezes maior. A co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) também elevam significativamente esse risco. A hepatotoxicidade da NVP pode estar presente como parte de uma reação de hipersensibilidade grave, juntamente com uma gama de outros sintomas (*rash* cutâneo, febre, eosinofilia). Casos de necrose hepática e hepatite fulminante foram relatados. A estratégia de escalonamento de dose, iniciando com 200 mg/dia de NVP nas primeiras 2 semanas, tem-se mostrado efetiva na redução da incidência de hepatotoxicidade dessa substância. Pacientes que manifestem *rash* cutâneo, icterícia, náuseas ou vômitos nesse período não devem elevar a dose para 400 mg/dia, devendo buscar atenção médica.

Devido à gravidade dos quadros de hepatite clínica causada por NVP, algumas recomendações existem no sentido de solicitar as enzimas hepáticas rotineiramente

durante o tratamento com esse anti-retroviral. É importante salientar, no entanto, que as elevações das aminotransferases ocorrem de maneira rápida e súbita, podendo, assim, ocorrer hepatite clínica, mesmo com monitorização enzimática rotineira. Como a associação com o *rash* cutâneo é comum, assim como com febre e sintomas inespecíficos *flu-like*, deve-se solicitar exames de função hepática nesses pacientes, quando em tratamento com NVP. O medicamento deve ser interrompido definitivamente em pacientes que apresentarem toxicidade hepática grave.

A toxicidade hepática com inibidores da protease pode ocorrer a qualquer momento do tratamento, sendo menos comum do que a observada com ITRNN. A hepatotoxicidade grave (aminotransferases > 5 vezes o valor basal) foi associada principalmente ao uso de RTV e SQV/RTV. A co-infecção com HCV é considerada um importante fator de risco para a hepatotoxicidade com IP. Além disso, a reconstituição imune com anti-retrovirais tem sido proposta como causa de piora hepática em pacientes co-infectados com HBV ou HCV. Existem ainda outros fatores de risco para toxicidade hepática com o uso de IP: alcoolismo, infecção por HBV, uso de d4T, enzimas hepáticas basais já elevadas e uso concomitante de outros agentes hepatotóxicos.

## HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia, o diabetes melito de início recente, a cetoacidose diabética e a exacerbação de diabetes melito preexistente foram relatados com o uso da terapia anti-retroviral. Tais distúrbios metabólicos estão fortemente associados com o uso de inibidores de protease. Em estudos de coorte, o uso de IP foi independentemente associado com hiperglicemia, e a incidência não variou substancialmente entre diversos IP. A hiperglicemia pode resultar de resistência hepática e periférica à ação da insulina.

Em alguns pacientes, a hiperglicemia foi resolvida com a suspensão dos IP, embora a reversibilidade desse paraefeito seja desconhecida, pela escassez de dados clínicos. Muitos médicos optam pelo tratamento com hipoglicemiante oral ou insulina, mantendo a terapia com IP. É recomendada a monitorização atenta de pacientes em uso de IP que já eram diabéticos previamente, e a observação do risco em pacientes sem história de diabetes. Os pacientes em uso de IP devem ser avisados dos sinais e sintomas de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia e polifagia. É opcional a recomendação de testes de mensuração da glicose sérica durante o primeiro ano de terapia com IP. Testes de tolerância à glicose de rotina não estão recomendados. Como a gestação por si só já é um fator de risco para intolerância à glicose, gestantes recebendo IP devem ser monitorizadas rigidamente. Na troca de IP por ITRNN como parte do manejo dessas condições teve resultados inconclusivos, não podendo ser recomendada com embasamento.

## LIPODISTROFIA

A terapia anti-retroviral e a infecção pelo HIV são associadas com alterações metabólicas singulares. A perda de gordura e a síndrome consumptiva são características da doença avançada pelo HIV, e acúmulos localizados de gordura já

havia sido relatados com a monoterapia com ITRN no início da epidemia. Atualmente, na era da terapia anti-retroviral potente, aumentaram muito as descrições de síndromes de má distribuição da gordura, caracterizadas pela perda (lipoatrofia) ou acúmulo de gordura (hiperadiposidade), comumente chamadas em conjunto como lipodistrofia. Em geral está combinada com anormalidades metabólicas, como resistência à insulina e hiperlipidemia. Na ausência de definições claras para a lipoatrofia e hiperadiposidade, a prevalência destas varia muito nos diversos estudos. As investigações da fisiopatologia da lipodistrofia apontam para uma causa multifatorial relacionada com exposição anti-retroviral específica e fatores do paciente.

O acúmulo de gordura pode ser observado no abdome, na giba dorsocervical e, em homens e mulheres, nas mamas. A prevalência aumenta com a duração da terapia anti-retroviral. Embora as evidências existentes indiquem que o risco aumentado para acúmulo de gordura ocorre com o uso de IP, não há uma associação forte em relação a substâncias específicas. A lipoatrofia ocorre principalmente na face e em extremidades corpóreas, existindo muita variabilidade no grau de intensidade. A prevalência dessa toxicidade parece estar aumentada com maior tempo de exposição aos ITRN, em especial d4T.

Não existe terapia efetiva para a lipodistrofia. Na maioria dos casos, a interrupção dos anti-retrovirais ou a troca de classe de substâncias não resultou em benefício significativo. Intervenções estéticas têm sido utilizadas na minimização dos efeitos adversos, claramente deletérios à imagem corporal do paciente.

## HIPERLIPIDEMIA

Entre as alterações metabólicas associadas à infecção pelo HIV e à terapia anti-retroviral, cita-se a dislipidemia. Esta ocorre principalmente com o uso de IP; entretanto, dentro dessa classe, há o RTV, claramente associado com distúrbios lipídicos, e o ATV, substância recente que não está associada a qualquer distúrbio do metabolismo lipídico. Frequentemente, a dislipidemia ocasionada pelo tratamento anti-retroviral é grave, requerendo intervenções terapêuticas. Dados preliminares indicam haver mortalidade cardiovascular aumentada entre pacientes com infecção pelo HIV, sugerindo que medidas para reduzir o risco cardiovascular desses pacientes devam ser oferecidas.

A dislipidemia associada ao uso de IP frequentemente se traduz por hipercolesterolemia. O aumento de colesterol total se deve principalmente ao aumento de VLDL (*very low-density lipoproteins*) e LDL (*low-density lipoproteins*). O ritonavir também está associado a aumentos significativos de triglicerídeos. Embora em menor grau, a dislipidemia pode ocorrer também com os ITRNN, notadamente com efavirenz. Entretanto, entre essas anormalidades, observa-se aumento significativo de HDL (*high-density lipoproteins*).

As recomendações de monitorização e intervenções são idênticas às sugeridas a pacientes não-infectados pelo HIV. O Quadro 43.18 sumariza as indicações de terapia medicamentosa, as intervenções não-farmacológicas e os níveis-alvo de LDL, aplicáveis a pacientes sob terapia anti-retroviral.

**Quadro 43.18** NÍVEIS DE LDL E RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO, CONFORME O NCEP (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM)

Categoria de risco	Nível de colesterol LDL (mg/dL)		
	Meta	Intervenções não-farmacológicas	Terapia medicamentosa
Doença coronariana ou risco semelhante	< 100	≥ 100	≥ 130*
Mais de 2 fatores de risco e risco em 10 anos < 20%			
Risco em 10 anos entre 10-20%	< 130	≥ 130	≥ 130
Risco em 10 anos <10%	< 130	≥ 130	≥ 160
Nenhum ou 1 fator de risco	< 160	≥ 160	≥ 190**
* Para valores de colesterol LDL entre 100-129 mg/dL, a terapia medicamentosa é opcional; considere tratar doenças que afetem o colesterol HDL e triglicerídeos. ** Para valores de colesterol LDL entre 160-189 mg/dL, a terapia medicamentosa é opcional.			

Quando for necessária intervenção terapêutica, deve-se escolher os agentes hipolipemiantes, mantendo atenção para potenciais interações com o tratamento anti-retroviral. Em geral, as estatinas têm seu metabolismo alterado pelo uso concomitante de IP, exatamente por este envolver as enzimas do citocromo P450. Para situações de aumento do colesterol total e do LDL, estão formalmente recomendadas atorvastatina e pravastatina, pouco influenciadas pelo efeito inibitório de IP sobre as enzimas do citocromo P450. Para aumentos de triglicerídeos (que muitas vezes co-existem com aumento do colesterol total e do LDL), dá-se preferência a gemfibrozil ou fenofibrato, sobretudo quando os níveis de triglicerídeos forem > 500 mg/dL. É importante monitorizar o paciente para possível toxicidade de estatinas e fibratos, especialmente se em associação, aferindo a possibilidade de miopatia e rabdomiólise. Trocas de classe na terapia anti-retroviral, trocando o IP por ITRNN ou até mesmo por abacavir, têm tido resultados modestos na tentativa de reduzir os lipídeos circulantes.

Em muitos relatos, pacientes com hemofilia A e B tiveram episódios de sangramento espontâneo aumentado com o uso de IP; a maioria dos casos envolvia articulações do joelho e tecidos moles. Entretanto, sangramentos graves envolvendo o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal foram descritos; os episódios iniciaram em média 22 dias após o início de terapia com IP.

## Efeitos adversos

### Abacavir (ABC)

Reação de hipersensibilidade (ver texto)

### Didanosina (ddl)

Intolerância gastrointestinal (náusea e diarreia), neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia. Raros: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal)

## Interações com outros ARV

Nenhuma descrita

**IP e DLV:** ↑ absorção DLV. Administrar com intervalo mínimo de 1 h  
**ddC:** ↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso concomitante  
**d4T:** embora ddl + d4T (o risco de neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica e lipoatrofia, não é contra-indicado. Evitar em gestantes  
**TDF:** ↑ AUC ddl (deve-se ↓ dose do ddl para 250 mg/dia)

## Outras interações

Etanol aumenta em 41% os níveis séricos de ABC (significado clínico desconhecido). ABC ↑ *clearance* de metadona em 22%

Medicamentos cuja absorção seja dependente da acidificação gástrica, como dapsona, cetoconazol, itraconazol, tetraciclina e fluoroquinolonas, devem ser administrados 1-2 h antes ou após formulação tamponada do ddl. Essa interação não existe com a forma de revestimento entérico. Medicamentos associados com **pancreatite** (p. ex., pentamidina e álcool) ou **neuropatia periférica** (etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetímida, isoniazida, vincristina e cisplatina) devem ser evitados ou administrados com precaução

**Metadona:** ↓ ddl (considerar ↑ dose de ddl)

**Ganciclovir e ribavirina:** ↑ ddl (monitorizar toxicidade ddl)

**Quadro 43.19** EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRN) (CONTINUAÇÃO)

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<p><b>Estavudina (d4T)</b>  Neuropatia periférica, pancreatite, acidemia assintomática, lipoatrofia. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal)</p>	<p><b>AZT:</b> potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. É contra-indicado o uso concomitante  <b>ddC:</b> ↑ risco de toxicidade. Evitar uso concomitante  <b>ddl:</b> embora a combinação d4T+ ddl aumente o risco de neurotoxicidade, pancreatite, acidose láctica e lipoatrofia, não há contra-indicação. Evitar em gestantes</p>	<p>Medicamentos associados com <b>neuropatia periférica</b>, como isoniazida, etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetímida, vincristina e cisplatina, devem ser evitados ou administrados com precaução  <b>Metadona:</b> ↓ d4T (não requer ajuste de dose)</p>
<p><b>Lamivudina (3TC)</b>  Raramente associado a efeitos adversos. Embora, como todos ITRN, possa potencialmente causar acidose láctica, com esteatose hepática, parece estar entre os mais seguros quanto a esses efeitos</p>	<p><b>ddC:</b> potencial antagonismo. Evitar uso concomitante</p>	<p><b>SMX-TMP:</b> ↑ 3TC (não requer ajuste de dose)</p>
<p><b>Tenofovir (TDF)</b>  Em geral, bem tolerado e pouco associado a efeitos adversos. Há raros relatos de insuficiência renal. Embora possa potencialmente causar acidose láctica e esteatose hepática, como todos ITRN, parece estar entre os mais seguros quanto a esses efeitos</p>	<p><b>ddl:</b> ↑ ddl (reduzir dose de ddl para 250 mg/dia)  <b>IP:</b> TDF pode ↑ alguns IP  Não há recomendação para ajustar doses; no caso de associação com IP, é recomendável uso de IP potencializado com RTV  <b>IDV e LPV:</b> ↑ níveis de TDF (sem relevância clínica)</p>	<p><b>Ganciclovir, cidofovir e valganciclovir:</b> possível competição na secreção tubular (pode ↑ TDF) monitorizar toxicidade</p>



**Efeitos adversos****Interações com outros ARV****Outras interações****Zalcitabina (ddC)**

Neuropatia periférica, estomatite, ulcerações esofagianas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal)

**ddl:** ↑ risco de neuropatia periférica e pancreatite. Evitar uso concomitante  
**D4T:** ↑ risco de toxicidade. Evitar uso concomitante  
**3TC:** potencial antagonismo. Evitar uso concomitante

Medicamentos associados com **neuropatia periférica** (isoniazida, etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, vincristina e cisplatina) ou **pancreatite** (álcool, etambutol e pentamidina) devem ser evitados ou administrados com precaução  
**Isoniazida:** ↑ risco de toxicidade e ↓ INH. Evitar o uso concomitante ou administrar ≥ 1 h

**Zidovudina (AZT)**

Mielossupressão (mais comum anemia e neutropenia). Náusea e vômitos. Astenia, mal-estar geral, cefaléia, insônia. Hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. Raro: acidose láctica, com esteatose hepática (grave, pode ser fatal)

**D4T:** potencial redução da atividade anti-retroviral por antagonismo. É contra-indicado o uso concomitante

↑ **risco de toxicidade hematológica:** ganciclovir, anfotericina B, flucitosina, SMX-TMP, dapsona, pirimetamina, citostáticos, sulfadiazina e interferon (monitorizar)  
↑ **níveis do AZT:** probenecida, fluconazol, paracetamol, metadona, atovaquona e ácido valpróico (monitorizar)

Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.

**Quadro 43.20** EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRNN)

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<p><b>Delavirdina (DLV)</b> Exantema, cefaléia, elevação das transaminases</p>	<p><b>ddl:</b> ↓ absorção DLV (usar com intervalo <math>\geq 1</math> h) <b>IDV:</b> ↑ IDV (↓ dose IDV para 600 mg, 8/8 h) <b>Outros IP:</b> ↑ IP (não co-administrar com APV, LPV/r, NFV, RTV e SQV) <b>ITRNN:</b> potencial interação; contra-indicada a associação</p>	<p><b>Uso concomitante contra-indicado:</b> rifampicina, rifabutina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, terfenadina, astemizol, cisaprida, antagonistas-H<sub>2</sub>, inibidores prótons, anfetaminas, nifedipina, midazolam, alprazolam ou triazolam, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína. <b>DLV ↑ potencial de toxicidade de:</b> claritromicina, dapsona, quinidina e warfarina. <b>Antiácidos:</b> ↓ absorção DLV (usar com intervalo <math>\geq 1</math> h) <b>Sildenafil:</b> ↑ sildenafil (não exceder 25 mg em 48 h)</p>
<p><b>Efavirenz (EFV)</b> <b>Rash:</b> Exantema, síndrome de Stevens-Johnson <b>Sintomas neuropsiquiátricos:</b> distúrbios do sono (sono agitado, insônia, sonolência, pesadelos, sonhos bizarros), tonturas, vertigem, irritabilidade, agitação, depressão, euforia, dificuldade de concentração, sensação de estranhamento, alterações de pensamento, dificuldade de concentração, amnésia, alucinações <b>Elevação das transaminases</b></p>	<p><b>APV:</b> ↓ APV (quando usado com RTV, pode-se reduzir APV para 600 mg, 12/12 h) <b>IDV:</b> ↓ IDV (↑ dose de IDV para 1.000 mg, 8/8 h) <b>LPV/r:</b> ↓ LPV (↑ dose de LPV/r p/ 533/133 mg, 12/12 h) <b>NFV:</b> ↑ NFV (não requer ajuste de dose) <b>RTV:</b> ↑ RTV e EFV (em caso de intolerância, reduzir RTV para 500 mg, 12/12 h) <b>SQV:</b> ↓ SQV e EFZ (usar somente com RTV) <b>ITRNN:</b> potencial interação; contra-indicada a associação</p>	<p><b>Uso concomitante contra-indicado:</b> astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, derivados do ergot e claritromicina <b>Rifampicina:</b> ↓ EFZ. Embora alguns estudos sugiram ↑ EFZ para 800 mg/dia, não se recomenda o ajuste de dose <b>Rifabutina:</b> ↓ rifabutina (usar rifabutina 450 mg/dia) <b>Anticonvulsivantes:</b> podem ↓ níveis EFZ e ↓ níveis fenobarbital, fenitoína e <b>Metadona:</b> ↓ metadona (ajustar dose)</p>

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<b>Dislipidemia.</b> <b>Teratogenicidade</b> (macacos)		<b>Erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba:</b> ↓ EFZ. <b>Etinilestradiol:</b> níveis ↑ pelo EFV (implicações incertas)
<b>Nevirapina (NVP)</b> <b>Rash:</b> exantema, síndrome de Stevens-Johnson <b>Hepatite</b> (tóxica ou no contexto de reação de hipersensibilidade grave)	<b>IDV:</b> ↓ IDV (considerar ↑ IDV para 1.000 mg, 8/8 h) <b>LPV/r:</b> ↓ LPV (↑ LPV/r para 533/133 mg, 12/12 h) <b>NFV:</b> ↑ NFV (não requer ajuste de dose) <b>RTV:</b> ↓ RTV (não requer ajuste de dose) <b>SQV:</b> ↓ SQV (usar somente com RTV) <b>APV ou outros ITRNN:</b> é contra-indicado o uso concomitante	<b>Uso concomitante contra-indicado:</b> rifampicina, cetoconazol, cápsulas de alho, echinacea, ginseng, ginkgo biloba e erva de São João <b>Metadona:</b> ↓ metadona (considerar ajuste na dose de metadona) <b>Etinilestradiol:</b> níveis ↓ pela NVP. Usar método contraceptivo alternativo ou adicional
Fonte: Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes, 2004.		

**Quadro 43.21** EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<p><b>Amprenavir (APV)</b></p> <p><b>Intolerância gastrointestinal:</b> diarreia, náusea, vômito, flatulência; Parestesia oral, exantema, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes</p> <p><b>Possível aumento de sangramentos</b> (hemofílicos)</p> <p><b>Acidose láctica</b> em gestantes e crianças &lt; 2 anos induzida por proplienoglicol (solução oral)</p>	<p><b>ddl:</b> ↓ absorção APV (usar com intervalo ≥ 1 h)</p> <p><b>EFV:</b> ↓ APV (quando associado ao RTV, pode-se ↓ APV para 600-750 mg, 12/12 h)</p> <p><b>RTV:</b> ↓ <b>APV</b> (utilizar 100 mg de RTV com 600 mg de APV)</p>	<p><b>Uso concomitante contra-indicado:</b> rifampicina, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, bepridil, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng, ginkgo biloba e vitamina E</p> <p><b>Rifabutina:</b> ↓APV e ↑ rifabutina (ajustar rifabutina)</p> <p><b>Administrar com precaução:</b> amiodarona, clozapina, lidocaína, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, quinidina, metronidazol, dissulfiram, antidepressivos tricíclicos e warfarina</p> <p><b>Sildenafil:</b> ↑ sildenafil (não exceder 25 mg/dia)</p> <p><b>Etinilestradiol:</b> ↓ potencial dos níveis de etinilestradiol (usar método contraceptivo alternativo ou adicional)</p>
<p><b>Atazanavir (ATV)</b></p> <p><b>Intolerância gastrointestinal:</b> menos frequente que com outros IP; Hiperbilirrubinemia, distúrbio de condução cardíaca</p> <p><b>Possível aumento de sangramentos espontâneos</b> (hemofílicos). Aumento das transaminases</p>	<p><b>IDV:</b> adição de toxicidade (hiperbilirrubinemia); associação contra-indicada</p> <p><b>SQV:</b> ↑ SQV (não se recomenda uso combinado)</p> <p><b>ddl EC:</b> ↓ absorção ATV (usar intervalo ≥ 2 h entre as substâncias)</p> <p><b>Efavirenz:</b> ↓ AUC ATV (usar somente com potencialização pelo RTV)</p>	<p>Medicamentos associados com prolongamento da condução cardíaca devem ser usados com cautela (bloqueadores do canal de cálcio, β-bloqueadores, digoxina)</p> <p><b>Uso concomitante contra-indicado:</b> rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida,</p>

**Efeitos adversos****Atazanavir (ATV)****Indinavir (IDV)****Intolerância**

**gastrointestinal:** náusea, vômito, distúrbios do paladar, dor abdominal  
**Nefrolitíase:** hematúria, piúria estéril, cólica nefrética. Astenia, fadiga, alopecia, alteração dos pêlos e unhas, xerodermia, xerostomia, hiperbilirrubinemia indireta (sem conseqüências)

**Possível aumento de sangramentos espontâneos (hemofílicos).**

Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes

**Interações com outros ARV**

**ddl:** ↓ absorção de IDV (usar com intervalo  $\geq 1$  h)  
**DLV:** ↑ IDV (dose de IDV para 600 mg, 8/8 h)  
**EFV ou NVP:** ↓ IDV (considerar ajuste de IDV para 1.000 mg, 8/8 h)  
**RTV:** ↑ IDV (ajustar as doses para IDV 800 mg, 12/12 h + RTV 100-200 mg, 12/12 h)  
**SQV:** evitar co-administração

**Outras interações**

sinvastatina, lovastatina, bepridil, derivados do ergot, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng, ginkgo biloba, inibidores de prótons (usar bloqueadores H2 com 2 h de intervalo, pois ↓ ATV)  
**Rifabutina:** ↓ ATV e ↑ rifabutina (ajustar rifabutina).  
**Cetoconazol e itraconazol:** ↑ ATV  
**Anticonvulsivantes:** fenobarbital, fenitoína e carbamazepina ↓ ATV  
**Sildenafil:** ↑ sildenafil (não exceder 25 mg/dia)  
**Contraceptivos:** ↑ etinilestradiol e noretindrona (usar dose mínima recomendada)

**Uso concomitante contra-indicado:**

rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba.  
**Rifabutina:** ↓ IDV e ↑ rifabutina (ajustar rifabutina)  
**Cetoconazol e itraconazol:** ↑ IDV (considerar ↓ IDV para 600 mg, 8/8 h)  
**Aciclovir:** maior risco de nefrolitíase

**Quadro 43.21** EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE (IP) (CONTINUAÇÃO)

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<b>Indinavir (IDV)</b>		<b>Anticonvulsivantes:</b> fenobarbital, fenitoína e carbamazepina ↓ IDV <b>Sildenafil:</b> ↑ sildenafil (não exceder 25 mg/dia)
<b>Lopinavir/r (LPV/r)</b> <b>Intolerância gastrointestinal:</b> diarreia, náusea e vômitos <b>Parestesias:</b> perioral e de extremidades <b>Possível aumento de sangramentos espontâneos</b> (hemofílicos) Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes	<b>ddl:</b> ↓ absorção (administrar com intervalo = 1 h) <b>EFV ou NVP:</b> ↓ LPV (↑ LPV/r para 533/133 mg, 12/12 h) <b>DLV, NFV ou RTV adicional:</b> evitar co-administração	<b>Uso concomitante contra-indicado:</b> rifampicina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, pimizida, midazolam, triazolam, lovastatina, sinvastatina, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba <b>Anticonvulsivantes:</b> carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou dexametasona ↓ LPV (usar com precaução) <b>Atorvastatina ou cerivastatina:</b> ↑ inibidores da HMG-coA redutase (considerar uso de substâncias alternativas) <b>Rifabutina:</b> ↑ rifabutina (↓ a 75% da dose de rifabutina) <b>Medicamentos com potencial interação:</b> amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina, ciclosporina, rapamicina, felodipina, nifedipina, nicardipina, metadona, cetoconazol, itraconazol <b>Sildenafil:</b> ↑ sildenafil (não exceder 25 mg em 48 h) <b>Etinilestradiol:</b> ↓ potencial

**Efeitos adversos****Lopinavir/r (LPV/r)****Nelfinavir (NFV)****Intolerância****gastrointestinal:** diarreia (frequente) e outros sintomas (mais raros)**Possível aumento de sangramentos espontâneos** (hemofílicos).

Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes

**Interações com outros ARV****ddl:** ↓ absorção NFV (usar com intervalo  $\geq 1$  h)**EFV ou NVP:** ↑ NFV (não requer ajuste de dose)**SQV:** ↑ SQV e NFV (considerar ajuste de SQV cápsula mole para 800 mg, 8/8 h ou 1.200 mg, 12/12 h)**DLV, APV ou LPV/r:** contra-indicada a co-administração**Outras interações**

dos níveis de etinilestradiol (usar método contraceptivo alternativo ou adicional)

**Uso concomitante contra-indicado:**

rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba

**Rifabutina:** ↓ NFV e ↑ rifabutina (ajustar rifabutina)**Bloqueadores de cálcio:** possibilidade de ↑ níveis séricos dos bloqueadores (monitorizar toxicidade)**Anticonvulsivantes:** fenobarbital, fenitoína e carbamazepina ↓ NFV  
**Sildenafil:** ↑ sildenafil (não exceder 25 mg/dia)**Etinilestradiol e noretindrona:** ↓ níveis séricos dos hormônios (usar método contraceptivo alternativo ou adicional)**Ritonavir (RTV)****Intolerância****gastrointestinal:** diarreia, náusea e vômitos, flatulência, alteração do paladar, anorexia**Parestesias:** perioral e de extremidades. Cefaléia,**ddl:** ↓ absorção RTV (usar com intervalo  $\geq 1$  h)**EFV:** ↑ RTV e EFV (se intolerância, reduzir RTV para 500 mg, 12/12 h)**NVP:** ↓ RTV (não requer ajuste de dose)**Uso concomitante contra-indicado:**

meperidina, piroxicam, propoxifeno, amiodarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, beperidil, derivados do

**Quadro 43.21** EFEITOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIS IMPORTANTES DOS INIBIDORES DA PROTEASE (IP) (CONTINUAÇÃO)

Efeitos adversos	Interações com outros ARV	Outras interações
<p>astenia, tonturas, insônia, parestesias (perioral e de extremidades). Elevação de CPK e ácido úrico</p> <p><b>Possível aumento de sangramentos espontâneos</b> (hemofílicos)</p> <p>Aumento das transaminases, hepatite clínica. Dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes</p>	<p><b>APV:</b> ↑ APV (usar RTV na dose de 100-200 mg, 12/12 h)</p> <p><b>IDV:</b> ↑ IDV (ajustar para IDV 800 mg, 12/12 h, + RTV 100-200 mg, 12/12 h)</p> <p><b>SQV:</b> ↑ SQV (ajustar para SQV – cápsula dura ou cápsula gel – 400 mg, 12/12 h + RTV 400 mg, 12/12 h)</p> <p><b>DLV ou LPV/r:</b> contra-indicada co-administração</p>	<p>ergot, sinvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, cisaprida, bupropiona, clozapina, pimozida, clorazepato, alprazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba</p> <p><b>Rifampicina:</b> ↓ RTV (não requer ajuste de dose)</p> <p><b>Rifabutina:</b> ↑ rifabutina (ajustar dose de rifabutina)</p> <p><b>Cetoconazol:</b> ↑ cetoconazol (não exceder a dose de cetoconazol de 200 mg/dia)</p> <p><b>Desipramina:</b> ↑ desipramina (considerar ↓ na dose de desipramina)</p> <p><b>Teofilina:</b> ↓ teofilina (monitorizar teofilina)</p> <p><b>Metadona:</b> ↓ metadona (considerar ↑ dose metadona)</p> <p><b>Anticonvulsivantes:</b> fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (possíveis alterações da AUC das substâncias). Monitorizar</p> <p><b>Metronidazol, tinidazol, secnidazol e dissulfiram</b> (efeito antabuse com o álcool da preparação de RTV)</p> <p><b>Sildenafil:</b> ↑ sildenafil (não exceder 25 mg em 48 h)</p> <p><b>Etinilestradiol:</b> ↓ etinilestradiol (usar método contraceptivo alternativo ou adicional)</p>



**Efeitos adversos****Interações com outros ARV****Outras interações****Saquinavir (SQV)****Intolerância**

**gastrointestinal:** diarreia, náusea e dor abdominal (mais com cápsulas moles). Cefaléia

**Possível aumento de sangramentos****espontâneos (hemofílicos)**

Aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes

**ddl:** ↓ absorção SQV (usar com intervalo = 1 h)

**EFV:** ↓ níveis de SQV e EFZ (usar somente com RTV)

**NVP:** ↓ SQV (usar somente com RTV)

**NFV:** ↑ níveis de SQV e NFV

(considerar ajuste de SQV cápsula mole para 800 mg, 8/8 h, ou 1.200 mg, 12/12 h)

**Ritonavir:** ↑ SQV (ajustar para SQV cápsula dura ou cápsula gel 400 mg, 12/12 h, + RTV 400 mg, 12/12 h)

**DLV, APV ou IDV:** contra-indicada a co-administração

**Uso concomitante****contra-indicado:**

sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, rifabutina, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam e erva de São João, cápsulas de alho, echinacea, ginseng e ginkgo biloba

**Anticonvulsivantes:**

fenobarbital, fenitoína, dexametasona e carbamazepina ↓ SQV

**Rifampicina:** ↓ SQV (usar somente associado com RTV)

**Sildenafil:** ↑ sildenafil (não exceder 25 mg/dia)

A necrose avascular, a osteopenia e a osteoporose são condições reconhecidas como complicações metabólicas emergentes, que podem estar ligadas à terapia anti-retroviral. A necrose avascular do quadril (doença de Legg-Calvé-Perthes) foi descrita em pacientes infectados pelo HIV, a princípio em adultos e mais recentemente em crianças. Os diagnósticos de osteonecrose são em geral feitos por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, em pacientes com queixas de dor no quadril ou na coluna vertebral. A necrose avascular não está associada com um regime específico de terapia anti-retroviral, mas pode estar ligada ao uso concomitante de corticosteróides. Outros fatores associados com osteonecrose incluem alcoolismo, hemoglobinopatias, hiperlipidemia e estados de hipercoagulabilidade. Não existe um tratamento clínico aceitável para necrose avascular, e a cirurgia é a única alternativa para tratar pacientes com sintomas incapacitantes.

A osteopenia e a osteoporose estão associadas com o uso de inibidores da protease. Em alguns estudos, a osteopenia ocorreu em até 28% e a osteoporose em 8% dos pacientes com lipodistrofia e uso extenso de IP. Não existe no momento recomendação específica quanto à mensuração da densidade óssea por DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) ou por ultra-som quantitativo. Com base na experiência de tratamento de pacientes osteoporóticos primários, é recomendado

manter adequada ingestão de cálcio e vitamina D. Em caso de fraturas, podem ser consideradas terapias mais agressivas, como o uso de bifosfonados ou calcitonina.

## SÍNDROME DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE

A síndrome da reconstituição ou recuperação imune é uma complicação em potencial da terapia anti-retroviral. A sua frequência não foi determinada de maneira conclusiva, mas estima-se que ocorra em 10 a 25% dos pacientes que recebem anti-retrovirais. A síndrome é caracterizada pela piora paradoxal de parâmetros clínicos e laboratoriais a despeito da melhora substancial dos parâmetros imunovirológicos de controle da doença. Nos pacientes afetados, o CD4 pré-tratamento geralmente está abaixo de 50 células/mm<sup>3</sup>, com um aumento de 2 a 4 vezes no decorrer do primeiro ano de terapia. Também foi observada uma queda significativa da carga viral nesses pacientes. O intervalo entre o início da terapia e a instalação da síndrome é altamente variável, indo de uma semana até vários meses; entretanto, a maioria dos eventos ocorre em até 8 semanas de tratamento.

Os patógenos mais freqüentemente implicados em casos de síndrome da reconstituição imune são as micobactérias, que respondem por aproximadamente um terço dos casos. É relativamente comum a ocorrência de linfadenite focal ou difusa por micobacteriose nos primeiros 2 meses de terapia anti-retroviral. Outros exemplos incluem febre, piora dos infiltrados pulmonares, derrame pleural e, em alguns casos, tuberculomas acometendo o sistema nervoso central. Em muitos desses pacientes, a biópsia do tecido pode revelar a presença de granuloma com necrose caseosa, não havendo, no entanto, a presença de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Infecções oculares e extra-oculares por citomegalovírus também têm sido descritas após o início de terapia anti-retroviral, incluindo o desenvolvimento de "vitrite de recuperação imune". Exacerbações de hepatite B e C também podem ocorrer, inclusive crioglobulinemia. Outros agentes podem estar presentes com menos freqüência: *Cryptococcus neoformans* (por vezes com marcada pleocitose no liquor), *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii* e herpes zoster.

Doenças auto-imunes não-infecciosas também podem ser exacerbadas após o uso de terapia anti-retroviral, como doença de Graves, tireoidite auto-imune e lúpus eritematoso sistêmico. Similarmente, neoplasias como sarcoma de Kaposi e linfoma podem desenvolver-se ou recorrer após início do tratamento anti-retroviral.

Essa situação pode ocorrer em duas circunstâncias diferentes: em paciente com doença oportunista diagnosticada e em tratamento ou em paciente clinicamente estável que requeira ou não profilaxia primária. Alguns autores recomendam retardar o início da terapia anti-retroviral em pacientes com tuberculose ou pneumocistose ativas.

Não há uma definição clara quanto ao tratamento da síndrome de reconstituição imune. O manejo sintomático com antiinflamatórios não-esteróides é recomendado de um modo geral, assim como o tratamento (ou a modificação deste) antimicrobiano direcionado ao patógeno envolvido. A descontinuação do tratamento anti-retroviral é controversa; está mais fortemente recomendada em casos de respostas graves ameaçadoras à vida, sintomas que não cedam com corticóides, e quando os patógenos implicados não respondem a tratamentos antimicrobianos

específicos (tais como na síndrome da reconstituição imune causada por parvovírus B19 ou vírus JC) ou se a toxicidade dos anti-retrovirais estiver incluída no diagnóstico diferencial.

Embora os corticosteróides representem uma importante arma no tratamento da síndrome, eles atuam como uma faca de dois gumes. Por isso, devem ser considerados quando existir dano inflamatório grave com disfunção de órgãos, com ameaça à vida. O seu uso deve ser judicioso, pois, em alguns casos da síndrome (por exemplo, em leucoencefalopatia multifocal progressiva), foi associado a pior prognóstico, além de todos os problemas envolvidos na administração de corticosteróides sistêmicos em pacientes infectados pelo HIV.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Ed 2004. Port Graphics; 2004.

Carr A. Antiretroviral therapy for previously untreated HIV-1-infected adults: 2NN, or just one? *Lancet* 2003; 363: 1248-50.

Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Nova York; 2004.

Dubé MP et al. Antiretroviral therapy: recommendations of the HIV medicine association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.

Hirsch HH, Kauffmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1159-66.

Ministério da Saúde do Brasil. Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral de Adultos e Adolescentes. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-2004. Brasília; 2004.

Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Muñoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 2455-9.

Phillips AN, Lepri AC, Lampe F, Johnson M, Sabin CA. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003; 17: 1863-9.

Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8. ed. Revinter: Rio de Janeiro; 2004.

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-86.

Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. *JAMA* 2002; 288: 222-35.

# 44

## TESTAGEM DE RESISTÊNCIA DO HIV-1

RICARDO ARIEL ZIMMERMAN  
SÍLVIA KELBERT  
GABRIELA GOETTEMES ZORATTO  
EDUARDO SPRINZ

### INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), por meio de seus diferentes subtipos, infecta as células do sistema imune, determinando sua destruição e resultando em uma constelação de sinais e sintomas clínicos conhecidos como SIDA ou AIDS. Ao contrário da maioria dos vírus, que causam doenças autolimitadas ou levam à morte rápida de seus hospedeiros, o HIV consegue persistir durante anos, na maior parte do tempo de forma assintomática. Essa permanência prolongada é resultado de uma alta tendência mutagênica do vírus; isto é, o HIV não se desenvolve como uma forma única, mas sim como diferentes formas virais ou “quase-espécies”, facilitando o escape à resposta imune do hospedeiro. Esse mesmo mecanismo explica a seleção de cepas portadoras de resistência toda vez que o esquema terapêutico anti-retroviral empregado for incapaz de suprimir completamente a replicação do HIV.

Para avaliar os diferentes graus de suscetibilidade do HIV às substâncias anti-retrovirais, foram desenvolvidos testes que medem de forma direta ou indireta a resistência viral, auxiliando, em certas circunstâncias, a montagem de um melhor esquema terapêutico, individualizado. Este capítulo revê alguns aspectos básicos dos mecanismos de resistência viral, enfatizando as vantagens e desvantagens dos diferentes métodos, as circunstâncias nas quais estão indicados e as evidências acerca de seu papel na prática clínica.

### MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO HIV-1

O HIV no paciente sem tratamento replica-se intensamente, surgindo por dia aproximadamente 10 bilhões de virions novos. Uma etapa fundamental durante a replicação do HIV é a conversão de seu RNA genômico em DNA de dupla-fita, realizada pela enzima transcriptase reversa. Essa enzima apresenta uma alta taxa de erro, possibilitando a formação de diferentes tipos de vírus a cada ciclo repli-

cativo. Assim, a elevada replicação do HIV, associada à sua tendência mutagênica, garante o surgimento de diversas “quase-espécies” com diferentes graus de suscetibilidade às substâncias. É nesse ambiente de diversidade que os anti-retrovirais atuam, eliminando os vírus mais suscetíveis, mas também potencialmente selecionando os mais aptos a sobreviverem, sempre que o esquema não for totalmente supressivo. Os mecanismos de resistência do HIV-1 variam de acordo com a classe de anti-retroviral, como será visto a seguir.

## **INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS AOS NUCLEOS(T)ÍDEOS (ITRNs)**

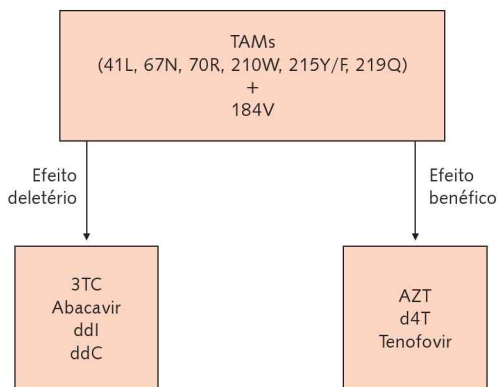
Os ITRNs, por terem estrutura molecular semelhante aos nucleosídeos, competem com estes pelo sítio ativo da transcriptase reversa. Portanto, a enzima pode confundir-se e incorporar um falso nucleosídeo durante a síntese de DNA. Se isso ocorrer, a replicação do HIV terá sido interrompida precocemente, pois nenhum outro nucleosídeo poderá ser adicionado à sequência da cadeia de DNA em formação. Existem basicamente dois mecanismos de resistência a essa classe, mediados por diferentes mutações:

### **MECANISMOS QUE DIMINUEM A INCORPORAÇÃO DOS ITRNs**

Certas mutações produzem transcriptases reversas com afinidade reduzida de ligação aos ITRNs, aumentando a chance de a enzima associar-se aos substratos nucleosídicos verdadeiros e possibilitando a continuação da síntese de DNA viral. Entre elas estão as mutações M184V e K65R e o complexo mutacional Q151M.

A mutação M184V, isto é, a substituição de uma metionina (originalmente o aminoácido número 184 da enzima) por uma valina é a primeira a surgir em esquemas parcialmente supressivos contendo a lamivudina (3TC), reduzindo em mais de cem vezes a ação desse fármaco. Contudo, a M184V, até certo grau, reverte a ação de algumas mutações que operam por mecanismos de remoção do análogo da cadeia de DNA, as chamadas TAMs (sigla em inglês para mutações de análogos da timidina; ver a seguir). Essa propriedade explica por que muitos mutantes do HIV resistentes ao 3TC exibem hipersuscetibilidade à zidovudina (AZT ou ZDV), estavudina (d4T) e tenofovir, justificando a manutenção do 3TC em esquemas terapêuticos, mesmo quando não se esperar ação anti-retroviral direta dele. Além disso, as “quase-espécies” virais portadoras dessa mutação exibem menor capacidade replicativa em relação às demais. A M184V também é selecionada durante falência virológica com o abacavir e raramente com a didanosina (ddI). Ao contrário do que se observa com o 3TC, essa mutação só reduz 2 vezes a ação dessas substâncias, sendo insuficiente por si só para determinar resistência clínica. Entretanto, quando em associação com TAMs, resulta na potencialização da perda da ação anti-retroviral a ddI e abacavir, em vez da interação benéfica intermutacional descrita anteriormente para d4T, AZT e tenofovir (Figura 44.1).

A mutação K65R é selecionada por meio do uso de d4T, zalcitabina (ddC), abacavir, ddI e tenofovir e confere resistência de alto grau (exceto ao d4T, que



▲ **Figura 44.1** A interação entre TAMs produz efeitos opostos sobre a suscetibilidade a diferentes substâncias anti-retrovirais.

tem sua atividade anti-retroviral diminuída). Em geral, sua prevalência é baixa (2 a 4%) mesmo em pacientes com uso prévio dessas substâncias anti-retrovirais. Os efeitos benéficos dessa mutação incluem hipersuscetibilidade ao AZT e diminuição de aproximadamente 50% da capacidade replicativa viral.

O complexo Q151M trata-se na verdade de várias mutações que surgem após a própria Q151M e incluem A62V, V75I, F77I e F116Y. Essas mutações são incomuns no HIV-1, estando presentes em menos de 5% de todas as cepas resistentes a análogos.

## MECANISMOS DE REMOÇÃO DO ANÁLOGO DA CADEIA DE DNA

Algumas mutações não diminuem a afinidade da ligação entre a transcriptase reversa viral e o ITRN de forma significativa, mas conferem à enzima mutante a habilidade de remover o falso nucleosídeo incorporado, dando nova chance à adição de um nucleosídeo verdadeiro. Essas mutações, denominadas TAMs – geralmente são selecionadas como consequência do uso desses fármacos (principalmente AZT e d4T) em esquemas não-supressivos –, induzem resistência cruzada com vários representantes da classe. Via de regra, seguem uma de duas “rotas mutacionais”, com surgimento sequencial das mutações M41L, L210W e T215Y ou D67N, K70R, T215F e K219Q/E/N.

Embora praticamente todo ITRN, com exceção do 3TC, possa induzir o surgimento das TAMs, eles variam em relação ao grau de indução e a suscetibilidade a essas mutações. Assim, três TAMs mais M184V resultam em resistência ao abacavir, sendo que apenas duas são suficientes para conferir resistência de alto grau ao AZT. O tenofovir tem sua atividade anti-retroviral diminuída principalmente com a rota M41L/L210W/T215Y.

## **INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS AOS NUCLEOSÍDEOS (ITRNNs)**

Essa classe de fármacos atua por meio da ligação a uma região hidrofóbica altamente específica para a transcriptase reversa do HIV-1, promovendo alteração estrutural da enzima e resultando em sua inibição direta. Seus representantes não exibem semelhança com os nucleosídeos verdadeiros, e a inibição exercida, portanto, não é competitiva. Embora sejam substâncias potentes, caracterizam-se por baixa fronteira genética e por extensa resistência cruzada; isto é, geralmente, uma única mutação é suficiente para a perda de toda a classe, não sendo possível seqüenciamento de uso de seus diferentes representantes. Além disso, uma vez selecionadas “quase-espécies” com mutações de resistência, não há vantagem em mantê-los no esquema terapêutico, já que a resistência costuma ser completa e pode ocorrer acúmulo de outras mutações, prejudicando eventual uso de representantes de 2ª geração ainda em desenvolvimento.

O uso prolongado de ITRNs com surgimento das múltiplas mutações de resistência citadas anteriormente pode conferir hipersensibilidade aos ITRNNs, talvez explicando, em parte, por que além de estes serem excelentes substâncias em esquemas iniciais, também são úteis em situações de resgate, desde que possam ser associados a outros fármacos com pelo menos certa atividade anti-retroviral mantida. As principais mutações de resistência selecionadas por meio de seu uso são K103N, Y181C, Y188C/L, V108I, L100I, V106A e G190A/S.

A mutação K103N é a mais freqüentemente selecionada em esquemas parcialmente supressivos contendo o efavirenz e pode, ocasionalmente, surgir com o uso de nevirapina. Ela confere resistência de alto grau a todos os ITRNNs atualmente disponíveis. A Y181C é a mais comumente selecionada pela nevirapina. Ela diminui em 100 vezes a ação do fármaco, enquanto reduz em apenas 3 vezes a suscetibilidade ao efavirenz. Contudo, demonstrou-se que pacientes tratados com nevirapina que adquirem essa mutação desenvolvem resposta virológica apenas transitória ao efavirenz, enfatizando a impossibilidade do uso seqüencial dessas substâncias. A mutação Y188C confere resistência de alto grau à nevirapina, já a Y188L é mais freqüentemente encontrada com o efavirenz. As demais mutações se acumulam com o uso inefetivo prolongado dos ITRNNs e podem prejudicar a futura ação dos representantes de 2ª geração dessa classe.

## **INIBIDORES DA PROTEASE (IPs)**

A protease do HIV é uma enzima viral que atua clivando o precursor poliprotéico *gag-pol* até proteínas maduras que participam da formação do vírion durante estágio avançado de seu ciclo intracelular. Os IPs representam uma classe de fármacos de elevada potência anti-retroviral, que atua justamente nessa etapa tardia da replicação do HIV, impedindo a formação de vírions maduros com capacidade de infectar novas células. Inicialmente, por apresentarem problemas relacionados à sua biodisponibilidade, eram administrados várias vezes ao dia e em um grande número de comprimidos, o que dificultava bastante a adesão terapêutica e comprometia a potência anti-retroviral. A descoberta de que baixas doses de

ritonavir eram capazes de aumentar drasticamente a concentração mínima de vários IPs revolucionou o emprego desses fármacos, pois tornou possível aumento de potência anti-retroviral, administrações menos freqüentes e menor necessidade de restrições alimentares. Com o uso do ritonavir para bloquear o metabolismo hepático de outros IPs (*boosting*), observou-se também uma importante modificação no padrão de surgimento de mutações de resistência aos fármacos da classe.

Quando os IPs são utilizados sem o auxílio do ritonavir, dois tipos de mutações de resistência podem desenvolver-se em caso de falha do esquema terapêutico. As chamadas mutações “principais” demonstram especificidade por determinado agente da classe; quando surgem, associam-se a uma importante redução de ação do fármaco. A mutação D30N, por exemplo, confere alto grau de resistência ao nelfinavir, mas não leva à resistência cruzada a outros IPs; além disso, associa-se à redução na capacidade replicativa (*fitness*) viral. A mutação I50L e a G48V/L90M são respectivamente mutações primárias de resistência ao atazanavir e ao saquinavir. Já as mutações conhecidas como “secundárias” não tendem a se associar à redução significativa da ação dos IPs por si só. Contudo, o seu acúmulo serve principalmente para recuperar a capacidade replicativa viral perdida durante o surgimento das mutações primárias. Elas tipicamente atuam em conjunto para causar extensa resistência cruzada entre todos os representantes da classe.

Já com o uso associado de ritonavir, a resistência aos IPs parece seguir um diferente padrão mutacional. Pelo fato de o fármaco aumentar acentuadamente a concentração mínima de outras substâncias da classe, o surgimento de cepas resistentes do HIV depende de um grande aumento na concentração inibitória mínima viral, sendo, para isso, necessário um número elevado de mutações associadas (alta fronteira genética). Entretanto, isso significaria um importante prejuízo na capacidade replicativa do HIV, praticamente inviabilizando a seleção dessas cepas. Assim, na prática, em pacientes virgens de IPs, a sua prescrição associada com ritonavir tipicamente não se associa a surgimento de mutações conferidoras de resistência, mesmo em casos de falha virológica. Por outro lado, em pacientes com uso prévio de IPs, a concentração inibitória mínima viral parte de um patamar mais elevado e pode inclusive ultrapassar a concentração mínima dos IPs, mesmo fortalecidos com o ritonavir, sem que isso comprometa de forma importante a capacidade replicativa do HIV. Para isso, não importa tanto o tipo específico das mutações adquiridas (principais ou secundárias), e sim a sua quantidade, com perda de ação anti-retroviral quando ocorre o acúmulo de cinco ou mais mutações conferidoras de resistência à classe.

## TESTES DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTI-RETROVIRAIS

Em determinadas situações clínicas, a testagem de suscetibilidade do HIV às substâncias anti-retrovirais pode ser útil na definição do tratamento anti-retroviral, promovendo uma espécie de “raio X” do HIV, revelando populações virais que podem determinar um insucesso terapêutico. Atualmente, existem dois testes disponíveis para isso: a genotipagem e a fenotipagem, cada uma delas com suas particularidades.



É importante salientar que nenhum dos testes leva em consideração a potência total do tratamento (só leva em conta a ação de cada substância individualmente); isto é, não consideram a ação das substâncias quando combinadas em um único esquema terapêutico. Além disso, a maioria dos testes não consegue amplificar adequadamente populações virais minoritárias (predomínio inferior a 10 a 20%), o que pode tornar o teste ainda menos confiável.

## GENOTIPAGEM

A genotipagem consiste na demonstração das diferentes mutações presentes nas “quase-espécies” virais predominantes no paciente infectado pelo HIV. Os métodos para sua realização podem ser o PCR (reação em cadeia da polimerase) seletivo, o PCR com hibridização com uso de sondas e o sequenciamento genômico. Independentemente da técnica escolhida, o resultado da genotipagem sempre será uma medida indireta de resistência viral, pois depende da correta interpretação do papel de diferentes mutações. O resultado é fornecido na forma de letras e números, que correspondem aos aminoácidos, original e substituto, e à posição enzimática em que ocorre a mutação. Por exemplo, a L90M é a substituição de uma leucina original por uma metionina na posição 90 da protease do HIV (Quadro 44.1).

O exame pode ser interpretado basicamente por meio de três formas: a avaliação do especialista, o laudo computadorizado baseado em algoritmos e a fenotipagem virtual. O especialista familiarizado com a virologia do HIV pode interpretar adequadamente o impacto de diferentes padrões mutacionais exibidos na genotipagem, sem precisar recorrer ao resultado fornecido pelo computador. Esse último, baseado em algoritmos pré-determinados, fornece um laudo acerca da suscetibilidade esperada a diferentes fármacos anti-retrovirais. Contudo, muitas vezes, por não ser sistematicamente atualizado, pode não refletir com fidelidade o comportamento verdadeiro do HIV. Finalmente, na fenotipagem virtual, as mutações presentes na genotipagem do paciente são colocadas em um banco de dados, onde são comparadas a diversos pares genotipagens-fenotipagens, permitindo, por meio da seleção de genotipagens com mutações semelhantes, encontrar a fenotipagem correspondente. Outras vantagens e desvantagens do teste podem ser encontradas no Quadro 44.2.

A	Alanina	I	Isoleucina	R	Arginina
C	Cisteína	K	Lisina	S	Serina
D	Ácido aspártico	L	Leucina	T	Treonina
E	Ácido glutâmico	M	Metionina	V	Valina
F	Fenilalanina	N	Asparagina	W	Triptofano
G	Glicina	P	Prolina	Y	Tirosina
H	Histidina	Q	Glutamina		

## **Quadro 44.2** VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS TESTES GENOTÍPICOS E FENOTÍPICOS

### **TESTES GENOTÍPICOS**

#### **VANTAGENS**

- Mais baratos (mesmo assim, ainda são caros)
- Resultados em pouco tempo (1-2 semanas)
- Podem detectar a presença de mutações de resistência, antes destas levarem à resistência fenotípica

#### **DESVANTAGENS**

- Detectam resistência apenas nas espécies dominantes (mais de 10-20%)
- A interpretação exige conhecimento do padrão das mutações
- A experiência do técnico influencia o resultado
- Podem ser discordantes do teste fenotípico
- Exigem carga viral > 1.000 cópias/mL (especialmente os testes mais antigos)

### **TESTES FENOTÍPICOS**

#### **VANTAGENS**

- A interpretação é mais análoga à dos testes de resistência bacteriana
- Avaliam o efeito total, inclusive as mutações e as interações entre as mutações de cada substância
- Boa reprodutibilidade
- Superiores aos testes genotípicos diante de múltiplas mutações virais

#### **DESVANTAGENS**

- Mais caros
- Resultados demoram 2-3 semanas
- Os limiares de definição da sensibilidade ainda são arbitrários (*cut-off*)
- Detectam resistência apenas nas espécies dominantes (> 20%)
- Exigem carga viral > 500-1.000 cópias/mL

## **FENOTIPAGEM**

Os testes fenotípicos determinam a quantidade de substância necessária para inibir a replicação do HIV-1 *in vitro*, determinando diretamente a suscetibilidade do vírus aos diferentes anti-retrovirais. Para sua realização, os genes codificadores das transcriptases reversas e das proteases das “quasi-espécies” virais oriundas do paciente são inseridos em vírus cepas-padrão de laboratório, criando-se “quimeras” virais que são então cultivadas. A seguir, diferentes substâncias anti-retrovirais em concentrações crescentes são adicionadas ao sistema, estabelecendo-se concentrações inibitórias mínimas que são comparadas com as alcançadas pelas cepas virais controle. Dessa forma, o resultado obtido representa o número de vezes em que há redução na suscetibilidade às diferentes substâncias; por exemplo, se dada cepa viral quimérica apresentar uma concentração inibitória

mínima 4 vezes maior ao abacavir em relação à cepa-padrão, diz-se que houve redução de quatro vezes na suscetibilidade ao fármaco *in vitro*.

O maior problema da fenotipagem consiste justamente no estabelecimento de pontos de corte que tenham relevância clínica. Estes certamente variam entre os diferentes anti-retrovirais, sendo que seu estabelecimento é o maior empecilho para o emprego clínico da técnica.

## INDICAÇÕES CLÍNICAS DE TESTAGEM DE SUSCETIBILIDADE

Esses testes ainda se encontram em fase inicial, não existindo estudos em longo prazo que sustentem de forma definitiva a sua utilidade e suas indicações inequívocas. A principal indicação da realização de testagem de suscetibilidade (genotipagem/fenotipagem) é em pacientes com falha virológica à terapia anti-retroviral. As diversas diretrizes (Quadro 44.3) recomendam a testagem nessa situação, pois, de acordo com vários artigos publicados, a prescrição de um esquema anti-retroviral de "resgate" baseada no teste de suscetibilidade se associa a melhores respostas virológicas, pelo menos por 1 ano. Por extensão, pode-se ainda orientar a realização de testagem nos casos em que o esquema anti-retroviral prescrito resulta em resposta virológica inferior àquela prevista.

Na infecção aguda pelo HIV, se houver intenção de tratamento, algumas diretrizes recomendam a testagem, sendo que outras apenas a consideram. Excepcionalmente, pode-se optar por estender o prazo da realização do exame por até 1 a 2 anos após o contágio. Na maioria dos casos de infecção crônica, a testagem de suscetibilidade geralmente não é indicada, com as possíveis exceções em situações de transmissão do HIV a partir de uma fonte potencialmente portadora de vírus resistentes (contactante de paciente usuário de anti-retrovirais) ou quando a prevalência de transmissão de vírus com resistência primária na área geográfica em questão for maior ou igual a 5%. Isso acontece pelo fato de que

<b>Categoria</b>	<b>British HIV Association</b>	<b>European Association</b>	<b>IAS-EUA</b>	<b>DHHS-EUA</b>
Infecção aguda	Recomendar	Recomendar	Considerar	Considerar
Infecção crônica				
Virgem de tratamento	Recomendar	Considerar	Considerar	Adiar
Falha virológica	Recomendar	Recomendar	Recomendar	Recomendar
Gestação	Recomendar	Recomendar	Recomendar	Apenas para as indicações acima

geralmente transcorre um período prolongado de tempo entre a primo-infecção e o momento no qual o tratamento estaria indicado, podendo haver desaparecimento dessas cepas portadoras de mutações de resistência primariamente transmitidas.

Em relação à gestante, a maioria das entidades recomenda a testagem de suscetibilidade para evitar a transmissão vertical da doença, com exceção do DHHS-EUA, que não leva em conta a gestação para modificar as recomendações.

É importante ressaltar que, em nenhuma situação, esses testes devem ser realizados em indivíduos com infecção crônica que não se encontrem em terapia anti-retroviral no momento, pois, nessa circunstância, ocorre perda da pressão seletiva das medicações, tornando-se improvável a identificação de cepas portadoras de resistência. Finalmente, não existem evidências clínicas suficientes para preferir genotipagem ou fenotipagem em nenhuma das situações onde a testagem é preconizada.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Brenner B, Tuner D, Oliveira M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2003; 17: F1-5.

Carmen de Mendoza, Oscar Gallego and Vicent Soriano. Mechanism of resistance to antiretroviral drugs: clinical implications. *AIDS Rev* 2002;4:64-82.

Clavel F, Nance A J. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350: 1023-35.

Deeks SG. Treatment of antiretroviral drug resistance HIV-1 infection. *Lancet* 2003; 362: 2002-11.

Fauci AS, Bartlett JG. Guidelines for Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, 2004. Disponível em: URL: [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=50](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=50).

Hirsch MD, Brun-Vezinet F, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of International AIDS Society – USA panel (HIV/AIDS). *Clin Infect Dis* 2003; 37: 113-6.

Larder B. Mechanism of HIV drug resistance. *AIDS* 2001; 15 (Suppl 5): S27-S34.

Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 609-29.

Treatment for adult HIV infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. *JAMA* 2004; 292: 251-65.

Youree BE, D'Aquila RT. Antiretroviral resistance testing for clinical management. *AIDS Rev* 2002; 4: 3-12.

# 45

## **TRANSMISSÃO VERTICAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

ROSANA CAMPOS DA FONSECA  
MARIO FERREIRA PEIXOTO

### **INTRODUÇÃO**

Estima-se que, no Brasil, mais de 17 mil gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) dêem à luz todo ano. No entanto, somente cerca de 7 mil mulheres recebem profilaxia anti-retroviral (ARV) no momento do parto. A transmissão materno-infantil do HIV continua sendo a via principal de infecção de bebês e crianças; desde 1994, com a publicação do estudo PACTG 076, ficou demonstrado que é possível intervir importantemente nessa transmissão. O tratamento ARV potente (HAART), o planejamento da via de nascimento e a não-amamentação, com uso de fórmula infantil, reduziram ainda mais esses índices.

### **TESTAGEM ANTI-HIV NA GESTAÇÃO**

Certamente, o melhor momento para a testagem anti-HIV não é a gestação ou o trabalho de parto, e sim antes, quando há tempo para trabalhar emocionalmente a mulher, esclarecê-la e tratá-la, de forma que ela possa optar conscientemente pela gestação, possibilitando que esta ocorra em condições de segurança e garantindo a saúde da mãe e do bebê.

Muitas mulheres, no entanto, desconhecendo sua vulnerabilidade ao HIV ou temendo a testagem, somente chegam ao conhecimento de sua sorologia durante a gestação. Assim, há um espaço de poucos meses para adequar o tratamento, de modo que o par mãe-bebê esteja protegido física e emocionalmente no momento do nascimento. Nesse cenário, a testagem anti-HIV na gestação assume papel importante na identificação das gestantes infectadas, de modo a intervir profilaticamente, podendo-se reduzir a incidência da transmissão vertical para níveis menores que 1%, em estratégia combinada e preventiva.

Portanto, na primeira consulta de pré-natal, deve-se oferecer à gestante o teste anti-HIV, de forma voluntária e confidencial, de preferência com aconselhamento. Essa testagem deve ser repetida, para confirmação, quando reagente, conforme fluxograma do Ministério da Saúde (ver Capítulo 41). A testagem deve ser repetida também no último trimestre, junto ao VDRL, de modo a poder planejar antecipadamente o aleitamento, e/ou oferecida ao parceiro sexual.

A testagem rápida para o HIV deve ser oferecida nas maternidades, por ocasião do trabalho de parto, àquelas parturientes que não foram testadas ou o foram apenas uma vez no pré-natal; essa é a última oportunidade de identificar as mães infectadas antes do nascimento da criança.

## **ACONSELHAMENTO PRÉ E PÓS-TESTE**

O aconselhamento da gestante, parturiente e da puérpera deve ter em vista a construção da idéia da vulnerabilidade na mulher e o suporte ao impacto do diagnóstico nesse delicado momento de vida, em que muitos eventos psíquicos se delineiam e quando se estabelece o vínculo mãe-filho. No ciclo gravídico-puerperal, o aconselhamento em DST/HIV-SIDA visa à saúde da mulher e à prevenção da transmissão vertical do HIV, da sífilis e de outras doenças sexualmente transmissíveis.

O aconselhamento em testagem rápida da gestante deve ser suficientemente abrangente que possa reduzir, nesse curto espaço de tempo na maternidade, o impacto do diagnóstico, possibilitando que o vínculo mãe-bebê se faça de forma adequada e que os sentimentos maternos que daí decorram possam ser expressos e apoiados com solidariedade. Esse apoio deve ser educativo, esclarecendo que a intervenção ARV é efetiva e protetora. Assim, serão ampliadas as condições para a compreensão dos procedimentos terapêuticos, favorecendo a adesão ao tratamento e às outras orientações prescritas e a adoção de medidas preventivas.

## **GESTÇÃO E INFECÇÃO PELO HIV**

### **CONTAGEM DE CD4 E CARGA VIRAL NA GESTÇÃO**

Todas as mulheres (infectadas ou não pelo HIV) apresentam declínio na contagem absoluta das células CD4 na gestação, o que parece ter relação com hemodiluição (o percentual de CD4, por outro lado, permanece estável). Quando comparadas às mudanças na contagem de CD4 e seu percentual ao longo do tempo, não se observou diferença entre mulheres grávidas e não-grávidas infectadas pelo HIV, sugerindo que a gravidez não acelera o declínio das células CD4. A contagem viral permanece relativamente estável ao longo da gestação na ausência de tratamento.

### **CURSO CLÍNICO DO HIV NA GESTÇÃO**

Até o momento, os estudos que examinaram o impacto da gestação na infecção pelo HIV não foram muitos, mas não demonstraram significativa diferença na progressão do vírus ou na sobrevida de mulheres, gestantes ou não, que vivem com HIV. Em uma metanálise, não foram identificadas diferenças significativas

na mortalidade, na progressão para SIDA ou na queda de CD4 abaixo de 200 entre os casos e os controles.

## EFEITOS DO HIV NO CURSO DA GESTAÇÃO E PROGNÓSTICO

Eventos adversos, secundários ao processo da doença ou relacionados ao seu tratamento, podem ocorrer na gestação, por razões ainda desconhecidas. Cerca de 10% das gestações terminam prematuramente e isso tem sido a causa do aumento na morbimortalidade perinatal (Quadro 45.1).

## ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL

### EXAMES LABORATORIAIS DE TRIAGEM

Incluem *tipagem sanguínea* (se a paciente for Rh negativo, acrescentar teste de Coombs indireto e repeti-lo a cada 4 semanas, a partir da vigésima quarta semana),

**Quadro 45.1** COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO E RELAÇÃO COM A INFECÇÃO PELO HIV

Aborto espontâneo	Possível aumento do risco
Natimorto	Aumento do risco nos países em desenvolvimento
Mortalidade perinatal	Aumento do risco nos países em desenvolvimento
Mortalidade infantil	Aumento do risco nos países em desenvolvimento
Retardo do crescimento intra-uterino	Possível aumento do risco
Baixo peso ao nascer (< 2.500 g)	Aumento do risco
Prematuridade	Aumento do risco, especialmente se doença materna avançada
Pré-eclampsia	Não há dados
Diabetes gestacional	Não há dados
Corioamnionite	Indefinido (dados limitados) Aumento da inflamação em placentas de prematuros (dado histológico)
Oligodrâmnio	Indefinido (dados mínimos)
Malformação fetal	Não há evidência de aumento do risco

exame comum de *urina*, urocultura com teste, *glicemia de jejum* ( $>85$ : rastrear com sobrecarga de 75 g de glicose), *hemograma com plaquetas, provas hepáticas* (bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina e tempo de protrombina), provas de *função renal* (uréia e creatinina), exame parasitológico de *fezes* e exame bacteriológico da *secreção vaginal*.

- **Sorologias:** sífilis (VDRL e hemaglutinação passiva – TPHA – ou FTA-ABS; sífilis no passado, com TPHA reagente e VDRL não-reagente, necessita de investigação do liquor para pesquisa de “reservatórios” treponêmicos), anti-HIV (pelo menos uma amostra no serviço, se a primeira for de laboratório de referência, ou preferencialmente duas amostras, conforme fluxograma do Ministério da Saúde), hepatite C (se anti-HCV reagente, confirmar com teste de reação em cadeia da polimerase – PCR – e genotipagem), hepatite B (HBsAg, anti-HBc total e IgM e anti-HBs), toxoplasmose (IgG e IgM; se não-reagentes, repetir no último trimestre), citomegalovírus (IgG e IgM; se não-reagentes, repetir posteriormente) e HTLV 1 e 2.
- **Ecografia obstétrica:** primeiro trimestre (idade gestacional), 20 semanas (morfológica); ecocardiografia fetal.
- **Carga viral para HIV e CD4/CD8:** de preferência antes da prescrição de ARV e com 34 a 35 semanas de gestação, para planejar a via de nascimento.

## EXAMES DE SEGUIMENTO

Inclui hemograma completo, provas hepáticas e de função renal, glicemia de jejum e carga viral e CD4/CD8 (com 34 a 35 semanas de gestação, para planejamento da via de nascimento).

## INTERVENÇÃO ANTI-RETROVIRAL NO PRÉ-NATAL

A avaliação da gestante quanto à imunossupressão e ao risco de transmissão vertical é realizada pela determinação do CD4 e da carga viral, coletados idealmente antes de iniciar os ARV. Essa intervenção é feita durante o acompanhamento da gestante e após a etapa do aconselhamento. As gestantes devem ter acesso facilitado a esses exames, de modo que se possa iniciar o mais rápido possível os ARV (Quadros 45.2 e 45.3).

Estudos recentes revelaram a relação entre a carga viral materna e o risco de transmissão vertical, de modo que o risco da infecção do feto e do neonato caem para  $< 1\%$  com carga viral materna  $< 1.000$  cópias de RNA /mL.

Ensaios clínicos conduzidos na Tailândia e na África demonstraram ser possível reduzir a transmissão vertical, mesmo com intervenções iniciadas tardiamente na gestação (50% de proteção em protocolos iniciando ARV após a trigésima sexta semana), ficando claro o benefício protetor dos ARV em qualquer momento de sua prescrição. Estudos mais recentes demonstram o benefício dos ARV combinados e da supressão viral máxima durante a gestação, evitando a infecção *in utero* e periparto.

O tratamento da gestante deve ser individualizado, levando-se em conta seus exames e seu passado medicamentoso; deve-se esclarecer à gestante se a estratégia visa somente à prevenção da transmissão ou se há critérios de ARV para tratamento (necessitando, assim, mantê-los após o parto).



**Quadro 45.2** PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL DURANTE A GESTAÇÃO EM FUNÇÃO DA CARGA VIRAL MATERNA

Carga viral materna inicial (cópias de RNA HIV/mL)	Anti-retrovirais
Desconhecida	2 ITRN + 1 IP (AZT+3TC+NfV)
Indetectável ou < 1.000	AZT ou 2 ITRN + 1 IP (AZT+3TC+NfV)
> 1.000	2 ITRN + 1 IP (AZT+3TC+NfV) ou AZT até 28ª semana e 2 ITRN + 1 IP (AZT+3TC+NfV) após 28ª semana
> 10.000	2 ITRN + 1 IP (AZT+3TC+NfV)

ITRN: análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa; IP: inibidor da protease; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; NfV: nelfinavir.

**Quadro 45.3** SUBSTÂNCIAS ANTI-RETROVIRAIS POR CLASSES E DOSES CORRESPONDENTES

Substância anti-retroviral	Dose em adultos
<b>Análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRN)</b>	
1) Zidovudina (AZT)	300 mg, 12/12 h ou 200 mg, 8/8 h
2) Zalcitabina (ddC)	0,75 mg, 8/8 h
3) Didanosina (ddI)	400 mg, 1x/dia, se peso > 60 kg e 250 mg, 1x/dia, se peso < 60 kg
4) Estavudina (d4T)	40 mg, 12/12 h, se peso > 60 kg e 30 mg, 12/12 h, se peso < 60 kg
5) Lamivudina (3TC)	150 mg, 12/12 h
6) Abacavir (ABC)	300 mg, 12/12 h
<b>Não análogos-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN)</b>	
1) Nevirapina (NVP)	200 mg, 12/12 h
2) Delavirdina (DVD)	400 mg, 8/8 h
3) Efavirenz (EFV)	<i>Contra-indicado na gestação</i>
<b>Inibidores de protease (IP)</b>	
1) Saquinavir (SQV)	800 mg, 8/8 h
2) Nelfinavir (NFV)	750 mg, 8/8 h, ou 1.250 mg, 12/12 h
3) Indinavir (IDV)	800 mg, 8/8 h
4) Ritonavir (RTV)	600 mg, de 12/12 h
5) Amprenavir (APV)	1.200 mg, 12/12 h

A gestante deve ser monitorizada com contagem de CD4/CD8 e carga viral para avaliar a terapêutica, visando a minimizar a transmissão e a reduzir o risco materno de evolução para SIDA. Esse controle deve ser feito próximo ao termo (34ª a 35ª semanas) para determinar a via do parto e minimizar os fatores intra-parto relacionados à transmissão vertical. Gestantes com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> necessitam receber profilaxia para pneumocistose (ver Capítulo 46.4). Recomenda-se controle bimestral da gestante, com hemograma completo, provas hepáticas e glicemia. Deve-se também investigar a presença de infecções concomitantes, como hepatites B e C, citomegalovirose, toxoplasmose, sífilis e HTLV.

## **ASSISTÊNCIA AO PARTO E AO RECÉM-NASCIDO (RN)**

Vários ensaios clínicos demonstraram a relação da via de nascimento, a carga viral materna e a transmissão mãe-filho. A incidência de transmissão vertical associada ao parto normal com uso de AZT somente no parto (e para o RN por 6 semanas) é de aproximadamente 8%. A realização de cesariana eletiva (com bolsa íntegra e fora do trabalho de parto) nesses casos reduz a incidência de transmissão para aproximadamente 2%. Por outro lado, em gestantes que chegam ao momento do parto com carga viral indetectável ou < 1.000 cópias/mL, a incidência de transmissão vertical é inferior a 1%.

Tendo por base esses conhecimentos, associou-se à carga viral materna a via do parto, para recomendar a assistência perinatal necessária a cada caso (Quadro 45.4). Embora alguns estudos tenham encontrado aumento de 4 vezes na morbidade materna pós-cesariana quando o CD4 materno era < 500 células/mm<sup>3</sup>, estudos mais recentes não corroboram esses achados.

## **CENTRO OBSTÉTRICO (CO)**

É importante que o obstetra plantonista do CO tenha os elementos necessários para tomar as condutas pertinentes ao caso (encaminhar por escrito o plano de abordagem perinatal a ser considerado, orientando-o a decidir a conduta obstétrica). Algumas recomendações já são consensuais para a diminuição da transmissão, como evitar o tempo de ruptura das membranas > 4 horas, reduzir o tempo do trabalho de parto, evitar parto instrumentado e planejar antecipadamente cesarianas eletivas (preferivelmente entre 38 e 39 semanas). O tempo de ruptura das membranas parece ser o fator intraparto de maior importância para a transmissão vertical do HIV, sendo relatado um acréscimo ao risco a cada hora.

## **PUERPÉRIO**

Quando os ARV tiverem sido prescritos à gestante somente para a prevenção da transmissão vertical, devem ser suspensos após o parto. As pacientes em uso de ARV para prevenção da transmissão vertical e que possuam critérios para tratamento (Consenso Nacional 2004), devem reiniciar o seu uso imediatamente no pós-parto. Essa informação também precisa fazer parte das recomendações por escrito que devem acompanhar a paciente para a assistência na maternidade. Havendo dúvida, os ARV devem ser mantidos até a revisão pelo infectologista.

#### **Quadro 45.4** VIA DE PARTO E CARGA VIRAL MATERNA PRÓXIMA AO MOMENTO DO PARTO

<b>Carga viral materna pré-parto (cópias de RNA HIV/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>ARV no período periparto</b>	<b>Via de nascimento preferencial</b>
Desconhecida ou > 1.000 (gestação = 38 semanas e fora de trabalho de parto)	AZT, IV, por 3-4 h <sup>1</sup>	Cesariana eletiva <sup>2</sup>
Desconhecida (em trabalho de parto)	AZT, IV, até o ligamento do cordão umbilical <sup>1</sup>	Parto vaginal <sup>3</sup>
< 1.000	AZT, IV <sup>1</sup>	Indicação obstétrica

<sup>1</sup> Uso do AZT periparto (estudo ACTG 076): 2 mg/kg, IV, em 1 h de infusão (dose de ataque), seguido por 1 mg/kg/h, até o ligamento do cordão umbilical.

<sup>2</sup> Recomenda-se que as cesarianas em portadoras do HIV sejam realizadas com o uso de cefalotina ou cefazolina profilática (2 g IV, em dose única) após o ligamento do cordão umbilical.

<sup>3</sup> Recomenda-se correção da dinâmica de parto para reduzir o tempo de bolsa rota.

## **GESTANTES QUE NÃO REALIZARAM PRÉ-NATAL**

O teste rápido anti-HIV deve ser oferecido imediatamente a todas as gestantes que ingressarem no CO sem pré-natal, sem testagem anti-HIV documentada ou que necessitem repetir a testagem por risco de estarem em janela imunológica. Assim, essas mães podem, ao menos, ter acesso à conduta profilática periparto, pois um resultado reagente implica a proteção ARV com AZT, IV, para a gestante, e AZT, xarope, para o RN, bem como a contra-indicação do aleitamento. Resultados positivos ao teste rápido devem ser posteriormente confirmados por testes sorológicos.

## **VARIÁVEIS POTENCIAIS NA TRANSMISSÃO VERTICAL**

### **NÍVEIS DE CARGA VIRAL**

O risco de transmissão perinatal do HIV tem relação direta com os níveis plasmáticos maternos do vírus, tanto em mulheres em tratamento ARV quanto nas não-tratadas. O risco de transmissão é extremamente baixo em mulheres com carga viral indetectável, embora casos de transmissão tenham sido relatados em todos os níveis de HIV plasmático.

### **FATORES OBSTÉTRICOS E MATERNOS**

- ▶ *Estágio da doença materna:* doença clínica sintomática materna tem sido relacionada com transmissão vertical elevada.

- *DST/co-infecções maternas*: a presença de sífilis e de outras DSTs, bem como de vaginose bacteriana, têm sido associadas com aumento na transmissão.
- *Abuso de drogas*: o uso de drogas ilícitas durante a gestação costuma ser relacionado com aumento da transmissão vertical do HIV.
- *Tabagismo*: tem sido relacionado a aumento da transmissão.
- *Comportamento sexual*: sexo sem proteção e com múltiplos parceiros tem sido associado a aumento no risco de transmissão vertical do HIV.
- *Idade gestacional*: nascimento prematuro costuma ser associado a risco aumentado de transmissão do HIV; o uso de inibidores de protease (nelfinavir) tem sido relacionado com aumento de 10% no risco de prematuridade.
- *Tempo de ruptura de membranas*: em recente metanálise ficou demonstrado o aumento linear na transmissão vertical, de acordo com o aumento do tempo de bolsa rota; mulheres com SIDA sintomática têm risco mais pronunciado (risco de transmissão de 31% após 24 horas de bolsa rota).

## ASSISTÊNCIA AO RN EXPOSTO AO HIV

### PROTOCOLOS DE PROTEÇÃO NEONATAL

Uma vez que o HIV pode ser transmitido à criança durante o nascimento devido à exposição direta a sangue e a secreções infectadas ou por ingestão de sangue materno ou líquido amniótico, recomenda-se lavar o RN com água e sabão imediatamente após o parto. É necessário aspirar logo o conteúdo gástrico com sonda oral, já que a principal via de penetração do HIV é a mucosa digestiva. Deve-se evitar aspirar as vias aéreas do RN; se necessário, fazê-lo com delicadeza, evitando traumatismos que possam favorecer a penetração viral.

### ANTI-RETROVIRAIS

Para os RNs de mães com HIV que não receberam ARV intra-parto, o AZT, VO, deve ser iniciado imediatamente, antes de 2 horas de vida. Para os RNs de mães com HIV que receberam mais de 2 horas de AZT, IV, durante o trabalho de parto (ou antes da cesariana), o AZT, VO, pode ser iniciado até a oitava hora de vida. A suspensão do AZT deve ocorrer na sexta semana de vida, concomitante à introdução da profilaxia da pneumocistose (sulfametoxazol+trimetoprim 400/80 mg/5 mL na dose de 0,5 mL/kg/dose de 12/12 horas, 3 dias por semana). Tal proteção deve ser feita até a definição do *status* de infecção do bebê, geralmente por “metodologia virológica” (ver a seguir).

### DOSES DE AZT

- RN a termo: 2 mg/kg/dose, VO, ou 0,2 mL/kg/dose, de 6/6 horas, por 6 semanas (42 dias de vida); se necessário o uso IV, quando a via oral não estiver disponível, usa-se 1,5 mg/kg/dose, a cada 6 h.
- RN prematuro ( $\leq 34$  semanas): 1,5 mg/kg/dose, VO ou IV, de 12/12 horas, até 14 dias, e 1,5 mg/kg/dose, 8/8 horas, VO ou IV, após 14 dias.

- Observações: AZT, xarope = 10 mg/mL, e AZT, IV = 10 mg/mL; quando administrado IV, infundir em 1 hora (diluição mínima, 4 mg/mL).

## DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO NEONATAL E SEGUIMENTO

Na maioria dos casos, o diagnóstico de infecção do RN pode ser feito em até 1 mês de vida (teoricamente, em todos os casos aos 6 meses), se for usada biologia molecular (PCR, bDNA, NASBA/carga viral).

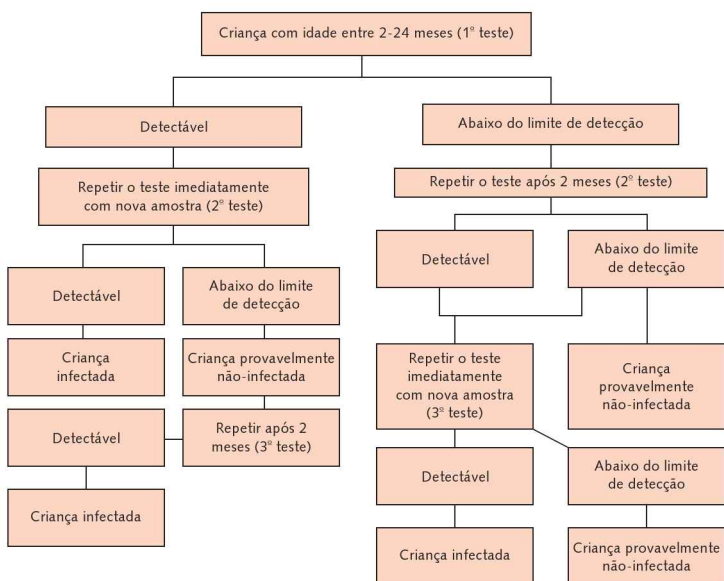
Sempre que possível, a criança nascida de mãe portadora do HIV deve ser testada, em até 48 horas de vida, com PCR-DNA ou PCR-RNA (carga viral), para investigar infecção intra-uterina; essa investigação permite identificar precocemente até 30% dos bebês infectados. PCR-DNA é o melhor método “viroológico” para o diagnóstico da infecção na infância; em uma metanálise, apresentou 93% de sensibilidade para o diagnóstico no período neonatal.

Os bebês que tiverem teste por biologia molecular positivo até 48 horas de vida são considerados infectados intra-útero. O teste positivo deve ser confirmado assim que possível. Caso o primeiro teste “viroológico” seja negativo, um segundo teste deve ser realizado entre 14 e 30 dias de vida. Nesse momento, um exame positivo revelará infecção durante o trabalho de parto ou parto. Caso o segundo teste seja também negativo, deve-se realizar novos testes com 1 a 2 meses e 3 a 6 meses de vida. Junto com esses testes, é recomendado realizar hemograma completo, bem como sorologias para as co-infecções já referidas. Deve ser evitada a coleta de amostras de sangue do cordão, pela probabilidade de contaminação da amostra com sangue materno.

A maioria das crianças não-infectadas apresenta sorologia negativa entre 9 e 12 meses de idade. A soronegativação ocorre de fato quando dois testes (ELISA), com intervalo de pelo menos 6 meses, forem negativos, e quando o teste continuar negativo aos 18 meses de idade. Crianças que persistem com anticorpos aos 18 meses são consideradas infectadas. Pode-se, assim, excluir infecção perinatal nas seguintes situações: (1) duas amostras de sangue do bebê negativas por meio de cultivo do vírus ou RNA/DNA viral indetectáveis entre 1 e 6 meses de vida, sendo um deles após o quarto mês; (2) em idade = 6 meses de vida, dois testes ELISA negativos com intervalo de um mês; (3) em idade = 18 meses de vida, um teste ELISA negativo. Os critérios para exclusão da infecção se aplicam a crianças que não estejam sendo amamentadas pela mãe HIV-positiva. A amamentação, em qualquer período, é considerada como uma nova exposição ao HIV, com incidência de transmissão em torno de 16%.

Até que se estabeleça com segurança o diagnóstico do bebê quanto à infecção ou não pelo HIV, está indicada profilaxia de pneumocistose. É importante destacar que, mesmo nas crianças abaixo de 18 meses infectadas, pode haver manifestações clínicas que definam caso de SIDA.

O Ministério da Saúde do Brasil lançou recentemente uma recomendação para uso e interpretação de carga viral quantitativa (PCR-RNA quantitativo) em crianças de 2 a 24 meses de idade (Figura 45.1).



▲ **Figura 45.1** Fluxograma para utilização de testes de quantificação de RNA, visando à detecção da infecção pelo HIV em crianças com idade entre 2 meses e 2 anos, nascidas de mães infectadas pelo HIV.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, sem data.

Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Aconselhamento em DST, HIV e AIDS: Diretrizes e Procedimentos Básicos. Brasília, 1998.

Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Infecção pelo HIV em crianças: Guia de tratamento clínico, Brasília, 1999.

Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Utilização de testes de quantificação de RNA visando a detecção da infecção pelo HIV em crianças com até dois anos de idade nascidas de mães infectadas pelo HIV, Brasília, 2000.

Minkoff H, O'Sullivan MJ. The case for rapid HIV testing during labor. *JAMA* 1998; 279: 1743-4.

Nielsen K, Bryson YJ. Diagnosis of HIV infection in children. *J Pediatrics* 2000; 47: 39-63.

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* 1999; 340: 977-87.

# 46.1

## CANDIDOSE

DIMAS ALEXANDRE KLIEMANN  
ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO  
EVELINE PIPOLO MILAN

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A candidose é uma infecção fúngica comum, que se manifesta geralmente nas mucosas, com periodicidade esporádica ou recorrente, em pacientes com imunodeficiência celular. Nos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a ocorrência de candidose está associada à progressão do dano imunológico, ocorrendo geralmente em indivíduos com contagens de CD4 < 200 a 300 células/mm<sup>3</sup>. A candidose vaginal recorrente constitui um marcador precoce de disfunção imune, associada a níveis de CD4 < 400 células/mm<sup>3</sup>; a candidose oral (*thrush*) traduz imunodepressão moderada, um forte preditor de progressão para SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida); e a candidose esofágica define a síndrome já instalada. Devido à adequada função polimorfonuclear, a candidemia é um evento infrequente nesses pacientes, com exceção daqueles com doença avançada.

Nos últimos anos, com o uso dos esquemas anti-retrovirais de alta potência, ocorreu redução da incidência de candidose esofágica e de outras infecções oportunistas, paralelamente ao aumento da sobrevida desses pacientes. A ocorrência de infecções por espécies de não-*Candida albicans* e por cepas de *Candida albicans* resistentes aos antifúngicos triazólicos foi bem documentada antes do advento da terapêutica anti-retroviral de alta potência, em função da imunodepressão avançada e da exposição prolongada a essa classe de antifúngicos.

Em estudo brasileiro realizado no período de 1995 a 1997, a prevalência de espécies de não-*Candida albicans* em pacientes com SIDA e candidose orofaríngea foi de 22%, e a taxa de isolados com suscetibilidade reduzida aos imidazólicos foi de 19%. Posteriormente, no período de 1998 a 2000, os mesmos autores realizaram estudo multicêntrico, em que observaram redução da prevalência de

não-*Candida albicans* em pacientes com candidose orofaríngea (9%), bem como menor taxa de resistência entre os isolados testados (10%).

## ETIOLOGIA

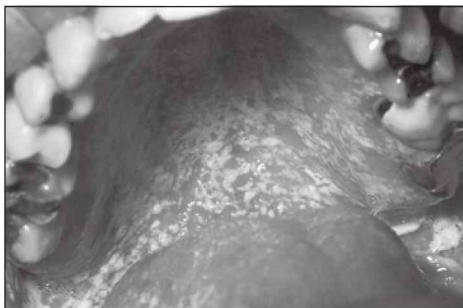
Na microbiota normal do tubo digestivo e de superfícies cutaneomucosas, *Candida albicans* predomina sobre outras leveduras; portanto, é a espécie responsável pela maioria dos casos de candidose orofaríngea, esofágica e vulvovaginal. Entretanto, em função da pressão exercida pelo amplo uso de antifúngicos triazólicos nas últimas três décadas, foi observado aumento da incidência de infecções por outras espécies, incluindo *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. Embora as diferentes espécies de não-*Candida albicans* determinem manifestações clínicas similares às aquelas observadas na infecção por *Candida albicans*, há divergências quanto à patogenicidade e à suscetibilidade aos antifúngicos, corroborando a necessidade da correta identificação da espécie em casos recorrentes ou rebeldes à terapêutica convencional.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### CANDIDOSE OROFARÍNGEA

A candidose orofaríngea (Figura 46.1.1) possui três apresentações clínicas distintas: candidose aguda, com as formas pseudomembranosa e atrófica; candidose crônica, subdividida em formas atrófica e hiperplásica; e candidose mucocutânea. As apresentações clínicas (Tabela 46.1.1) observadas em geral no paciente com SIDA são descritas a seguir:

- Pseudomembranosa: caracteriza-se pela ocorrência de lesões brancacentas (*thrush*), exsudativas, semelhantes à “ricota”, de fácil remoção, e que ex-



▲ **Figura 46.1.1** Candidose oral. Uma placa creme brancacenta, composta de formas filamentosas do fungo, células epiteliais descamativas e polimorfonucleares, pode ser facilmente removida, deixando uma superfície avermelhada. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



**Tabela 46.1.1** MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE CANDIDOSE OROFARÍNGEA E ESOFÁGICA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

	Oral	Esofágica
Mais comuns	Candidose pseudomembranosa: múltiplas placas na língua, palato e faringe, facilmente removíveis	Disfagia Odinofagia Dor retroesternal Náuseas e vômitos
Menos comuns	Quilite angular Eritema da mucosa no palato e na língua, sem placas	Estenose esofágica Perfuração

põem área eritematosa e por vezes sangrante à remoção. Qualquer porção da mucosa orofaríngea pode estar envolvida, incluindo palato mole, tonsilas amigdalianas e gengivas; as lesões se estendem menos frequentemente pelas bordas laterais da língua, hipofaringe e palato duro. A mucosa adjacente costuma estar avermelhada, lembrando a forma eritematosa. O paciente, geralmente, queixa-se de dor local e odinofagia.

- ▶ Atrófica aguda: associada à presença de áreas eritematosas e dolorosas na mucosa, distribuídas pelo palato e dorso da língua, com atrofia das papilas.
- ▶ Atrófica crônica: apresenta-se sob a forma de mucosite eritematosa, algumas vezes assintomática, em indivíduos portadores de prótese dentária. A quilite angular (fissuras dolorosas nos ângulos da boca) associa-se frequentemente a essa forma clínica.

### CANDIDOSE ESOFÁGICA

A candidose é a causa mais comum de infecção esofágica em pacientes com SIDA, associando-se a níveis de CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup> em 90% dos casos. A apresentação clínica varia de doença assintomática à disfagia intensa, com odinofagia, desconforto torácico, náuseas, vômitos e conseqüente desidratação. Manifestações incomuns incluem soluços e hemorragia digestiva alta. Mais de um terço dos pacientes não possuem doença oral concomitante. Casos de estenose e perfuração do esôfago são complicações raras da candidose esofágica.

### CANDIDOSE VULVOVAGINAL

Sintomas típicos de candidose vulvovaginal incluem prurido e leucorréia, além de dispareunia, sensação de dolorimento ou queimação vaginal e disúria externa. As manifestações clínicas são inespecíficas e comuns à vulvovaginite causada por outros agentes. A doença pode ser classificada como não-complicada quando tem periodicidade esporádica, manifestações de intensidade leve a moderada, em paciente imunocompetente ou quando causada por *Candida albicans*, ou como complicada quando se apresenta de forma recorrente, com quadro clínico

exuberante, em gestante ou paciente imunodeprimida, ou, ainda, quando causada por espécie outra que *Candida albicans*.

Dada a frequência com que a candidose vaginal ocorre na população em geral, não deve ser considerada um sinal sentinela para justificar a realização do teste anti-HIV. Doença recorrente afeta cerca de 5% das mulheres que apresentaram pelo menos um episódio de candidose vulvovaginal em sua vida, sendo definida pela ocorrência de quatro ou mais episódios sintomáticos ao ano, com comprovação microbiológica. Nesses casos, em geral, não se identifica fator predisponente.

## CANDIDÚRIA

A candidúria é discutida no Capítulo 33.

## DIAGNÓSTICO

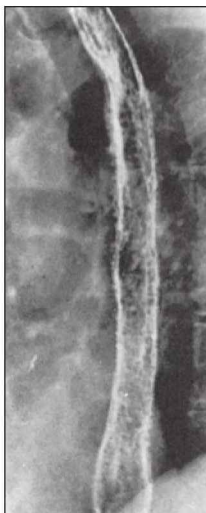
### CANDIDOSE OROFARÍNGEA

O diagnóstico da candidose orofaríngea geralmente é baseado em critérios clínicos. A remoção de pequena porção do exsudato brancacento, preparado com hidróxido de potássio (KOH) para exame microscópico direto, pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica auxiliar. A cultura não é realizada rotineiramente para o diagnóstico da candidose orofaríngea não-complicada. Já em pacientes que receberam antifúngicos imidazólicos por períodos prolongados, naqueles que apresentam imunodepressão pronunciada ou nos casos em que se obtém resposta clínica parcial ou ausente frente ao teste terapêutico com fluconazol é recomendável realizar cultivo do material clínico para a identificação da espécie.

### CANDIDOSE ESOFÁGICA

O diagnóstico da candidose esofágica é, na maioria dos casos, baseado na ocorrência de sintomas de comprometimento esofágico em paciente com SIDA e candidíase oral. O esofagograma com bário pode mostrar múltiplas placas ou irregularidades difusas na mucosa, com aspecto em "pedra para calçamento", mas é um método de baixa sensibilidade e especificidade. O exame não permite o diagnóstico de outras condições, como citomegalovirose, herpes ou linfoma.

A endoscopia digestiva alta é a ferramenta mais útil para avaliar doença esofágica em pacientes com SIDA; na presença de lesão, múltiplas biópsias devem ser obtidas. A candidose esofágica tipicamente produz múltiplas placas amarelo-brancacentas, confluentes e extensas, sobre a mucosa eritematosa e friável; ocasionalmente, pode haver ulceração. O diagnóstico definitivo requer a identificação de elementos fúngicos típicos na biópsia da mucosa, escovado ou balão esofágico. A detecção de *Candida* por meio desses métodos não exclui outras co-morbidades, que podem coexistir em mais de 25% dos pacientes sintomáticos. Os critérios para a realização da cultura são semelhantes aos da candidose orofaríngea, e, quando necessário, o material clínico deve ser obtido durante a endoscopia digestiva alta (Figura 46.1.2).



▲ **Figura 46.1.2** Esofagograma contrastado com bário de uma esofagite por *Candida*.  
Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

### CANDIDOSE VULVOVAGINAL

O exame microscópico a fresco do fluxo vaginal é uma técnica de execução rápida, que permite verificar a presença de pseudo-hifas e esporos em 30 a 50% das pacientes sintomáticas. O exame microscópico direto com preparação de KOH a 10% também confirma o diagnóstico, sendo ainda mais sensível que a técnica anterior. A coloração pela técnica de Gram permite visualizar os elementos fúngicos como gram-positivos. A avaliação do pH vaginal corrobora com o diagnóstico de candidíase, observando-se acidez vaginal normal de 4,0 a 4,7. Culturas devem ser obtidas nos casos complicados, para confirmar o diagnóstico e identificar espécies pouco comuns, particularmente *Candida glabrata*, que não forma hifas ou pseudo-hifas e não é facilmente reconhecida à microscopia. A identificação de *Candida* isolada de paciente assintomática não requer tratamento.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A candidose oral deve ser diferenciada de outras infecções bacterianas e virais que acometem a cavidade bucal. A leucoplasia pilosa e algumas neoplasias também estão incluídas no diagnóstico diferencial (Figura 46.1.3).

Vários agentes infecciosos podem causar sintomas semelhantes àqueles observados na esofagite por *Candida*: infecção primária pelo HIV ou por micobactérias, citomegalovírus, herpes simples, *Histoplasma*, *Pneumocystis jiroveci*. Processos



▲ **Figura 46.1.3** Leucoplasia da língua. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

não-infecciosos como esofagite de refluxo, esofagite pilosa e neoplasias (carcinoma, linfoma e sarcoma de Kaposi) também estão incluídos no diagnóstico diferencial.

Outras infecções vaginais comuns à paciente com SIDA e que devem ser diferenciadas da candidose incluem vaginose bacteriana, gonorréia, infecção por *Chlamydia* spp. e tricomoniase.

## TRATAMENTO

### CANDIDOSE ORAL

A maioria dos pacientes com candidose oral responde bem à terapêutica tópica, prescrita até a resolução dos sintomas, com média de 10 a 14 dias. Os episódios leves devem ser tratados preferencialmente com nistatina solução oral (4 a 6 mL da suspensão com 100.000 U/mL, 4 a 5x/dia ou 1 a 2 pastilhas de 200.000 U, 4 a 5x/dia). Clotrimazol em pastilhas de 10 mg, 4 a 5x/dia, é uma alternativa, embora tenha custo mais elevado e não seja distribuída gratuitamente pelo Programa Nacional de DST/SIDA.

Nos casos em que as lesões orais são mais extensas, preconiza-se o uso do fluconazol, 200 mg, no primeiro dia, e depois 100 mg, 1x/dia, por 7 a 14 dias. Itraconazol solução (200 mg/dia, por 7 a 14 dias) é tão eficaz quanto fluconazol, mas não se encontra disponível no Brasil. Cetoconazol e itraconazol em cápsulas têm absorção variável. Anfotericina B, intravenosa (0,3 mg/kg/dia), caspofungina ou voriconazol devem ser reservados aos pacientes que apresentem doença re-fratária.

A resposta clínica ao tratamento deve ocorrer nos primeiros 5 dias. Caso contrário, há duas alternativas possíveis: se o paciente estiver em uso de nistatina solução oral, deve-se substituí-la por fluconazol ou coletar material para cultivo, a fim de determinar a suscetibilidade *in vitro*. Em instituições onde não haja disponibilidade de realizar a cultura do material, pode-se utilizar doses maiores de fluconazol

(~ 400 mg/dia), já que na maior parte dos isolados de não-*Candida albicans*, a suscetibilidade é dose-dependente.

Embora a suscetibilidade da levedura aos antifúngicos possa ser presumida pela identificação da espécie, isolados individuais não seguem necessariamente um padrão geral. *Candida albicans* é geralmente sensível a todos os antifúngicos disponíveis no mercado, mas a literatura tem reportado casos de resistência aos triazólicos em pacientes com SIDA e candidose oral recorrente. Testes de suscetibilidade apresentam importância crescente no manejo desses pacientes, especialmente naqueles com doença refratária.

## CANDIDOSE ESOFÁGICA

Para candidose esofágica, o tratamento tópico é ineficaz, sendo indicada terapêutica sistêmica com fluconazol (100 a 200 mg/dia) ou itraconazol solução (200 mg/dia), por 14 a 21 dias. Devido à variável absorção, cetoconazol (200 mg, de 12/12 horas) e itraconazol em cápsulas são alternativas de segunda escolha. Doença refratária ao fluconazol pode, eventualmente, responder a itraconazol solução (> 200 mg/dia). Anfotericina B (0,3 a 0,7 mg/kg/dia, IV) deve ser indicada para pacientes com infecção grave ou refratária aos imidazólicos.

Voriconazol (200 mg, de 12/12 horas, por 14 dias) mostrou ser tão eficaz quanto fluconazol (dose inicial de 400 mg seguido de 200 mg/dia, durante 15 dias), mas é associado a maior frequência de efeitos adversos, sendo, portanto, reservado aos casos de doença refratária ao fluconazol. Acetato de caspofungina (50 a 70 mg/dia, IV, por 14 dias) tem mostrado atividade e segurança equivalente ao fluconazol, incluindo boa resposta em indivíduos com doença refratária ao triazólico.

## CANDIDOSE VULVOVAGINAL

A candidose vulvovaginal não-complicada pode ser tratada com terapia tópica (7 a 14 dias) ou fluconazol oral (150 mg, em dose única, se não houver imunodeficiência grave). Tratamento mais prolongado (150 mg de fluconazol oral, repetido em 3 dias) é prescrito quando se deseja obter maior taxa de controle micológico em candidose vulvovaginal complicada. Nas pacientes com contagem de células CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>, fluconazol deve ser administrado na dose de 200 mg no primeiro dia, seguido por 100 mg/dia, durante 14 dias. A terapia de manutenção por 6 a 12 meses pode ser considerada para pacientes com quadro recorrente: clotrimazol (supositórios vaginais de 500 mg/semana), fluconazol (100 a 150 mg/semana), itraconazol (400 mg/mês ou 100 mg/dia) ou cetoconazol (100 mg/dia). Recidiva costuma ocorrer em 30 a 40% das pacientes após suspensão da profilaxia. O manejo da doença de base possui importância crucial neste contexto (terapia anti-retroviral, controle do diabetes e redução/suspensão de corticoterapia).

A candidose vulvovaginal não é adquirida pelo contato sexual, não se recomendando o tratamento dos parceiros sexuais; exceção pode ser feita a mulheres com infecções recorrentes ou a homens com balanite sintomática.

O melhor tratamento para vaginite por espécies de não-*Candida albicans* permanece indefinido. A terapia de maior duração (7 a 14 dias) com imidazólico, excetuando-se o fluconazol, é recomendada como primeira escolha; se houver

recorrência, pode ser usado ácido bórico em cápsula gelatinosa de 600 mg, via vaginal, por 14 dias, com taxa de erradicação de 70%; outra opção é flucitosina tópica 4% ou, ainda, nistatina (supositórios vaginais com 100.000 U).

## COMPLICAÇÕES

As candidoses orofaríngea e vulvovaginal são, aparentemente, infecções restritas à mucosa, não incorrendo em risco de disseminação. Doença invasiva está associada à ocorrência de imunodepressão avançada, com deterioração das funções celular e humoral.

A candidose esofágica pode raramente ser complicada com perfuração ou estenose do esôfago. Em alguns casos, estenoses longas e complexas não são resolvidas por dilatação endoscópica e necessitam intervenção cirúrgica.

## PREVENÇÃO

A reconstituição imune é imprescindível para evitar a ocorrência dos episódios de candidose. A profilaxia primária com fluconazol é contra-indicada para essa finalidade, devido à pressão seletiva que o antifúngico exerce sobre a emergência de espécies de *Candida* resistentes aos imidazólicos. Profilaxia secundária, com fluconazol (100 a 200 mg/dia), pode ser instituída nos pacientes que apresentaram episódios graves e/ou freqüentes.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Barchiesi F, Morbitutcci V, Ancarani F, Scalise G. Emergence of oropharyngeal candidiasis caused by non albicans species of *Candida* in HIV-infected patients. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 455-6.

Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV Infection. John Hopkins University School of Medicine; 2004.

Goldman L, Bennet JC. Cecil textbook of medicine. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Milan EP, Burattini MN, Kallás EG, Fischman O, Costa PRO, Colombo AL. Azole resistance among oral *Candida* species isolates from AIDS patients under ketoconazole exposure. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 211-6.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.

Sant'Ana PL, Milan EP, Martinez R, et al. Multicenter Brazilian study of oral candida species isolated from aids patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 253-7.

Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 203-11.

USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus; 2001. Disponível em: URL: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69).

# 46.2

## TOXOPLASMOSE

RICARDO DA SILVA DE SOUZA  
AIDA CHAPARRO  
CHARLES D. MITCHELL

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O *Toxoplasma gondii*, agente causador da toxoplasmose, está distribuído globalmente, com evidência sorológica de infecção humana nos cinco continentes. Normalmente, a infecção humana ocorre como resultado da ingestão de alimentos contaminados com oocistos esporulados (carne crua ou malcozida contendo oocistos viáveis), água contaminada ou da transmissão transplacentária da mãe que adquiriu a infecção durante a gestação. Não há transmissão do organismo pelo contato pessoa-pessoa. Em condições ideais, os oocistos podem permanecer viáveis no solo por vários meses. São muito raros os casos de infecção relatados como resultado de transfusões, transplante de órgãos contaminados ou acidentes de laboratório.

A soroprevalência de toxoplasmose costuma elevar-se com a idade, como resultado da aquisição horizontal; há, no entanto, consideráveis variações geográficas na prevalência da doença. Nos Estados Unidos, a prevalência é de aproximadamente 15%, e em alguns países europeus ela pode ser tão alta quanto 50 a 75%. No Brasil, em estudos conduzidos nos anos 70 e 80, principalmente nas regiões Sudeste e Norte, a soroprevalência variou de 40 a 80%, havendo maiores taxas associadas com maior idade, baixo poder socioeconômico e residência na área rural. A maioria dos indivíduos infectados (80 a 90%) não manifesta sintomas da doença.

A imunodeficiência celular é um importante fator de risco para a reativação da toxoplasmose. Na era pré-terapia anti-retroviral, a incidência de encefalite por toxoplasmose era de aproximadamente 33% nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com doença avançada, soropositivos para *T. gondii* e que não recebiam profilaxia com substâncias ativas contra esse agente. A toxoplasmose cerebral representa a mais comum lesão com efeito de

massa no sistema nervoso central (SNC) nos pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) e é a terceira mais freqüente doença associada com SIDA no Brasil.

## ETIOLOGIA

Das seis espécies de *Toxoplasma* conhecidas, somente o *Toxoplasma gondii* é conhecido como patógeno humano. Este é um parasita protozoário intracelular, filogeneticamente classificado dentro da classe *Coccidia*, assim como o *Cryptosporidium*, outro agente associado a infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV. O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* é composto por uma fase sexuada, que ocorre somente no epitélio do intestino dos gatos (o único hospedeiro definitivo conhecido), e uma fase assexuada, que pode ocorrer no hospedeiro definitivo, mas é mais comum após infecção de hospedeiro intermediário (humanos, outros mamíferos não-felinos, aves e répteis), no qual ocorre o ciclo tecidual extra-intestinal.

Dois estágios morfológicos do ciclo de vida desses parasitas são encontrados no hospedeiro intermediário: os taquizoítos, de multiplicação rápida, que estão presentes durante a infecção aguda, e os cistos teciduais. Após a infecção aguda, o cisto tecidual pode desenvolver-se no cérebro, na retina e nos músculos esquelético e cardíaco, quando a resposta imunológica do hospedeiro for capaz de conter a infecção. A formação dos cistos teciduais é a característica principal da infecção crônica. O tamanho do cisto tecidual pode variar consideravelmente, de acordo com o número de bradizoítos, ou organismos de multiplicação lenta, contidos dentro do cisto. Acredita-se que os cistos teciduais permaneçam “adormecidos”; entretanto, alguns autores sugerem a ocorrência de desenvolvimento dos bradizoítos e de ruptura periódica dos cistos. A liberação dos bradizoítos pode promover a transformação destes em taquizoítos, resultando em doença clínica se o hospedeiro estiver imunodeficiente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A toxoplasmose em pacientes infectados pelo HIV geralmente está associada à reativação de infecção crônica previamente adquirida. A doença clínica, na maioria dos casos, se apresenta como encefalite secundária à reativação de cistos no SNC. O risco maior está entre os pacientes com contagem de linfócitos CD4 <50 células/ $\mu$ L; é muito infreqüente a ocorrência de doença em indivíduos com CD4 > 200 células/ $\mu$ L.

Os sinais e sintomas sugerem a presença de processo expansivo intracraniano, com evolução relativamente rápida. As manifestações mais comuns da encefalite por *Toxoplasma* são o resultado de anormalidades neurológicas focais, como cefaléia, confusão mental, desorientação, tonturas, às vezes progredindo para hemiparesia, ataxia, déficit motor, obnubilação e até coma. Febre, letargia, problemas de coordenação motora, convulsões, vômitos, distúrbios visuais e comportamento anormal também podem ocorrer sozinhos ou em associação com outros achados. Na maioria dos casos, não há sinais de irritação meníngea.

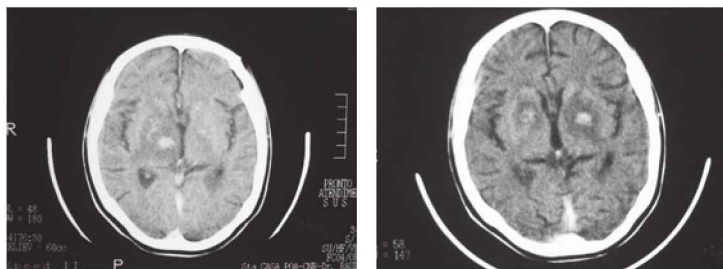


A toxoplasmose pode apresentar também envolvimento do pulmão, da retina, do coração e do fígado, mas com menos frequência. Similarmente à pneumocistose, na pneumonite por *Toxoplasma* pode ocorrer hipoxia, dispnéia, infiltrados pulmonares bilaterais e febre. O tratamento é o mesmo da encefalite. A coriorretinite por toxoplasma é pouco freqüente em pacientes com SIDA; na presença de coriorretinite (ver Capítulo 30), a encefalite costuma também estar presente.

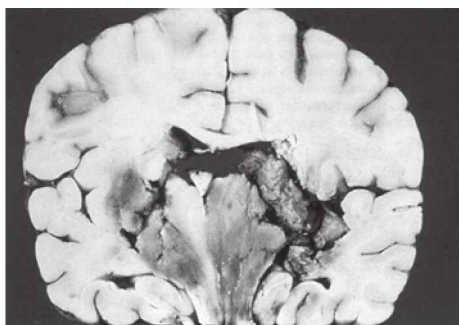
## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende de uma combinação de dados clínicos e laboratoriais, sendo fundamentais os estudos de imagem do crânio. A tomografia computadorizada de crânio (TC) com contraste duplo costuma revelar a presença de uma ou mais lesões no parênquima cerebral; essas lesões são em geral múltiplas, hipodensas e apresentam realce periférico após a infusão do contraste ("imagem em anel" – Figura 46.2.1). Pode haver marcado edema cerebral; em alguns casos, com risco de herniação e morte. O aparecimento de lesão única à TC requer estudo complementar por ressonância nuclear magnética (RNM), método de maior sensibilidade; no entanto, ambos são de baixa especificidade para definir a etiologia das lesões. Os locais mais freqüentemente acometidos são o lobo frontal, os gânglios da base e os lobos parietais (Figura 46.2.2). O aparecimento de lesão única na TC e múltiplas à RNM sugere toxoplasmose, e o aparecimento de lesão única nos dois exames pode sugerir tanto toxoplasmose quanto linfoma do SNC. Diferentemente do que se encontra na toxoplasmose congênita, calcificações são raras.

Alguns autores acreditam que a RNM, quando disponível, deva ser o exame inicial em pacientes infectados pelo HIV que apresentem sintomas neurológicos. Outros sugerem que, em pacientes com HIV avançado e suspeita de toxoplasmose cerebral, a TC com contraste seja o exame inicial mais adequado, devendo-se solicitar a RNM somente nos casos de lesões solitárias ou de ausência de lesões na TC. Embora a ausência de lesão, em ambos os procedimentos, não afaste o diagnóstico, torna-o muito pouco provável.



▲ **Figura 46.2.1** Lesões típicas de toxoplasmose à tomografia de crânio. Observa-se a multifocalidade das lesões, impregnação pelo contraste e edema perilesional. (As imagens foram obtidas de diferentes pacientes.)



▲ **Figura 46.2.2** Corte cerebral demonstrando lesões necróticas pela encefalite por *Toxoplasma*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

A biópsia cerebral fica restrita aos casos em que houver piora clínica nos primeiros 7 dias de tratamento empírico ou quando não houver melhora clínico-radiológica após 10 a 14 dias de tratamento. Deve-se considerar, no entanto, que alguns pacientes podem apresentar resposta mais tardia. O procedimento permite o diagnóstico definitivo em cerca de 95% dos casos.

O exame do líquor pode ser um instrumento valioso para excluir outras infecções oportunistas, como meningite causada por *Cryptococcus neoformans* ou *Mycobacterium tuberculosis*, que são comuns nessa população. A punção lombar está, no entanto, contra-indicada nos casos em que haja evidência de hipertensão intracraniana, até a regressão do quadro. O exame da reação em cadeia de polimerase (PCR) no líquor pode ser usado para a detecção e o diagnóstico da infecção por *Toxoplasma*, embora não seja comumente disponível; apesar de altamente específico, o teste de PCR apresenta sensibilidade variável, devendo ser considerado somente quando outros métodos diagnósticos forem inconclusivos. Um recente estudo realizado no Brasil sugere o uso da técnica de PCR como complemento no diagnóstico de toxoplasmose nos países em desenvolvimento. Tal estudo encontrou uma alta sensibilidade no teste, mesmo com os pacientes tendo iniciado tratamento.

A sorologia para toxoplasmose tem aplicação diagnóstica limitada, devido ao fato que a encefalite associada à SIDA, na maioria dos casos, resulta da reativação de infecção latente. Estudos realizados com pacientes infectados pelo HIV com neurotoxoplasmose mostraram que 80 a 90% destes apresentam imunoglobulinas do tipo IgG. Embora pacientes com toxoplasmose ativa costumem apresentar maiores títulos de IgG do que pacientes com infecção latente assintomática, o achado não tem aplicação diagnóstica (pacientes com acentuada imunossupressão podem apresentar produção de anticorpos diminuída). Além disso, IgM positiva

não é comum em pacientes com toxoplasmose cerebral. Títulos de anticorpos quantitativos não são úteis para fins diagnósticos.

Embora a sorologia tenha suas limitações, os estudos sorológicos podem auxiliar no manejo de pacientes infectados pelo HIV nos seguintes casos: 1) na avaliação inicial do paciente infectado pelo HIV, antes do avanço da doença, podendo indicar quais os pacientes em risco de posterior reativação de toxoplasmose latente; 2) em pacientes com clínica sugestiva de reativação de toxoplasmose, a ausência de anticorpos pode sinalizar para outras alternativas diagnósticas compatíveis com a apresentação clínica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora a neurotoxoplasmose seja a causa de 50 a 70% dos déficits neurológicos focais em pacientes com doença avançada pelo HIV, a apresentação clínica dessa infecção pode ser muito semelhante a de outras patologias relacionadas ao HIV, como sendo linfoma primário do SNC, responsável por 20 a 30% dos casos, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), responsável por 10 a 20%. Outras causas menos frequentes incluem *M. tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, citomegalovirose, abscesso cerebral bacteriano, doença de Chagas, abscessos por *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, herpes simples, vírus varicela-zoster, nocardiose, listeriose, histoplasmose, sífilis e *Candida* spp.

O linfoma primário do SNC é uma doença fortemente associada ao vírus Epstein-Barr. A incidência dessa doença aumenta com a sobrevida prolongada de pacientes infectados pelo HIV e requer um grau mais intenso de imunossupressão do que a maioria das outras complicações associada ao vírus; a contagem de CD4 nos pacientes afetados é em geral  $< 50$  células/mm<sup>3</sup>, de modo que esta é raramente uma doença definidora de SIDA. As lesões são em geral supratentoriais e multicêntricas, embora lesões solitárias ocorram em cerca de um terço dos casos. Quase todas essas neoplasias são linfomas B de alto grau, sendo incomum a ocorrência concomitante de doença fora do SNC. TC ou RNM do SNC costumam revelar lesões hipodensas únicas ou múltiplas, com impregnação de contraste (geralmente homogênea, mas às vezes em anel), exibindo efeito de massa, com edema perilesional. Lesões envolvendo o corpo caloso, as regiões periventricular ou periepandimal são mais provavelmente devidas a linfomas; menos de 10% dos linfomas envolvem a fossa posterior. A sensibilidade do PCR para vírus Epstein-Barr no liquor tem variado entre 50 e 100%, com especificidade de 94 a 100%; o valor preditivo negativo costuma ser elevado. As lesões do linfoma primário do SNC costumam captar gálio e tálio à cintilografia cerebral; resultados falso-negativos podem ocorrer com lesões pequenas ou necróticas.

Clinicamente, a LMP se apresenta como doença neurológica focal associada à evidência radiológica de doença na substância branca, na ausência de um efeito de massa (Figura 46.2.3). Embora a confirmação diagnóstica requeira estudo anatomopatológico, os métodos de imagem podem ser altamente sugestivos. Pode haver envolvimento da substância cinzenta, mas apenas em combinação com doença na substância branca. RNM é a modalidade de imagem de escolha, evidenciando múltiplas lesões assimétricas hiperintensas (brancas) em T2 e de



▲ **Figura 46.2.3** Ressonância nuclear magnética de paciente com SIDA e leucoencefalopatia progressiva multifocal confirmada por PCR para vírus JC no liquor. Adaptada, com permissão, de Pasqualotto AC et al. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: (2-B): 550-4.

baixa densidade (escuras) em T1; assim como na tomografia computadorizada, a impregnação de contraste é uma exceção, ocorrendo em 5 a 10% (realce periférico discreto). A LMP também costuma diferir da toxoplasmose e do linfoma primário do SNC devido à sua evolução temporal mais lenta, paucidade de manifestações sistêmicas, ausência de febre e consciência em geral preservada. A análise de rotina do liquor costuma ser inespecífica, geralmente refletindo anormalidades atribuíveis à infecção pelo próprio HIV. O emprego da técnica de PCR para a detecção do vírus JC (particularmente *nested PCR*), por sua vez, tem sido progressivamente incorporada como ferramenta diagnóstica útil, com sensibilidade de 43 a 92%, e especificidade de 92 a 100%. O valor preditivo positivo e negativo de PCR no liquor se aproxima de 90%, tornando-o um método crescentemente empregado como alternativa à biópsia cerebral.

## TRATAMENTO

Em pacientes infectados pelo HIV, o tratamento empírico da toxoplasmose cerebral deve ser considerado quando houver alterações do sensório ou manifestações neurológicas focais de início recente compatíveis com processo expansivo cerebral, especialmente na presença de tomografia computadorizada de crânio sugestiva de lesão intracraniana. O tratamento é dividido em duas fases: terapia da fase aguda e terapia de manutenção. Melhora clínico-radiológica costuma ser observada em 86% dos pacientes com encefalite por toxoplasmose após 7 dias de tratamento (95% após 14 dias).

O tratamento da fase aguda deve durar de 4 a 8 semanas ou até que as evidências clínicas e radiográficas de toxoplasmose tenham sido resolvidas. A partir de então, o tratamento de manutenção com doses reduzidas deve ser instituído e continuado indefinidamente. O tratamento terapêutico de primeira escolha é a associação de sulfadiazina (1 a 1,5 g, VO, de 6/6 horas; máximo 6 g/dia) e pirimetamina (200 mg, VO, no primeiro dia, seguido de 50 a 100 mg, em dose única diária); a administração concomitante de ácido folínico (10 a 20 mg, VO ou IV, em dose única diária) tem o objetivo de atenuar a supressão da medula

óssea causada pela pirimetamina. Sulfadiazina e pirimetamina produzem um bloqueio sequencial do metabolismo do ácido fólico, atuando como enzima inibitória em diferentes pontos da cadeia. Embora essas substâncias sejam efetivas contra taquizoítos livres e intracelulares, elas não são úteis contra os cistos teciduais; assim, não irão erradicar infecção latente. Pirimetamina tem boa penetração no parênquima cerebral, mesmo na ausência de inflamação; não há dados em humanos que contra-indiquem o uso de pirimetamina durante a gestação; deve-se alertar o pediatra se a sulfadiazina foi utilizada até o momento do parto, pela possibilidade de hiperbilirrubinemia neonatal.

Devido à alta incidência de reações adversas à sulfa, é comum a interrupção do tratamento em pacientes infectados pelo HIV. Pirimetamina associada à clindamicina (450 a 600 mg, VO ou IV, de 6/6 horas; máximo 2,4 g/dia) é alternativa eficaz e preferida para os casos de intolerância à sulfa. A associação de ácido fólico deve ser mantida como no esquema anterior. Em situações especiais, quando houver intolerância à sulfadiazina e à clindamicina, pode-se utilizar outras substâncias combinadas à pirimetamina e ao ácido fólico (nas mesmas doses acima). Estas são, por ordem de evidência: azitromicina (1 a 1,5 g, VO, em dose única diária), claritromicina (1 g, VO, de 12/12 horas) ou dapsona (100 mg, VO, em dose única diária). Para pacientes com intolerância às alternativas mencionadas ou que apresentem recaídas com esses esquemas alternativos, pode-se utilizar atovaquona (750 mg, VO, de 6/6 horas, com alimentos). Esse medicamento apresenta melhor evidência de uso que os esquemas com azitromicina, claritromicina e dapsona. Trata-se de uma boa alternativa, combinado com pirimetamina ou sulfadiazina, ou mesmo como único agente. Se for assim utilizado, é útil monitorizar a terapia pelos níveis plasmáticos.

Terapia adjuvante com curso rápido de dexametasona (2 a 6 mg, VO, ou IV, de 6/6 horas) para diminuição da inflamação e edema intracraniano são controversos, devendo ser utilizado quando clinicamente indicado e interrompido tão logo possível. O emprego da dexametasona deve ser considerado com cuidado nos casos em que o tratamento empírico for instituído, pois a melhora do déficit neurológico decorrente ao seu uso pode dificultar a avaliação do tratamento empírico; ainda, o uso desse medicamento pode favorecer o desenvolvimento de outras infecções oportunistas, como retinite por citomegalovírus e tuberculose. Corticosteróides podem converter lesões que impregnam contraste em lesões não-impregnantes, mascarando lesões de linfoma (por tratá-las parcialmente) e dificultando a realização posterior de biópsia cerebral. Dessa forma, na ausência de manifestações graves de edema cerebral, com risco de herniação, a avaliação de massa intracraniana deve ser feita antes da administração de corticosteróides; nesses casos, alguns autores dão preferência ao uso de manitol.

Anticonvulsivantes devem ser administrados para pacientes com história de convulsões, não devendo ser administrados como profilaxia para todos os pacientes. Devem ser continuados ao menos no período de tratamento da fase aguda; atenção deve ser dada quanto às interações com medicamentos anti-retrovirais.

Devido às altas taxas de recidiva (80%) após a descontinuidade do tratamento da fase aguda, terapia de manutenção crônica com doses reduzidas é necessário. O tratamento de escolha para a manutenção é sulfadiazina (0,5 a 1 g, VO, de 6/

6 horas, ou 2 a 4 g/dia) + pirimetamina (25 a 50 mg, VO, em dose única diária) + ácido folínico (15 mg, VO ou IV, em dose única diária). Nos casos de intolerância à sulfa, preconiza-se, em combinação com pirimetamina e ácido folínico, azitromicina, claritromicina, dapsona ou atovaquona, com as doses usadas na fase aguda. O tratamento deve ser continuado indefinidamente, ou até haver recuperação imune (ver profilaxia, adiante).

## COMPLICAÇÕES

O quadro da neurotoxoplasmose pode progredir em poucos dias ou semanas e, na ausência de diagnóstico e tratamento adequado, a progressão da doença pode resultar em convulsões, estupor e coma, com evolução para o óbito. Retinocoroidite, pneumonia e envolvimento de outros órgãos podem ocorrer por disseminação da infecção (manifestações raras).

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Pacientes infectados pelo HIV que apresentam sorologia negativa para *Toxoplasma* devem introduzir práticas diárias que reduzam as chances de soroconversão: cozinhar bem as carnes antes de ingeri-las, lavar bem as mãos após o contato direto com terra ou solo e usar luvas no caso de praticar jardinagem. Lavar bem as verduras e frutas antes de ingeri-las e evitar o contato direto com gatos de rua também são boas práticas para prevenir a soroconversão. Deve-se identificar o status sorológico de gestantes para *T. gondii*; pediatras devem ser informados da soropositividade da mãe para melhor avaliação do neonato. Embora apenas a infecção aguda durante a gestação leve à toxoplasmose congênita, há relatos (raros) de transmissão intra-útero de toxoplasmose a partir de mães infectadas pelo HIV com evidência sorológica de infecção crônica.

A profilaxia primária para a toxoplasmose cerebral está indicada para os pacientes infectados pelo HIV com sorologia positiva (IgG) para *T. gondii* que apresentem contagens CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup>. Sulfametoxazol-trimetoprim é o medicamento de escolha (800+160 mg, VO, em dose única diária); recomendado para a profilaxia da pneumocistose, parece também ser eficaz para a profilaxia primária da encefalite por *Toxoplasma*. Opções para os pacientes com intolerância à sulfa incluem esquemas com dapsona (50 mg, VO, em dose única diária) + pirimetamina (50 mg, VO, 1x/semana) + ácido folínico (25 mg, VO, 1x/semana) ou, ainda, dapsona (200 mg) + pirimetamina (75 mg) + ácido folínico (25 mg) em dose única semanal. A profilaxia primária pode ser descontinuada em pacientes que respondam satisfatoriamente à terapia anti-retroviral potente e que apresentem aumento da contagem de CD4 para > 200 células/mm<sup>3</sup> por período mínimo de 3 meses; a profilaxia primária deve ser reiniciada se houver queda do CD4 para valores < 100 a 200 células/mm<sup>3</sup>.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Como já mencionado, a terapia de manutenção deve ser mantida após episódio de encefalite por toxoplasmose. Após recuperação imune com terapia anti-retroviral (HAART), no entanto, a maioria dos autores recomenda a interrupção da terapia de manutenção (profilaxia secundária), com segurança, assim que os pacientes apresentarem aumento constante das contagens CD4 >200 células/mm<sup>3</sup> por um período mínimo de 6 meses. A terapia de manutenção deve ser reintroduzida no caso da contagem de CD4 cair para valores < 200 células/mm<sup>3</sup>. A descontinuação de profilaxia secundária em crianças que responderam bem à terapia anti-retroviral não foi ainda bem-avaliada.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1243-50.

Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000; 355: 2217-8.

Katlama C, De Witt S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine in acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268-75.

Mitchell C. Toxoplasmosis. In: Pizzo P, Wilfert C, editors. *Pediatric AIDS*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 531-41.

Portegies P, Solod L, Cinque P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004; 11: 297-304.

Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1461-6.

Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1346-9.

USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus; 2003. Disponível em: URL: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69).

Vidal JE, Colombo FA, et al. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4765-8.

# 46.3

## CRÍPTOCOCOSE

RICARDO SIEGLE  
ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A criptococose é uma doença tipicamente associada a imunodeprimidos, em sua maioria (80 a 90%) pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Os pacientes transplantados constituem o segundo grupo onde a doença mais incide, principalmente devido ao uso de imunossuppressores e corticosteróides em altas doses; A corticoterapia em doses terapêuticas também parece predispor à infecção criptocócica. Além disso, a incidência de criptococose também parece ser aumentada em pacientes com malignidades linforreticulares (especialmente doença de Hodgkin), assim como nos pacientes com sarcoidose (mesmo na ausência de corticoterapia). Outras condições, como diabetes melito, tem sido citadas como predisponentes para criptococose, embora a associação seja menos clara que para as outras situações mencionadas. Na ausência de SIDA ou de imunossupressão associada ao transplante, mais de metade dos pacientes com criptococose não apresenta fator de risco aparente.

A principal porta de entrada para o fungo é a via inalatória, de onde pode ser eliminado em imunocompetentes. Após ser inalado, o fungo pode disseminar-se por via hematogênica, podendo envolver a pele, os rins, a medula óssea, o fígado, o pericárdio, o sistema musculoesquelético ou a próstata. Embora a infecção tenha sido relatada em virtualmente qualquer órgão, há forte tropismo para o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). A meningoencefalite ocorre em 70 a 90% dos pacientes com SIDA e criptococose.

### ETIOLOGIA

A criptococose é causada pelo fungo leveduriforme encapsulado, denominado *Cryptococcus neoformans*, o qual pode ser isolado no solo, em casca de eucaliptos e nas fezes de pombos e outras aves. Reproduce-se por brotamento, sendo possível

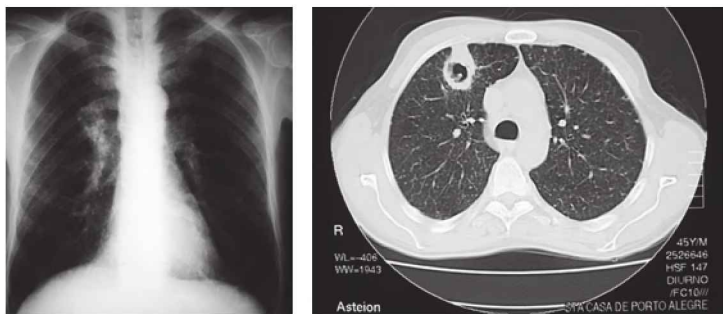


visualizar, à microscopia, células-filha ainda conectadas à célula-mãe. Apresenta aspecto ovalado, com 4 a 8 mm de diâmetro; cresce a 37°C em ágar de Sabouraud ou malte, o que o distingue das formas não-patogênicas de *Cryptococcus* spp.

Com base nas propriedades imunológicas de seus polissacarídeos capsulares, o *C. neoformans* tem sido classificado em quatro sorotipos distintos: A, B, C e D. Entretanto, por diferenças fenotípicas, genéticas, bioquímicas e epidemiológicas, esses sorotipos foram posteriormente agrupados em 3 diferentes variedades: *grubii* (sorotipo A), *gattii* (sorotipos B e C) e *neoformans* (sorotipo D). A variedade *grubii* é um fungo oportunista, com distribuição ubíqua e que afeta primariamente pacientes com SIDA. A variedade *gattii* é encontrada em áreas tropicais e subtropicais como patógeno primário e raramente infecta pacientes com SIDA, mesmo em áreas endêmicas; essa é a variedade encontrada em eucaliptos, e que costuma infectar pacientes imunocompetentes. A variedade *neoformans* é geralmente restrita aos países do norte da Europa. No Brasil, o sorotipo A é o mais prevalente (77,9%), seguido pelo B (18,2%).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação de criptococose pulmonar é amplamente variável, desde colonização saprofítica das vias aéreas até síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Pode haver sintomas clássicos de pneumonite (incluindo tosse, febre e produção de escarro) ou predomínio de sintomas pleurais. A mortalidade estimada dessa condição é de 50%, podendo haver disseminação ao SNC em qualquer estágio da infecção pulmonar, mesmo na doença aparentemente controlada (Figura 46.3.1).

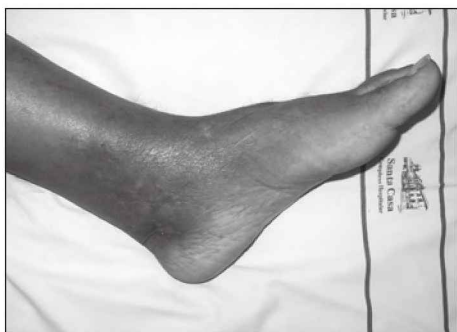


▲ **Figura 46.3.1** À esquerda, radiograma de tórax mostrando hipertensão pulmonar em paciente com SIDA avançada e criptococose pulmonar, na ausência de meningoencefalite. Esse paciente teve cultura do lavado broncoalveolar positiva para *Cryptococcus neoformans*, e a quantificação do antígeno criptocócico sérico (látex) foi de 1:4096. À direita, tomografia computadorizada do mesmo paciente, mostrando a presença de lesão pulmonar escavada, causada por *C. neoformans*.

Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a criptococose extrapulmonar é considerada doença definidora de SIDA. A meningoencefalite é a forma mais comum de apresentação da criptococose nesses pacientes, e os sintomas iniciais mais freqüentes costumam ser cefaléia e febre; sinais meníngeos são incomuns (25%). A doença costuma ter evolução subaguda, com sintomas variando de poucos dias a aproximadamente um mês; infreqüentemente pode haver um quadro clínico fulminante, simulando choque séptico bacteriano. Em pacientes com SIDA, devido ao estado de imunossupressão, costuma haver um número muito elevado de microrganismos, associado a uma menor resposta inflamatória. Já pacientes não-infectados pelo HIV geralmente possuem doença com evolução mais prolongada; cefaléia, febre, letargia, alterações na personalidade e perda de memória tipicamente ocorrem em um período variável de tempo, em geral de 2 a 4 semanas. A Figura 46.3.2 mostra celulite causada por *C. neoformans* em transplantado de rim, com fungemia associada.

Déficits neurológicos focais costumam ocorrer em apenas 15% dos casos, podendo haver confusão diagnóstica com outras infecções oportunistas, em particular a toxoplasmose. Convulsões costumam ocorrer tardiamente no curso da doença; a presença de cefaléia pode levar a um diagnóstico mais precoce. Embora a doença se manifeste mais comumente pelo envolvimento solitário do SNC, pode haver envolvimento pulmonar concomitante ou outra evidência de doença disseminada, como lesões cutâneas, com aspecto semelhante às pápulas vistas na infecção pelo *Molluscum contagiosum*. Em casos raros podem estar envolvidos fígado e baço.

As infecções causadas pela variedade *gattii* (rara em indivíduos com SIDA) mais comumente se associam a lesões de massa cerebrais ou pulmonares, múltiplas lesões com impregnação de contraste nos estudos de imagem, papiledema, hidrocefalia e títulos elevados no soro e liquor de antígeno criptocócico. Embora a mortalidade da doença costume ser menor, seqüelas neurológicas são mais comuns, mesmo após cursos prolongados de terapia.



▲ **Figura 46.3.2** Celulite por *Cryptococcus neoformans* em paciente transplantado de rim. Fonte: Pasqualotto AC et al. Nephrol Dial Transpl 2005.

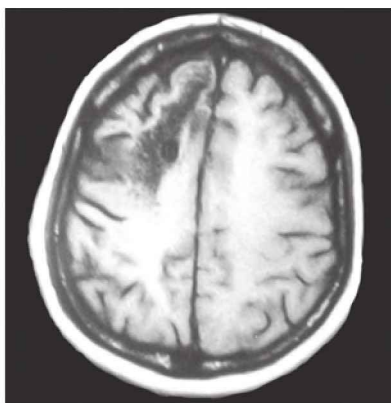
## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da meningoencefalite requer exame do liquor (Tabela 46.3.1). A contagem de leucócitos é caracteristicamente baixa em pacientes com SIDA (0 a 50 células/mm<sup>3</sup>), sendo maior em pacientes não-infectados pelo HIV (20 a 200 células/mm<sup>3</sup>); células mononucleares predominam (50 a 80%) em ambos os pacientes, sendo a proporção de neutrófilos, em geral, menor que 50%. Os níveis liquóricos de proteína e glicose costumam estar apenas levemente anormais (podendo ser normais em pacientes com SIDA); concentrações liquóricas de proteínas acima de 1 g/dL sugerem bloqueio subaracnoideo. A aferição da pressão intracraniana é obrigatória e costuma mostrar valores elevados (> 200 mmH<sub>2</sub>O), refletindo hipertensão intracraniana.

O diagnóstico de meningoencefalite é conclusivamente estabelecido pelo cultivo do liquor centrifugado em meio aeróbio a 37°C, método de excelente rendimento diagnóstico. O fungo costuma levar 3 a 5 dias para evidenciar crescimento, podendo haver maior rendimento com o cultivo de maior volume de liquor (acima de 15 mL).

Exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) do SNC devem ser feitos antes da realização da punção lombar nos pacientes que apresentarem déficit neurológico focal ou papiledema. As lesões cerebrais características, por vezes também vistas em outros tecidos, consistem em agrupamentos fúngicos císticos associados a pouca resposta inflamatória. As lesões costumam disseminar-se difusamente (de modo que o termo meningoencefalite é mais apropriado que meningite); tipicamente, os gânglios da base e a substância branca cortical são os locais mais envolvidos. Em raras ocasiões, pode haver a formação de lesões de massa focais (criptococomas) únicas ou múltiplas. Essas lesões são geralmente gelatinosas, com áreas císticas e com esparsa inflamação granulomatosa (Figura 46.3.3). Os métodos de imagem também podem ser úteis para a detecção de hidrocefalia e a avaliação da necessidade de *shunt* ventricular.

Parâmetro	Percentual de pacientes com o achado	
	Pacientes sem SIDA	Pacientes com SIDA
Pressão de abertura > 200 mmH <sub>2</sub> O	72	62-66
Leucócitos > 20/mm <sup>3</sup>	70	13-31
Glicose < 40 mg/dL	73	33
Proteínas > 45 mg/dL	89	35-61
Coloração tinta-da-china positiva	60	72-88
Antígeno criptocócico positivo	86	91-100
Cultura positiva	96	95



▲ **Figura 46.3.3** Lesões císticas em paciente com criptococoma e SIDA.

Vários testes rápidos são disponíveis para o diagnóstico de meningite criptocócica. O exame do líquor com coloração da Índia, teste rápido e efetivo, costuma evidenciar formas encapsuladas típicas em 50 a 75% dos pacientes; o rendimento parece ser maior em pacientes com SIDA (chegando a 88%). Ensaio para a detecção do antígeno polissacarídeo criptocócico no líquor (látex) constitui importante adjunto para o diagnóstico. O antígeno costuma estar presente em 90 a 95% dos pacientes, sugerindo a presença de meningite criptocócica antes de a cultura tornar-se positiva e em pacientes com resultados falso-negativos à coloração da Índia. Resultados falso-positivos podem raramente ocorrer, devido a infecções por *Trichosporon beigelii*, a bactérias do gênero *Stomatococcus* e *Capnocytophaga* ou à presença de fator reumatóide. Resultados falso-negativos são incomuns, podendo ocorrer nos estágios precoces da infecção (devido à baixa concentração líquórica de organismos) ou por fenômeno *prozone* (resultando de um excesso de antígenos). O teste pode também ser realizado no soro com elevada sensibilidade, permitindo selecionar quais pacientes necessitarão realizar punção lombar (títulos  $\geq 1:8$  são considerados positivos). Vale lembrar que nem a quantificação no soro nem a no líquor se correlacionam com a gravidade da doença, e que os testes não são úteis para avaliar a resposta ao tratamento.

O diagnóstico de doença pulmonar causada pelo *C. neoformans* é feito pela cultura de escarro ou lavado broncoalveolar e pode ser presumido na presença de sintomas pulmonares e antígeno criptocócico no soro com títulos  $\geq 1:8$ . Os achados radiológicos incluem pneumonite em placas, pequenos nódulos (solitários ou múltiplos), massa mimetizando neoplasia, cavitação ou derrame pleural (incomumente). Sempre que houver suspeita de infecção fora do SNC, deve-se obter amostras dos locais presumivelmente infectados (pele, lavado broncoalveolar, fígado, linfonodos, urina) e enviar o material para cultura e análise histopa-

tológica. Em função do marcado tropismo pelo SNC, punção lombar é obrigatória em todos os casos de criptococose.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A meningoencefalite por *C. neoformans* deve ser diferenciada da infecção por outras micoses (como aspergilose e histoplasmose), tuberculose, infecções virais (herpes, citomegalovírus e JC vírus), sífilis, brucelose e doenças não-infecciosas (neoplasia metastática, sarcoidose e meningite linfocítica benigna crônica). O exame direto com tinta-da-china e o látex para detecção de antígeno criptocócico são diagnósticos em mais de 95% dos casos. Na doença pulmonar, os achados são indistinguíveis de pneumocistose, tuberculose, histoplasmose e outras condições menos frequentes. A broncoscopia com lavado broncoalveolar costuma ser diagnóstica.

## TRATAMENTO

### DOENÇA EM SNC

Três drogas antifúngicas são de benefício comprovado no tratamento de meningoencefalite criptocócica em pacientes com SIDA: anfotericina B, fluconazol e flucitosina. Em dois ensaios clínicos, a combinação de anfotericina B mais flucitosina foi superior à monoterapia com anfotericina ou fluconazol. Similarmente, a combinação de fluconazol com flucitosina parece ser superior ao uso de fluconazol em monoterapia, embora com maior toxicidade, sendo considerado regime alternativo. Devido à possibilidade de rápida emergência de resistência, a flucitosina não é empregada como único agente, sendo usada apenas em combinação com anfotericina B ou fluconazol. Itraconazol parece ser menos ativo do que fluconazol; embora possua atividade *in vitro* contra *C. neoformans*, a experiência clínica com voriconazol é ainda limitada. Caspofungina não é ativa contra *C. neoformans*.

O tratamento divide-se em fase de indução, de consolidação e de manutenção (Tabela 46.3.2). Após duas semanas de terapia de indução com sucesso (idealmente combinando anfotericina B com flucitosina), a terapia de consolidação deve ser iniciada com fluconazol, VO (400 mg/dia), administrado por 8 semanas ou até que as culturas do liquor estejam estéreis (itraconazol é opção). O uso intratecal ou intraventricular de anfotericina B pode ser tentado nos casos refratários; entretanto, é regime de elevada toxicidade. Formulações lipídicas de anfotericina B podem ser benéficas em pacientes com insuficiência renal. Fluconazol, VO (200 mg/dia) é a substância de escolha para terapia de manutenção (ver profilaxia secundária).

O resultado desejado é a resolução dos sintomas, como febre, cefaléia, alteração do estado mental, sinais de irritação meníngea e elevação da pressão intracraniana. Em pacientes com criptococoma, espera-se a resolução radiológica das lesões.

### MANEJO DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

A hipertensão intracraniana tem importante papel como causa de morbimortalidade na meningite criptocócica. A pressão intracraniana elevada é definida como

**Tabela 46.3.2** OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA DOENÇA CRIPTOCÓCICA EM PACIENTE INFECTADO PELO HIV

Sítio	Opção de tratamento
Pulmonar	<p>Sintomas leves ou moderados ou cultura positiva desse sítio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fluconazol, 200-400 mg/dia, VO, indefinidamente</li> <li>– Itraconazol, 200-400 mg/dia, VO, indefinidamente</li> <li>– Fluconazol, 400 mg/dia, VO + flucitosina<sup>b</sup>, 100-150 mg/kg/dia, VO, por 10 semanas</li> </ul> <p>Sintomas graves: tratar como SNC (ver abaixo)</p>
SNC	<p>Indução/consolidação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anfotericina B, 0,7-1 mg/kg/dia, IV (com ou sem flucitosina<sup>b</sup>, 100 mg/kg/dia, VO, por 2 semanas), seguido por fluconazol, 400 mg/dia, VO, por 10 semanas</li> <li>– Anfotericina B, 0,7-1mg/kg/dia, IV (com ou sem flucitosina<sup>b</sup>, 100 mg/kg/dia, VO) por 6-10 semanas</li> <li>– Fluconazol, 400-800 mg/dia, VO + flucitosina<sup>b</sup>, 100-150 mg/kg/dia, VO, por 6 semanas</li> <li>– Fluconazol, 400-800 mg/dia, VO, por 10-12 semanas</li> <li>– Itraconazol, 400 mg/dia, VO, por 10-12 semanas</li> <li>– Formulação lipídica de anfotericina B, 3-6 mg/kg/dia, IV, por 6-10 semanas</li> </ul> <p>Manutenção</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fluconazol, 200-400 mg/dia VO<sup>a</sup></li> <li>– Itraconazol, 200 mg/dia VO<sup>a</sup></li> <li>– Anfotericina B, 1 mg/kg/dia, IV 1-3x/sem<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Suspender caso haja reconstituição imune (ver profilaxia secundária).

<sup>b</sup> Entre os pacientes recebendo flucitosina por mais de duas semanas, monitorizar função renal com frequência, ajustando a dose preferencialmente por meio do controle sérico. Os níveis séricos de flucitosina devem ser dosados 2 horas após a administração, devendo estar entre 30 e 80 mg/mL.

pressão de abertura > 200 mmH<sub>2</sub>O, medida com o paciente em decúbito lateral. A principal intervenção para reduzi-la é realizar a punção lombar com drenagem de liquor, até a pressão atingir valores < 200 mmH<sub>2</sub>O ou 50% do valor da pressão de abertura. Esse procedimento deve ser repetido diariamente, até obter a estabilização da pressão de abertura. Se esta permanecer elevada, considerar dreno lombar ou derivação ventriculoperitoneal. Se a pressão de abertura for normal, recomenda-se nova punção após 2 semanas de tratamento clínico, para determinar, por meio de cultura, se o liquor está estéril (em caso positivo, a dose de fluconazol pode ser reduzida, iniciando nesse momento a terapia de manutenção).

## DOENÇA PULMONAR

O alvo do tratamento da doença pulmonar é a resolução dos sintomas e a prevenção da disseminação do *C. neoformans* para o SNC. Independentemente do tratamento escolhido, é recomendado que todos os pacientes com doença pulmonar ou extrapulmonar sejam submetidos à punção lombar para exclusão de envolvimento do SNC. Nos casos de doença pulmonar leve a moderada ou nos pacientes assintomáticos com cultura positiva para *C. neoformans* em pulmão, recomenda-se fluconazol 200 a 400 mg/dia, VO, indefinidamente. Estudos de seguimento ainda são necessários para determinar a necessidade de manutenção da terapia após a reconstituição imunológica com anti-retrovirais. Alternativas são itraconazol, 400 mg/dia, VO, indefinidamente, e fluconazol, 400 mg/dia, VO, associado com flucitosina 150 mg/kg/dia, VO, durante 10 semanas. Em pacientes com doença grave, deve ser usado o mesmo tratamento para meningoencefalite, com manutenção indefinida.

## COMPLICAÇÕES

A meningite criptocócica, assim como as infecções extrameningeas, são potencialmente fatais em pacientes imunossuprimidos, se não diagnosticada e tratada precocemente. Fatores que sinalizam mau prognóstico incluem alteração no estado mental, idade avançada ( $> 60$  anos), criptococemia, altos títulos de antígeno criptocócico no LCR ou sangue, elevada pressão de abertura à punção lombar, baixa contagem de células no liquor ( $< 20$  células/mm<sup>3</sup>), hipoglicorraquia e valores de APACHE II  $> 14$ . Complicações mórbidas incluem demência e hidrocefalia. A infecção pulmonar por *C. neoformans* pode, em paciente com SIDA, progredir para síndrome da angústia respiratória aguda, seguida de morte. Disseminação para o SNC é a complicação mais freqüente.

Também tem sido demonstrada, em pacientes com infecção criptocócica e SIDA, a ocorrência de fenômenos associados à reconstituição imunológica em consequência à terapêutica bem-sucedida com anti-retrovirais. Foram relatados casos de meningite asséptica com elevada pressão intracraniana, linfadenopatia intratorácica com hipercalcemia, pneumonia cavitária em local de nódulo criptocócico e abscesso supraclavicular.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Não é rotineiramente indicada. Pode ser considerada em pacientes com contagem de CD4  $< 50$  células/mm<sup>3</sup> em regiões de grande prevalência da doença, devendo ser realizada com fluconazol, 100 a 200 mg/dia, VO (como alternativa, itraconazol, 200 mg/dia, VO). A profilaxia primária deve ser suspensa após reconstituição imune e CD4  $> 100$  células/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Deve ser realizada por pacientes portadores de HIV e infecção prévia por criptococo. Recomenda-se fazer uso de fluconazol, 200 a 400 mg/dia, VO, tendo-se como alternativa itraconazol, 200 mg/dia, VO, ou anfotericina B, 1 mg/kg, IV, 1 a 3x/semana. A profilaxia secundária pode ser suspensa na meningite criptocócica se houver reconstituição imunológica em consequência à terapia anti-retroviral ( $CD4 > 100$  células/mm<sup>3</sup> e carga viral indetectável por mais de 3 meses). Na criptococose sem envolvimento meníngeo é recomendada a profilaxia contínua, visto que, nesses casos, não há na literatura estudos que permitam recomendar a suspensão da profilaxia secundária.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 128-33.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Nishikawa MM, Lazera MS, et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 73-7.

Pasqualotto AC, Bittar AE, de Quadros M, Severo LC. Cryptococcal cellulitis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transpl* 2005 Apr 6.

Pasqualotto AC, Severo CB, Oliveira FM, Severo LC. Cryptococcemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 143-6.

Saag MS, Graybill RJ, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8.

Tunkel AR, Scheld WM. Differential diagnosis in bacterial meningites. Tunkel AR, Scheld WM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Vibhagool A, Sungkanuparph S, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1329-31.



# 46.4

## PNEUMOCISTOSE

ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A pneumocistose é uma doença fúngica oportunista que afeta principalmente pacientes com imunodeficiência celular. A infecção primária (muitas vezes assintomática) costuma ocorrer nos primeiros anos de vida, podendo reativar no contexto de imunossupressão. Embora a rota respiratória pareça importante, não são conhecidos o modo de transmissão nem o reservatório da infecção para humanos. Recorrências podem ocorrer por reinfeção.

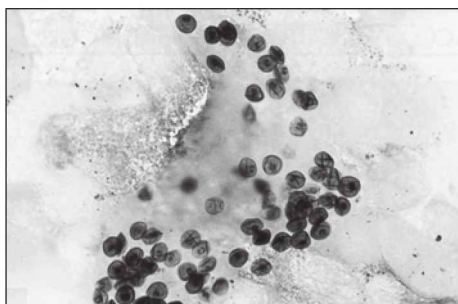
### ETIOLOGIA

O *Pneumocystis carinii* foi descoberto, em 1909, por Carlos Chagas, que enganosamente o interpretou como protozoário. Mais tarde, técnicas moleculares mostraram tratar-se de um fungo, recentemente denominado *Pneumocystis jirovecii* (em reconhecimento ao patologista que descreveu o microrganismo em humanos); *P. carinii* agora se refere exclusivamente a *P. carinii* f. sp. *carinii*, encontrado apenas em ratos. Apesar da mudança na nomenclatura, foi mantida a já consagrada sigla PCP (*Pneumocystis pneumonia*) (Figura 46.4.1).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Costuma haver história insidiosa de tosse não-produtiva e de febre; dispnéia aos esforços ocorre com a doença mais avançada, havendo por vezes desconforto torácico; a produção de escarro é ocasional, e raramente há hemoptise. Pacientes com HIV costumam ter doença mais indolente, com número maior de microrganismos (especialmente na ausência de profilaxia), mas dano pulmonar menos grave. Não está claro se o uso de profilaxia modifica a evolução clínica da PCP.

Os achados físicos são inespecíficos. Taquipnéia e taquicardia são comuns, podendo haver sinais de insuficiência respiratória. A ausculta pulmonar é geral-

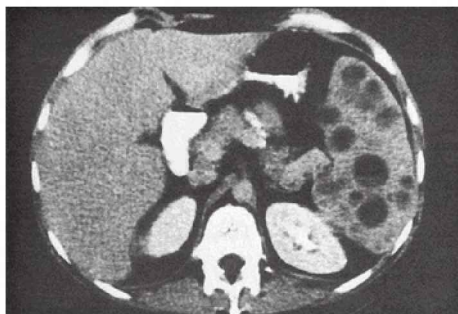


▲ **Figura 46.4.1** *Pneumocystis jirovecii*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

mente pouco alterada; ocorrem crepitações em um terço dos adultos. Candidose oral é freqüente. Pneumocistose extrapulmonar (Figura 46.4.2) ocorre em cerca de 10% (número talvez subestimado) dos pacientes, sobretudo naqueles com SIDA avançada, sem profilaxia (ou apenas com pentamidina aerossolizada). Os principais sítios envolvidos são linfonodos, baço, fígado, medula óssea, trato gastrointestinal, tireóide, adrenais, rins e olhos (Figura 46.4.3).

## DIAGNÓSTICO

A PCP deve ser considerada em qualquer paciente imunocomprometido com sintomas respiratórios, febre e radiograma de tórax anormal. O diagnóstico depende do isolamento do fungo em espécimes clínicos, geralmente corados por prata, Giemsa ou Papanicolaou. Não existe ainda sistema de cultivo confiável para *P. jirovecii*.



▲ **Figura 46.4.2** Pneumocistose extrapulmonar (abscessos esplênicos).

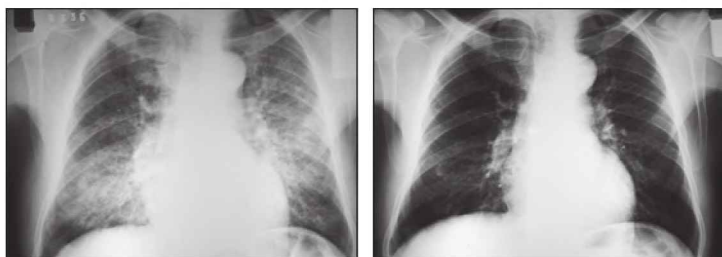


▲ **Figura 46.4.3** Infecção disseminada por *Pneumocystis jirovecii*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

Embora *P. jirovecii* seja raramente encontrado no escarro expectorado, é frequentemente detectado no escarro induzido por inalação de solução salina hipertônica, com sensibilidade variável (50 a 95%), dependendo do interesse e do nível de experiência. O lavado broncoalveolar (LBA) é o procedimento invasivo mais comumente empregado, com sensibilidade maior que 95% (semelhante à da biópsia a céu aberto). O rendimento diagnóstico pode aumentar se o sítio mais envolvido ou os múltiplos lobos forem lavados com centrifugação do material colhido. A biópsia transbrônquica pode dar informações úteis, mas é associada a um risco maior de complicações (pneumotórax e sangramento). A biópsia a céu aberto raramente é indicada, reservada para situações onde a broncoscopia for não-diagnóstica ou houver contra-indicações à biópsia transbrônquica. Histopatologicamente, costuma haver proeminente exsudato eosinofílico intra-alveolar, com leve pneumonite e proliferação de pneumócitos tipo II.

Hipoxemia (particularmente ao exercício) é o marcador indireto mais importante na PCP e, juntamente com o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ( $\text{PAO}_2\text{-PaO}_2$ ), possui valor prognóstico. Alcalose respiratória costuma estar presente. A capacidade de difusão de monóxido de carbono em geral está reduzida (em geral, abaixo de 70% do previsto); embora seja um teste pouco específico, valores normais tornam a PCP improvável. Os níveis séricos de lactato desidrogenase (DHL) costumam ser mais elevados na PCP do que em outras complicações pulmonares do HIV. Apesar da baixa especificidade, valores acima de 220 U/L em pacientes com dispnéia conferem sensibilidade maior que 90% para PCP. Há boa correlação entre o DHL e o grau de lesão pulmonar; o tratamento efetivo diminui esses valores.

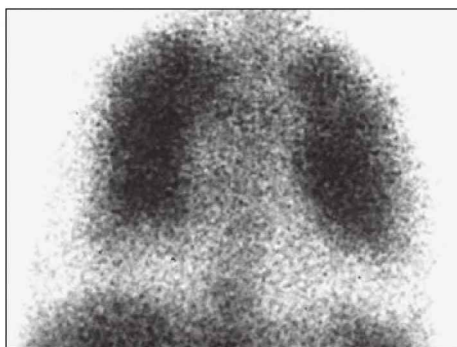
Tipicamente, os infiltrados radiológicos são intersticiais; iniciam nas regiões peri-hilares, disseminam-se para os lobos inferiores e, então, para os superiores (ápices geralmente são poupados). Com a progressão, soma-se um padrão alveolar, com broncograma aéreo (Figura 46.4.4). Manifestações atípicas incluem



▲ **Figura 46.4.4** Radiograma de tórax de paciente com SIDA e PCP, antes e depois do tratamento com SMZ-TMP.

exame normal (10%), infiltrados unilaterais, nódulos, cavidades, pneumatoceles, linfadenopatia e derrame pleural. Profilaxia com pentamidina aerossolizada leva a maior incidência de infiltrados apicais e pneumotórax. O valor da tomografia computadorizada é limitado aos pacientes com radiograma normal ou equívoco. A cintilografia pulmonar ( $Ga^{67}$ ) tem sensibilidade variável (84 a 100%) e é especialmente útil em pacientes com radiograma normal e sem hipoxemia (Figura 46.4.5); a especificidade é baixa (50%), mas pode ser melhorada se for considerado positivo apenas o teste com captação igual ou maior que a do fígado.

Testes não-invasivos têm sido empregados de modo crescente. O exame do escarro induzido com anticorpos fluorescentes monoclonais é um método rápido, com alta sensibilidade e especificidade, poupando muitos pacientes da necessidade de LBA; entretanto, é pouco disponível. PCR (reação em cadeia da polimerase)



▲ **Figura 46.4.5** Cintilografia pulmonar realizada em um paciente com PCP e radiograma de tórax normal.

para PCP é bastante sensível e específico, detectando até mesmo pequenas concentrações de microrganismos no escarro induzido ou no LBA; pode ser possível usá-lo em gargarejos ou em lavados orais. Testes positivos devem ser correlacionados com o quadro clínico (muitos pacientes parecem ser portadores assintomáticos), e resultados negativos indicam baixa probabilidade de PCP. PCR quantitativo ainda está em fase de estudo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A PCP deve ser diferenciada de outras causas de pneumonia em pacientes imunodeprimidos (em especial a SIDA). O diagnóstico diferencial é amplo e inclui pneumonia bacteriana, tuberculose, micoses sistêmicas (histoplasmose, criptococose e aspergilose), neoplasias (linfoma, Kaposi) e citomegalovirose. A fibrobroncoscopia é bastante útil para esse fim. Conforme já referido, algumas características tornam a PCP improvável (embora não a excluam): DHL sérico normal, tosse produtiva, hemoptise, ausência de dispnéia ou hipoxemia, derrame pleural, adenomegalias, infiltrados focais ou alveolares e doença cavitária.

## TRATAMENTO

### EPISÓDIOS GRAVES

Doença grave ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  ou  $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 > 35 \text{ mm Hg}$ ) requer o uso precoce de terapia intravenosa; como *P. jiroveci* permanece por semanas a meses no tecido e nas secreções pulmonares, o tratamento empírico não inviabiliza o diagnóstico. A adição de prednisona nas primeiras 72 horas melhora o desfecho e reduz a mortalidade nestes pacientes. A dose para adultos é 40 mg, VO, duas vezes ao dia (1 a 5 dias), 40 mg, VO, 1 vez ao dia (6 a 10 dias), seguidos de 20 mg, VO, 1 vez ao dia (11 a 20 dias), com suspensão do fármaco. A corticoterapia pode levar ao desenvolvimento ou à piora de candidose oral, herpes mucocutâneo ou hiperglicemia. Medidas de isolamento não são recomendadas na PCP.

Sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP) é a terapia de escolha, por 14 a 21 dias (21 dias é preferido em pacientes com SIDA), na dose de 15 a 20 mg/kg (de TMP), dividida em 3 a 4 doses diárias. Tais pacientes com SIDA apresentam alta frequência (80% ou mais) de efeitos adversos a essa combinação, em geral na segunda semana de tratamento; pode-se tentar a dessensibilização, com cautela, na ausência de reações graves. O ácido fólico não reduz a incidência de complicações, podendo ainda reduzir a eficácia de SMZ-TMP. Resistência clínica a essa combinação ainda não parece ser problema.

Pentamidina (3 a 4 mg/kg, IV, 1 vez ao dia) pode ser usada para episódios graves; é uma substância tóxica, necessitando ser descontinuada em 50% dos casos (principalmente por hipotensão, hipoglicemia e azotemia). Trimetrexato (45 mg/m<sup>2</sup>, IV, 1 vez ao dia) também é uma alternativa, menos efetivo mas melhor tolerado que SMZ-TMP; pode levar à supressão da medula, o que pode ser prevenido com o uso de ácido fólico, sem interferência na ação do fármaco. A experiência clínica é limitada com essa combinação de trimetrexato e dapsona.

## EPISÓDIOS LEVES A MODERADOS

Doença leve a moderada pode ser tratada com combinação de trimetoprim (nas doses antes referidas) e dapsona (100 mg, VO, 1 vez ao dia), particularmente útil em pacientes com doença hepática de base. Dapsona pode levar à metemoglobinemia, apresenta atividade anti-PCP reduzida quando co-administrada com didanosina e deve ser administrada com cautela em pacientes intolerantes às sulfonamidas. A associação de clindamicina (600 mg, IV, 6/6 horas ou 300 a 450 mg, VO, 6/6 horas) e primaquina (15 a 30 mg, VO, 1 vez ao dia) exibe eficácia e toxicidade similares a SMZ-TMP e TMP-dapsona; a experiência clínica é limitada com essa combinação. Atovaquona (750 mg, VO, 8/8 horas) tem baixa biodisponibilidade e deve ser reservada para doença leve em pacientes intolerantes a SMZ-TMP. O uso isolado de dapsona (100 mg, VO, 1 vez ao dia) não é indicado, e pentamidina aerossolizada não tem sido tão efetiva quanto a intravenosa na doença aguda.

## COMPLICAÇÕES

A doença não-tratada progride para síndrome da angústia respiratória aguda e morte; após 4 a 6 dias de tratamento, a melhora costuma ser evidente (pacientes com SIDA respondem mais lentamente). Há risco de recorrência em imunodeprimidos, particularmente naqueles com SIDA (ver item Prevenção, adiante). A PCP é causa comum de pneumotórax (frequentemente em fumantes, com PCP prévia ou profilaxia com pentamidina aerossolizada). Pode haver piora da doença com o início de terapia anti-retroviral (síndrome de reconstituição imune).

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Pacientes infectados pelo HIV com  $CD4 < 200/mm^3$  (ou  $< 14\%$ ), história de candidíase orofaríngea ou doença definidora de SIDA devem receber profilaxia para PCP. Crianças nascidas de mães com HIV devem iniciar profilaxia com 4 a 6 semanas, mantida até um ano de idade ou até que se exclua a infecção pelo HIV; profilaxia subsequente será determinada pelo CD4. Profilaxia para pacientes sem HIV deve ser considerada em grupos de alto risco: transplante de órgãos sólidos e de medula óssea (nos primeiros 6 meses), corticoterapia crônica (equivalente a 20 mg prednisona por mais de 2 a 3 semanas), neutropenia prolongada (como com uso de fludarabina),  $CD4$  persistentemente  $< 200/mm^3$ , imunodeficiência primária, desnutrição protéica acentuada e imunossupressão aguda para rejeição do enxerto, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro ou exacerbações de doenças auto-imunes.

SMZ-TMP é o fármaco de escolha (800/160 mg, 1 vez ao dia), e protege também contra toxoplasmose e algumas infecções bacterianas; alternativas incluem SMZ-TMP 400/80 mg, 1 vez ao dia ou 800/160 mg 3 vezes por semana. Mais de 70% dos pacientes que desenvolvem febre e *rash* toleram a substância após dessensibilização. Alternativas incluem (a) dapsona (100 mg, VO, 1 vez ao

dia); (b) combinação de dapsona, pirimetamina e ácido folínico (respectivamente, em duas alternativas: 50 mg, VO, 1 vez ao dia; 50 mg, VO, 1 vez por semana; 25 mg, VO, 1 vez por semana; ou 200 mg, VO, 1 vez por semana; 75 mg, VO, 1 vez por semana; e 25 mg, VO, 1 vez por semana); (c) pentamidina aerossolizada (300 mg/mês, por nebulizadores *Respigard II*); e (d) atovaquona (1.500 mg, VO, 1 vez ao dia). A profilaxia pode ser descontinuada se houver aumento no CD4 para mais de 200/mm<sup>3</sup> por ao menos 3 meses, devendo ser reintroduzida se houver nova queda no CD4. Há pouca segurança para a suspensão de profilaxias em crianças.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Pacientes com HIV e história prévia de PCP devem manter profilaxia (SMZ-TMP, nas doses já mencionadas) até que haja reconstituição imune (CD4 >200/ mm<sup>3</sup>, por mais de 3 meses). A profilaxia deve ser reintroduzida se houver nova queda no CD4; se o episódio de PCP ocorreu com CD4 >200/ mm<sup>3</sup>, é prudente manter a profilaxia por toda a vida. Pacientes sem HIV devem manter a profilaxia indefinidamente se a imunossupressão não puder ser reduzida.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Dubé MP, Sattler FR. *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: Merigan Jr TC, Bartlett JG, Bolognesi D, eds. Textbook of AIDS medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 1397-405.

Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. JAMA 2001; 286: 2450-60.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis 2002; 8: 891-6.

Thomas Jr. CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med 2004; 350: 2487-98.

USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus; 2001. Disponível em: URL: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69).

46.5

## CITOMEGALOVIROSE

RICARDO DA SILVA DE SOUZA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A citomegalovirose é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), neonatos e transplantados. O citomegalovírus (CMV) tem espécie-especificidade, de modo que somente as cepas humanas são conhecidas por produzirem doença em seres humanos; outras cepas infectam animais como ratos, hamsters, toupeiras, coelhos e macacos. O risco de exposição ao CMV aumenta com a idade e está relacionado à excreção assintomática do vírus na saliva, nas secreções respiratórias, na urina e no sêmen de pessoas infectadas.

As formas de transmissão incluem a via sexual, congênita e sangüínea, leite materno, órgão e tecido transplantado. Como outros herpesvírus, o CMV fica latente no hospedeiro infectado, podendo ocorrer reativação no contexto de imunossupressão. O período de incubação da infecção primária é de 6 a 8 semanas e na reativação de 5 a 6 semanas. Em seres humanos, a soropositividade para CMV se aproxima a 100% em prostitutas, homossexuais sexualmente ativos do sexo masculino e usuários de drogas injetáveis. Com o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), houve um declínio dramático da ocorrência da doença por CMV em pacientes com SIDA; hoje, a maioria dos casos ocorre em pacientes que ainda não iniciaram HAART ou naqueles que abandonaram o tratamento.

### ETIOLOGIA

O CMV humano é um vírus DNA de dupla fita, pertencente à família Herpesviridae. Do ponto de vista morfológico, é indistinguível dos vírus herpes simples ou varicela-zoster. A infecção por CMV leva à formação de células grandes, atípicas, que contêm corpúsculos de inclusão intranucleares e intracitoplasmáticas (inclusão citomegálica); essas células são 2 a 4 vezes maiores do que as células normais e apresentam o núcleo deslocado lateralmente.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### RETINITE

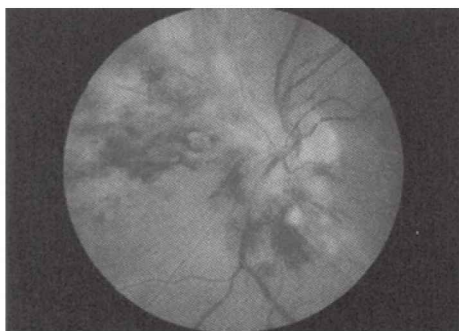
É responsável por 80 a 90% dos casos de doença por CMV em pacientes com SIDA, ocorrendo em geral em pacientes com contagem de linfócitos CD4 < 50 céls/mm<sup>3</sup> (raramente > 100 céls/mm<sup>3</sup>). O quadro clínico depende da localização das lesões, e os sintomas mais comuns são diminuição da acuidade visual, escotomas e alterações do campo visual. A retinite é indolor e, caso não seja diagnosticada e tratada precocemente, pode levar à cegueira em um período de 2 a 3 semanas; pacientes com lesões retinianas periféricas podem ser assintomáticos. Embora o processo em geral inicie unilateralmente, é comum a progressão em ambos os olhos. Infecção sistêmica por CMV, envolvendo outros órgãos, pode estar presente (Figura 46.5.1).

### DOENÇA GASTRINTESTINAL

Ocorre em 15 a 20% dos pacientes, podendo acometer qualquer local do trato gastrointestinal, incluindo as glândulas anexas. As síndromes clínicas mais comuns são esofagite/gastrite e colite. A esofagite por CMV é a segunda maior causa de sintomas esofágicos em pacientes com SIDA, só perdendo para a candidose esofágica. Frequentemente há marcada disfagia e odinofagia, em geral associadas à presença de ulceração esofágica distal. Nesse caso, dor retroesternal é um sintoma comum. A colite por CMV apresenta diarreia, perda de peso, dor abdominal, anorexia e febre. A diarreia geralmente é aquosa e pode estar acompanhada de hematoquezia.

### PNEUMONITE

A doença pulmonar por CMV é rara em pacientes com SIDA, podendo haver apresentação variável, desde ausência de sintomas, síndrome similar à pneumonia



▲ **Figura 46.5.1** Retinite citomegálica. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

intersticial até quadros progressivos fatais. Os sintomas mais comuns são dispnéia associada à hipoxia, tosse seca e febre. As frequências cardíaca e respiratória estão geralmente aumentadas, com poucos achados à ausculta pulmonar.

## DOENÇA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO

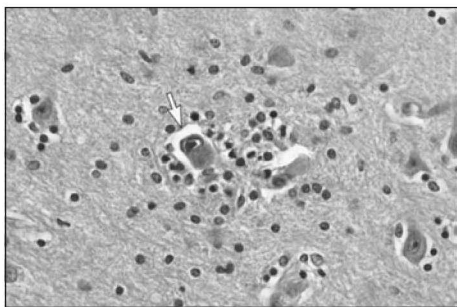
As síndromes mais comuns são a encefalite e a polirradiculopatia, em geral acometendo pacientes com  $CD4 < 100 \text{ céls/mm}^3$ .

A encefalite por CMV (Figura 46.5.2) se caracteriza por cefaléia, sonolência e alteração sensorial, evoluindo para confusão mental, desorientação, demência, apatia e fraqueza generalizada. Podem ocorrer nistagmo, ataxia e alterações de nervos cranianos. Na maioria dos casos, há infecção por CMV em outros órgãos.

A polirradiculopatia é uma síndrome da medula espinal caracterizada por fraqueza e dor nas extremidades, arreflexia e retenção urinária. O quadro é progressivo e acomete, inicialmente, os membros inferiores. Pacientes com imunodeficiência avançada podem apresentar polirradiculopatia lombossacral progressiva, caracterizada por dor e perda sensitiva, paralisia flácida arreflexa e importantes alterações esfinterianas; essa condição pode ser tratada de modo eficaz, se diagnosticada precocemente. O exame do liquor é atípico para infecção viral (pleocitose por polimorfonucleares e baixa concentração de glicose).

## DIAGNÓSTICO

Em algumas condições o diagnóstico pode ser baseado somente na avaliação clínica (p. ex., retinite), mas outras necessitam de investigação detalhada, com biópsia de tecido mostrando inflamação e inclusão citomegálica (p. ex., colite e esofagite). A detecção de CMV no sangue, na urina, no lavado broncoalveolar ou mesmo na biópsia de tecido pode, no entanto, refletir apenas infecção ativa, em vez de verdadeira doença no órgão-alvo. Assim, o achado histopatológico de inclusão citomegálica é a melhor evidência de doença por CMV.



▲ **Figura 46.5.2** Encefalite pelo citomegalovírus (CMV). Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

Vários métodos têm sido empregados para a detecção viral no sangue, incluindo viremia (isolamento viral em cultivo), antigenemia (detecção de CMV pp65 em leucócitos periféricos) e "DNAemia" ou "RNAemia" (testes qualitativos ou quantitativos para detecção do DNA ou RNA viral no plasma, sangue total ou leucócitos, em geral por PCR – reação em cadeia da polimerase). De modo geral, os métodos não são padronizados e têm baixo valor preditivo positivo; resultados positivos podem predizer um risco maior de doença em pacientes com baixo CD4; seu papel na predição de recidivas permanece a ser definido.

A cultura viral é pouco útil para o diagnóstico precoce, por baixa sensibilidade (42%), demora no diagnóstico (1 a 6 semanas) e elevada complexidade técnica; a sensibilidade se eleva com o declínio das células CD4. A antigenemia é largamente empregada em transplantados, sendo menos estudada na SIDA. Resultados qualitativos negativos virtualmente excluem o CMV (valor preditivo negativo > 90%), com baixo valor preditivo positivo (cerca de 25%). Para os testes quantitativos, não é padronizado o ponto de corte para discriminar a doença por CMV. PCR parece ser mais sensível que antigenemia, com menor complexidade técnica, mas menor especificidade. Testes quantitativos aumentam consideravelmente a especificidade e o valor preditivo positivo da antigenemia e do PCR. Virúria por CMV tem significado prognóstico semelhante ao isolamento no sangue. Devido à alta soroprevalência de CMV na população geral (50 a 90%), a sorologia tem pouca utilidade no diagnóstico.

## RETINITE

A oftalmoscopia indireta (realizada por profissional experiente) revela áreas branco-amareladas, granulosas, com exsudato perivascular e hemorragias. Essas lesões podem ocorrer tanto na periferia como no centro retiniano. Com base nesses achados, o tratamento empírico deve ser instituído imediatamente, não necessitando de comprovação histopatológica.

## ESOFAGITE

O esofagograma com bário é um método de baixo custo, mas de baixa sensibilidade. A aparência radiológica de esofagite por CMV é variável e inclui granulosidades na mucosa, erosões, ulcerações pobremente definidas e superficiais, espessamento irregular das pregas mucosas ou ulcerações profundas, únicas ou múltiplas, em mucosa normal. Se for observada uma úlcera, deve-se realizar endoscopia digestiva alta com biópsia.

A endoscopia digestiva alta costuma revelar uma extensa inflamação esofágica, com úlceras grandes, lisas e rasas no esôfago distal; múltiplas biópsias devem ser realizadas, podendo-se evidenciar vasculite, infiltração neutrofílica e inflamação inespecífica, com inclusão citomegálica. A coexistência de outros patógenos (como *Candida spp.*) é comum. Úlceras gástricas são menos frequentes.

## COLITE

A colite por CMV (Figura 46.5.3) pode ser difusa ou localizada; o freqüente acometimento do cólon direito exige a realização de colonoscopia, para minimizar



▲ **Figura 46.5.3** Colite por citomegalovírus. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

falso-negativos. A mucosa costuma estar difusamente eritematosa e friável, com hemorragia submucosa. Úlceras, quando presentes, são em geral pequenas, arredondadas ou serpinginosas, com base limpa. Pode haver placas semelhantes a pseudomembranas. Múltiplas biópsias devem ser realizadas (ao menos 6, de locais diferentes do cólon), incluindo da mucosa com aspecto normal (que pode ser encontrada em até 10%). A pesquisa de leucócitos fecais é comumente positiva. Espessamento do cólon, com edema mural e ulceração profunda, é o achado mais comum na colite por CMV à tomografia computadorizada (TC) do abdome.

### PNEUMONITE

O CMV raramente é implicado *antemortem* como causa de pneumonite; o isolamento do vírus no trato respiratório deve ser implicado com doença apenas após a exclusão de causas mais comuns. O radiograma de tórax pode revelar infiltrado intersticial difuso, de difícil distinção com pneumocistose; hipoxemia sinaliza mau prognóstico.

### ENCEFALOPATIA

A TC de crânio é pouco sensível, revelando achados inespecíficos. A ressonância nuclear magnética (RNM) é o método de imagem de escolha, podendo mostrar impregnação periventricular nas regiões subependimais, com lesões em anel subependimais, atrofia da substância branca periventricular ou aumento progressivo ventricular em exames repetidos. Em pacientes com encefalite difusa, lesões hiperintensas disseminadas podem ser vistas em T2 no hipocampo, no cerebelo, no tronco cerebral e nos gânglios da base. Podem ocorrer lesões com efeito de massa, com marcado edema e impregnação anular de contraste.

Na encefalite ou na polirradiculopatia por CMV, a detecção do DNA viral (por PCR ou b-DNA) possui valor preditivo positivo de 92% e valor preditivo negativo de 95%. A análise quantitativa do DNA viral pode ter importância prognóstica e

servir como marcador da resposta terapêutica. A detecção do DNA viral no liquor não diferencia infecção ativa de vírus não-replicante latente, devendo-se interpretar a informação no contexto clínico-radiológico.

## POLIRRADICULOPATIA

Achados à RNM incluem espessamento da cauda equina em imagens não-contrastadas, com impregnação nas leptomeninges e raízes dorsais. Pode haver lesões de massa relacionadas ao CMV no cordão espinal, que impregnam com gadolínio. Pleocitose com polimorfonucleares no liquor é um indicativo de polirradiculopatia. A eletromiografia também pode ser útil para localizar lesões nas raízes nervosas e excluir outras causas neurológicas de fraqueza.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### RETINITE

O CMV é responsável por cerca de 90% das retinopatias infecciosas associadas ao HIV, devendo ser diferenciado da toxoplasmose, que, por sua vez, não costuma associar-se à hemorragia. Sífilis, herpes simples, varicela-zoster e tuberculose podem, em raras ocasiões, acometer a retina.

### DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

A esofagite por *Candida* spp. resulta em um processo mais difuso que a esofagite por CMV, com múltiplas placas brancacentas e ulcerações superficiais; a esofagite herpética freqüentemente produz pequenas úlceras sobre a mucosa normal. Infecções por *Candida* spp. ou herpes simples comumente apresentam lesões orais (placas brancas na língua, indolores e removíveis na candidose, e múltiplas pequenas ulcerações dolorosas no herpes). O diagnóstico diferencial deve também incluir doença de refluxo e úlcera péptica, especialmente em pacientes que utilizam vários medicamentos. A colite por CMV deve ser diferenciada de infecções causadas por outros patógenos gastrintestinais, como *Cryptosporidium parvum*, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Mycobacterium avium*, *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Strongyloides stercoralis* e envolvimento por linfoma ou sarcoma de Kaposi.

### PNEUMONITE

Deve ser diferenciada de outras causas de infiltrado intersticial em paciente com SIDA, como pneumocistose, tuberculose, criptococose, histoplasmose e linfoma.

### DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO

A encefalite por CMV geralmente mostra início mais agudo e curso mais rápido sem tratamento do que a encefalite por HIV ou por leucoencefalopatia progressiva multifocal; a hiponatremia parece ser um achado comum em pacientes com CMV. Outras processos que acometem o sistema nervoso central devem ser excluídos, como encefalite por herpes simples (na presença de lesões focais, toxoplasmose e linfoma).

A radiculite por CMV deve ser diferenciada daquela causada por herpes zoster, o agente mais comum de radiculites em pacientes com HIV; herpes simples é causa menos freqüente. Os distúrbios esfinterianos e a ausência de sintomatologia em membros superiores, no início do quadro, distinguem a polirradiculopatia por CMV de outras neuropatias (como polirradiculopatia desmielinizante inflamatória, que causa arreflexia generalizada acometendo os membros superiores).

## TRATAMENTO

O tratamento sistêmico para o CMV se divide em tratamento de ataque e de manutenção. Ganciclovir e foscarnet são os antivirais mais utilizados; devido à ação virustática, a terapia continuada é necessária para evitar a progressão da doença.

### GANCICLOVIR

É o tratamento de escolha para a maioria das síndromes clínicas, demonstrando maior eficácia para a retinite. Para o tratamento de ataque, usa-se 5 mg/kg, IV, 12/12 horas, por 2 a 3 semanas, até a estabilização do quadro (infundir em 1 h). A terapia de manutenção é feita com ganciclovir, IV, 5 mg/kg/dia, 5 a 7 dias na semana, por tempo indeterminado. Mielotoxicidade é o principal paraefeito do ganciclovir. São comuns neutropenia, trombocitopenia, problemas gastrintestinais, *rash* cutâneo e nefrotoxicidade (ajustar as doses em pacientes com insuficiência renal). Deve-se monitorar hemograma, plaquetas e função renal 2 vezes por semana (ataque) e semanalmente (manutenção).

Devido à absorção errática, ganciclovir oral não é eficaz como terapia de ataque para a retinite por CMV, estando, no entanto, aprovado para terapia de manutenção (1.000 mg, 3 vezes ao dia).

### VALGANCICLOVIR

Trata-se da pró-droga do ganciclovir, resultando em níveis sanguíneos similares aos obtidos com terapia intravenosa com ganciclovir. É administrado por via oral, em 2 tomadas diárias (1.800 mg/dia na terapia de ataque e 900 mg/dia na manutenção); exceto por flebite, possui a mesma toxicidade do ganciclovir. Valganciclovir tem demonstrado eficácia similar ao ganciclovir IV no tratamento de ataque e manutenção da retinite por CMV.

### FOSCARNET

Apresenta potente atividade *in vitro* contra todos os herpesvírus humanos e também o HIV. Por ter ação contra a maioria das cepas resistentes ao ganciclovir, é utilizado nos casos de resistência ou toxicidade a esse fármaco. O foscarnet é administrado por via intravenosa (90 mg/kg, de 12/12 horas, por 2 a 3 semanas na terapia de ataque, seguido de 90 a 120 mg/kg dose na manutenção, 1 vez ao dia, por tempo indeterminado), infundido durante 2 horas após 1.000 mL de solução salina. Nefrotoxicidade é o principal paraefeito; deve-se monitorizar a função renal e os eletrólitos 2 vezes por semana durante a terapia de ataque e

mensalmente durante a manutenção. Requer também ajuste da dose de acordo com a função renal.

A combinação de ganciclovir (5 mg/kg/dia) e foscarnet (90 mg/kg/dia) é uma opção para pacientes com retinite progressiva não-responsiva a outros tratamentos. Embora essa combinação acarrete uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes, devido ao tempo requerido para infusão, ela se mostrou superior em pacientes com falha terapêutica com a monoterapia.

## CIDOFOVIR

É um análogo nucleosídeo com potente atividade anti-CMV, incluindo os vírus resistentes ao ganciclovir. Devido à sua longa meia-vida intracelular, é possível o uso de doses menos frequentes (5 mg/kg, IV, 1 vez por semana, por 2 semanas na terapia de ataque, e manutenção com 5 mg/kg, IV, de 15/15 dias). Seu uso é limitado pela nefrotoxicidade; hidratação (1.000 mL de soro fisiológico antes e após cada infusão) e uso de probenecide oral (2 g, 3 horas antes da infusão, e 1 g na 2ª e 8ª após a infusão) são medidas empregadas para minimizá-la. Outros paraefeitos incluem mielossupressão, fraqueza muscular e distúrbios gastrintestinais. Deve-se monitorizar o hemograma e a função renal 48 horas antes da infusão e ajustar ou suspender a dose de acordo com a função renal. Cidofovir é contra-indicado para pacientes em tratamento com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (descontinuá-los 1 a 2 semanas antes da infusão de cidofovir).

## TERAPIA LOCAL

O tratamento local da retinite (implantes ou injeções intra-oculares de antivirais) não previne a infecção contralateral ou de outros órgãos e, por essa razão, sua utilização é rara, especialmente após o advento da HAART.

## COMPLICAÇÕES

A retinite não-tratada pode evoluir para cegueira, e a colite não-tratada pode evoluir para perfuração intestinal; a esofagite não costuma perfurar, podendo, no entanto, sangrar. Sem tratamento, a encefalite ou a polirradiculopatia possibilitam sérias complicações neurológicas, podendo ser letais.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Pacientes infectados pelo vírus HIV devem ser testados para a presença de anticorpos para CMV (IgG); os soronegativos devem ser orientados a evitar exposição ao vírus (boas práticas de higiene, especialmente lavar as mãos, uso de preservativos e de hemoderivados que não contenham CMV).

Embora ganciclovir oral (1.000 mg, 3 vezes ao dia) possa ser recomendado como profilaxia primária em indivíduos com SIDA,  $CD4 < 50$  céls/mm<sup>3</sup> e sorologia (IgG) positiva para CMV, essa prática é limitada pelo custo, toxicidade e risco de

desenvolvimento de resistência ao ganciclovir. A quantificação viral por PCR para a identificação de pacientes com risco aumentado para doença talvez seja um bom marcador para esses casos. Pacientes sob profilaxia primária podem interrompê-la se  $CD4 > 100$  a  $150 \text{ céls/mm}^3$  por período  $> 6$  meses, com supressão da carga viral do HIV devido ao uso de HAART.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A terapia de manutenção é indicada por tempo indeterminado após a terapia de ataque, em especial na retinite. A interrupção pode ser considerada em pacientes que apresentem melhora imunológica com HAART ( $CD4 > 100$  a  $150 \text{ céls/mm}^3$  por ao menos 6 meses, com supressão da carga viral do HIV). Deve-se reiniciar a terapia se  $CD4$  retornar para valores  $< 100 \text{ céls/mm}^3$ . Devido à rápida regeneração das células do trato gastrointestinal, alguns autores sugerem que colite e esofagite possam ser tratadas com 3 a 6 semanas de terapia antiviral, não havendo necessidade de terapia supressiva (que poderia ser indicada, no entanto, nos casos de recidiva). Faltam estudos controlados para definir essa questão.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E, et al. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison. *J Infect Dis* 1995; 172: 622-28.

Lalezari JP, Friedberg DN, Bisset J, et al. High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol* 2002; 24: 79-84.

Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002; 8: 158-67.

Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction treatment of cytomegalovirus retinitis. *New Engl J Med* 2003; 346: 1119-26.

Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002; 16: 303-15.

Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals: a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1: 179-87.

Whitcup S. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active retroviral therapy. *JAMA* 2000; 282: 653-7.



# 46.6

## HISTOPLASMOSE

MARINEIDE GONÇALVES DE MELO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A histoplasmose tem distribuição cosmopolita, descrita em mais de 60 países. A maioria dos casos ocorre na região Centro-Leste dos Estados Unidos (nos vales dos rios Mississippi, Ohio e Missouri) e na Argentina (região da bacia do Rio da Prata). No Rio Grande do Sul, um estudo epidemiológico mostrou positividade cutânea à histoplasmina de 89% em Cachoeira do Sul (vale do Rio Jacuí). Dessa forma, a frequência da histoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) varia com a região geográfica. Até 16% dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que vivem em área endêmica de histoplasmose estão em risco de desenvolver a doença. A reativação de lesão primária pode ocorrer com a deterioração da função imune nos pacientes com SIDA, levando à doença disseminada.

### ETIOLOGIA

A histoplasmose humana é causada por duas variedades do fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*: variedade *capsulatum* e variedade *duboisii*, identificadas na forma saprófita, mas diferentes na forma tecidual, porém com uma mesma forma sexuada *Ajellomyces capsulatum*. A variedade *capsulatum* é agente da histoplasmose clássica, e a variedade *duboisii* causa a histoplasmose africana. O hábitat do *H. capsulatum* é o solo rico em fezes de morcego e aves. A infecção é contraída da fase filamentosa do fungo encontrada na natureza. A distribuição do fungo, mesmo em áreas endêmicas, é por pequenos nichos ecológicos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A histoplasmose pode apresentar diferentes formas clínicas, dependendo da magnitude do inóculo e do estado imunológico do hospedeiro. Em pacientes com

SIDA, a doença se manifesta de forma disseminada, com mortalidade em geral de 23 a 25%; quando não for rapidamente reconhecida e tratada, tem curso invariavelmente fatal. A disseminação pode ocorrer por três vias: linfática, hemática e brônquica. Embora as lesões possam ocorrer em qualquer parte do organismo, há preferência por tecidos ricos em células do sistema monocítico-macrofágico, especialmente fígado, baço, adrenais, linfonodos, mucosas do trato gastrointestinal e medula óssea. A insuficiência adrenal aguda deve ter sempre a histoplasmose no seu diagnóstico diferencial.

Em nosso meio, a forma de apresentação da histoplasmose mais comumente descrita é o envolvimento mucocutâneo (66%). As lesões mucocutâneas ocorrem secundariamente à disseminação hematogênica, podendo manifestar-se com petéquias, púrpuras, pápulas, úlceras e/ou nódulos; não há lesão típica. As formas mais comuns de lesões de pele são as papuloulcerativas difusas com crostas, seguidas de lesões nodulares ou pustulares (Figuras 46.6.1 e 46.6.2).

O envolvimento pulmonar foi descrito em muitos casos de histoplasmose e SIDA, em geral com opacidades nodulares ou infiltrados difusos, frequentemente



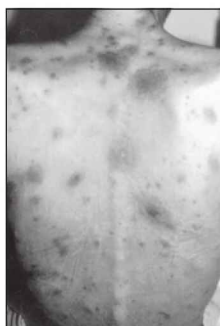
▲ **Figura 46.6.1** Lesão ulcerocrostosa extensa na região mentoniana (acima). Abaixo, lesões nodulares eritematosas com pústulas e extensa lesão na asa do nariz. Fonte: Rocha MM. Aids & pele. Porto Alegre: Imprensa Livre; 2001.



▲ **Figura 46.6.2** Lesões ulcerocrostosas, pustulosas, com acometimento de mucosas (acima). Abaixo, extensa lesão eritematosa em placas com descamação central. Fonte: Rocha MM. Aids & pele. Porto Alegre: Imprensa Livre; 2001.

confundidos com tuberculose. As lesões ósseas são osteolíticas extensas, comprometendo extremidades (Figura 46.6.3). Embora o envolvimento do trato gastrointestinal seja comum na histoplasmose disseminada, manifestações clínicas de doença gastrointestinal são muito infrequentes, acometendo 3 a 12% desses pacientes. As lesões costumam ocorrer no intestino grosso, predominantemente na região ileocecal (devido à abundância de tecido linfóide nessa área); elas podem ter apresentação variável, desde exame macroscópico normal até pseudopólipos, placas, inflamação localizada e ulceração com necrose. Lesões ulceradas também podem ocorrer no esôfago e no estômago.

Nos pacientes com SIDA a histoplasmose pode manifestar-se de forma septicêmica, associada a outras infecções. São achados frequentes: febre, encefalopatia, insuficiência renal, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e trombocitopenia. Envolvimento do sistema nervoso central ocorre em 5 a 20% dos casos, apresentando-se como meningite crônica ou lesões cerebrais focais. A histoplasmose raramente acomete o cordão espinal.



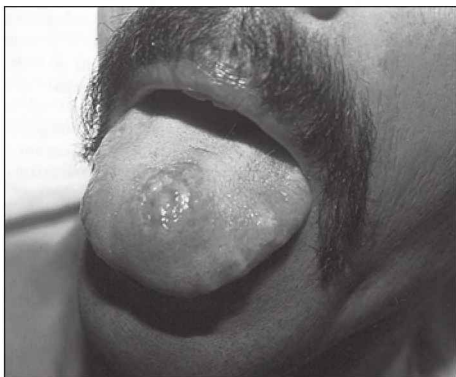
◀ **Figura 46.6.3** Associação entre histoplasmose e sarcoma de Kaposi (à esquerda). Acima, duas imagens de histoplasmose óssea, com lesões osteolíticas com fraturas patológicas bilaterais. Fonte: Rocha MM. Aids & pele. Porto Alegre: Imprensa Livre; 2001.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de histoplasmose deve ser considerado em qualquer paciente com SIDA que apresente febre, lesão mucocutânea, insuficiência adrenal, achados de "granulomas" em biópsias, pancitopenia, doença gastrointestinal ulcerada ou lesões ósseas.

Em razão do grande polimorfismo das lesões de histoplasmose em pacientes com SIDA, do enorme leque de diagnóstico diferencial, além da freqüente apresentação atípica e bizarra devido ao comprometimento do sistema imune, é sempre necessário biopsiar a lesão para confirmar o diagnóstico. Este é confirmado pela observação do *H. capsulatum* nas espécies clínicas pelo exame direto (coloração de Gomori-Grocott) e, se possível, complementado pelo isolamento e identificação em cultivo. Para tanto, é importante que os espécimes de biópsia não sejam enviados em sua totalidade imersos em formol, mas também em solução fisiológica, a fim de permitir o crescimento não apenas de fungos, mas também de micobactérias ou outros patógenos em cultivo.

Os testes sorológicos podem corroborar o diagnóstico. A sensibilidade da detecção de anticorpos anti-*H. capsulatum* (medido por imunodifusão ou fixação do complemento) varia de 33 a 67%. Por meio de métodos moleculares, como reação em cadeia da polimerase (PCR), foram identificadas seis classes de *H. capsulatum*. É possível que as diferenças genéticas entre as classes de *Histoplasma* expliquem diversidades encontradas na patogênese e nas manifestações clínicas



▲ **Figura 46.6.4** Uma úlcera oral na histoplasmose disseminada em um paciente com SIDA. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

de histoplasmose, como exemplificado pela freqüente apresentação com lesões de pele no Brasil (66,6%), quando comparando com os Estados Unidos (1 a 7%).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sendo a pele o órgão mais atingido na infecção pelo HIV, é necessário estar atento para um diagnóstico correto e precoce das lesões, o que permite uma melhor resposta terapêutica. As afecções vão desde distúrbios inflamatórios ligados à desregulação do sistema imune (como psoríase e ictioses), farmacodermias, neoplasias, doenças por fungos, bactérias, vírus e ácaros, na maioria das vezes oportunistas.

Como os achados radiológicos são inespecíficos, muitas vezes há confusão diagnóstica com tuberculose, pneumonia bacteriana e/ou pneumocistose. É muito freqüente, entre pacientes com SIDA e histoplasmose disseminada, história de tratamento empírico (e errôneo) para tuberculose, o que se associa com atraso no diagnóstico e aumento na mortalidade. Dessa forma, esforços devem ser feitos a fim de se obter um diagnóstico correto, para que se possa efetivamente tratar essa doença.

## TRATAMENTO

Como os pacientes com SIDA que apresentam histoplasmose geralmente estão em estado grave, com doença disseminada e  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>, recomenda-se tratamento inicial com anfotericina B, até dose cumulativa de 2,0 a 2,5 g, seguido de tratamento de manutenção com itraconazol (200 mg/dia), até haver recuperação imune com a terapêutica anti-retroviral (ver profilaxia secundária).

Na doença de gravidade leve a moderada, alguns autores sugerem que o tratamento inicial possa ser feito com itraconazol (200 mg, 8/8 horas, durante 3 dias, seguido de 200 mg, VO, de 12/12 horas, por 12 semanas). Pacientes com manifestações clínicas moderadas a graves foram excluídos de estudos prospectivos envolvendo itraconazol e fluconazol.

Alguns ensaios terapêuticos mostraram melhora mais rápida e menos reações adversas com o uso de formulações lipídicas de anfotericina B. O custo elevado (cerca de US\$ 750 por dia) é o principal limitante à implementação desse tratamento como rotina em nosso meio. Embora voriconazol e caspofungina apresentem atividade *in vitro* contra *H. capsulatum*, há pouca experiência com o uso desses medicamentos.

## COMPLICAÇÕES

Incluem coagulopatia, choque, insuficiência respiratória, adrenal, hepática e renal. A mortalidade da doença não-tratada é extremamente alta.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Embora indivíduos infectados pelo HIV vivendo ou visitando áreas endêmicas não possam evitar completamente exposição ao *H. capsulatum*, aqueles com  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup> devem evitar atividades sabidamente associadas a risco, como a geração de poeira ao trabalhar com o solo; limpeza de galinheiros e exposições maciças a fezes de pássaros; limpeza ou demolição de construções antigas e explorações em cavernas. Testes cutâneos com histoplasmina não são indicados na prática clínica.

Embora estudos controlados prospectivos indiquem que itraconazol possa reduzir a frequência de histoplasmose em indivíduos com SIDA avançada vivendo em áreas endêmicas, não se demonstrou benefício na sobrevivência. Profilaxia pode ser considerada em indivíduos com  $CD4 < 100$  células/mm<sup>3</sup> submetidos a atividades ocupacionais de alto risco ou vivendo em comunidades com taxas hiperendêmicas de histoplasmose ( $\geq 10$  casos por 100 pacientes-ano). Profilaxia com itraconazol não deve ser oferecida durante a gestação (teratogenicidade em animais).

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A terapia de manutenção crônica (itraconazol, 200 mg, VO, de 12/12 horas) é indicada para aqueles pacientes que completaram terapia inicial para histoplasmose. Embora pacientes sob profilaxia secundária estejam em baixo risco de recorrência, uma vez que a contagem de  $CD4$  esteja acima de 100 células/mm<sup>3</sup> em resposta à terapia anti-retroviral, o número de pacientes avaliados é ainda insuficiente para garantir que se descontinue a profilaxia. Cada caso deverá, no entanto, ser avaliado de modo individualizado.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Johnson P, Wheat L, Cloud G, et al. A multicenter randomised trial comparing Amphotericin B and liposomal amphotericin B (AmBisome) as induction therapy for disseminated histoplasmosis in AIDS patients. 7th CROI, San Francisco; 2000. Abstract 232.

Rocha MM. Aids & pele. Porto Alegre: Imprensa Livre; 2001.

Rocha MM, Severo LC. Histoplasmose disseminada em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. Rev Inst Med trop S Paulo 1994; 36: 167-70.

Suh KN, Anekthananon T, Mariuz PR. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. Clin Infect Dis 2001; 32: 483-91.

Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Disseminated histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37: 463-8.

USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus; 2001. Disponível em: URL: USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus; 2001. Disponível em: URL: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69).

Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 688-95.

# 47

## PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO

FERNANDO BERGEL LIPP

### INTRODUÇÃO

Entre os patógenos passíveis de transmissão ocupacional, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) se destaca pelo impacto médico e social que causa. Contudo, o potencial de outros microrganismos para causar infecção ou doença por meio da exposição ocupacional não deve ser menosprezado. Uma avaliação do tipo de atividade exercida pelo profissional deve sempre ser realizada: trabalhar em um laboratório de análises implica riscos diferentes daqueles a que se expõem um cirurgião ou um médico de família.

### EPIDEMIOLOGIA

Qualquer profissional da área da saúde se expõe à possibilidade de adquirir alguma destas patologias no exercício de sua profissão. É razoável supor que procedimentos mais invasivos e pacientes instáveis implicam um risco maior. Os dados fornecidos pelas instituições de saúde são bastante heterogêneos, tanto no Brasil quanto no exterior.

O número de infecções atribuídas à exposição ocupacional é pequeno, possivelmente refletindo uma baixa eficácia desse tipo de transmissão quando comparado a outros meios, tais como uso de drogas intravenosas e atividade sexual sem proteção. Até dezembro de 2001, o Centro para Controle de Doenças Infecciosas nos Estados Unidos (CDC) havia recebido 57 relatos de soroconversão, dos quais 26 desenvolveram síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

### AValiação

No âmbito ocupacional, o meio de transmissão do HIV é o sangue. O risco de que a pessoa exposta venha a ser contaminada depende de diversos fatores: o modo como a exposição ocorreu, as características da exposição e os dados sobre a fonte. Em adição ao sangue e aos fluidos corporais contendo sangue visível, o sêmen e as secreções vaginais também são considerados potencialmente infec-



tantes (os dois últimos, embora implicados na transmissão sexual das hepatites B e C e do HIV, não têm sido implicados na transmissão ocupacional). Os seguintes fluidos são considerados potencialmente infectantes: liquor, líquido sinovial, líquido pleural, peritoneal, pericárdico ou amniótico (o risco de transmissão para esses fluidos é desconhecido). Fezes, secreções nasais, saliva, escarro, suor, lágrimas, urina e vômito não são considerados potencialmente infectantes, a menos que contenham sangue.

Os acidentes percutâneos (transfixação de tecidos) e o contato com pele não-integra ou com mucosas apresentam os maiores índices de transmissibilidade conhecidos. Em estudos prospectivos, o risco médio de transmissão do HIV após acidente percutâneo com sangue contaminado é de aproximadamente 0,3% (intervalo de confiança – IC 95%, 0,2 a 0,5%), e o risco após exposição a membranas mucosas é de 0,09% (IC 95%, 0,006 a 0,5%). O risco de transmissão se eleva com maiores quantidades de sangue infectante, como na presença de sangue visível, procedimentos envolvendo agulha diretamente em veia ou artéria ou lesão profunda. Outros fatores também influenciam o risco de transmissão (Quadro 47.1). Embora episódios de transmissão após exposição à pele não-intacta sejam documentados, o risco médio de transmissão por essa rota não tem sido precisamente quantificado, mas estima-se ser menor do que o risco por exposição a membranas mucosas. Os riscos de transmissão após exposição a fluidos e tecidos outros que sangue também não têm sido quantificados, mas são provavelmente muito menores do que os de exposição a sangue.

O paciente muitas vezes é ignorado para fins de tomada de decisões quanto à profilaxia. Considerar apenas a positividade do teste para HIV, sem a obtenção de dados clínico-laboratoriais, diminui a chance de uma avaliação adequada da exposição. Entre os fatores a serem considerados, estão carga viral, CD4, estágio da doença, uso de anti-retrovirais e falhas terapêuticas. Embora baixas contagens de carga viral para o HIV ( $< 1.500$  cópias/mL) provavelmente indiquem baixo risco de transmissão, não se pode excluir a possibilidade de transmissão mesmo com esses níveis.

Obviamente, a análise de uma exposição ocupacional nem sempre pode ser realizada desse modo sistemático e abrangente, quer por falta das informações mencionadas, quer por impossibilidades técnico-administrativas. A simples obtenção de uma história adequada sobre o ocorrido, associado ou não à verificação de exames existentes, pode contribuir de modo significativo para uma melhor prescrição da profilaxia.

## EXAMES LABORATORIAIS

Após qualquer exposição ocupacional, devem ser solicitadas sorologias para HIV (anti-HIV), além de marcadores para hepatite B (HbsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM) e hepatite C (anti-HCV). Objetivando a avaliação pré-profilaxia, deve-se colher hemograma, função renal e exames para avaliação hepática.

Nos últimos anos, o uso do teste rápido para detecção do HIV tem sido uma alternativa para a avaliação da exposição. Apresentando alta sensibilidade e especificidade, esse teste permite que se obtenha a condição sorológica do paciente

**Quadro 47.1** CONDIÇÕES ASSOCIADAS A MAIOR RISCO DE TRANSMISSÃO OCUPACIONAL DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Fator	Condição agravante
Tipo de exposição	Percutânea, pele lesada ou mucosa
Material	Sangue
Tempo de contato	Prolongado
Sangue visível	Sim
Procedimento no paciente	Invasivo
CD4	Baixo
Carga viral	Elevada
Uso de terapia anti-retroviral	Falha terapêutica
Estágio da doença	Avançado

em alguns minutos, auxiliando na tomada de decisões. Não há benefício em realizar o teste em materiais contaminados de origem desconhecida.

Devem ser avaliadas as sorologias do paciente; uma simples revisão de prontuário ou a procura de resultados de exames pode ser o suficiente. Caso estas não existam, deve-se obter o consentimento do paciente para a devida solicitação. Resultados laboratoriais que indiquem o grau de doença do paciente são úteis (CD4, carga viral e testes bioquímicos).

É importante comunicar ao indivíduo exposto que a chance de o paciente estar no período de “janela imunológica” é estatisticamente muito pequena, não representando risco adicional.

## PROFILAXIA

Informações sobre infecção primária pelo HIV indicam que a infecção sistêmica não ocorre imediatamente, criando a oportunidade (em um breve período) para a instituição de terapia anti-retroviral (ARV). Em modelos animais, a infecção de células dendríticas ocorre no sítio de inoculação durante as primeiras 24 horas; nas 24 a 48 h seguintes, ocorre migração dessas células para os linfonodos regionais, e o vírus se torna detectável no sangue periférico em 5 dias. Teoricamente, o início da profilaxia ARV logo após a exposição poderia prevenir ou inibir a infecção sistêmica. Estudos em animais confirmam o benefício da profilaxia iniciada nas primeiras 24 horas; parece ocorrer uma proteção incompleta com profilaxia iniciada entre 48 a 72 h ou se a duração total da profilaxia for encurtada para 3 ou 10 dias. Existem informações limitadas sobre a eficácia da profilaxia ARV em humanos.

A necessidade de iniciar profilaxia com ARV deve ser avaliada em poucas horas (em vez de dias). A exposição ocupacional ao HIV deve ser tratada como emergência médica, uma vez que a quimioprofilaxia precisa ser iniciada o mais rápido possível, idealmente até 2 horas após o acidente e no máximo até 72

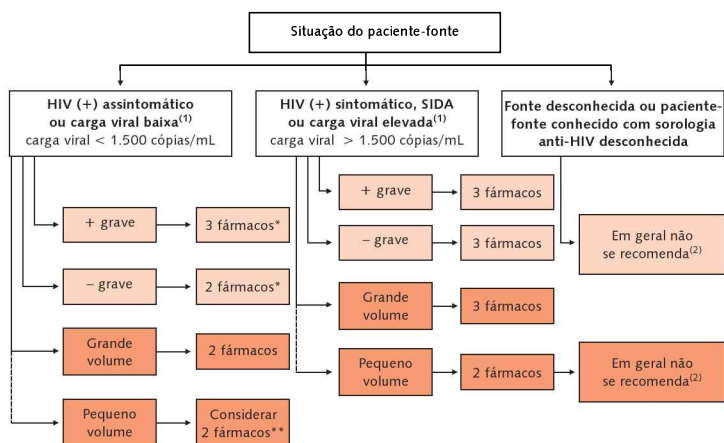
horas. Embora estudos em animais sugiram que a profilaxia seja provavelmente menos efetiva se iniciada mais de 24 a 36 horas após a exposição, o intervalo após o qual não haja benefício em humanos permanece indefinido (o início da profilaxia depois de um longo intervalo, como 1 semana, pode ser considerado quando a chance de transmissão for muito elevada). A ótima duração da profilaxia também não é conhecida; devido ao benefício de 4 semanas de zidovudina (AZT) em estudos ocupacionais e animais, a profilaxia deve ser administrada por 4 semanas, se tolerada.

Se o *status* de infecção pelo HIV da pessoa-fonte não for conhecido, o uso de profilaxia deve ser pautado pela análise individual do caso. É compreensível que tantos os expostos quanto os profissionais que os atendem se sintam compelidos a utilizar a profilaxia em todas as situações.

A avaliação adequada para a tomada de decisão deve considerar os benefícios do tratamento e os efeitos adversos advindos do uso de ARV (relatados pela maioria dos usuários durante os primeiros dias). As interações dos ARV com diversos grupos farmacológicos acrescentam um risco adicional, muitas vezes não considerado quando da prescrição. Seu uso se baseia na hipótese de que os fármacos poderiam impedir a disseminação da infecção. Entre os fármacos disponíveis, o AZT é o único a dispor de estudos comprovando sua eficácia (redução de 81% na chance de transmissão). A associação de drogas se baseia no benefício da terapia múltipla no tratamento da SIDA, transposta por analogia para essa situação peculiar. Não existem, até o presente momento, estudos avaliando de maneira adequada diferentes esquemas de ARV.

O Quadro 47.2 mostra os medicamentos ARV mais comumente empregados para profilaxia, e a Figura 47.1 mostra a avaliação do risco sugerida pelo Ministério da Saúde do Brasil. Considera-se o uso de duas substâncias na maior parte dos casos em que elas são indicadas; a adição de uma terceira substância deve ser feita nos casos de alto risco.

ITRN	Apresentação	Posologia
Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)	450 mg	1 cp., 12/12 h
Zidovudina (AZT)	100 mg	3 cp., 12/12 h
Lamivudina (3TC)	150 mg	1 cp., 12/12 h
IP	Apresentação	Posologia
Indinavir (IDV)	400 mg	2 cp., 8/8 h
Nelfinavir (NFV)	250 mg	5 cp., 12/12 h
ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos; IP: inibidores da protease.		



□ Exposição percutânea

■ Exposição de membrana mucosa e pele não-integra

▲ **Figura 47.1** Profilaxia anti-retroviral após exposição ocupacional ao HIV. **+ GRAVE** = agulhas com lúmen/grosso calibre, lesão profunda, sangue visível no dispositivo usado ou agulha usada recentemente em artéria ou veia do paciente. **- GRAVE** = lesão superficial, agulha sem lúmen. **Pequeno volume** = poucas gotas de material biológico de risco, curta duração. **Grande volume** = contato prolongado ou grande quantidade de material biológico de risco.

(1) Estudos em exposição sexual e transmissão vertical sugerem que indivíduos com carga viral < 1.500 cópias/mL apresentam risco muito reduzido de transmissão do HIV.

(2) Quando a condição sorológica do paciente-fonte não for conhecida, a profilaxia deve ser decidida em função da possibilidade da transmissão do HIV que depende da gravidade do acidente e da probabilidade de infecção pelo HIV desse paciente (loais com alta prevalência de indivíduos HIV+ ou história epidemiológica para HIV e outras DST). Quando indicada, a profilaxia deve ser iniciada, e a sua manutenção reavaliada, de acordo com o resultado da sorologia do paciente-fonte.

**\*2 fármacos** = 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (geralmente AZT + 3TC). **3 fármacos** = esquema de 2 fármacos + 1 IP (geralmente NFV ou IND/r).

**\*\*Considerar** = indica que a profilaxia é opcional e deve ser baseada na análise individualizada da exposição e decisão entre o acidentado e o médico assistente.

A combinação de AZT e 3TC (lamivudina) se firmou como o esquema de escolha. A existência de comprimido combinado e posologia simples (1 cp., 12/12 h) permanecem como o grande atrativo. Em exposições de alto risco, recomenda-se a adição de um inibidor da protease. O IDV (indinavir) e o NFV (nelfinavir) são

comumente escolhidos, pela experiência de uso. Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos não são indicados devido a seus efeitos colaterais. Nevirapina é particularmente associada com hepatotoxicidade, em especial em indivíduos com contagens de células CD4 elevadas (como imunocompetentes). Gestantes devem evitar o uso de estavudina ou didanosina, pelo risco de acidose láctica potencialmente fatal; efavirenz e indinavir não devem ser utilizados, pelo risco de toxicidade fetal.

## ADERÊNCIA

Feita a indicação e a prescrição da profilaxia, a maior dificuldade seguinte é bastante conhecida por profissionais de saúde que acompanham pacientes em uso de medicações crônicas: a dificuldade de manter a utilização do esquema farmacológico de modo adequado.

Apesar do uso por um período de tempo limitado, a maioria dos efeitos adversos dos ARV surge nos primeiros 4 dias de uso. Um estudo que acompanhou por 6 semanas quase 500 profissionais da saúde que utilizaram esquema profilático evidenciou taxas semelhantes de abandono e tratamento completo com o esquema inicial (44 e 43%, respectivamente); 13% dos pacientes completaram o período de profilaxia com troca de esquema. Setenta e seis por cento dos pacientes relataram efeitos adversos: náuseas, fadiga, mal-estar, cefaléia, vômitos, diarreia, mialgias e artralgias. A prescrição de terapia dirigida aos efeitos adversos deve ser considerada de maneira profilática.

## SEGUIMENTO

Se o paciente-fonte revelar-se soronegativo, não há indicação de continuidade da profilaxia ou do acompanhamento do profissional exposto. Profissionais expostos a soropositivos devem realizar acompanhamento por no mínimo 6 meses, com repetição periódica do anti-HIV (6 semanas, 12 semanas e 6 meses), independentemente do uso de profilaxia. Algumas diretrizes recomendam acompanhamento por 12 meses, pela possibilidade de soroconversão tardia em certas circunstâncias (infecção pelo vírus da hepatite C, por exemplo).

Qualquer intercorrência clínica que se assemelhe à síndrome retroviral aguda (febre, mialgias, cefaléia, linfonodomegalias, odinofagia) durante o período de acompanhamento também deve ser investigada. Em usuários de profilaxia, repetição de hemograma, função renal e função hepática são recomendados após 2 semanas de uso. Após toda exposição ocupacional, as medidas de segurança devem ser reforçadas com o profissional, para evitar novas ocorrências.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Branson BM. Rapid tests for HIV antibody. AIDS Rev 2000; 2: 76-83.

Center for Disease Control and Prevention. Updated US public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50: RR-11.

Gerberding JL. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med* 2003; 348: 826-33.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Marino CGG, El-Far F, Wey SB, Medeiros EAS. Cut and puncture accidents involving health care workers exposed to biological materials. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 235-42.

Moran GJ. Emergency department management of blood and body fluid exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 47-62.

Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M, Saah A. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 780-5.

# 48

## GRIPE

PAULO ROBERTO SCHUCK GUEDES

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A gripe é uma doença febril aguda causada pelo vírus influenza (*Flu*), a causa mais comum de doença respiratória aguda passível de intervenção médica. Doença geralmente autolimitada e de gravidade variável, acomete todas as idades, com período de incubação de até 7 dias. É altamente contagiosa e de transmissão principalmente interpessoal, por meio de pequenas partículas de aerossol mobilizadas durante tosse, espirros ou fala. Tipicamente, ocorre em epidemias ou pandemias durante os meses de outono e inverno (casos esporádicos ocorrem durante todo o ano). Durante os surtos, a taxa de ataque é muito elevada (10 a 40% em 5 a 6 semanas).

### ETIOLOGIA

O vírus influenza, isolado por Smith e colaboradores, em 1933, se apresenta como uma partícula-envelope do tipo RNA que expressa duas glicoproteínas antigênicas em sua superfície: hemaglutinina e neuraminidase. Pertencente à família dos *Orthomyxovirus*, subdivide-se nos tipos A, B e C, sendo os dois primeiros os agentes responsáveis pelas epidemias em humanos. De acordo com diferenças protéicas e genéticas, o vírus A é ainda classificado em vários subtipos. Muito do "sucesso epidemiológico" desses vírus se deve a fenômenos de variação antigênica (*antigenic drift* e *antigenic shift*, esse último de ocorrência restrita ao tipo A).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em adultos e adolescentes, o quadro clínico costuma iniciar com o surgimento abrupto de febre e calafrios, podendo ser acompanhado de prostração, anorexia, cefaléia, dor de garganta, mialgia difusa e tosse não-produtiva. A febre costuma ser mais intensa nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas, persistindo por tempo variável (< 7 dias na doença não-complicada). Outros sintomas incluem obstrução nasal, disfonia, desconforto subesternal, artralgia, fotofobia, lacrime-

jamento e sensação de ardência ocular. Ao exame físico, o paciente pode apresentar-se toxêmico, com hiperemia de face e mucosas, rinorréia hialina, gota pós-nasal, linfadenomegalia cervical e ruídos adventícios à ausculta pulmonar. Idosos podem manifestar diaforese e moteamento de extremidades. Sintomas gastrintestinais são comuns em crianças (náusea, vômitos, diarréia e dor abdominal); convulsão febril pode ser a manifestação inicial. Nos neonatos, a infecção pode mimetizar sepse bacteriana.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é facilitado em epidemias. No entanto, devido ao baixo valor preditivo positivo dos achados clínicos (27 a 79%), a confirmação é sempre laboratorial. O isolamento viral em cultura de células é considerado o teste padrão-ouro, ainda que de pouca praticidade. Exames sorológicos (testes imunoenzimáticos, inibição da hemaglutinação, fixação de complemento ou neutralização), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou imunofluorescência são alternativas. A detecção de antígenos virais por meio de testes rápidos, a despeito de baixa sensibilidade, é uma possibilidade de maior aplicação quando o objetivo for o tratamento antiviral. Nesses casos, assim como em exames culturais, espécimes obtidos da nasofaringe são os mais apropriados.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O resfriado comum é a principal entidade sindrômica a ser considerada, de difícil distinção com bases clínicas: costuma ser causado pelo rinovírus e restringir-se às vias aéreas superiores. Outras etiologias incluem coronavírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, adenovírus, enterovírus, além do recentemente descoberto metapneumovírus humano. Embora essas infecções virais possam ser muito semelhantes à gripe, elas não ocorrem em epidemias, o que facilita o diagnóstico diferencial. Faringite estreptocócica e pneumonias bacterianas também podem, inicialmente, assemelhar-se à gripe.

## TRATAMENTO

O emprego de medidas gerais e medicações sintomáticas deve ser sempre encorajado, de acordo com as particularidades de cada caso. Diversos estudos já demonstraram a eficácia do brometo de ipratrópio no alívio da rinorréia associada ao resfriado comum. A Tabela 48.1 mostra as doses recomendadas de antivirais para tratamento e profilaxia de influenza. Quando administrado dentro de 48 horas do início dos sintomas, estudos controlados têm demonstrado que o emprego de adamantanos (amantadina ou rimantadina) pode diminuir a eliminação viral e reduzir a doença por influenza A em aproximadamente 1 dia, comparado com placebo; a duração geralmente recomendada do tratamento é de 5 dias. Os inibidores da neuraminidase zanamivir e oseltamivir, iniciados da mesma forma e mantidos por 5 dias, diminuem a duração da gripe não-complicada originada pelos vírus A ou B. O tratamento com oseltamivir parece reduzir a incidência de



**Tabela 48.1** DOSES DIÁRIAS DOS MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE INFLUENZA

Antiviral	Idade (anos)				
	1-6	7-9	10-12	13-64	≥ 65
<b>Amantadina<sup>1</sup></b>					
Tratamento (Influenza A)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	100 mg, 12/12 h <sup>2</sup>	100 mg, 12/12 h <sup>2</sup>	≤ 100 mg/dia
Profilaxia (Influenza A)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	100 mg, 12/12 h <sup>2</sup>	100 mg, 12/12 h <sup>2</sup>	≤ 100 mg/dia
<b>Rimantadina<sup>3</sup></b>					
Tratamento <sup>4</sup> (Influenza A)	–	–	–	100 mg, 12/12 h	100 mg/dia
Profilaxia (Influenza A)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	5 mg/kg/dia (máx. 75 mg, 12/12 h)	100 mg, 12/12h <sup>2</sup>	100 mg, 12/12 h <sup>2</sup>	100 mg/dia
<b>Zanamivir<sup>5</sup></b>					
Tratamento (Influenza A)	–	10 mg, 12/12 h	10 mg, 12/12 h	10 mg, 12/12 h	10 mg, 12/12 h
<b>Oseltamivir</b>					
Tratamento <sup>6</sup> (Influenza A e B)	Dose varia com o peso	Dose varia com o peso	Dose varia com o peso	75 mg, 12/12 h	75 mg, 12/12 h
Profilaxia (Influenza A e B)	–	–	–	75 mg/dia	75 mg/dia

<sup>1</sup> Consultar a bula para a dose de amantadina em indivíduos com *clearance* de creatinina ≤50 mL/min.

<sup>2</sup> Crianças ≥ 10 anos com peso < 40 kg devem receber amantadina ou rimantadina na dose de 5 mg/kg/dia.

<sup>3</sup> Redução na dose de rimantadina para 100 mg/dia é recomendada para indivíduos com disfunção hepática grave ou com *clearance* de creatinina ≤10 mL/min. Outros indivíduos com disfunção hepática ou renal menos grave tomando 100 mg/dia de rimantadina devem ser observados proximamente.

<sup>4</sup> Rimantadina foi aprovada pelo FDA apenas para o Tratamento de adultos. Alguns especialistas, no entanto, consideram-na apropriada para o tratamento de crianças. Idosos devem receber dose reduzida (100 mg/dia).

<sup>5</sup> Zanamivir é administrado via inalação através de um aparelho plástico que acompanha o medicamento. Esse medicamento não é aprovado para profilaxia.

<sup>6</sup> Redução na dose de oseltamivir é recomendada em indivíduos com *clearance* de creatinina ≤30 mL/min. A dose recomendada para crianças com peso < 15 kg é 30 mg, 12/12 h; para crianças com peso de 15-23 kg, a dose é 45 mg, 12/12 h; para peso de 23-40 kg, 60 mg, 12/12 h; e para crianças com peso > 40 kg, a dose é 75 mg, 12/12 h.

complicações necessitando de antibioticoterapia em adultos, assim como os índices de otite média aguda em crianças. A posologia para crianças e idosos, estes principalmente se portadores de disfunção renal ou hepática, deve ser sempre individualizada.

## COMPLICAÇÕES

O risco se eleva em gestantes, idosos, crianças pequenas, imunodeprimidos ou pacientes com outras doenças crônicas. A complicação mais freqüente é a exacerbação da doença de base, como doença cardiovascular ou pulmonar crônica. Influenza em crianças mais velhas e adultos jovens hígidos em geral ocorre como traqueobronquite; pneumonia e outras complicações são raras, e a mortalidade é baixa. Esta pode ser maior em epidemias por cepas mais virulentas. As maiorias das mortes são atribuídas à insuficiência respiratória, e os achados clínicos e patológicos sugerem pneumonia viral primária ou pneumonia bacteriana secundária.

## PREVENÇÃO

### VACINAÇÃO

A imunização ativa por meio de vacinação anual continua sendo a forma mais eficaz de prevenção primária da gripe e suas complicações. O benefício da vacinação é maior nos indivíduos em maior risco de infecção grave, seja devido a extremos etários ou por condições médicas de base. Esses indivíduos são (1) aqueles com risco aumentado de complicações (idade > 65 anos; indivíduos institucionalizados em locais onde haja outros com condições médicas crônicas; adultos e crianças com doenças crônicas pulmonares ou cardiovasculares, incluindo asma; adultos ou crianças com hospitalizações no último ano por condições metabólicas crônicas, disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão; crianças ou adolescentes recebendo terapia crônica com ácido acetilsalicílico, em risco de síndrome de Reiter se contraírem influenza; mulheres que estarão entre o 2º e 3º trimestres de gestação durante a estação do influenza; (2) todos os indivíduos com idade entre 50 e 64 anos; (3) pessoas que possam transmitir o influenza para outros indivíduos de alto risco (médicos, enfermeiros ou outros profissionais da saúde; empregados de instituições em contato com pacientes crônicos; contatos domiciliares, incluindo crianças, de indivíduos pertencentes aos grupos de alto risco).

Dois opções estão disponíveis atualmente: a vacina de vírus inativados, de uso intramuscular, indicada a portadores de disfunção renal, hemoglobinopatias, imunossupressão, doença cardiovascular, pulmonar ou metabólica crônica, bem como a profissionais da saúde, contatos domiciliares de risco, crianças e adolescentes em uso continuado de ácido acetilsalicílico, crianças de 6 a 23 meses de idade, gestantes e adultos a partir de 50 anos; e a vacina de vírus vivos atenuados, de uso intranasal por *spray*, indicada principalmente a pessoas hígidas entre 5 e 49 anos de idade. História de hipersensibilidade às proteínas do ovo, além de gestação, no segundo caso, constituem suas principais contra-indicações.

## QUIMIOPROFILAXIA

Amantadina e rimantadina possuem efetividade de 70 a 90% (em adultos hígidos) quando usadas como quimioprofilaxia durante surtos de influenza A em instituições; a eficácia e a efetividade desses medicamentos em prevenir as complicações da gripe, no entanto, não são sabidas. Oseltamivir, mas não zanamivir, é também aprovado para quimioprofilaxia de influenza (Tabela 48.1). Vale salientar que a quimioprofilaxia com antivirais é medida adjuvante, não substituindo a prática da vacinação.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for Influenza: Background Information for Clinicians. Disponível em: URL: [www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm)

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 1-40.

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of Influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2003; 326: 1235-41.

Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354: 1277-82.

Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, et al. Near patient testing for Influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. BMJ 2003; 326: 480.

Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361: 51-9.

# 49

## DOENÇAS EXANTEMÁTICAS

GILBERTO COMARÚ PASQUALOTTO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os exantemas virais são doenças comuns na infância, muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial. Os *rashes* incluídos nesse grupo representam doenças diversas, descritas a seguir.

#### SARAMPO

É causado por um vírus RNA da família dos Paramixovírus. A doença é transmitida pelas secreções respiratórias, e o período de transmissão é de 4 a 6 dias antes até 4 dias após o aparecimento do exantema, sendo que o período de maior transmissibilidade ocorre 2 dias antes e 2 dias após o seu início. O período de incubação é de 7 a 18 dias. O vírus vacinal não é transmissível. A doença é de distribuição universal, endêmica nos grandes conglomerados urbanos, com epidemias a cada 2 a 4 anos. Setenta por cento dos casos de sarampo ocorrem em crianças não-vacinadas. Dados de 1994 indicam que foram confirmados 53 casos no Brasil, entre os 4.934 casos suspeitos.

#### RUBÉOLA

É causada por um vírus RNA da família dos Rubivírus. A doença é transmitida 5 a 7 dias do início do exantema até 5 a 7 dias após o seu surgimento, e o período de incubação é de 14 a 21 dias. Lactentes com rubéola congênita podem eliminar grandes quantidades de vírus através das secreções faríngeas e da urina por vários meses. Para que se possa diminuir o número de casos da síndrome de rubéola congênita, é preciso haver uma rede pública sensível e efetiva, a fim de investigar todos os casos suspeitos de doença exantemática. No município de Porto Alegre, foram realizadas 215 investigações epidemiológicas para doenças exantemáticas no ano de 2000, sendo confirmados 10 casos de rubéola nesse mesmo período.

## VARICELA

Causada pelo vírus varicela-zoster, da família dos Herpesvírus, essa doença é transmitida durante o período de lesões ativas por gotículas ou exsudato (Figura 49.1). Não é contagiosa na fase crostosa. Nos Estados Unidos, a letalidade é de 2/100.000 casos em crianças e 30/100.000 em adultos. Crianças com leucemia aguda possuem risco maior de apresentar a forma disseminada, com letalidade de 5 a 10%. A doença é grave em recém-nascidos até 10 dias de vida ou que tenham nascido de mães que apresentaram a doença 5 dias antes do parto ou 2 dias após, registrando letalidade de até 30%. A doença tem característica sazonal, com picos de incidência em novembro e resolução em janeiro, com cerca de 80% dos casos acometendo indivíduos com menos de nove anos de idade.

## ERITEMA INFECCIOSO

Causado pelo parvovírus B19, um DNA vírus. É transmissível até o aparecimento do *rash*, não sendo mais contagioso após.

## FEBRE TIFÓIDE

É causada pelo bacilo gram-negativo *Salmonella typhi*. A transmissão ocorre enquanto existirem bacilos sendo eliminados nas fezes ou na urina, o que ocorre, geralmente, desde a primeira semana da doença até o fim da convalescença. Cerca de 10% dos pacientes continuam eliminando bacilos durante até 3 meses após o início da doença, e cerca de 2 a 5% se tornam portadores após a cura.

## ETIOLOGIA

As doenças exantemáticas agudas apresentam convencionalmente dois tipos distintos de erupção cutânea (*rash*):

- **Eritema maculopapular ou puntiforme.** Ocorre no sarampo, sarampo atípico, rubéola, escarlatina, síndrome da pele escaldada estafilocócica, síndrome



▲ **Figura 49.1** Lesões vesiculares da varicela. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

do choque tóxico estafilocócico, meningococemia, febre tifóide, toxoplasmose, citomegalovirose, eritema infeccioso, exantema súbito, enterovirose, mononucleose infecciosa, eritema tóxico, erupção por substâncias, queimadura solar, miliária e doença de Kawasaki.

- **Erupção papulovesicular.** Ocorre na varicela-zoster, varíola, eczema herpético, *eczema vaccinatum*, coxsackievirose, sarampo atípico, raquitismo, impetigo, picada de inseto, urticária papular, erupção por substâncias, molusco contagioso e dermatite herpetiforme.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### SARAMPO

Febre, conjuntivite, coriza e tosse precedem em 3 a 4 dias o surgimento de *rash* de cor marrom-avermelhada, o qual surge na face e na região cervical e progride em direção caudal para envolver, progressivamente, o tronco e extremidades. As lesões ficam generalizadas no terceiro dia, tendendo a ser confluentes, e escurecem no 5º ou 6º dia, com posterior descamação (os pés e mãos não descamam).

A viremia decorrente da infecção provoca vasculite generalizada, responsável pelo aparecimento das diversas manifestações clínicas. Manchas de Koplik são patognomônicas.

### SARAMPO ATÍPICO

O período prodrômico costuma ser caracterizado por febre, tosse, cefaléia, mialgia e, eventualmente, dor torácica pleurítica, precedendo o início do *rash* em 2 a 4 dias. O *rash* é caracterizado por eritemas, urticárias, pápulas, petéquias, púrpuras e, ocasionalmente, vesículas com predileção pelas extremidades, especialmente mãos, pés e tornozelos. O sarampo atípico é freqüentemente associado com pneumonia e, por vezes, derrame pleural.

### RUBÉOLA

Em crianças não costuma haver período prodrômico, sendo a linfadenopatia precedente à erupção, em geral, assintomática. Adolescentes e adultos podem apresentar período variável de 1 a 4 dias de mal-estar e febre baixa. O *rash* da rubéola é róseo, iniciando na face e no pescoço e progredindo mais rapidamente para o tronco e extremidades do que o sarampo, tornando-se generalizado em 24 a 48 horas. As lesões em geral são discretas, e as primeiras a surgir são as últimas a desaparecer. As erupções somem no terceiro dia e, como regra, não descamam. A presença de linfadenopatia, particularmente retroauricular e occipital, são manifestações comuns.

### ESCARLATINA

O exantema ocorre 12 horas após o início de febre, dor de garganta e vômitos (ocasionalmente o período prodrômico pode ser prolongado para 2 dias). A erupção eritematosa é puntiforme e desaparece com a dígito-pressão; surge inicialmen-

te em superfícies flexoras e se torna generalizada em 24 horas. O antebraço e a face se tornam lisos e ruborizados e a área circundando a boca empalidece. As lesões são mais intensas e proeminentes na região cervical, axilar, inguinal e linhas de pele poplíteas. A descamação é característica e, ao contrário do sarampo, envolve mãos e pés. Língua em framboesa e tonsilite exsudativa ou membranosa são típicas.

### SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA

Febre e irritabilidade ocorrem juntamente com *rash*, não havendo pródromos. O *rash* é generalizado, eritematoso e escarlatiniforme, com textura semelhante a "papel de carta". O eritema é acentuado nas linhas de pele, simulando as linhas de Pastia. A descamação é mais rápida do que a encontrada na escarlatina. Costuma haver associação com impetigo ou conjuntivite purulenta, com sinal de Nikolsky.

### SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO ESTAFILOCÓCICO

Febre alta, cefaléia, dor de garganta, vômito, diarreia e choque podem preceder ou surgir juntamente com o *rash* cutâneo. O *rash* é escarlatiniforme, predominando no tronco e extremidades e sendo associado com edema na face e lábios, seguido de descamação. Associa-se com febre alta, toxicidade e mau estado geral.

### MENINGOCOCCEMIA

O período prodromico é variável. Sintomas como febre, vômito, mal-estar, irritabilidade e rigidez de nuca podem preceder os sinais cutâneos em 24 horas. Inicia-se com erupção maculopapular, seguido de *rash* purpúreo e petequeial de distribuição irregular (Figura 49.2).

### FEBRE TIFÓIDE

Febre alta, calafrios, cefaléia e mialgias precedem o *rash* em 3 a 4 dias.



▲ **Figura 49.2** Sedulações eritematosas em um estágio inicial da meningococemia. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## ERITEMA INFECCIOSO

Tipicamente não há período prodrômico. O paciente desenvolve um exantema que evolui em três estágios: (1) eritema facial com halo pálido (face esbofetada); (2) erupção maculopapular em extremidades; e (3) estágio de evanescência, caracterizado por subsistência da erupção seguida de recorrência precipitada por uma variedade de irritantes da pele.

## EXANTEMA SÚBITO

As manifestações cutâneas surgem após a queda da temperatura, que é mantida em níveis febris por 3 a 4 dias.

## ENTEROVIROSE

Semelhante ao exantema súbito, porém com febre mais branda. O *rash* do ecovírus e do vírus Cocksakie é semelhante ao da rubéola. Petéquias podem raramente ser notadas com ecovírus tipo 9 e Cocksakie A tipo 9. Pode haver associação com meningite asséptica. A infecção ocorre mais comumente durante o verão e outono.

## DOENÇA DE KAWASAKI

Período prodrômico com febre e dor de garganta durando 2 a 5 dias. Ocorre erupção cutânea eritematosa generalizada com elementos de máculas e pápulas. As palmas e solas se edemaciam com eritema, eventualmente descamando após dias ou semanas. O ressecamento com eritema dos lábios, boca e língua acompanha hiperemia bilateral conjuntival.

## ERITEMA TÓXICO, ERUPÇÕES POR SUBSTÂNCIAS, QUEIMADURAS SOLARES E MILIÁRIA

Não há pródromos, e o quadro clínico pode simular qualquer uma das doenças supracitadas. As lesões da miliária são puntiformes, principalmente confinadas a superfícies flexoras com ausência de descamação.

## TOXOPLASMOSE

Infecção adquirida pode ser caracterizada por febre, pneumonite e *rash*, linfadenopatia, encefalite e coriorretinite.

## MONONUCLEOSE INFECCIOSA

Triade de tonsilite membranosa, linfadenopatia e esplenomegalia.

## DIAGNÓSTICO

### SARAMPO

A detecção de anticorpo por inibição da hemaglutinação é o teste diagnóstico mais prático. Um aumento de 4 vezes é detectado durante a convalescença, com título atingindo picos entre 1:256 e 1:1024. Na infecção primária, os anticorpos



IgM e IgG anti-sarampo podem ser detectados no sangue, nos primeiros dias após o início do exantema. O IgM pode permanecer elevado por 4 a 6 semanas, após o aparecimento do exantema, enquanto o IgG pode ser detectado por toda a vida, após a infecção. O leucograma tipicamente mostra leucopenia.

### SARAMPO ATÍPICO

Aumento extraordinário nos picos de anticorpos ocorre em 2 semanas após o início da doença. Os títulos podem exceder 1:100000.

### RUBÉOLA

Cultura de secreção de orofaringe positiva para o vírus da rubéola e evidência de aumento dos níveis de anticorpos podem ser úteis no diagnóstico. Os anticorpos IgM, em geral, são detectados até 8 a 12 semanas do início dos sintomas, e os anticorpos IgG aumentam rapidamente após o desaparecimento do exantema, alcançando o pico máximo de 10 a 20 dias e permanecendo detectáveis por toda a vida. O leucograma pode ser tanto normal quanto mostrar leucopenia.

### ESCARLATINA

Pode-se encontrar cultura do estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A na nasofaringe. Há geralmente um aumento nos títulos de antiestreptolisina O (ver Capítulo 7, "Faringite aguda").

### SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA

Cultura positiva para estafilococo na pele ou outros sítios de infecção.

### SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO ESTAFILOCÓCICO

Culturas de superfícies mucosas ou lesões purulentas devem ser positivas para *Staphylococcus aureus*.

### MENINGOCOCEMIA

O microrganismo causador pode ser observado em coloração de Gram e culturas do sangue, liquor ou petéquias.

### FEBRE TIFÓIDE

Reação positiva de aglutinação de Weil-Felix com *Proteus* OX-19.

### TOXOPLASMOSE E SÍNDROME DE MONONUCLEOSE INFECCIOSA

Ver Capítulo 50, "Síndrome de mononucleose infecciosa".

### ERITEMA INFECCIOSO

Sorologia para parvovírus B-19.

## ENTEROVIROSES

Ecovirose e coxsackievirose podem ser descobertas em fezes, orofaringe, sangue ou líquido. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de aumento de anticorpos para o vírus específico.

## VARICELA

Isolamento do vírus no fluido vesicular ou identificação por imunofluorescência indireta. Detecção de anticorpo específico para varicela-zoster durante convalescença.

## VARÍOLA

O vírus pode ser identificado por microscopia eletrônica ou difusão por gel. Mundialmente erradicada em 1980.

## ECZEMA HERPÉTICO

O vírus herpes simples pode ser isolado em cultura tecidual e o antígeno viral pode ser identificado por imunofluorescência indireta. Pode ocorrer aumento dos títulos de anticorpos durante a convalescença.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ERUPÇÕES VESICULOPAPULARES

### PERÍODO PRODRÔMICO

- ▶ Varicela: Geralmente ausente. O *rash* e os sintomas constitucionais ocorrem simultaneamente. Em adultos pode ocorrer período de 1 a 2 dias com febre, cefaléia e anorexia.
- ▶ Varíola: Pródromos que duram 3 dias e incluem calafrios, cefaléia, lombalgia e mal-estar intenso. Pode ocorrer *rash* transitório durante esse período.

### RASH

- ▶ Varicela: Caracteriza-se por: (1) ser de rápida evolução de máculas para pápulas, vesículas e crostas; (2) distribuição central das lesões; (3) presença de lesões em todos os estágios em uma única área; (4) presença de lesões no escalpo e em mucosas; e (5) evolução para crostas para todas as lesões.
- ▶ Varíola: Caracteriza-se por: (1) evolução lenta de máculas para pápulas, vesículas, pústulas e crostas; (2) distribuições periféricas das lesões, que são mais proeminentes em superfícies de pele expostas; (3) presença de lesões no mesmo estágio em uma determinada área anatômica; e (4) lesões de pele mais profundas que as da varicela.
- ▶ Eczema herpético: As vesículas e pústulas são mais profundas, geralmente poupando mãos e escalpo.

- Herpes zoster: As lesões são unilaterais e distribuídas ao longo do nervo afetado. As vesículas são agrupadas e tendem a ser confluentes.
- Sarampo atípico: Lesões papulovesiculares podem surgir na face e no tronco. São semelhantes à varicela durante a fase de crostas.
- Impetigo: As lesões são inicialmente vesiculares, confluindo e rapidamente progredindo para pústulas e crostas. Comumente envolvem a área nasolabial e outros locais passíveis de arranhadura, não envolvendo mucosa oral.
- Molusco contagioso: Lesões tipicamente dispersas, discretas, firmes, com pequenas elevações nodulares sem halo de eritema.
- Dermatite herpetiforme: Caracterizado por lesões papulovesiculares eritematosas, simétricas, de curso crônico e com pigmentação residual após cicatrização.

## COMPLICAÇÕES

### SARAMPO

Inclui pneumonia, encefalite, cegueira, ceratite, otite média, laringite, laringotraqueobronquite e diarreia. Pode deprimir o sistema imunológico e favorecer infecções oportunistas. A deficiência de vitamina A pode predispor ao surgimento de perda visual. A mortalidade pode alcançar 5 a 10% nos países em desenvolvimento, sendo a taxa de 0,5% no Brasil.

### RUBÉOLA

Artralgia e artrite, encefalite e síndrome da rubéola congênita, cujo risco e gravidade estão associados com a precocidade do seu aparecimento durante a gestação (nos primeiros meses, o risco pode variar de 40 a 60%; no terceiro mês de gestação, de 30 a 35%; durante o quarto mês, em torno de 10%).

### VARICELA

Úlcera de córnea, infecção bacteriana secundária nas lesões de pele, síndrome de Reye com o uso de salicilatos, pneumonia por varicela, síndromes neurológicas (cerebelite, encefalite, mielite transversa e síndrome de Guillain-Barré). Em crianças imunocompetentes, o índice de mortalidade é, em média, de 1 a cada 50 mil casos.

### ESCARLATINA

Abscesso amigdaliano, mastoidite, otite, glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica.

### FEBRE TIFÓIDE

Hemorragia e perfuração intestinal.

### DOENÇA DE KAWASAKI

Complicações cardiovasculares, como miocardite, pericardite e arterite com predisposição para aneurisma em coronárias em 20% dos pacientes.

## TRATAMENTO

### SARAMPO

Tratamento sintomático. Complicações bacterianas devem ser tratadas com antibióticos específicos ao agente ou adequados ao quadro clínico. É recomendado suplementação com vitamina A nas populações onde sua deficiência é um problema reconhecido.

### RUBÉOLA

Tratamento de suporte.

### VARICELA

Uso de aciclovir (750 a 1.500 mg/dia ou 15 a 30 mg/kg/dia, 8/8 horas, por 7 a 14 dias no imunodeprimido).

### MONONUCLEOSE

Tratamento sintomático. Corticosteróides podem ser usados nas complicações.

### FEBRE TIFÓIDE

Cloranfenicol (50 a 100 mg/kg/dia, de 6/6 horas), mantido por 15 dias após o último dia de febre (máximo 21 dias). Caso a febre persista após o quinto dia de tratamento, pode-se utilizar ampicilina, sulfametoxazol+trimetoprim, amoxicilina, ciprofloxacino, ofloxacino ou ceftriaxona.

### DOENÇA DE KAWASAKI

Durante a fase aguda, utilizam-se altas doses de imunoglobulina imune (2 mg/kg) e ácido acetilsalicílico (20 mg/kg/dose, de 6/6 horas) até que alterações coronarianas sejam descartadas.

## PREVENÇÃO

### SARAMPO

A imunoglobulina (0,25 a 0,5 mL/kg) pode ser usada para prevenir ou modificar o sarampo em pessoas suscetíveis nos 6 dias de exposição; é indicada em indivíduos menores de um ano, gestantes e imunocomprometidos. A vacina, se realizada nas primeiras 72 horas do contágio, confere proteção na maioria dos casos e é realizada com vacina específica para o sarampo ou com a tríplice viral (associada à rubéola e à caxumba). O esquema varia de acordo com dados epidemiológicos locais.

Os lactentes cujas mães já tiveram sarampo ou foram vacinadas possuem, temporariamente, anticorpos transmitidos por via placentária, conferindo imunidade, geralmente, ao longo do primeiro ano de vida. A vacina é administrada por via subcutânea, de preferência na região deltóide ou glútea, e é contra-indicada

no caso de reação anafilática à ingestão de ovo de galinha. Deve-se adiar a administração por 3 meses após suspensão de terapia imunossupressora.

## RUBÉOLA

Administra-se a vacina tríplice viral; contudo, se usada após exposição, não previne a doença. É contra-indicada em gestantes, pelo risco de doença no concepto, e as mulheres vacinadas devem ser orientadas quanto à prevenção da gestação pelo período mínimo de 3 meses. A imunidade ativa é adquirida por meio de infecção natural ou por vacinação. A imunidade é duradoura após infecção natural, permanecendo por quase toda a vida após a vacinação. Filhos de mães imunes geralmente permanecem protegidos por anticorpos maternos durante os primeiros 6 a 9 meses. Tem sido relatada a ocorrência de reinfecção em pessoas imunes por vacinação por infecção natural, quando reexpostas ao vírus; no entanto, essa ocorrência é geralmente assintomática, sendo detectável apenas por métodos sorológicos.

## VARICELA

A vacinação é recomendada em crianças maiores de um ano de idade. Para imunodeprimidos que tiveram contato com o vírus, é indicado o uso de imunoglobulina específica para a varicela até 96 horas após o contato inicial (0,25 a 0,5 mL/kg), sendo que, quanto mais cedo, mais efetivo. Para os outros contatantes não-imunizados, maiores de um ano de idade, a vacinação é recomendada até 72 horas após a exposição.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Equipe de Controle Epidemiológico. Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde e Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Boletim Epidemiológico 2000; Ano 3(9).

Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 5. ed. Brasília: FUNASA; 2002.

Gellin BG, Katz SL: Measles – State of the art and future directions. *J Infect Dis* 1994; 170 (Suppl): S3-14.

Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM. Current pediatric diagnosis and treatment. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ. Krugman's infectious diseases of children. 10th ed. St Louis: Mosby; 1998.

Peterson CL, et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; 129: 529-36.

Vessey SJP, et al. Childhood vaccination against varicella: Persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr* 2001; 139: 297-304.

# 50

## SÍNDROME DE MONONUCLEOSE INFECCIOSA

DANIELA DORNELLES ROSA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A mononucleose infecciosa (MI) é uma síndrome clínica caracterizada por mal-estar, cefaléia, febre, faringite, hiperplasia linfática faríngea, linfadenopatia, linfocitose atípica, anticorpos heterófilos e leve hepatite transitória. Costuma acometer indivíduos entre 15 e 25 anos. No Brasil, a prevalência é maior em crianças, porém todas as idades estão suscetíveis. A síndrome atinge igualmente ambos os sexos, predominando em classes socioeconômicas desfavorecidas e em aglomerados urbanos.

Apesar de a síndrome não ser exclusivamente causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV), cerca de 90% dos casos se devem a esse vírus, cuja expressão é fortemente influenciada pela idade do paciente. A transmissão ocorre principalmente pela saliva, com período de incubação entre 30 e 45 dias; a transmissibilidade pode durar mais de um ano (o vírus pode permanecer na orofaringe por até 18 meses após a recuperação clínica), e geralmente não há história prévia de possível exposição ao vírus. Anticorpos anti-EBV são encontrados em 90 a 95% dos adultos e 25 a 100% das crianças com até 4 anos de idade. Menos de 10% das crianças desenvolvem a doença, apesar das altas taxas de exposição, e 50 a 70% dos adolescentes e dos adultos jovens desenvolvem manifestações clínicas. Não se conhece a frequência de infecção em idosos, embora a maioria não esteja suscetível devido à exposição prévia.

Aproximadamente 1% dos casos de MI são devidos à toxoplasmose, em geral adquirida pela ingestão de carne malcozida contendo cistos de *Toxoplasma gondii* ou do contato com fezes de gato contaminadas. A infecção por citomegalovírus (CMV) é outra causa de MI, geralmente adquirida por contato com saliva ou sexual; a soropositividade em adultos varia de 40 a 100%, aumentando com o avanço da idade e havendo correlação inversa com o nível socioeconômico. A MI não é uma doença de notificação compulsória.

## ETIOLOGIA

O EBV é o agente da MI em aproximadamente 90% dos casos. Outras causas infecciosas incluem *T. gondii*, CMV, herpesvírus humano (HHV), adenovírus, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo A, vírus da hepatite A, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e rubéola.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### INFECÇÃO PELO EBV

Pródromos (mal-estar, fadiga e mialgias) costumam anteceder as manifestações de MI em 1 a 2 semanas. Mais de 50% dos pacientes apresentam a tríade característica da síndrome: febre, linfadenopatia e faringite. A febre geralmente não excede 38,5°C e costuma durar 1 a 2 semanas, podendo persistir por 4 a 5 semanas. Crianças menores de quatro anos costumam ser assintomáticas ou apresentar sintomas inespecíficos (irritabilidade, anorexia, dor abdominal e sintomas de vias aéreas superiores); sintomas constitucionais inespecíficos também são comuns em idosos. O envolvimento de linfonodos é maior na primeira semana, com distribuição característica: simetria e envolvimento preferencial de cadeias cervicais posteriores; pode haver acometimento de linfonodos axilares, inguinais ou linfadenopatia generalizada, e diminuição gradual das linfadenomegalias costuma ocorrer ao longo de 2 a 3 semanas. É comum haver faringite concomitante, com exsudato amigdaliano e edema do palato mole (o edema amigdaliano pode ser intenso a ponto de causar obstrução). Petéquias e máculas eritematosas podem ser observadas no palato, à semelhança da faringite estreptocócica. Abscessos periamigdalianos são raros.

Esplenomegalia ocorre em 50 a 60% dos casos e costuma desaparecer na terceira semana, mas pode persistir por anos. Fadiga intensa e cefaléia são comuns, bem como hepatomegalia (10 a 30%) e edema periorbitário (15 a 35%); manifestações infreqüentes incluem icterícia, ascite, hepatite fulminante, eritema nodoso e eritema multiforme. *Rash* maculopapular generalizado (5%), urticária e petéquias são ocasionalmente encontrados, em geral 5 a 9 dias após o uso de ampicilina ou amoxicilina (também descritos após azitromicina, levofloxacino e cefalexina). *Rash* nesse contexto não significa necessariamente alergia medicamentosa, permitindo muitas vezes o uso posterior do antimicrobiano. Síndromes neurológicas incluem Guillain-Barré, paralisia facial e de outros nervos cranianos, meningoencefalite, meningite asséptica, mielite transversa, neurite periférica, neurite óptica e encefalomielite. Parece haver associação entre a MI o desenvolvimento subsequente de esclerose múltipla.

A infecção por EBV pode acometer qualquer órgão, com pneumonia, derrame pleural, miocardite, pancreatite, adenite mesentérica, miosite, insuficiência renal aguda, glomerulonefrite, pseudolinfoma gástrico e úlceras genitais. Dor abdominal intensa não é comum e deve alertar para a possibilidade de ruptura esplênica (ver item "Complicações", a seguir). Em aproximadamente 90% dos casos, a endoscopia nasofaríngea revela tecido linfático com membranas fibrinosas, o

que não ocorre na faringite aguda por outras causas. A maioria dos pacientes com infecção primária pelo EBV se recupera completamente e desenvolve imunidade. Os sintomas agudos costumam ser resolvidos dentro de 1 a 2 semanas, embora a fadiga possa persistir por meses. Doença leve pode ser observada em alguns pacientes com infecção aguda, sem a tríade clássica, como faringite e amigdalite sem as demais manifestações da síndrome e linfadenopatia sem faringite (forma tifóide da MI).

Infecção crônica ativa pelo EBV é rara e se caracteriza pela presença de três fatores: doença grave com duração > 6 meses, evidência histológica de doença em órgãos (como pneumonite, hepatite, hipoplasia de medula óssea ou uveíte) e presença de antígenos ou DNA do EBV em tecidos. Costumam ocorrer febre, pancitopenia, linfadenopatia, doença parenquimatosa pulmonar, alterações oftalmológicas ou neurológicas e disfunção hepática persistente. O papel do EBV na patogênese dessa forma de doença ainda não está totalmente esclarecido. Recentemente, o EBV tem sido postulado como causa da síndrome da fadiga crônica, embora estudos a esse respeito sejam controversos.

## MONONUCLEOSE EBV-NEGATIVA

- ▶ **CMV** – A apresentação mais comum em imunocompetentes é uma síndrome semelhante à MI, acometendo em 90% dos casos de indivíduos com mais de 30 anos. Costuma haver febre mais prolongada (durando de 2 a 3 semanas a 4 meses), linfadenopatia menos proeminente e faringite exsudativa leve ou ausente, freqüentemente com dor de garganta. Hepatite ocorre em quase todos os casos. A doença é autolimitada e, na maioria das vezes, não deixa seqüelas, embora o vírus possa continuar a ser isolado na urina por anos. Após a resolução da infecção aguda, o CMV estabelece infecção latente, podendo ocorrer infecção secundária sintomática anos mais tarde, por reativação (por imunodepressão, como HIV ou transplante) ou reinfeção, o que é de difícil diferenciação; infecções agudas costumam ser mais graves, independentemente do estado imune do paciente.
- ▶ **Toxoplasmose** – A maioria (80 a 90%) dos imunocompetentes são assintomáticos; as manifestações mais comuns são febre e linfadenopatia bilateral, simétrica e indolor, que geralmente desaparecem, mas podem persistir cronicamente. Raramente há faringite ou alterações na função hepática. Podem ocorrer cefaléia, mialgias, *rash* difuso maculopapular não-pruriginoso e hepatoesplenomegalia. Na maioria dos casos, a infecção é autolimitada, durando semanas a meses (raramente > 1 ano), e complicações são raras.
- ▶ **Herpesvírus humano 6 (HHV-6)** – Síndrome semelhante à MI, pode ocorrer na infecção primária (rara em adultos), com gravidade variável; hepatite fulminante já foi descrita durante a soroconversão em adultos. HHV-7 também pode causar síndrome semelhante.
- ▶ **Infecção primária pelo HIV** – Pode causar doença febril que lembra MI, com febre, linfadenopatia, dor de garganta, lesões mucocutâneas, mialgias, artralgias, diarreia, cefaléia, náuseas, vômitos e emagrecimento. Infecções oportunistas podem ocorrer em pacientes com marcado declínio nas células



CD4. A diferenciação com a MI causada por EBV é facilitada pela presença de ulcerações mucocutâneas (raras com EBV), *rash* cutâneo 48 a 72 horas após o início da febre (comum com HIV), início abrupto dos sintomas, edema de faringe com exsudato ou edema amigdaliano pouco proeminente e diarreia (todos muito frequentes na infecção pelo HIV).

## DIAGNÓSTICO

Os testes para confirmação laboratorial avaliam a presença de resposta sorológica (presença de anticorpos heterófilos e/ou de anticorpos específicos) e a demonstração da presença do vírus, de antígenos virais ou de DNA viral (cultura, hibridização com sondas de ácido nucléico, reação em cadeia da polimerase).

## INFECÇÃO PELO EBV

- ▶ Exame do sangue periférico – A contagem de leucócitos costuma variar de 12 a 18 mil/mm<sup>3</sup>, podendo ser mais elevada; caracteristicamente, há 60 a 70% de linfócitos, com > 10% de linfócitos atípicos (inespecíficos, podendo ser encontrados na toxoplasmose, rubéola, roséola, hepatite viral, caxumba, CMV, infecção aguda pelo HIV e algumas reações a drogas). Idosos apresentam linfocitose menos proeminente e menor quantidade de linfócitos atípicos. Podem ocorrer neutropenia leve e trombocitopenia (contagens de plaquetas geralmente abaixo de 140.000/mm<sup>3</sup>), que costumam ser autolimitadas. Outras alterações hematológicas descritas na infecção por EBV incluem anemia hemolítica, anemia aplásica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica e coagulação intravascular disseminada.
- ▶ Anticorpos heterófilos – Reagem contra antígenos de espécies filogeneticamente não relacionadas, aglutinando eritrócitos de ovelha (teste de Paul-Bunnell), eqüinos (monoteste), boi e bode. São os testes diagnósticos de escolha na maioria dos casos, surgindo na primeira semana do início dos sintomas, com pico entre a 2ª e 5ª semana, podendo persistir em níveis baixos por até um ano. Resultados falso-negativos podem ocorrer no início da doença ou em crianças pequenas. A sensibilidade e a especificidade desses testes rápidos se aproximam de 85 e 100%, respectivamente. Resultados falso-positivos (2%) podem ocorrer em leucemia, linfoma, câncer de pâncreas, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e em outras infecções virais, como CMV, rubéola, HIV, hepatite viral e parvovirose.
- ▶ Anticorpos EBV-específicos – Indicados nos casos de suspeita de MI com anticorpos heterófilos ausentes. IgM e IgG direcionados contra o capsídeo viral (VCA) do EBV geralmente estão presentes no início da doença, devido ao longo período de incubação. Os níveis de IgM anti-VCA diminuem em aproximadamente 3 meses, sendo um bom marcador de infecção aguda; IgM anti-VCA também pode ocorrer na infecção por CMV. IgG anti-VCA persiste por toda a vida, sendo um marcador de infecção prévia (e não de infecção crônica). IgG contra o antígeno precoce (EA) do EBV surge no início da doença; existem dois tipos: anti-D e anti-R. A presença de anti-D

é consistente com infecção recente, uma vez que os títulos desaparecem na fase de recuperação da infecção; sua ausência, no entanto, não exclui doença aguda. Anticorpo anti-R está presente apenas ocasionalmente na MI. IgG contra o antígeno nuclear do EBV (EBNA) aparece 6 a 12 semanas após o início dos sintomas e persiste por toda a vida; sua presença no início da doença exclui infecção aguda. Por outro lado, anti-EBNA em paciente previamente positivo para anti-VCA e negativo para anti-EBNA é altamente sugestivo de infecção recente pelo EBV. Portanto, na suspeita de MI por EBV, deve-se solicitar contagem de leucócitos (com contagem diferencial manual para detecção de linfócitos atípicos) e testar a presença de anticorpos heterófilos que, se ausentes, devem levar à solicitação de anti-VCA (IgG e IgM) e anti-EBNA. A presença de IgG anti-EBNA ou a ausência de anti-VCA (IgG e IgM) excluem infecção aguda por EBV.

### CITOMEGALOVIROSE

As alterações hematológicas são semelhantes às causadas pelo EBV, podendo não haver linfócitos atípicos nos estágios iniciais; a linfocitose pode persistir por meses após resolução clínica, e a hepatite é virtualmente universal.

- ▶ Sorologias – Entre as técnicas disponíveis para a detecção de anticorpos se destacam ELISA, aglutinação em látex, radioimunoensaio e hemaglutinação indireta. O diagnóstico é considerado provável (embora não-definitivo) na presença de IgM anti-CMV (sugerindo soroconversão recente) ou com aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos de IgG anti-CMV em coletas com intervalo de 2 a 4 semanas. IgMs podem persistir detectáveis por meses.
- ▶ Culturas – Utilizando-se cultura de fibroblastos humanos, o CMV pode ser isolado de múltiplos sítios, incluindo sangue, urina, faringe, liquor, lavado broncoalveolar e espécimes de biópsias. No entanto, o crescimento em cultura é lento (1 a 6 semanas para a detecção das alterações citopáticas características), e a detecção do vírus não necessariamente significa doença ativa (principalmente em imunodeprimidos, que podem continuar eliminando o vírus na urina e na faringe por meses). Até mesmo o isolamento de CMV a partir de leucócitos do sangue periférico não é diagnóstico, uma vez que a viremia pode persistir na ausência de doença clínica.
- ▶ Detecção precoce de antígeno – Anticorpos monoclonais podem detectar antígenos CMV-específicos em culturas antes do desenvolvimento de efeito citopático, antecipando o diagnóstico. Após centrifugação (para aumentar a absorção dos vírus), a amostra (urina, liquor e lavado broncoalveolar, por exemplo) é exposta a anticorpos monoclonais; sua ligação indica replicação recente do CMV no interior das células, e o resultado pode ser obtido em 2 a 3 dias. Anticorpos monoclonais também podem ser utilizados para detectar o CMV em espécimes de biópsia, por meio de imunoistoquímica.
- ▶ Ensaios de antigenemia para CMV – Permitem a rápida detecção de proteínas do CMV em leucócitos do sangue periférico, por meio do emprego de anticorpos monoclonais específicos para a proteína de matriz pp65. Os

resultados geralmente estão disponíveis em até 24 horas. Esse teste é bastante utilizado em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e em receptores de transplantes de órgãos sólidos, nos quais a antigenemia parece correlacionar-se com a viremia. O papel do teste em imunocompetentes ainda é pouco estudado.

- **Amplificação molecular** – Técnicas de amplificação (como reação em cadeia da polimerase – PCR) também têm sido mais estudadas em imunodeprimidos, situações nas quais há elevada sensibilidade e especificidade. Em imunocompetentes com infecção primária, um estudo evidenciou níveis muito baixos de CMV, tanto com antigenemia quanto com PCR. Nesse estudo, os níveis absolutos de DNA não se correlacionaram com a gravidade da infecção. O PCR tem sido utilizado no diagnóstico de infecções do sistema nervoso central, especialmente em pacientes com SIDA. A detecção prolongada de DNA do CMV pode diminuir a especificidade do teste na detecção de doença aguda. Como existem diversos ensaios em uso, com diferentes *primers* de DNA, deve-se atentar para o tipo realizado, uma vez que os testes ainda não estão padronizados, não sendo comparáveis.

## TOXOPLASMOSE

Existem diversos métodos para o diagnóstico de toxoplasmose, mas o mais utilizado ainda é a sorologia. IgG aparece em 1 a 2 semanas, atinge o pico em 6 a 8 semanas e declina ao longo dos dois anos seguintes, permanecendo detectável por toda a vida. IgM costuma aparecer dentro da primeira semana e geralmente declina em poucos meses, mas pode persistir durante anos; portanto, a presença de IgM não deve ser utilizada para confirmar infecção aguda ou recente. IgA parece ser mais sensível do que IgM no diagnóstico de infecção congênita. A toxoplasmose aguda pode ser confirmada por exame cultural, pela documentação de soroconversão ou por aumento de pelo menos duas vezes nos níveis de anticorpos séricos.

Os tipos de sorologia disponíveis são os seguintes:

- **ELISA – IgG** por ELISA é o teste-padrão utilizado pela maioria dos laboratórios; seu nível não se correlaciona com a duração da infecção. IgM pode ser detectado por teste de captura por ELISA ou *double-sandwich*.
- **Teste de Sabin-Feldman** – É o padrão-ouro com o qual todos os outros testes são comparados. É um ensaio de neutralização onde organismos vivos são lisados na presença de complemento e IgG. Falso-negativos são raros.
- **Teste de fluorescência indireta (IFA)** – Mede o mesmo IgG que o Sabin-Feldman, mas é mais disponível nos laboratórios, uma vez que não utiliza organismos vivos. Resultados falso-positivos podem ocorrer em pacientes com anticorpos antinucleares (ANA). O teste também é disponível para a detecção de IgM, mas falso-positivos podem ocorrer na presença de ANA ou de fator reumatóide (FR).
- **Immunosorbent agglutination assay (ISAGA)** – Mede IgG ou IgM por meio de aglutinação com organismos preservados em acetona ou formalina. O teste diferencial é útil para distinguir infecção aguda de crônica, pois anti-

corpos produzidos em momentos diferentes da doença reagem de maneira distinta, dependendo do preservativo utilizado para o tratamento dos organismos. É mais sensível e específico do que a IFA para detectar IgM, não ocorrendo testes falso-positivos devido a ANA ou FR.

- ▮ Teste de avidéz para IgG – Anticorpos IgG produzidos na toxoplasmose aguda se ligam menos avidamente aos antígenos do que aqueles produzidos mais tardiamente. A alteração de avidéz baixa para alta ocorre perto do sexto mês; portanto, alta avidéz de IgG indica infecção há mais de 3 a 5 meses. O teste é muito útil na avaliação de toxoplasmose na gestação, onde a instituição de tratamento depende do momento em que a infecção foi adquirida.
- ▮ Cultura – Em pacientes com infecção aguda, o organismo pode ser isolado no sangue, por meio de cultura celular ou de inoculação em ratos. A primeira é mais barata, de realização mais fácil, e disponível, e os resultados ficam prontos em 3 a 6 dias; a inoculação em ratos é mais sensível, mas pode levar 3 a 6 semanas para confirmação diagnóstica. O exame cultural raramente é realizado, uma vez que a sorologia é amplamente disponível e fidedigna.
- ▮ Amplificação de DNA por PCR – *T. gondii* pode ser detectado no sangue durante infecção aguda por PCR. No entanto, a sensibilidade do teste é variável e ele raramente é necessário para o diagnóstico.

## INFECÇÃO PELO HHV-6

Em crianças, o diagnóstico é geralmente clínico (causa manifestações típicas de exantema súbito ou roséola infantil); apresentações atípicas e infecção em adultos necessitam de diagnóstico laboratorial, embora sua interpretação seja difícil devido à alta soroprevalência de HHV-6 na população (a maioria das pessoas com mais de dois anos de idade já teve contato com o vírus).

- ▮ Sorologia – Imunofluorescência (IF) indireta, IF anti-complemento, radioimunoensaio competitivo, neutralização e ELISA detectam IgG anti-HHV-6 e podem ser utilizados para o diagnóstico de infecção aguda. Esses testes não distinguem entre as variantes A e B do vírus e apresentam reação cruzada com HHV-7. Na infecção aguda, podem ocorrer soroconversão em paciente sabidamente soronegativo para HHV-6, aumento de quatro vezes nos títulos de IgG anti-HHV ou, ainda, presença de IgM anti-HHV (surge 4 a 7 dias após o início da infecção, mas é indetectável na maioria das crianças com a infecção e pode ser detectado em adultos sem qualquer evidência de infecção, tornando o resultado pouco confiável).
- ▮ Detecção do vírus – HHV-6 pode ser facilmente cultivado a partir de células mononucleares periféricas em crianças na fase febril da infecção aguda; em adultos, a cultura é mais difícil. Anticorpos monoclonais contra antígenos específicos do HHV-6 A e B estão disponíveis e permitem determinar o variante viral e sua detecção em tecidos. Ensaios de PCR DNA também estão disponíveis e podem detectar o genoma do HHV-6 a partir de vários tecidos, embora a significância clínica dessa detecção ainda não esteja bem

estabelecida. A quantificação de células virais livres no soro, plasma e liquor podem auxiliar no diagnóstico de infecções ativas pelo HHV-6.

- ▀ Infecção pelo HIV – Raramente, pode causar teste falso-positivo para anticorpos heterófilos. Para diagnóstico do HIV, ver Capítulo 41.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A MI deve ser diferenciada também de leptospirose, hepatite viral, rubéola, adenovírus, sarampo, linfoma, leucemia aguda e reação a drogas, como ácido para-aminossalicílico, isoniazida, fenitoína, carbamazepina, minociclina e sulfa.

## TRATAMENTO

### INFECÇÃO PELO EBV

O tratamento geralmente é sintomático. Para febre, dor de garganta e mal-estar, recomenda-se o paracetamol ou antiinflamatórios não-esteróides. Hidratação e nutrição adequadas são importantes, além de repouso relativo; não é necessário isolar o paciente. Corticosteróides devem ser indicados nos casos de obstrução de vias aéreas por hipertrofia amigdaliana, infecção grave não-controlada, trombocitopenia grave, anemia aplásica e anemia hemolítica. O uso de aciclovir não se mostrou eficaz no tratamento da MI; há relatos inconsistentes encorajando seu uso nos casos de síndrome hemofagocítica induzida pelo EBV.

### CITOMEGALOVIROSE

A doença geralmente é autolimitada, com recuperação completa após dias a semanas. Estão entre os agentes disponíveis para o tratamento de infecção por CMV temos ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir, cuja eficácia e toxicidade já foram bastante estudadas em imunodeprimidos. Não há estudos que comprovem o benefício de tratamento antiviral em imunocompetentes; os riscos e morbidades potenciais da infecção devem ser contrabalançados com o risco de toxicidade da medicação. Existem relatos de sucesso terapêutico com ganciclovir e foscarnet em pacientes com MI prolongada por CMV ou com complicações viscerais. Como a maioria dos casos em imunocompetentes é autolimitada, é difícil avaliar a contribuição da medicação antiviral.

### TOXOPLASMOSE

Exceto gestantes, imunocompetentes não requerem tratamento. Quando as manifestações clínicas são graves ou se prolongam por várias semanas, as medicações utilizadas são as mesmas administradas em imunodeprimidos, porém doses menores são suficientes. O tratamento dura 2 a 4 semanas e pode ser feito com os seguintes regimes:

- ▀ pirimetamina (100 mg, VO, na 1ª dose, seguido de 25 a 50 mg/dia) + sulfadiazina (2 a 4 g/dia, VO, divididas em 4 doses);

- pirimetamina (100 mg, VO, na 1ª dose, seguido de 25 a 50 mg/dia) + clindamicina (300 mg, VO, de 6/6 horas).

Pirimetamina associado a azitromicina (500 mg/dia, VO) ou atovaquona (750 mg, VO, de 12/12 horas) pode ser considerado em pacientes não-tolerantes aos demais regimes (exceto gestantes), embora só haja estudos com essas duas associações em imunodeprimidos. Ácido fólico (10 a 25 mg/dia, VO) deve ser dado para todos os pacientes que receberem pirimetamina.

Gestantes com infecção aguda devem ser tratadas imediatamente com espi-ramicina (1 g, VO, de 8/8 horas sem alimentos), para diminuição da chance de transmissão fetal; havendo documentação de infecção fetal (por PCR para *T. gondii* no líquido amniótico), deve-se utilizar pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, a fim de diminuir a gravidade da infecção congênita; esse tratamento é bastante tóxico, podendo causar pancitopenia.

## INFECÇÃO PELO HHV-6

A maioria das infecções são autolimitadas e não necessitam de tratamento específico. Relatos esporádicos suportam o uso de antivirais em pacientes selecionados, inexistindo ensaios controlados para avaliar essa questão. *In vitro*, o HHV-6 tem suscetibilidade semelhante ao CMV. Aciclovir possui atividade muito baixa contra o HHV-6, e foscarnet é ativo contra as variantes HHV-6 A e B; ganciclovir é ativo contra HHV-6 B.

## INFECÇÃO PELO HIV

Ver Capítulo 43.

## COMPLICAÇÕES

### INFECÇÃO PELO EBV

A ruptura esplênica é rara (1 a 2 casos/1.000), mas pode ser fatal. Ocorre espontaneamente em metade dos casos, geralmente 4 a 21 dias após o início dos sintomas, sem correlação com a gravidade da apresentação clínica; é manejada da mesma forma que as demais causas de ruptura esplênica. O EBV está associado a várias doenças linfoproliferativas e malignas, como linfo-histiocitose hemofagocítica, granulomatose linfomatóide, doença linfoproliferativa pós-transplante e, possivelmente, linfoma de Burkitt, tumores em pacientes com infecção pelo HIV, doença de Hodgkin, linfoma de células T, carcinoma de nasofaringe e outros carcinomas de cabeça e pescoço. Outras complicações incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, miocardite, hepatite, granulocitopenia, meningite, encefalite, neurite óptica e retrobulbar, neuropatia do plexo braquial, mononeurite multiplex, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré e infecção crônica pelo EBV. A doença linfoproliferativa ligada ao X é condição hereditária em que não há capacidade de combater infecções pelo EBV; cerca de 60% dos pacientes adquirem MI fatal.

## CITOMEGALOVIROSE

Raramente, pode ocorrer infecção fulminante, com disfunção de múltiplos órgãos em pacientes previamente hígidos. A ulceração da mucosa gastrointestinal é uma complicação com significativa morbimortalidade, podendo ocorrer na reativação da infecção latente em imunodeprimidos e na infecção aguda em imunocompetentes. Embora na maioria dos casos ocorra evidência bioquímica de hepatite sem manifestações clínicas, já foi descrita necrose hepática fatal. Diversos casos de hepatite granulomatosa por CMV foram relatados, comumente manifestos com febre prolongada. Meningite asséptica pode ocorrer e geralmente é autolimitada; encefalite é rara, mas potencialmente fatal. Uma importante seqüela da infecção por CMV é a síndrome de Guillain-Barré (também associada à infecção por *Campylobacter jejuni*). Outros déficits neurológicos focais foram descritos, como neuropatia do plexo braquial, neuropatia periférica axonal difusa, mielite transversa, síndrome de Horner e paralisias de nervos cranianos. Também podem ocorrer pericardite, miocardite, pneumonite, retinite, anemia, trombocitopenia com complicações hemorrágicas (casos prolongados podem ser tratados com corticosteróides), crioglobulinemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopênica trombótica, neutropenia, mialgias, artralgias e, raramente, artrite.

## TOXOPLASMOSE

Raramente leva a pneumonite, miocardite, pericardite, polimiosite, hepatite ou encefalite. Coriorretinite ocorre tipicamente na infecção congênita, mas pode manifestar-se também na infecção aguda ou em casos de reativação.

## INFECÇÃO PELO HHV-6

Já foram descritos casos de hepatite fulminante, convulsões febris em crianças, encefalite, meningite e, possivelmente, esclerose múltipla. O papel do HHV-6 como fator etiológico tem sido avaliado em diversas neoplasias malignas, como linfomas, leucemia linfocítica aguda, doença linfoproliferativa crônica de células T, sarcoma de Kaposi e carcinoma de cavidade oral.

## INFECÇÃO PELO HIV

Ver Capítulo 40.

## PREVENÇÃO

### INFECÇÃO PELO EBV

Vacinas ainda estão em fase de desenvolvimento. Deve-se evitar o contato com saliva de pessoas portadoras do EBV durante o período de transmissão.

## CITOMEGALOVIROSE

Deve-se evitar a transfusão de sangue e o transplante de órgãos infectados.

## TOXOPLASMOSE

A infecção primária pode ser prevenida evitando a ingestão de carne crua ou malcozida e o contato com fezes de gato. Devem ser feitos esforços para evitar a infecção na gestante, bem como a transfusão de hemoderivados e o transplante de órgãos infectados por *T. gondii*.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *New Engl J Med* 2000; 343:131-40.

Dockrell DH. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J Med Microbiol* 2003; 52 (Pt. 1): 5-18.

Hegab SM, Al-Mutawa SA. Immunopathogenesis of toxoplasmosis. *Clin Exp Med* 2003; 3:84-105.

Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus: recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 131-40.

Pena GO, et al. Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, vigilância epidemiológica e medidas de controle. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

Wrennitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus Infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1603-6.



# 51

## HEPATITES VIRAIS AGUDAS E CRÔNICAS

PAULO ROBERTO LERIAS DE ALMEIDA

Embora as hepatites possam ser causadas por diversas substâncias, assim como por condições metabólicas, auto-imunes, isquêmicas, malignas e por agentes tóxicos, são as hepatites virais a causa mais comum de doença hepática no mundo e um dos mais importantes problemas de saúde pública.

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Até hoje foram identificados e bem-estabelecidos cinco vírus causadores de hepatite humana: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite D, ou delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). Supostos agentes etiológicos de hepatite viral, recentemente identificados como vírus da hepatite G (HGV) – o *transfusion-transmitted virus* (TTV) e o vírus SEN (SENV) – ainda não têm papel bem-estabelecido nas hepatites agudas e crônicas.

#### HEPATITE A

O HAV consiste em uma partícula sem envelope, classificado como pertencente à família Picornaviridae, gênero *Hepatovirus*. Sete genótipos do vírus A têm sido identificados, sendo que os isolados humanos (genótipos I, II, III e VII) apresentam uma estrutura antigênica sem variações significativas, permitindo o desenvolvimento de vacinas eficientes, capazes de desenvolver proteção contra todas as cepas, e altamente imunogênicas.

Ainda não é bem-conhecido o mecanismo pelo qual o HAV, após infectar os hepatócitos, causa a doença. O dano hepatocelular poderia resultar de lesão citopática direta causada pelo vírus ou da resposta imune do hospedeiro.

O HAV é extraordinariamente estável à temperatura ambiente e a baixo pH, resiste por vários minutos a temperaturas acima de 50°C e pode sobreviver até 10 meses na água. Essas características determinam sua capacidade de sobrevivência no meio ambiente e de transmissão por água e alimentos contaminados. Sua

resistência a um pH ácido e às propriedades lipossolúveis da bile lhe conferem a habilidade de entrar no hospedeiro através do intestino delgado, após ingestão e passagem pelo estômago, e de ser eliminado via trato biliar. Altas concentrações de HAV são encontradas nas fezes durante o período de incubação e a primeira semana de doença ( $10^6$  a  $10^{10}$  genomas/grama). Esses são importantes aspectos na patogênese da infecção.

## HEPATITE B

O HBV é um vírus DNA, do grupo *Hepadnavirus*. Três partículas são visualizáveis à microscopia eletrônica, sendo que o virion infeccioso constitui-se de uma partícula esférica de dupla camada de 42 nm; as outras duas partículas aparecem como estruturas menores, esféricas e filamentosas, compostas por antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e lipídeos do hospedeiro, não sendo infecciosas, uma vez que não contêm o ácido nucléico viral. O genoma é constituído por quatro genes potenciais, denominados S, C, P, e X, os quais regulam a produção de proteínas virais no ciclo replicativo do vírus.

O gen S e sua fração pré-S induzem à produção de três proteínas – das quais a S é a mais abundante – que constituem o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), sendo este o envelope viral presente no sangue dos indivíduos infectados. A emergência de mutantes do HBV foi sugerida pelo achado de infecção por esse vírus em indivíduos que tinham sido vacinados com sucesso: a análise sequencial desses pacientes revelou uma mutação em uma importante região na qual o anticorpo induzido pela vacina faz a ligação; conseqüentemente, o vírus mutante não é reconhecido pelos anticorpos induzidos pela vacina e capazes de neutralizá-lo. Essa variante não se relaciona com o curso clínico da hepatite, mas tem influência nos programas de imunização.

O gen C e a fração pré-C são responsáveis por proteínas do núcleo capsídeo, correlacionadas com infecciosidade: a região pré-C (pré-*core*) codifica aminoácidos que correspondem à proteína “e” (HBeAg), e a região C é responsável pela proteína *core* (HBcAg). O antígeno HBcAg é encontrado no tecido hepático e excepcionalmente no soro, e o antígeno HBeAg está regularmente presente no soro de pacientes com replicação viral. As cepas nativas ou *wild* de HBV são as mais freqüentes e produzem HBeAg e HBcAg, sendo que as cepas mutantes (mutação pré-*core*) são aquelas sem produção de HBeAg, mas com abundante produção de *core* (HBcAg). Esse reconhecimento tem levantado implicações prognósticas e terapêuticas, uma vez que essas cepas mutantes foram inicialmente relacionadas com doença mais grave, curso fulminante ou cronificação, assertivas não-confirmadas em estudos posteriores. Todavia, menor resposta ao tratamento com interferon (IFN), na hepatite crônica, tem sido relatada nos pacientes portadores dessa mutação em relação aos infectados pelo HBV nativo.

O gen P está relacionado à atividade da enzima HBV-DNA polimerase, importante no processo de replicação viral. Sua determinação está restrita a laboratórios de pesquisa. Mutações do gen P têm sido associadas com o uso prolongado de lamivudina (principalmente YMDD) e famciclovir (principalmente L180M) para o tratamento de infecção crônica pelo HBV, determinando fármaco-resistência.

O gen X especifica o antígeno X da hepatite B (HBxAg), que parece ter um papel na carcinogênese, assim como na regulação da expressão do HBV, estimulando a transcrição e a replicação viral. Os estudos sobre HBxAg não evoluíram para uma aplicabilidade clínica.

O HBV pode ser classificado em sete genótipos: A, B, C, D, E, F e G. Os genótipos B, C e D estão distribuídos basicamente nas regiões do Extremo e Médio Oriente, e o genótipo A predomina no norte da Europa, na América do Norte e na África Central. Estudos sugerem que o genótipo C possa ter correlação com maior probabilidade de evolução para cronicidade, e que a resposta à terapia antiviral com IFN seja melhor com os genótipos A e B e pior com os genótipos C e D. Outrossim, a mutação *pré-core* é predominantemente encontrada nos pacientes infectados com os genótipos B, C e D e raramente naqueles com os genótipos A, o que explica a alta prevalência de hepatite crônica HBeAg-negativa na Ásia e na região do Mediterrâneo e a baixa prevalência na América do Norte e no norte da Europa.

## HEPATITE C

O HCV é um vírus RNA da família Flaviviridae. Como muitos vírus RNA, apresenta elevada frequência de mutações que resultam em considerável heterogeneidade genômica, já tendo sido identificados em todo o mundo 11 genótipos (designados por números) e mais de 100 subtipos (designados por letras). Há considerável variação geográfica dos genótipos do HCV, bem como características que lhes conferem diferenças evolutivas, prognósticas e terapêuticas.

A diversidade genômica resultou, em 1994, na proposta de um sistema único de nomenclatura (classificação de Simmonds – Quadro 51.1), utilizada atualmente pela maioria dos autores e que contempla seis genótipos maiores. A fim de uniformizar terminologias e facilitar a inclusão de outros subtipos identificados ao longo dos anos, foi recomendada pela International Committee Taxonomy of Viruses (ICTV) a utilização do termo *clades* para identificar seis grupos genéticos que englobam os 11 genótipos descritos até o momento (Quadro 51.2).

## HEPATITE D OU DELTA

O HDV é um vírus RNA singular, uma vez que se apresenta como agente satélite que necessita do DNA do HBV e de seu respectivo envelope de proteínas – o HBsAg – para completar seu ciclo biológico, ou seja, só ocorre em portadores de infecção aguda ou crônica pelo HBV. Apresenta notável poder de supressão de outros agentes virais, tendo como exemplo o efeito inibitório sobre a síntese dos antígenos virais do HBV (HBsAg e HBcAg) por ocasião da superinfecção. Em tripla infecção viral, a infecção pelo HDV está associada à supressão da viremia do HBV e do HCV.

## HEPATITE E

O HEV é um pequeno vírus RNA não-envelopado similar aos calicivírus, mas com taxinomia ainda não definida. É o segundo vírus de transmissão fecal-oral com hepatotropismo comprovado.

Genótipos	Subtipos
1	1a 1b 1c
2	2a 2b 2c
3	3a 3b
4	–
5	5a
6	–

Clades	Genótipos
1	1
2	2
3	3, 10
4	4
5	5
6	6, 7, 8, 9, 11

## EPIDEMIOLOGIA

Embora a incidência de hepatite viral aguda esteja mundialmente em declínio como consequência de políticas de saúde mais efetivas, entre as quais se inclui a implementação dos programas de vacinação contra as hepatites A e B, essa doença continua sendo um problema de saúde pública relevante, atingindo, por exemplo, 0,5 a 1% da população dos Estados Unidos a cada ano. Neste País, em pesquisas de base populacional, as causas virais de hepatite aguda foram devidas ao HAV em 48%, ao HBV em 34% e ao HCV em 15%.

Em relação às hepatites virais crônicas B e C, estima-se que nos Estados Unidos elas sejam responsáveis por 10 a 12 mil mortes ao ano e por um número aproximado de 2 mil transplantes de fígado anualmente.

## HEPATITE A

O vírus se replica no fígado e é eliminado nas fezes em altas concentrações, nas quais ele está presente cerca de duas semanas antes de iniciarem os sintomas e durante a primeira semana da doença. A via de transmissão é basicamente fecal-oral, secundária à ingestão de água ou alimentos contaminados, principalmente aqueles ingeridos crus, como saladas verdes e frutas. Um caso à parte é a ingestão de crustáceos e moluscos crus ou parcialmente cozidos, pela sua capacidade de concentrar o vírus A 15 vezes mais do que o nível original na água. A transmissão mais comum é por contato (pessoa-a-pessoa) íntimo e prolongado com o doente. Conseqüentemente, os fatores de risco são o convívio familiar e sexual, agrupamentos de indivíduos confinados e/ou onde as regras de higiene são descuidadas, como prisões, creches, quartéis, instalações para crianças deficientes. Profissionais que cuidam de primatas suscetíveis ao HAV, profissionais de saúde que cuidam de pacientes com hepatite A, viagens para países subdesenvolvidos e/ou endêmicos, usuários de drogas intravenosas e homossexualismo masculino também são situações de risco. A transmissão por transfusão de sangue é rara, pois a viremia é muito curta. O HAV está presente nas secreções nasofaríngeas, saliva e urina, mas, do ponto de vista epidemiológico, a transmissão por essas vias aparentemente não é importante.

A faixa etária mais acometida é de 5 a 14 anos, e os adultos costumam ser infectados pelas crianças. Não há diferença significativa em relação à prevalência e à incidência entre sexos, mas existem variações com referência à idade nos diferentes países. Naqueles com alta endemicidade e más condições sanitárias, a infecção acontece precocemente, sendo a maioria das crianças imune aos 10 anos de idade (por exemplo, África, Ásia, América Central e América do Sul). A soroprevalência intermediária é observada nos países em desenvolvimento onde as condições de higiene melhoraram com o passar dos anos, sendo que o aparecimento da doença ocorre na adolescência ou no início da idade adulta (por exemplo, China, Chile e Cuba). Nos países desenvolvidos, a soroprevalência é baixa, como nos Estados Unidos (15% aos 15 anos), ou inexistente, como na Suécia e no Japão. Em Porto Alegre, um levantamento epidemiológico demonstrou diferença de soroprevalência de acordo com a idade e o nível socioeconômico, de tal forma que, aos 19 anos de idade, esta era de aproximadamente 70% em população de baixo nível socioeconômico e de apenas cerca de 20% em população de alto nível.

## HEPATITE B

O HBV, ao contrário do HAV e do HEV, pode permanecer no organismo humano por mais de 6 meses, prolongando-se durante anos, caracterizando o estado de portador crônico. Estima-se que existam mais de 300 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, sendo a prevalência muito variável, desde menos de 2% da população (como, por exemplo, na Europa Ocidental e nos Estados Unidos) até regiões em que 10 a 15% dos habitantes são portadores do HBV (como, por exemplo, no Sudeste Asiático e na Bacia Amazônica). A Organização Mundial da Saúde classifica a situação epidemiológica do HBV em populações de baixa

endemicidade (HBsAg presente em  $< 2\%$  e infecção passada – anticorpo antiHBc –  $< 20\%$ ), moderada endemicidade (HBsAg 2 a 6% e anti-HBc 20 a 60%) e alta endemicidade (HBsAg  $> 7\%$  e anti-HBc  $> 60\%$ ). O mapa epidemiológico no Brasil demonstra um gradiente crescente de endemicidade na direção sul-norte: região Sul com prevalência muito baixa, Sudeste e Centro-Oeste com baixa prevalência, Nordeste com prevalência intermediária e a Amazônia hiperendêmica.

O HBV é resistente à temperatura ambiente e permanece viável no meio ambiente por 7 ou mais dias. Pode, portanto, ser transmitido por qualquer instrumento contaminado (médico-odontológico, agulhas de acupuntura, tatuagens, fura-orelhas ou manicures) e não convenientemente esterilizado (secagem e calor de  $100^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos ou tratamento com solução de hipoclorito). Os endoscópios não são veículos de propagação da infecção, desde que devidamente limpos.

A via de transmissão do HBV é parenteral e sexual, necessitando que o hospedeiro tenha uma solução de continuidade na pele ou nas mucosas. Essa particularidade possivelmente explique porque o HBV não é transmitido pelo beijo ou pela relação orogenital e seja mais disseminado pela relação anal do que pela vaginal. Embora em concentrações geralmente mil vezes inferior à do plasma, o HBV pode ser encontrado também no sêmen, muco vaginal, saliva, lágrimas, líquido amniótico, líquido sinovial, líquido de ascite e leite materno, o que os torna potencialmente infectantes, mas os seus papéis na transmissão da hepatite B não estão definidos. A amamentação no seio decididamente não foi comprovada como um fator de risco. Já a transmissão vertical, que ocorre fundamentalmente no canal do parto, e não de forma intra-uterina, é muito importante nas regiões de alta endemicidade e está relacionada com o *status* replicativo da mãe: o risco é de 85 a 90% para filho de mãe HBeAg-positiva e de 32% para filho de mãe HBeAg-negativa.

Em virtude dessas características, estão identificados alguns grupos de risco para hepatite B: profissionais de saúde, receptores de sangue e hemoderivados (de órgãos e de hemodiálise), aditos de drogas de uso intravenoso, indivíduos sexualmente promíscuos (tanto hetero como homossexuais) e recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg.

## HEPATITE C

Estimativas da incidência de hepatite aguda C, nos Estados Unidos, indicam um acentuado declínio de 240.000 casos/ano na década de 1980 para 28 a 35.000 casos/ano ao final da década de 1990. A soroprevalência em todo o mundo é estimada entre 2 e 3%, ou 170 milhões de pessoas, embora variável conforme as diferentes regiões: 0,1 a 2% na América do Norte e na Europa Ocidental; 1 a 5% na Europa Oriental, no Mediterrâneo, no Oriente Médio, na Ásia, no Brasil e em partes da África, e tão elevada quanto 17 a 26% no Egito. No Brasil, a prevalência varia de 0,7 a 3,5%, mais elevada na região Sudeste e menor nas regiões Sul e Norte. Essas estimativas são baseadas em taxas predominantes em doadores de sangue voluntários e podem subestimar a verdadeira prevalência populacional. Assim, nos Estados Unidos, a prevalência de anticorpo anti-HCV em doadores de sangue é de 0,6%, sendo que a populacional é de 1,8%. Outros-sim, estudos locais no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre,

apontaram uma prevalência de 1,74% entre cerca de 37 mil doadores de sangue, e de 2,66% entre cerca de mil gestantes do ambulatório de pré-natal. Taxas de prevalência mais elevadas estão relacionadas aos chamados grupos de risco: usuários de drogas intravenosas, hemofílicos, hemodialisados e aqueles com múltiplos parceiros sexuais.

O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo (40 a 80%) e tem uma distribuição universal. O subtipo 1a predomina nos Estados Unidos, seguido pelo subtipo 1b e, juntos, totalizam 76% dos casos. O subtipo 1b é o mais prevalente na Europa, no Japão e em Taiwan. O genótipo 2 tem também uma distribuição universal, com uma prevalência de 10 a 40%, e o genótipo 3 é o mais encontrado na Índia, Paquistão, Austrália, Escócia e em países da América do Sul. O genótipo 4 predomina no Oriente Médio e na África Central, o 5 é o mais prevalente na África do Sul, e o 6 tem âmbito geográfico restrito com prevalência importante em Hong Kong e Macau. Diferentemente do resto do Brasil, onde o genótipo mais prevalente é o 1, no Rio Grande do Sul, um estudo da Secretaria Estadual da Saúde apontou o genótipo 3 como responsável pela maior parte das infecções (54%), seguido pelo genótipo 1 (41%) e pelo genótipo 2 (5%). Não existe associação definida entre genótipos e gravidade da lesão hepática, porém a literatura tem demonstrado repetidamente a importância do genótipo 1 como fator independente de menor resposta ao tratamento antiviral, em comparação aos genótipos 2 e 3. Chama atenção a maior prevalência, entre os usuários de drogas intravenosas, do genótipo 3.

O HCV é transmitido basicamente por via parenteral. No passado, foi o agente etiológico de 85% das hepatites pós-transfusionais; com a introdução dos testes de triagem, o risco de transmissão pelo uso de hemoderivados foi reduzido para próximo de zero. Atualmente, a causa mais comum de hepatite aguda e crônica C nos Estados Unidos é o uso de drogas intravenosas: 40%. O uso isolado de cocaína aspirada não foi considerado um fator de risco independente, em um estudo local na Unidade de Dependência Química do Hospital Mãe de Deus, em Porto Alegre. A via sexual é bastante incomum em indivíduos com parceiros estáveis, mas pode ser responsável por até 10 a 20% dos casos de infecção em indivíduos promíscuos. A infecção esporádica, sem fator de risco identificado, responde por cerca de 30 a 40% dos casos. Estudos de transmissão intrafamiliar não-sexual têm tido resultados díspares, mas taxas de prevalência superiores às da população em geral são eventualmente relatadas, sobretudo em pessoas mais idosas expostas por um longo período de tempo. Profissionais de saúde são tradicionalmente considerados grupos de risco também para hepatite C. Todavia, uma revisão de estudos de prevalência nesse subgrupo demonstrou índices semelhantes a doadores de sangue e população em geral (1,6%), mas com taxa média de soroconversão após acidente ocupacional de 3,4%; estudo local no Grupo Hospitalar Conceição, em Porto Alegre, entre 2.797 funcionários expostos a riscos biológicos, demonstrou a presença do HCV-RNA em 2,1%.

A transmissão vertical é possível, mas o risco parece ser reduzido, exceto nas gestantes com viremia elevada ou co-infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O anticorpo anti-HCV é em geral transferido passivamente da mãe infectada para o bebê, mas o desenvolvimento de viremia e doença ativa é

incomum, da ordem de 1,7% ou 4 a 5%, se forem consideradas apenas as verdadeiramente virêmicas. Um estudo local conduzido no Serviço de Obstetrícia do Hospital Nossa Senhora da Conceição revelou taxa de 5,6% e apenas em gestantes co-infectadas com o HIV, embora índices mais elevados nesse subgrupo sejam descritos na literatura (14 a 19%). O risco de transmissão não se modifica com o parto cesáreo e é inexistente por meio da amamentação.

Estudos da história natural da hepatite C indicam que 70 a 85% dos indivíduos que adquirem o HCV permanecerão cronicamente infectados. O percentual destes que evoluem para cirrose após 20 anos do contágio varia entre diversos estudos, sendo que aqueles de base populacional resultaram em taxas de 4 a 10%, e nos estudos realizados em clínicas especializadas em doenças hepáticas essa taxa chegou a 20%. Uma vez com cirrose, o risco de desenvolver insuficiência hepática terminal é de 30% em 10 anos e de hepatocarcinoma na ordem de 1 a 4% ao ano. A evolução para cirrose, que geralmente requer a passagem de duas ou mais décadas, acontece com maior frequência em indivíduos que se infectaram em idade mais avançada, particularmente homens, naqueles que ingerem mais de 50 g de álcool por dia, em obesos ou portadores de esteatose importante, em co-infectados com HIV e naqueles que apresentam, à biópsia hepática, grau de fibrose mais acentuado.

## HEPATITE D

O HDV, por necessitar da presença do HBV para sua replicação, apresenta epidemiologia similar. Em zonas endêmicas do vírus B, a infecção pelo HDV representa um importante problema de saúde pública, estimando-se em 17 milhões o número de pessoas infectadas pelo HDV, entre os 350 milhões de portadores crônicos do HBV. A hepatite D é endêmica na Amazônia e na África Central, comum em algumas regiões da Europa mediterrânea, como sul da Itália e Grécia, e praticamente restrita a usuários de drogas intravenosas na Europa Ocidental e nos Estados Unidos. No Brasil, excetuando a região Amazônica, a prevalência dessa infecção é zero, seja em grupos de risco ou na população em geral.

A transmissão do HDV ocorre basicamente por via parenteral. Contudo, poderia também ocorrer por exposição inaparente, pelo contato pessoal íntimo, sexual ou não, conferindo um caráter horizontal e familiar à transmissibilidade. Ao contrário do que se observa com o HBV, a transmissão vertical é rara, e entre homossexuais não é alta.

Dois são os mecanismos possíveis de infecção: o primeiro seria a co-infecção aguda HBV+HDV em indivíduos suscetíveis; o segundo ocorreria por superinfecção aguda do HDV em portadores do HBV. Os portadores do anticorpo contra o HBsAg (anti-HBs) também estão protegidos contra o HDV.

## HEPATITE E

A hepatite E é uma doença de transmissão entérica (fecal-oral). De forma semelhante ao HAV, baixas condições de higiene e consumo de água contaminada e de frutos do mar *in natura* têm importantes implicações na transmissão da doença. Por outro lado, a transmissão do HEV parece necessitar de grandes cargas virais,



fato que o diferencia do HAV, uma vez que sua transmissão de pessoa para pessoa é incomum. A transmissão parenteral parece ser rara devido ao curto período de viremia.

O HEV foi responsável por grandes epidemias de hepatite aguda e também por proporção significativa de casos esporádicos da doença no Subcontinente Indiano, em regiões equatoriais da África, no Oriente Médio, na Ásia e no México. Na Índia, é responsável por 50 a 70% dos casos esporádicos de hepatite viral aguda. Casos esporádicos são raros em zonas não-endêmicas e ocorrem principalmente em viajantes a áreas endêmicas. No Brasil, foram relatados casos na Bahia.

A grande importância epidemiológica da hepatite E reside no curso particularmente grave e com alta mortalidade entre mulheres grávidas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### HEPATITES AGUDAS

O quadro clínico da hepatite viral aguda é extremamente variável, abrangendo desde infecção assintomática autolimitada até formas de doença grave, com evolução para infecção crônica e/ou fulminante (Tabela 51.1).

O curso típico da hepatite viral aguda icterica é caracterizado por quatro períodos evolutivos: incubação, pré-ictérico ou prodrômico, icterico e pós-ictérico ou convalescente. O *período de incubação* varia de 2 a 24 semanas na dependência da etiologia viral e da dose de exposição; nessa fase, o vírus é detectado no sangue, mas não há alterações bioquímicas ou surgimento de anticorpos. O *período prodrômico* é marcado pelo surgimento de fadiga, anorexia, náuseas/vômitos, febre, alteração do ritmo intestinal e dor moderada no hipocôndrio direito, durando de 1 a 3 semanas. Os títulos virais alcançam o pico nessa fase, e o nível das aminotransferases começa a subir. O *período icterico* é variável, durando em geral de 4 a 8 semanas, podendo prolongar-se, excepcionalmente, por um ano,

**Tabela 51.1** PERÍODO DE INCUBAÇÃO E PERCENTUAL DE EVOLUÇÃO PARA HEPATITE FULMINANTE E CRONIFICAÇÃO DE ACORDO COM O TIPO DE HEPATITE VIRAL

Vírus	Período de incubação (dias)	Hepatite fulminante (%)	Cronificação (%)
A	15-45 (média 25)	1	0
B	30-180 (média 75)	1	2-7
C	15-150 (média 50)	< 0,1	70-85
D	30-150	2-10	2-80*
E	30-60	1	0

\*Na dependência de co-infecção ou superinfecção.

e então evoluir para a cura. O fígado quase sempre está discretamente doloroso, e esplenomegalia pode ser detectada em cerca de 20% dos casos. Com o surgimento da icterícia, a febre tende a regredir, mas os sintomas de astenia e náuseas pioram. A icterícia pode ser leve ou, às vezes, intensa e acompanhada de prurido. Os níveis de aminotransferases atingem seu nível mais alto, e os títulos virais começam a declinar. Com a regressão da icterícia, o paciente se torna assintomático, atingindo o *período pós-ictérico*; as aminotransferases entram em declínio, e anticorpos neutralizantes, que em geral aparecem durante a fase icterica, atingem altos níveis durante a convalescença.

Em geral, as manifestações clínicas são semelhantes, independentemente do tipo viral, embora algumas peculiaridades possam ser ressaltadas: na *hepatite A*, 70% das infecções em crianças menores de 6 anos são assintomáticas; em crianças maiores e adultos, pelo contrário, a infecção é geralmente sintomática, com icterícia em mais de 70% dos casos. O HAV é a causa mais comum de hepatite colestática. A *hepatite B* é a forma que mais freqüentemente apresenta manifestações relacionadas à presença de imunocomplexos, como *rash*, artrite, glomerulonefrite e poliarterite nodosa. A *hepatite C* aguda é tipicamente branda e muitas vezes não é reconhecida clinicamente. A *co-infecção aguda Delta e B* se apresenta como uma hepatite aguda recidivante, de curso clínico bifásico, com dois picos séricos de aminotransferases, de evolução benigna; na *superinfecção pelo HDV em portadores do HBV*, o prognóstico é mais grave, freqüentemente resultando em hepatite fulminante ou hepatite crônica que progride rapidamente à cirrose.

## HEPATITES CRÔNICAS

O quadro clínico das hepatites crônicas é tipicamente leve e silencioso, sendo que a maior parte dos pacientes não apresenta nenhum sintoma. A queixa mais comum é a fadiga. Em grande parte, o diagnóstico de hepatite crônica é feito em um indivíduo assintomático por ocasião de exame de saúde de rotina, em doação de sangue ou na investigação de outro problema de saúde não-relacionado.

## DIAGNÓSTICO

### BIOQUÍMICO

A *alanina-aminotransferase* (ALT) e a *aspartato-aminotransferase* (AST) persistem como as enzimas que melhor refletem necrose hepatocelular e estão sempre elevadas durante alguma fase em todos os casos de hepatite viral aguda, em níveis geralmente acima de 10 vezes o valor normal. As *birrubinas* habitualmente se elevam logo após as aminotransferases, com predomínio da conjugada, retornando ao normal 4 a 8 semanas após o início do quadro. A determinação do *tempo de protrombina* tem pouco valor diagnóstico, sendo, no entanto, útil na avaliação prognóstica para o desenvolvimento de hepatite fulminante, uma vez que o seu prolongamento está associado com dano hepático grave.

Nas hepatites crônicas, o típico são elevações leves a moderadas da ALT e AST, na faixa de 1 a 5 vezes o limite superior da normalidade. Quando a doença é leve ou inativa, as aminotransferases podem ser normais, mas podem estar

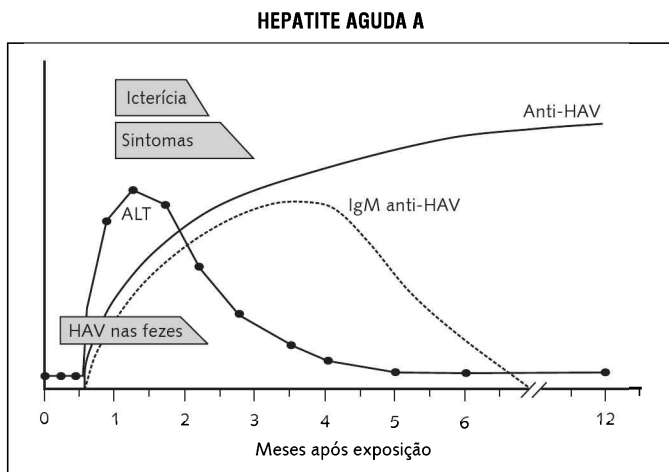
marcadamente elevadas nas exacerbações agudas. Embora possa haver discrepâncias entre o nível de elevação das aminotransferases e o grau de lesão histológica hepática, o monitoramento desses valores ao longo do tempo permite uma razoável estimativa da intensidade da doença e probabilidade de progressão. Fosfatase alcalina, gama GT, albumina, protrombina e bilirrubinas são normais, a menos que haja cirrose. Determinação seriada da contagem de plaquetas pode ser o indicativo clínico mais precoce da progressão de hepatite crônica para cirrose.

## MARCADORES VIRAIS

A presença dos antígenos virais e o desenvolvimento dos anticorpos de importância e disponíveis na prática clínica, bem como sua relação com os sintomas, alterações bioquímicas e tempo de exposição podem ser contemplados nas Figuras 51.1 a 51.5, em relação aos três vírus de maior importância no nosso meio.

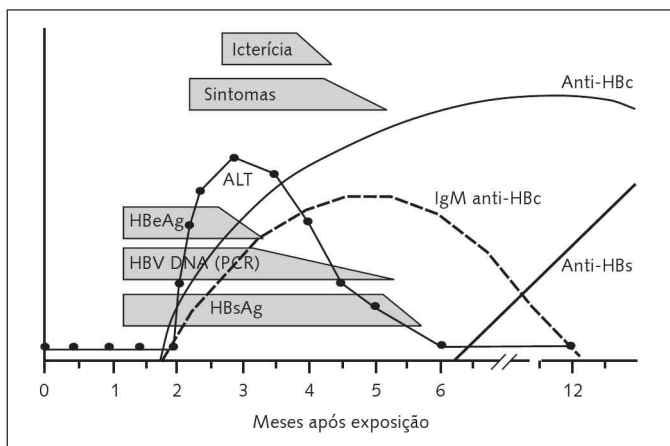
### Hepatite A

Os testes imunoenzimáticos (EIAs) detectam anticorpos em virtualmente 100% das pessoas infectadas. O surgimento do anticorpo IgM anti-HAV ocorre no início dos sintomas, atinge os maiores títulos em 4 a 8 semanas e desaparece dentro de 3 a 4 meses. Em alguns indivíduos podem ser detectados títulos baixos por períodos de até 12 meses. À medida que caem os níveis de IgM anti-HAV, ocorre acréscimo nos níveis de IgG, que costumam persistir por toda a vida e são responsáveis pela imunidade que segue a infecção natural.



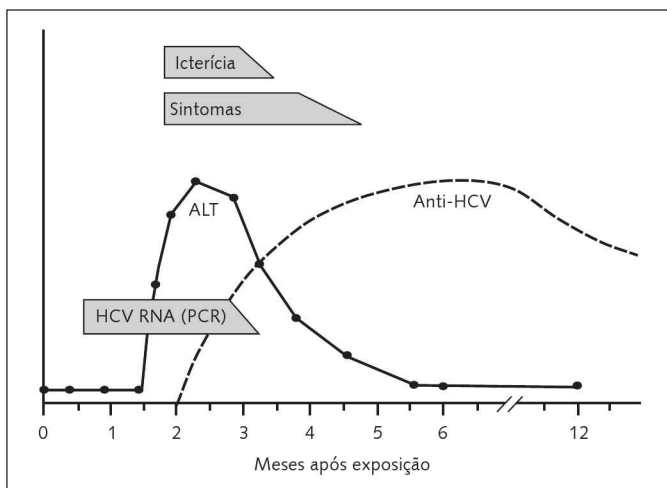
▲ **Figura 51.1** Marcadores virais, excreção viral e transaminases durante hepatite aguda A (figura simplificada para fins didáticos).

## HEPATITE AGUDA B



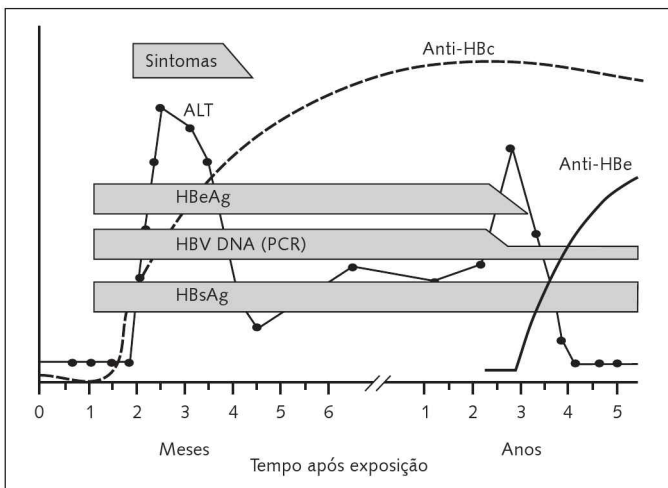
▲ **Figura 51.2** Marcadores virais, viremia e transaminases durante hepatite aguda B (figura simplificada para fins didáticos).

## HEPATITE AGUDA C



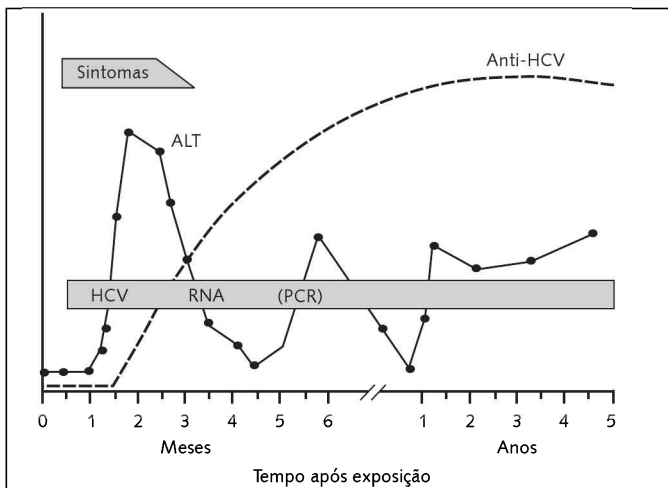
▲ **Figura 51.3** Marcadores virais, viremia e transaminases durante hepatite aguda C (figura simplificada para fins didáticos).

## HEPATITE CRÔNICA B



▲ **Figura 51.4** Marcadores virais, viremia e transaminases durante hepatite crônica B (figura simplificada para fins didáticos).

## HEPATITE CRÔNICA C



▲ **Figura 51.5** Marcadores virais, viremia e transaminases durante hepatite crônica C (figura simplificada para fins didáticos).

## Hepatite B

Em resposta às proteínas virais, ou seja, os antígenos HBsAg, HBcAg e HBeAg, o organismo produz, respectivamente, os anticorpos anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe. A compreensão do significado clínico desses marcadores permite estabelecer o diagnóstico de hepatite aguda, da replicação viral, da evolução para a cura ou para a cronicidade.

- HBsAg (antígeno de superfície da hepatite B): sua determinação no soro indica presença do HBV, sem esclarecer se a infecção é aguda ou crônica. Aparece na hepatite aguda antes da elevação das aminotransferases e persiste nos casos que evoluem para cronicidade.
- Anti-HBs (anticorpo para o HBsAg): indica cura da infecção e imunização à reinfecção. Surge após o desaparecimento do HBsAg e cerca de 2 meses após a normalização das enzimas. É o único marcador presente em indivíduos que nunca tiveram hepatite B, mas foram imunizados por meio de vacinação.
- HBeAg (antígeno “e” da hepatite B): observado desde o início da infecção, desaparece antes de completar 10 semanas de elevação das transaminases. Sua persistência por tempo superior é indicativo de evolução para cronicidade e replicação viral.
- Anti-HBe (anticorpo para o antígeno “e”): no curso da hepatite aguda, o aparecimento do anti-HBe é geralmente logo após a negatificação do HBeAg e sugere parada da replicação viral com provável evolução para cura.
- HBcAg (antígeno de centro ou *core*): determinado no tecido hepático, correlaciona-se com replicação viral e doença ativa.
- Anti-HBc (anticorpo para o antígeno de centro ou *core*): são os primeiros anticorpos que aparecem no soro, cerca de 2 semanas após o HBsAg. O IgM anti-HBc é de fundamental importância para o diagnóstico de hepatite aguda B, declinando após 3 meses e sendo pouco perceptível após 6 meses. Nos casos que desenvolvem infecção crônica, pode permanecer em baixos títulos enquanto a replicação viral persistir. O IgG anti-HBc permanece por toda a vida, mesmo após a cura.
- HBV-DNA sua determinação no soro é feita por testes de hibridização *in situ* ou pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR); é encontrado no soro durante a hepatite aguda e crônica, sendo que seu desaparecimento representa parada da replicação e resolução da atividade da doença. Não é importante para o diagnóstico de hepatite aguda, sendo de utilidade no diagnóstico e tratamento das hepatites crônicas.

Em resumo, os testes HBsAg e IgM anti-HBc são os necessários para o diagnóstico etiológico da hepatite aguda B.

Hepatite B oculta corresponde à infecção pelo VHB na ausência de HBsAg circulante. Já foi verificada infecção oculta, mesmo em pacientes com anticorpo anti-HBc negativo no sangue, pela demonstração de HBV-DNA no soro ou no tecido hepático. Essa condição tem sido descrita com relativa frequência em pacientes com hepatite crônica C, da ordem de até 33% em alguns estudos, contri-

buindo para o agravamento da doença hepática e favorecendo a ausência de resposta ao tratamento com interferon.

## Hepatite C

Os testes que identificam o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) usados atualmente (EIA de 2ª e 3ª geração) apresentam sensibilidade e especificidade de 99%, encurtando o período de "janela imunológica" para até 4 semanas. Todavia, a presença de anticorpos anti-HCV tanto pode representar infecção curada como infecção atual. Além disso, pacientes imunocomprometidos e em hemodiálise podem ter títulos de anticorpos abaixo do limite de detecção, resultando em sorologia falso-negativa.

A introdução dos testes de biologia molecular para a determinação do RNA-HCV permitiu estabelecer, com elevada acurácia, a presença do vírus C no organismo. Estes podem ser qualitativos ou quantitativos, sendo que os primeiros informam apenas se há ou não partículas virais na amostra, são muito sensíveis (a partir de 50 UI de RNA HCV/mL) e o método mais utilizado é o da PCR. As indicações clínicas para os *testes qualitativos* são:

- ▶ confirmar teste anti-HCV com resultado indeterminado;
- ▶ estabelecer diagnóstico diferencial entre infecção passada e infecção presente em pacientes com anti-HCV positivo e ALT normal;
- ▶ estabelecer diagnóstico precoce da infecção aguda antes do aparecimento do anticorpo anti-HCV;
- ▶ verificar a resposta ao tratamento antiviral;
- ▶ avaliar a infecção em recém-nascidos de mães infectadas;
- ▶ estabelecer o diagnóstico em pacientes imunocomprometidos.

Os *testes quantitativos* podem ser feitos por meio de duas técnicas: PCR (a partir de 600 UI de RNA HCV/mL) e amplificação do sinal (DNA ramificado ou bDNA). A realização é indicada nos pacientes candidatos a tratamento, uma vez que a queda precoce (1º e/ou 3º mês) da carga viral durante o tratamento é preditiva de melhor resposta e pode ser usada como critério de prosseguimento deste. Outro teste necessário na prática clínica é a genotipagem do HCV, a fim de determinar não só o prognóstico, mas, sobretudo, o tipo e o tempo de tratamento.

## TRATAMENTO

### HEPATITES AGUDAS

Assim como, em geral, não há tratamento específico para as diferentes formas de hepatite viral aguda, com possível exceção da hepatite C, algumas recomendações gerais podem ser dadas a todos os pacientes: repouso; medicação sintomática, quando necessário; abstinência alcoólica, até a cura; e abstinência sexual, até os parceiros receberem profilaxia, quando pertinente. Pacientes que desenvolvam sinais de insuficiência hepática fulminante (tempo de protrombina prolongado

e/ou alterações neuropsiquiátricas) devem ser referenciados a instituições com estrutura para transplante hepático.

O tratamento farmacológico da hepatite aguda C tem despertado interesse, uma vez que a infecção aguda freqüentemente evolui para hepatite crônica e na medida em que o tratamento desta apresenta resultados apenas modestos. Infelizmente, a maioria desse subgrupo de pessoas agudamente infectadas não desenvolve sintomas, de modo que o número de indivíduos incluídos nos estudos são pequenos e a maioria dos estudos não são controlados. Além disso, aqueles que são sintomáticos apresentam maior probabilidade de cura espontânea. Não obstante, estudos usando monoterapia com IFN em altas doses têm demonstrado resposta viral sustentada entre 81 e 100%. Assim, é apropriado indicar tratamento para os casos identificados, com IFN convencional em altas doses ou peginterferon (PEG-IFN) (o Ministério da Saúde do Brasil – Portaria 863 de 12/11/2002 Diretrizes Clínicas e Terapêuticas Hepatite Viral Crônica C – prevê a administração de IFN convencional 5 MU/d, por 4 semanas e, após, 3 MU, 3 vezes/semana, por mais 20 semanas), com ou sem ribavirina (RBV). O momento adequado de iniciar o tratamento permanece indefinido, mas parece razoável retardá-lo por 2 a 4 meses após o início do quadro agudo, a fim de observar se não haverá resolução espontânea.

## HEPATITE CRÔNICA B

A hepatite crônica B é uma doença importante, com potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, o que justifica a necessidade de tratamento antiviral. O dano hepático grave, com evolução para cirrose, ocorre em pacientes com replicação ativa do vírus, porém é menor naqueles onde os níveis de HBV-DNA são baixos, ainda que persistam com o HBsAg. Como não se dispõe de medicamentos com franco potencial para erradicar o vírus, o objetivo do tratamento com as substâncias atualmente disponíveis é, portanto, a parada ou diminuição da replicação viral, com conseqüente redução das lesões hepáticas. Assim, a resposta ao tratamento é geralmente definida como a melhora nos parâmetros de dano hepático (normalização da ALT e diminuição da necroinflamação à biópsia hepática) e supressão sustentada dos marcadores de replicação viral ativa (HBeAg e carga viral < 100.000 cópias/mL). Não existe consenso sobre qual ponto de corte deveria ser utilizado para definir replicação significativa, mas estudos buscando correlacionar carga viral com atividade da infecção demonstraram que cargas virais < 50 a 100.000 cópias estão associadas com portadores assintomáticos, e quantificações acima desses valores estão associadas com hepatite crônica em atividade.

O tratamento atual da hepatite crônica B tem eficácia limitada em longo prazo. Assim, a análise cuidadosa de vários aspectos, tais como gravidade da doença, probabilidade de resposta, idade do paciente, eventuais co-morbidades e potenciais efeitos adversos, deve ser realizada antes do tratamento ser iniciado. São critérios geralmente adotados para indicação de tratamento: (1) HBsAg-positivo no soro por mais de 6 meses; (2) HBeAg-positivo; ou HBeAg-negativo com carga viral > 100.000 cópias/mL (o protocolo do Ministério da Saúde do



Brasil para a hepatite B contempla a partir de 30.000 cópias/mL); (3) ALT > 2 vezes o limite superior da normalidade; e (4) biópsia hepática com atividade necroinflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa (≥ A2 e/ou ≥ F2 pela classificação de Metavir).

As opções farmacológicas atualmente aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) como de primeira linha são IFN-α, lamivudina e adefovir dipivoxil, esta última ainda não-registrada no Brasil até a redação deste texto e, conseqüentemente, fora dos protocolos do Ministério da Saúde. As três substâncias apresentam eficácia similar, conforme pode ser observado nas Tabelas 51.2 e 51.3.

As vantagens do *interferon* incluem o tratamento de curta duração e a resposta mais duradoura quando obtida a soroconversão, bem como o não desenvolvimento de cepas resistentes; suas desvantagens são o custo, a via de administração subcutânea e os importantes efeitos colaterais, sendo que sintomas *flu-like*, fadiga, depressão e leucopenia/trombocitopenia são os mais comuns. Embora a maior parte dos pacientes desenvolvam tolerância aos sintomas *flu-like* após as primeiras semanas de tratamento, outros sintomas, como anorexia, fadiga, ansiedade e depressão, podem persistir durante todo o tratamento. Cerca de 35% dos pacientes tratados com IFN requerem redução da dose e aproximadamente 5 a 10% precisam suspender o tratamento. Dessa feita, uma série de condições são critérios de exclusão para entrada em tratamento com IFN-α: plaquetas < 70.000/mL, neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, cardiopatia grave, neoplasias outras que

Tabela 51.2 COMPARATIVO DE RESULTADOS DE TRATAMENTO DE PACIENTES HBeAg-POSITIVOS						
	Interferon α		Lamivudina		Adefovir	
	16-24 sem.	Controle	52 sem.	Controle	48 sem.	Controle
Perda do HBV-DNA	37%	17%	44%	16%	21%	0%
Perda do HBeAg	33%	12%	17-32%	6-11%	24%	11%
Soroconversão HBeAg	Diferença de 18%	16-18%	4-6%	12%	6%	
Perda do HBsAg	7,8%	1,8%	< 1%	0%	0%	0%
Normalização ALT	Diferença de 23%	41-72%	7-24%	48%	16%	
Melhora histológica	*	*	49-56%	23-25%	53%	25%
Duração da resposta	80-90%	50-80%				
* Dado não-disponível.						

	Interferon $\alpha$	Lamivudina		Adefovir		
	16-12 meses	Controle	52 sem.	Controle	48 sem.	Controle
Perda HBV-DNA	60-70%	10-20%	60-70%	*	51%	0%
Normalização ALT	60-70%	10-20%	60-70%	*	72%	29%
Melhora histológica	*	*	60%	*	64%	33%
Duração da resposta	20-25%	< 10%	< 10%			

\* Dado não-disponível.

hepatocarcinoma, diabetes melito tipo 1 de difícil controle, cirrose descompensada (Child B ou C), psicose, depressão grave, pacientes transplantados, gravidez ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada e doenças auto-imunes.

A eficácia do *interferon peguilado* em pacientes com hepatite crônica HBeAg-positivos foi testada comparativamente à do IFN convencional em ensaio clínico controlado e randomizado, publicado em 2003, evidenciando que a resposta combinada (definida como ALT normal + perda do HBeAg + HBV-DNA negativo) foi mais freqüente com o uso do PEG-IFN  $\alpha$ -2a do que com o uso do IFN convencional (24% *versus* 12%,  $p=0,036$ ). Todavia, a grande crítica a esse estudo seria a dose de IFN convencional – 4,5 UM, 3x/semana – que representaria cerca de metade da dose habitualmente usada. Estudo de fase III em portadores de hepatite crônica HBeAg-negativos, recentemente publicado, demonstrou superioridade da monoterapia com PEG-IFN  $\alpha$ -2a sobre a monoterapia com lamivudina em tratamento de 48 semanas, com análise de resultados após 24 semanas de seguimento (normalização da ALT: 59% *versus* 44% e supressão sustentada do HBV-DNA: 19% *versus* 7%), tendo sido observado que a associação de lamivudina ao PEG-IFN  $\alpha$ -2a não acrescentou benefícios. Não obstante, o papel do PEG-IFN no tratamento da hepatite crônica B, bem como posologia e duração de tratamento ainda aguardam maiores estudos.

A *lamivudina* é mais econômica, praticamente destituída de paraefeitos e via oral, mas seleciona cepas mutantes tanto quanto mais durar o tratamento, e as respostas são menos duradouras.

A principal vantagem do *adefovir* é sua atividade contra cepas resistentes à lamivudina e sua reduzidíssima taxa de indução de resistência, mas tem maior custo, e a durabilidade da resposta, bem como a segurança a longo prazo, ainda são indeterminadas.

Os esquemas de administração dessas três substâncias são:

- IFN: 5 milhões UI/dia ou 10 milhões UI 3x/semana, via subcutânea, por 16 semanas para pacientes HBeAg-positivos ou 12 meses para pacientes HBeAg-negativos. A dose pediátrica é de 6 milhões UI/m<sup>2</sup> 3x/semana, até o máximo de 10 milhões UI.
- Lamivudina: 100 mg/dia para adultos com função renal normal e sem co-infecção com HIV. Para estes, a posologia é de 150 mg, de 12/12 horas, junto com outros anti-retrovirais. A dose pediátrica é de 3 mg/kg/dia, até um máximo de 100 mg/dia. Para pacientes HBeAg-positivos, o tempo de tratamento é de no mínimo 1 ano, devendo ser mantido por 3 a 6 meses após a soroconversão ser obtida e confirmada, a fim de reduzir a chance de recidiva pós-tratamento. Pode ser mantido por mais tempo naqueles que não tiverem obtido soroconversão, embora os possíveis benefícios dessa terapêutica devam ser contrabalançados com o risco de o paciente desenvolver mutações resistentes. Para pacientes que apresentarem *breakthrough* devido ao surgimento de mutantes lamivudina-resistentes, o uso da substância poderá ser mantido enquanto houver evidência de benefício (diminuição da ALT e da carga viral e melhora de variáveis clínicas). A duração do tratamento para pacientes HBeAg-negativos deve ser de mais de 1 ano, mas ainda não está estabelecida.
- Adefovir: o tratamento recomendado é de 10 mg/dia aos pacientes com função renal normal, com duração igual ou superior a 1 ano nos indivíduos HBeAg-positivos, e mais prolongada nos HBeAg-negativos. Já o tempo de tratamento para pacientes com cepas resistentes à lamivudina não está determinado.

A Tabela 51.4 traz as recomendações para o tratamento da hepatite B crônica, e a Tabela 51.5 mostra uma comparação entre três substâncias usadas no tratamento da hepatite B.

A terapia combinada de lamivudina com IFN ou adefovir não tem demonstrado maior eficácia antiviral, embora menos pacientes desenvolvam resistência à lamivudina.

## HEPATITE CRÔNICA C

O potencial evolutivo da hepatite C para cirrose e hepatocarcinoma é o que justifica a recomendação para tratamento. A infecção é considerada erradicada quando há uma *resposta virológica sustentada* (RVS), definida como a continuidade da ausência do HCV-RNA no soro 6 meses após o final do tratamento. Os pacientes que a obtêm em geral são aqueles que apresentam uma dramática e precoce redução de  $\geq 2$  logs nos níveis de HCV-RNA em 12 semanas de tratamento, referida como *resposta virológica precoce* (RVP). A ausência do vírus ao final do tratamento é designada como *resposta final de tratamento* (RFT). Um paciente é considerado *recidivante* quando o HCV-RNA fica indetectável ao final do tratamento, mas reaparece após, e *não-respondedor* quando o HCV-RNA nunca fica indetectável.

Como ocorre com outras terapias antivirais, os objetivos do tratamento são: (1) erradicar o HCV-RNA do soro; (2) normalizar as aminotransferases; (3) melho-

HBeAg	HBV-DNA*	ALT	Estratégia
(+)	(+)	$\leq 2 \times$ o LSN	– Baixa eficácia do tratamento. Sugere-se observação clínica, considerando-se tratar quando houver $\uparrow$ ALT
(+)	(+)	$> 2 \times$ o LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IFN, LAM ou ADF como terapia inicial, com o objetivo de haver soroconversão do HBeAg para anti-HBe)</li> <li>– Duração do tratamento: IFN (16 semanas); LAM (<math>\geq 1</math> ano; continuar por 3-6 meses após soroconversão); ADF (<math>\geq 1</math> ano)</li> <li>– Não-responder ou IFN contra-indicado: LAM ou ADF</li> <li>– Resistência à LAM: ADF</li> </ul>
(-)	(+)	$> 2 \times$ o LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preferir IFN ou ADF, pela necessidade de terapia a longo prazo (objetivo: ALT normal e HBV-DNA indetectável)</li> <li>– Duração do tratamento: IFN (1 ano); LAM (<math>&gt; 1</math> ano); ADF (<math>&gt; 1</math> ano)</li> <li>– Não-responder ou IFN contra-indicado: LAM ou ADF</li> <li>– Resistência à LAM: ADF</li> </ul>
(-)	(-)	$> 2 \times$ o LSN	– Sem indicação de tratamento
(+)(-)	(+)	Cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Compensada: LAM ou ADF</li> <li>– Descompensada: LAM. IFN é contra-indicado (considerar transplante)</li> </ul>
(+)(-)	(-)	Cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Compensada: observar</li> <li>– Descompensada: transplante</li> </ul>
Legenda: ALT = alanina-aminotransferase; LSN = limite superior da normalidade; IFN = interferon- $\alpha$ ; LAM: lamivudina; ADF = adefovir. *HBV-DNA $> 100.000$ cópias/mL.			

rar a histologia hepática; e (4) prevenir a progressão para cirrose e hepatocarcinoma.

Quais pacientes necessitam ser tratados é uma questão que ainda abriga determinadas situações polêmicas. Conhecendo-se a eficácia parcial dos medicamentos disponíveis e os seus numerosos efeitos colaterais, a seleção dos indivíduos infectados para tratamento requer avaliação cuidadosa de vários parâmetros,

**Tabela 51.5** COMPARAÇÃO ENTRE AS TRÊS SUBSTÂNCIAS PARA TRATAMENTO DA HEPATITE B

	Interferon- $\alpha$	Lamivudina	Adefovir
Contexto			
HBeAg(+), ALT normal	Não-indicado	Não-indicado	Indicado
HBeAg(+), hepatite crônica	Indicado	Indicado	Indicado
HBeAg(-), hepatite crônica	Indicado	Indicado	Indicado
Duração do Tratamento			
HBeAg+, hepatite crônica	4-6 meses	1 ano	$\geq 1$ ano
HBeAg-, hepatite crônica	1 ano	$> 1$ ano	$> 1$ ano
Via	Subcutânea	Oral	Oral
Paraefeitos	Muitos	Ausentes	Nefrotoxicidade
Resistência	0	$\sim 20\%$ em 1 ano $\sim 70\%$ em 5 anos	0% em 1 ano $\sim 3\%$ em 2 anos
Custo	Alto	Menor	Alto
ALT = alanina-aminotransferase.			

tais como gravidade do comprometimento hepático, probabilidade de resposta terapêutica, eventuais co-morbidades, perspectiva de adesão, além da avaliação dos benefícios e dos riscos, a qual prejudicada pela exclusão, nos ensaios clínicos, de indivíduos portadores de condições que potencialmente desfavoreceriam o sucesso da intervenção terapêutica.

Dessa forma, são amplamente aceitos para *indicação de tratamento* os indivíduos portadores do HCV-RNA que apresentam as seguintes características:

- ▶ Maiores de 18 anos.
- ▶ ALT persistentemente elevada.
- ▶ Biópsia hepática demonstrando atividade necroinflamatória moderada a intensa ou fibrose ( $\geq A2$  ou  $\geq F1$  da classificação Metavir).
- ▶ Sem tratamento prévio com associação IFN/RBV.
- ▶ Índices hematológicos e bioquímicos aceitáveis (neutrófilos  $> 1.500/\text{mm}^3$ ; hemoglobina  $> 12 \text{ g/dL}$ ; plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  e creatinina  $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ).
- ▶ Pacientes com manifestações extra-hepáticas importantes (p. ex., vasculite) são uma exceção à regra, e devem ser tratados, independentemente do grau de lesão histológica e do valor de ALT.

Da mesma forma, indivíduos em que o tratamento é consensualmente *contra-indicado* são aqueles com as seguintes características:

- ▶ Consumo abusivo de álcool ou uso de drogas ilícitas e não-engajados em programas de tratamento.
- ▶ Transplantados de rim, coração ou pulmão.
- ▶ Menores de três anos de idade.
- ▶ Portadores de doenças auto-imunes em que o uso de IFN possa exacerbar a doença.
- ▶ Cirrose descompensada.
- ▶ Co-morbidades importantes, tais como cardiopatia grave, doença da tireóide descompensada, neoplasias, diabetes melito tipo 1 de difícil controle, transtorno psiquiátrico não-estabilizado, especialmente a depressão.
- ▶ Gestantes.
- ▶ Homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo. A RBV é teratogênica, sendo a contracepção indicada durante o tratamento e por 6 meses após o seu término.

*Grupos especiais em que a indicação de tratamento deve ser individualizada,* uma vez que apresentam condições em que os benefícios e/ou riscos não estão bem-determinados ou não há consenso na literatura:

- ▶ Indivíduos entre 3 e 18 anos: a maior parte das crianças infectadas teria uma doença leve nas primeiras duas décadas de vida. Considerando-se as reduzidas taxas de cura com as substâncias atuais e a perspectiva de melhores tratamentos no futuro, o tratamento rotineiro não estaria indicado, mas quando o for, pode-se esperar taxas de RVS e paraefeitos semelhantes à dos adultos.
- ▶ ALT persistentemente normal: cerca de 80 a 90% têm lesão mínima ou leve na biópsia; se houver fibrose avançada, o tratamento pode ser considerado. Mas quando e por que seriam biopsiados é uma questão em aberto.
- ▶ Tratamento anterior com IFN/RBV sem sucesso (recidivantes ou não-respondedores): retratamento com PEG-INF + RBV tem apontado, em resultados iniciais de ensaios nacionais e internacionais em andamento, efeitos muito ruins em não-respondedores (RVS ~10%) e melhores em pacientes recidivantes (RVS ~40%).
- ▶ Usuários de drogas ilícitas e bebidas alcoólicas em consumo ativo, mas ligados a programas de tratamento especializado.
- ▶ Co-infectados com HIV: ver item "Particularidades em pacientes co-infectados pelo HIV", no final deste capítulo.
- ▶ Insuficiência renal crônica: pacientes com valores de depuração de creatinina endógena (DCE) < 50 mL/min ou em hemodiálise não devem receber RBV, uma vez que essa substância não é removida pela diálise e seu acúmulo causa anemia hemolítica dose-dependente. Aqueles candidatos a tratamento devem ser tratados em monoterapia com IFN- $\alpha$  convencional. Em relação ao PEG-INF, a dose adequada para pessoas em hemodiálise deve ser reduzida e só está estabelecida para o PEG-INF  $\alpha$ -2a (135 mg/semana), embora a firme recomendação a respeito do uso dessa terapia é a de aguardar os resultados dos ensaios em andamento.

- ▶ Transplantados de fígado: a associação IFN/ RBV é muito menos tolerada e a eficácia é muito menor em relação aos imunocompetentes, da mesma forma que a melhora histológica é menos frequentemente associada com a resposta virológica.

As recomendações atuais para o tratamento inicial da hepatite C são para o uso combinado de IFN convencional  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b ou PEG-IFN  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b associado à RBV. Com IFN+RBV, a RVS global alcançada foi de 38 a 43% nos dois grandes ensaios clínicos publicados em 1998 envolvendo 1.744 pacientes, e que estabeleceram a superioridade dessa associação de substâncias sobre a monoterapia com IFN. Quando estratificado por genótipos, os melhores resultados foram aqueles obtidos para os genótipos 2 e 3 em 24 semanas de tratamento (64 a 69%), sendo que para o genótipo 1 foram aqueles obtidos com 48 semanas (28 a 31%).

Os resultados de levantamento da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul revelam taxas de RVS menores (32%), idênticas àquelas observadas em estudo publicado pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (32,1%), usando os medicamentos distribuídos pelas Secretarias de Saúde locais e tendo como população-alvo pacientes do SUS, o que pode diferir de pacientes inseridos em estudos clínicos. Também, mais próximas da RVS de 37% obtida em estudo realizado no sistema público de saúde francês, publicado em 2003. Se esses estudos parecem mostrar resultados mais tímidos, o mais provável é que os resultados dos ensaios clínicos sejam por demais otimistas, uma vez que não refletem uma realidade assistencial na medida em que os critérios de seleção são extremamente rígidos e aos pacientes é dada uma abordagem diferenciada. Apenas no estudo francês, por exemplo, 46% dos pacientes apresentavam comorbidades que os excluiriam dos grandes ensaios clínicos citados.

Com a associação PEG-IFN + RBV, taxas mais elevadas de RVS foram obtidas em dois grandes ensaios clínicos que compararam essa combinação com a associação IFN+RBV, em 48 semanas de tratamento (54 a 56% *versus* 47 a 44%), sendo de 42 a 46% nos pacientes com genótipo 1 e de 79 a 76% nos pacientes com genótipos 2 e 3. Embora a combinação PEG-IFN + RBV seja mais efetiva que IFN+RBV em pacientes com genótipo 1, as taxas de RVS são consideradas comparáveis com ambos os regimes nos pacientes portadores de genótipo 2 e 3.

Nas terapias com PEG-IFN + RBV, a não-negativação ou redução virológica  $\geq 2$  logs na 12ª semana de tratamento (RVP) é altamente preditivo (97%) de ausência de RVS, devendo o tratamento ser interrompido, e o paciente considerado como não-responder.

Os esquemas de administração dessas substâncias são:

- ▶ IFN convencional  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b: 3 milhões UI 3x/semana, via subcutânea, durante 24 semanas (genótipos 2 e 3) ou 48 semanas (genótipo 1). Pacientes com o genótipo 1 devem realizar PCR na metade do tratamento (24ª semana) e, se positivo, devem interrompê-lo, sendo considerados não-respondedores.
- ▶ PEG-IFN  $\alpha$ -2a: 180 mg 1x/semana, via subcutânea, por 48 semanas. Na 12ª semana, realizar PCR com vistas a medir a RVP; se esta for ausente, deve-se suspender o tratamento (não-responder).

- ▶ PEG-IFN  $\alpha$ -2b: 1,5  $\mu\text{g/kg}$  1x/semana, via subcutânea, por 48 semanas, procedendo como com o PEG-IFN  $\alpha$ -2a.
- ▶ RBV: 1.000 mg/dia (se peso  $\leq 75$  kg) ou 1.250 mg/dia ( $> 75$  kg). Co-administração de antiácidos contendo magnésio ou alumínio podem diminuir a absorção da RBV, embora o significado clínico desse efeito seja desconhecido.

A dose de RBV deve ser reduzida para 600 mg/dia em pacientes cardiopatas com hemoglobina  $< 10$  g/dL ou quando houver queda na hemoglobina em  $> 2$  g/dL durante período de 4 semanas de tratamento; considerar a suspensão da RBV em cardiopatas com hemoglobina  $< 8,5$  g/dL ou com hemoglobina  $< 12$  g/dL após 4 semanas de redução da dose. A dose de IFN- $\alpha$  deve ser reduzida para 1,5 milhão UI 3x/semana em pacientes com neutrófilos  $< 750 \mu\text{L}$  e plaquetas  $< 50.000 \mu\text{L}$ , devendo ser descontinuado com neutrófilos  $< 500 \mu\text{L}$  e plaquetas  $< 25.000 \mu\text{L}$ .

## COMPLICAÇÕES

Complicações da hepatite viral aguda incluem infecção crônica, insuficiência hepática fulminante, hepatite colestática e síndromes extra-hepáticas. Cerca de 10 a 20% dos pacientes com hepatite viral aguda desenvolvem síndrome semelhante à doença do soro na fase pré-ictérica, com graus variados de *rash*, urticárias e artralgias. Outras manifestações extra-hepáticas são incomuns e incluem encefalite, meningite asséptica, convulsões, paralisia flácida ascendente, glomerulonefrite, poliarterite nodosa, síndrome nefrótica, aplasia de medula e artrite soronegativa. Complicações da hepatite crônica, já descritas, incluem cirrose hepática e hepatocarcinoma.

## PREVENÇÃO

### HEPATITE A

Imunização passiva com imunoglobulina continua tendo indicação para proteção mais imediata a todos indivíduos que tiveram contato íntimo, domiciliar ou sexual, com pacientes com hepatite aguda A, na dose de 2 mL para adultos e 0,02 mL/kg em crianças, via IM, dentro de duas semanas da exposição. Vacinação concomitante é também indicada na profilaxia pós-exposição.

As vacinas disponíveis atualmente, ambas de vírus inativados, são altamente imunogênicas e destituídas de efeitos adversos sérios. Dor no local da aplicação, cefaléia e febre podem eventualmente acontecer. A imunogenicidade das vacinas é da ordem de 90 a 100%, tanto em crianças quanto em adultos, a maioria com títulos protetores já após um mês da primeira dose, mas significativamente menor em indivíduos com cirrose. As recomendações atuais para vacinação incluem as pessoas que têm risco elevado de infecção pelo HAV: aqueles que moram ou viajam para zonas com alta endemicidade, homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis, profissionais que trabalham com pacientes ou primatas infectados, hemofílicos e as pessoas com risco aumentado de hepatite fulminante, como os cirróticos.



Duas formulações são atualmente comercializadas. Havrix (GlaxoSmithKline) é recomendada em 2 tomadas (1 a cada 6 a 12 meses), na dose de 1 mL (1440 UI) para adultos e 0,5 mL (720 UI) para crianças e adolescentes. Vaqta (Merck & Co.) também é recomendada em 2 tomadas com intervalo de 6 meses, na dose de 1 mL (50 U) para adultos e 0,5 mL (25 U) para crianças e adolescentes. Uma combinação de vacinas para o HAV e HBV (Twinrix; GlaxoSmithKline) é também disponível, sendo administrada em três etapas (0, 1 e 6 meses), na dose de 1 mL (720 UI HAV e 20 mg HBV) para adultos e 0,5 mL para crianças e adolescentes.

## HEPATITE B

A profilaxia pós-exposição com globulina hiperimune contra o HBV (HBIG) e a vacinação estão indicadas em neonatos de mães HBsAg-positivo e em indivíduos com exposição percutânea/mucosa ou sexual. Em neonatos, a dose de HBIG deve ser de 0,5 mL imediatamente após o nascimento; em adultos, 0,06 mL/kg dentro de 48 horas após a exposição. Essa combinação possibilita que mais de 90% das crianças fiquem imunes ao HBV.

A vacinação contra o HBV é, atualmente, de recomendação universal para todos recém-nascidos e crianças, bem como em adultos de grupos de risco (ver item "Epidemiologia"). Duas formulações (Engerix 20 mg/mL, da GlaxoSmithKline e Recombivax HB 10 mg/mL, da Merck & Co.) ambas recombinantes, estão disponíveis e conferem imunoproteção em mais de 90% dos casos. O regime para adultos é de 3 injeções de 1 mL, via intramuscular (no deltóide), em 3 doses (meses 0, 1<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup>; alternativamente, em circunstâncias em que haja necessidade de proteção mais rápida, nos meses 0, 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup>, com reforço no 12<sup>a</sup> mês). O regime para crianças e adolescentes é igualmente de 3 doses (metade da dose adulta), via intramuscular na face ântero-lateral da coxa nos recém-nascidos e crianças menores, nos meses 0, 1 e 6. Nos adultos em hemodiálise, as doses (40 mg/dose) devem ser em número de 4 (meses 0, 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup>).

Considerando a elevada taxa de imunoproteção das vacinas, não é necessário fazer a verificação da imunidade pós-vacinação. Todavia, em indivíduos de risco ou naqueles que pertençam a grupos nos quais a resposta à vacina é menor (aqueles com mais de 40 anos, obesos, fumantes e imunodeprimidos), a verificação dos títulos do anti-HBs 7 a 9 meses após a primeira dose parece ser uma medida lógica. Embora a titulação do anti-HBs diminua no decorrer do tempo, não são necessárias doses de reforço, uma vez estando demonstrado que, havendo contato com o vírus, ocorrerá uma reação amnética.

Nos pacientes com infecção crônica pelo VHB e submetidos a transplante hepático, seja por cirrose terminal ou hepatocarcinoma, a reinfeção pelo vírus B no enxerto ocorre quase que universalmente, de tal forma que se utiliza hoje um esquema profilático combinado que tem propiciado baixas taxas de recorrência. Existem vários esquemas posológicos de administração de HBIG, alguns deles preconizando o uso de 10.000 UI durante a fase anepática e 10.000 UI diariamente na primeira semana. No entanto, a produção desse medicamento é limitada, o que o torna de alto custo, e a substância deve ser administrada por via parenteral. A recomendação do Ministério da Saúde do Brasil (Portaria SAS/MS nº 469, de

23 de julho de 2002) é de se usar 800 UI, IM, no primeiro dia pós-operatório, seguido de 800 UI, intramuscular, por dia, durante 7 dias. Em continuidade, devem-se administrar doses semanais de 800 UI de HBIG, até a alta do paciente. Posteriormente, recomenda-se doses mensais de HBIG, devendo-se monitorizar mensalmente os títulos de anti-HBs, antes de cada dose: estando o título do anticorpo acima de 100 mUI/mL, deve-se aplicar 400 UI de HBIG; se o título for < 100 mUI/mL, deve-se aplicar 800 UI. No pós-operatório imediato, assim que recomeçar via oral, administrar lamivudina na dose de 100 mg/dia (uso contínuo, para o resto da vida); a dose de lamivudina deve ser ajustada conforme a função renal do paciente. A lamivudina deve ser iniciada ainda no pré-transplante, por período não superior a 3 meses, para evitar o desenvolvimento de resistência. Ainda que comprovadamente eficaz, o desafio tem sido identificar um regime combinado com a melhor relação custo-benefício, dado o alto custo da manutenção de HBIG a longo prazo, seja em dose mensal fixa, seja em dose tateada pelos níveis de anti-HBs. Dessa feita, nova estratégia profilática, consistindo na descontinuação de HBIG seguida de imunização ativa com vacina tem sido explorada, com resultados não-uniformes na literatura.

## HEPATITE C

Não existe vacina contra o HCV. Todos os pacientes devem ser considerados potencialmente infectantes e informados que podem, e de que maneira, transmitir a infecção para os demais. Não devem compartilhar determinados utensílios, como escova de dentes ou aparelho de barbear. Por outro lado, não precisariam adotar práticas sexuais com proteção, se tiverem relação monogâmica, embora esse seja um ponto polêmico. Os portadores do HCV devem ser vacinados para as hepatites A e B.

## HEPATITE D

A hepatite D será prevenida à medida que a hepatite B o for.

## HEPATITE E

As únicas medidas profiláticas contra a hepatite E são aquelas de ordem genérica, como melhores condições sanitárias e de higiene pessoal.

# PARTICULARIDADES EM PACIENTES CO-INFECTADOS PELO HIV

## HEPATITE B

A co-infecção HIV-HBV é comum. Embora o HIV e o HBV compartilhem modos de transmissão, o HBV é transmitido mais eficientemente do que o HIV entre homossexuais do sexo masculino e usuários de drogas injetáveis. A história natural da doença pelo HBV é também modificada pela co-infecção pelo HIV, com aumento na taxa de progressão para cirrose e na mortalidade atribuível à doença hepática nos indivíduos co-infetados. Em pacientes infectados pelo HIV, a taxa de *clearance* do HBsAg e do HBeAg é diminuída em comparação a indivíduos sem HIV, o que

pode estar relacionado com o grau de imunossupressão. Embora a maioria dos estudos dê suporte à idéia de que o HIV acelera a progressão da doença por HBV, o efeito contrário (do HBV na progressão do HIV) não é tão claro.

Todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser avaliados para hepatite crônica B. A estratégia de testagem ideal não foi ainda determinada; a abordagem mais conservadora é rastrear todos os pacientes para HBsAg e anti-HBs; pacientes negativos para ambos os marcadores devem ser imunizados para HBV. Essa estratégia não detecta hepatite B oculta; em casos suspeitos, deve-se solicitar anti-HBc e HBV-DNA. Em pacientes infectados pelo HIV e com sorologia positiva apenas para anti-HBc, alguns estudos têm mostrado elevada taxa (20 a 50%) de detecção de HBV-DNA e de transaminases elevadas.

Os mesmos critérios para tratamento de HBV em indivíduos sem HIV podem ser aplicados para pacientes co-infectados. Embora a resposta à terapia com IFN convencional em pacientes co-infectados possa ser menor do que em indivíduos não-infectados pelo HIV, os dados sugerem que pode haver benefício maior em pacientes com transaminases elevadas ( $> 2$  vezes o limite superior da normalidade), baixos títulos de HBV DNA ( $< 2,8 \times 10^7$  cópias/mL) e função imune relativamente preservada ( $CD4 > 500$  células/mm<sup>3</sup>).

Em pacientes infectados pelo HIV, lamivudina deve ser administrada na dose de 150 mg, de 12/12 horas, como componente de terapia anti-retroviral combinada, para prevenir a emergência de resistência. Estudos em pacientes co-infectados mostram taxas de soroconversão do HBeAg de 22 a 28%, comparável às encontradas em pacientes não-infectados pelo HIV. Se houver desenvolvimento de resistência do HBV à lamivudina, essa substância deverá ser continuada no paciente co-infectado, a menos que haja detrimento à terapia anti-retroviral efetiva para o HIV, pois hepatite grave pode ocorrer com a descontinuação da lamivudina em pacientes com viremia detectável pelo HBV. Se a lamivudina for descontinuada, as transaminases e o HBV-DNA devem ser monitorados cuidadosamente. Apesar da resistência, soroconversão do HBeAg tem sido relatada em 25% dos pacientes que continuam com lamivudina após o surgimento de mutantes. Antes de se iniciar lamivudina em paciente co-infectado, deve-se checar o *status* do paciente quanto ao HBV, a fim de não limitar opções futuras para o HBV. Conforme já mencionado, adefovir é ativo em cepas de HBV resistentes à lamivudina. Tenofovir, um análogo de nucleotídeo similar ao adefovir, não foi ainda aprovado para o tratamento de hepatite crônica B, mas dados sugerem que a substância promove declínio no HBV-DNA similar aos obtidos com adefovir em HBV *wild-type*, assim como em cepas resistentes à lamivudina. Para os pacientes co-infectados, tenofovir tem a vantagem de apresentar também atividade contra o HIV.

Ao se considerar a necessidade de terapia, o *status* de HBeAg é o primeiro ponto discriminatório no algoritmo. Indivíduos "portadores inativos" (HBeAg-negativo com HBV DNA  $< 10^5$  cópias/mL e transaminases normais) não necessitam de tratamento, devendo-se fazer monitoramento periódico (a cada 4 a 6 meses) das transaminases e HBV-DNA, além de rastreamento para hepatocarcinoma. Se as transaminases se tornarem elevadas por período sustentado de tempo, então a biópsia hepática deve ser indicada. Aqueles sem HBeAg circulante, mas que possuem HBV-DNA  $> 10^5$  cópias/mL, devem ser avaliados como se fossem

HBeAg-positivos. Opções terapêuticas para indivíduos HBeAg-positivos podem ser agrupadas com base na necessidade de terapia para o HIV. Pacientes co-infectados e virgens de terapia para HIV e HBV podem iniciar terapia anti-retroviral contendo lamivudina e tenofovir, desde que não haja suspeita de vírus resistente à lamivudina. Para os pacientes que não necessitem de tratamento para o HIV, a biópsia hepática pode ser útil para avaliar a gravidade da hepatopatia: se houver doença hepática mínima, deve-se realizar monitoramento próximo; se a terapia para o HBV for necessária, pode-se iniciar tratamento com IFN, poupando o paciente, nesse momento, da toxicidade da terapia anti-retroviral. A situação mais complicada é a do paciente infectado pelo HIV que vinha em tratamento com lamivudina e apresenta HBV-DNA detectável, significando a presença de HBV resistente à lamivudina. Se o paciente estiver ainda em uso de lamivudina, ela deve ser continuada, se possível (ver acima). Nessa situação, uma biópsia hepática é preferível para se avaliar a necessidade de terapia para o HBV; se a terapia for necessária, adefovir ou tenofovir poderão ser adicionados à terapia anti-retroviral.

Elevações nas transaminases em indivíduos co-infectados recebendo terapia anti-retroviral podem ocorrer por várias causas, o que exige atenção para que não se suspenda indevidamente a terapia anti-retroviral efetiva. Primeiro, a infecção pelo HBV claramente eleva o risco de toxicidade pelos anti-retrovirais (embora poucos pacientes experimentem hepatotoxicidade grave e reversível, definida como transaminases  $> 5$  vezes o limite superior da normalidade, geralmente nos 6 primeiros meses de terapia). Pacientes co-infectados estão ainda em risco de esteatose hepática e acidose láctica decorrente de análogos de nucleosídeos, o que pode ocorrer após anos de terapia. Segundo, elevação de transaminases pode significar soroconversão do HBeAg, o que não implica a necessidade de se suspender os anti-retrovirais. Terceiro, essas alterações podem ocorrer por reconstituição imune, ou por reativação ou exacerbação de HBV após descontinuação de lamivudina como parte de regime anti-retroviral (ou pelo desenvolvimento de resistência à lamivudina). Ainda, reativação da replicação do HBV tem sido descrita no contexto de terapia anti-retroviral, independentemente de resistência ou suspensão da lamivudina. Por último, deve-se considerar superinfecção por outro vírus hepatotrópico.

Para hepatopatia em estágio terminal, o transplante é uma opção. A taxa de infecção por HBV no fígado pós-transplante é muito alta, podendo ser reduzida com a administração de globulina imune para hepatite B e lamivudina.

## HEPATITE C

Hepatopatia crônica por HCV é atualmente a principal causa de morbimortalidade entre os indivíduos infectados pelo HIV nos países desenvolvidos, onde as infecções oportunistas diminuíram muito em incidência (o que também ocorreu no Brasil). Teoricamente, o estado de permanente ativação imune promovida pela hepatite C crônica pode ser deletério em indivíduos infectados pelo HIV, favorecendo a transcrição do HIV nas células infectadas e levando a declínio mais acelerado do CD4. No entanto, os estudos clínicos que têm examinado a influência do HCV

na progressão da doença do HIV vêm mostrando resultados conflitantes. Por outro lado, a co-infecção HIV-HCV acelera a replicação do HCV, fazendo com que esses indivíduos tenham progressão muito mais rápida para cirrose. Assim, todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser rastreados para a infecção pelo HCV. Aqueles soropositivos para ambos os vírus, por apresentarem maior chance de progressão para doença hepática terminal e maior risco de hepatotoxicidade após o início de terapia anti-retroviral, devem ser considerados para terapia anti-HCV.

Estudos clínicos (muitos ainda em andamento) mostram que a taxa de resposta à terapia anti-HCV é menor em indivíduos co-infectados, mesmo com o uso de peg-inf + rbv. De modo geral, a RVS varia entre 20 e 35% (40 a 60% para genótipos 2 e 3), o que é aproximadamente metade daquela vista em indivíduos não-infectados pelo HIV. Recidivas são também mais freqüentes, especialmente em usuários de drogas ilícitas. A resposta ao tratamento anti-HCV é dependente da contagem de células CD4, devendo o tratamento ser preferencialmente prescrito com  $CD4 > 350$  células/mm<sup>3</sup>. Um cenário ideal é aquele em que o paciente co-infectado tenha CD4 elevado e seja ainda virgem de terapia anti-retroviral; nesse caso, poder-se-ia primeiro tratar o HCV, para posteriormente tratar o HIV. Em função da pobre resposta, a terapia anti-HCV deve ser postergada naqueles pacientes com contagens  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>; nesse caso, a terapia anti-retroviral é prioritária. Para os indivíduos com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup> e já sob terapia anti-retroviral, a decisão de tratar o HCV deve levar em conta fatores como o tempo estimado de infecção pelo HCV, a gravidade da doença hepática, a extensão da supressão da replicação do HIV e os preditores clássicos de resposta à terapia anti-HCV, como o genótipo e a carga viral do HCV.

Estratégias baseadas apenas na elevação de transaminases para indicar a necessidade de terapia anti-HCV têm-se mostrado falhas, uma vez que essas alterações não refletem com acurácia o grau de fibrose hepática em indivíduos cronicamente infectados, particularmente nos co-infectados, nos quais algum grau de fibrose costuma estar presente. O papel da biópsia hepática é discutível nos genótipos 2 e 3, onde a taxa de resposta ao tratamento é maior. Quando a informação histológica for disponível para pacientes com genótipos 1 ou 4, o tratamento deverá ser postergado se não for observada fibrose (F0) à biópsia; pacientes com fibrose grau F1 devem ser acompanhados, com nova biópsia em 2 a 3 anos (em indivíduos não-infectados pelo HIV, a biópsia hepática deve ser repetida a cada 5 anos para monitorizar a progressão da fibrose, porém muitos especialistas recomendam repetir a biópsia a cada 2 a 3 anos em pacientes co-infectados, em função da maior velocidade de progressão da doença).

Embora pacientes co-infectados HIV-HCV possam exibir resposta mais lenta ao tratamento anti-HCV, o princípio de suspender esse tratamento nos indivíduos que não alcançarem RVP (redução de  $\geq 2$  logs nos níveis de HCV-RNA em 12 semanas de tratamento) também se aplica aos co-infectados, visando, em especial, à redução na toxicidade e interações. O manejo dos efeitos adversos nos pacientes co-infectados é também de suma importância para aumentar a adesão ao tratamento. Os pacientes devem ser informados antecipadamente sobre os

efeitos adversos previsíveis, bem como sobre o adequado manejo (como paracetamol para sintomas *flu-like*). PEG-IFN pode promover uma neutropenia mais intensa que IFN convencional e um significativo declínio nas células CD4, o que é reversível após suspensão da substância. RBV pode causar anemia nas primeiras 12 semanas de terapia, e especial atenção deve ser dada aos pacientes em uso concomitante com zidovudina; o uso de RBV + didanosina eleva o risco de pancreatite e acidose láctica. Várias observações têm sugerido que RBV pode potencializar a lipoatrofia promovida pelo uso de análogos de nucleosídeos, como estavudina.

Por fim, uma experiência crescente tem sido adquirida, com resultados favoráveis, no transplante hepático de indivíduos infectados pelo HIV com doença estável (CD4 em ascensão, carga viral indetectável e ausência de infecções oportunistas).

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Almeida PRL, et al. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. GED 1998; 17: 121-8.

Almeida PRL, et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon- $\alpha$  e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do RS. Arq Bras Gastroent 2003; 40: 227-32.

Almeida PRL, et al. Viremia pelo HCV está presente apenas em parte dos indivíduos anti-HCV positivos: um estudo em profissionais da área da saúde. GED 2001; 20(Supl): S40-1.

Boyer JL, et al. NIH Consensus development conference statement: management of hepatitis C. Hepatology 2002; 36 (Suppl 1): S3-20.

Figueiredo ECQ, et al. Frequência do vírus da hepatite C em profissionais da saúde: revisão sistemática da literatura. GED 2003; 22: 53-60.

Fried MW, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.

Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis e chronic hepatitis. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine . Philadelphia: Saunders; 2004.

Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 1-25.

Manns MP, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.

Mattos AA, Dantas W. In: Compêndio de hepatologia. São Paulo: BYK; 2001.

McHutchison JG, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.

Ministério da Saúde do Brasil. Portaria 860 de 12/11/02. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hepatite viral crônica B.

Ministério da Saúde do Brasil. Portaria 863 de 12/11/02. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hepatite viral crônica C.

Pariente A, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha and ribavirin: results in "real life". *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003; 27: 590-5.

Peixoto MF, et al. Transmissão vertical da infecção pelo vírus C da hepatite. *Arq Bras Gastroent* 2004; 41: 10-3.

Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-a2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:1023-8.

Poynard T, et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.

Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. In: *Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003.

Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.

Strader DB, et al. Diagnosis management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.

Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Seminars in Liver Disease* 2003; 23: 125-36.

# 52

## HERPES ZOSTER

FERNANDO BERGEL LIPP  
CEZAR AUGUSTO ALDABE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A infecção primária (varicela) costuma ocorrer na infância, e o vírus permanece latente nos gânglios espinais ou craniais. Durante as reativações (desencadeadas por estresse, imunodeficiências, infecções, cirurgias ou traumatismos), o vírus atinge, por transporte axonal retrógrado, a área cutânea correspondente, resultando em erupção cutânea localizada (herpes zoster). O envelhecimento e a imunodeficiência celular (vírus da imunodeficiência humana – HIV, neoplasia e uso de corticóide) são os principais fatores de risco. As infecções ocorrem durante o ano todo, não havendo preferência por estação. O período médio de incubação é de 12 a 15 dias; indivíduos não-imunes expostos a pacientes com zoster podem desenvolver varicela.

Um estudo de prevalência realizado em 1997 em cinco capitais brasileiras (Salvador, Fortaleza, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) evidenciou taxas acima de 88% em todos os locais (média de 94,2%). O mesmo estudo ressaltou diferenças significativas entre as regiões de clima tropical e as de clima moderado (89,4% e 97,3%, respectivamente). Nos Estados Unidos, mais de 90% dos adultos apresentam sorologia positiva ao vírus.

### ETIOLOGIA

A varicela-zoster pertence aos herpesvírus, sendo constituída por DNA.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Prurido ou dor na área correspondente ao trajeto do nervo (associado à febre baixa, fotofobia, cefaléia e mal-estar) são as primeiras manifestações, precedendo as lesões cutâneas em 3 a 5 dias.

O zoster se caracteriza por dor acentuada, aguda, lancinante e radicular, associada a *rash*. As lesões, distribuídas topograficamente pelos dermatômos e caracteristicamente unilaterais, evoluem de eritematopapulosas para papulovesiculosas



e papulopustulosas, reunidas em pequenos agrupamentos; após 5 a 7 dias, formam-se crostas, cessando o período de contágio (Figura 52.1). A presença de lesões nos diversos estágios de desenvolvimento auxilia no diagnóstico. Pode ocorrer comprometimento neurológico importante (paresia, parestesia, disfunção orgânica). As áreas comprometidas, por ordem decrescente de frequência, são dermatômos torácicos, cervicais, trigeminais e lombossacrais. Raramente, a reativação de zoster pode ocorrer sem *rash* (*zoster sine herpete*).

O acometimento do ramo oftálmico do trigêmeo pode ocasionar ceratite grave, que pode evoluir para cegueira; uma consultoria imediata com oftalmologista deve ser solicitada para todos os casos suspeitos de zoster oftálmico.

Imunodeprimidos podem apresentar quadros cutâneos atípicos, com maior chance de evoluírem para situações graves, tal como o herpes variceliforme (forma disseminada e de prognóstico sombrio). Apesar de não haver associação estabelecida com a progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a ocorrência de zoster é altamente preditiva de infecção pelo HIV em populações de alto risco, especialmente quando ocorre acometimento de mais de um dermatomo.

## DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica apresenta um alto índice de confiabilidade para o diagnóstico. Nas apresentações atípicas, a confirmação por meios laboratoriais pode ser útil. A sorologia apresenta boa sensibilidade, e os diferentes métodos existentes apresentam sensibilidade semelhante, embora com diferentes custos. A cultura em tecidos (avaliação do efeito citopático) e o exame microscópico (pesquisa de inclusões intranucleares) necessitam de laboratório capacitado; na prática clínica, o aspecto característico das lesões associado à sorologia positiva são suficientes para o diagnóstico. O teste de Tzanck (ver Capítulo 62, "Herpes simples") não diferencia infecção por vírus varicela-zoster de herpes simples. Testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), bem como testes sorológicos no liquor podem ser úteis para confirmar doenças neurológicas associadas a zoster.

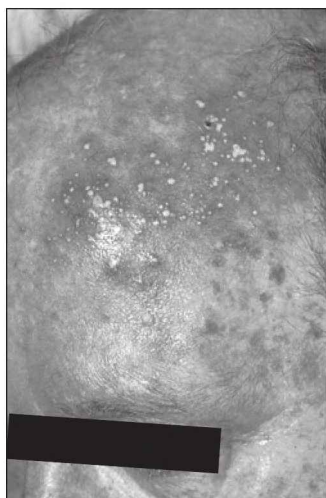
## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças exantemáticas (principalmente virais) constituem as principais patologias a serem consideradas. A presença de pródomos e a evolução das lesões costumam ser suficientes para a diferenciação.

## TRATAMENTO

Tratamento sintomático (analgésicos e antitérmicos) e cuidados locais (banhos de permanganato de potássio, unhas cortadas) são medidas úteis.

O uso de aciclovir por via oral (800 mg, 5 vezes ao dia, por 7 a 10 dias) acelera a cura das lesões existentes e diminui a excreção viral, a ocorrência de novas lesões e a intensidade da dor. O antiviral deve ser iniciado até 72 horas após o início das lesões ou enquanto houver lesões ativas. Tratamento antiviral tópico não é recomendado. Em pacientes imunocomprometidos ou com herpes



▲ **Figura 52.1** Herpes zoster agudo acometendo a face. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

disseminado (acometendo mais de um dermatomo), é indicado aciclovir intravenoso (10 mg/kg, de 8/8 horas, por 7 a 10 dias), com vigilância da função renal. Foscarnet (40 mg/kg, IV, de 8/8 horas) é o fármaco alternativo, devendo-se também monitorar a função renal. Fanciclovir (500 mg, de 8/8 horas) e valaciclovir (1 g, de 8/8 horas) demonstraram benefício semelhante ao aciclovir em imunocompetentes.

A associação de corticoterapia oral (prednisona, 40 a 60 mg/dia, por até 2 semanas) ao aciclovir demonstrou redução do quadro cutâneo e diminuição da dor aguda, com melhora da qualidade de vida. Não demonstrou, no entanto, diminuição na ocorrência de neuralgia pós-herpética.

## COMPLICAÇÕES

A incidência de neuralgia pós-herpética, definida como dor persistente por mais de 120 dias após o início do *rash*, se relaciona diretamente com a idade do paciente. O tratamento dessa condição é complexo e pode envolver o uso de opióides, antidepressivos tricíclicos (como nortriptilina e amitriptilina, iniciados com baixas doses à noite: 10 a 25 mg e 25 a 50 mg, respectivamente) e gabapentina (dose inicial de 300 mg/dia). Carbamazepina (200 mg/dia) pode ser útil nos casos de dor lancinante. A associação de substâncias pode ser mais efetiva que seu uso isolado, podendo-se, no entanto, somar toxicidade, especialmente em idosos. Anestésicos tópicos (como capsaicina ou *patches* de lidocaína 5%) podem ser a

opção inicial em casos leves (capsaicina causa, no entanto, sensação de queimação em um terço dos pacientes).

O comprometimento do ramo oftálmico do trigêmeo pode ocasionar complicações oculares em até 50% dos casos. Zoster nas divisões maxilares e mandibulares do trigêmeo pode ocasionar a osteonecrose e perda espontânea dos dentes. O zoster ótico e o facial periférico constituem a síndrome de Ramsay Hunt.

A mielite pode complicar a varicela ou o zoster agudo, em geral em 2 a 3 semanas após o *rash*; em imunodeprimidos, a condição é geralmente mais insidiosa e progressiva. A encefalite pode ocorrer por vasculopatia acometendo pequenos ou grandes vasos. A encefalite de grandes vasos (arterite granulomatosa) ocorre predominantemente em imunocompetentes e se caracteriza por início agudo de déficit focal semanas ou meses após zoster de distribuição trigeminal contralateral. Encefalite de pequenos vasos ocorre em imunodeprimidos e se manifesta como doença subaguda que comumente evolui para a morte. A pneumonia é outra complicação temida.

## PREVENÇÃO

A transmissão ocorre por contato direto com a secreção das lesões ativas; enquanto houver formação de novas lesões, há possibilidade de contágio. O isolamento de contato é necessário para todos os pacientes; o aéreo, por sua vez, é indicado nos casos de doença disseminada ou em imunodeprimidos, pelo risco de transmissão de varicela.

Todos os trabalhadores da saúde devem estar imunes ao vírus varicela-zoster, devendo-se imunizar os indivíduos suscetíveis (rastreados por meio de teste sorológico). A vacina apresenta taxa de soroconversão superior a 85%. Há contraindicação quanto a seu uso populacional.

Indivíduos suscetíveis expostos a pacientes com zoster (incluindo imunodeprimidos, gestantes, neonatos e trabalhadores da saúde) devem receber imunização passiva (imunoglobulina humana antizoster, 125 U – 1,25 mL – para cada 10 kg, por via intramuscular; máximo 625 U), idealmente em período < 96 horas após a exposição.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. Clin Infect Dis 2003; 36: 877-82.

Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000; 342: 635-45.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6.

Reis AD, Pannuti CS, Souza VAUF. Prevalência de anticorpos para o vírus da varicela-zoster em adultos jovens de diferentes regiões climáticas brasileiras. RSBMT 2003; 36: 317-20.

Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone; 2000.

# 53

## DENGUE

MARÍLIA MARIA DOS SANTOS SEVERO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O dengue é uma doença viral febril aguda, amplamente disseminada no mundo. A palavra dengue é homônima da expressão *Ki denga pepo*, do idioma espanhol, usada pelos nativos do Caribe a partir de 1827, e que significa “cãibra súbita causada por maus espíritos”.

Estima-se que aproximadamente 80 milhões de pessoas se infectem anualmente nos cem países em que a doença ocorre. A Organização Mundial da Saúde registra ainda cerca de 550 mil hospitalizações e 20 mil óbitos anuais em decorrência de complicações da doença.

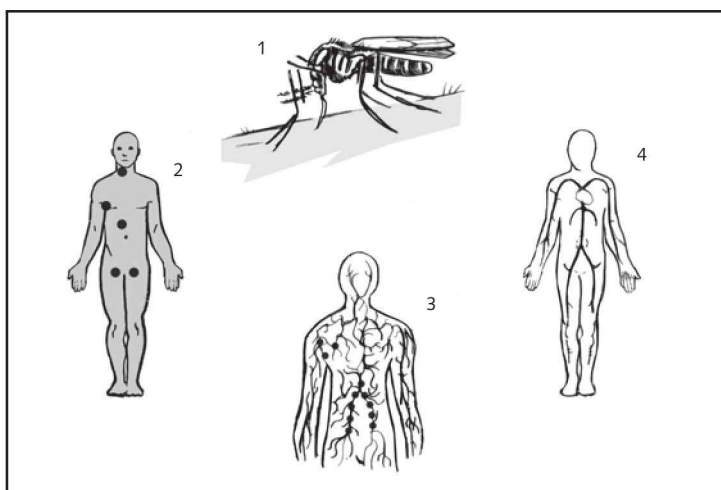
O dengue é transmitido ao homem pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, seu principal vetor (Figura 53.1). Outras espécies de *Aedes* podem, de forma eventual, também transmitir a doença. O *Aedes aegypti* é um mosquito de hábitos diurnos, considerado um vetor eficiente. Seus ovos são depositados em pequenas coleções de água limpa, e a fêmea, 7 a 10 dias após se infectar, passa a transmitir o vírus durante o restante da vida.

A Europa é o único continente livre do dengue autóctone. No Brasil, é doença de notificação compulsória, que ocorre, de forma autóctone, em praticamente todos os Estados, com exceção do Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Entretanto, o vetor encontra-se disseminado também nesses dois Estados, o que determina o risco de introdução da doença autóctone.

No Brasil, foram notificados, até setembro de 2004, 93.463 casos da doença. Em 2002 foram mais de 765 mil casos; isso representa uma redução de cerca de 90% no número de casos de dengue nos últimos 2 anos. Esse fato se deve a vários fatores, em especial ao declínio da epidemia pelo vírus tipo 3 e ao aumento das campanhas realizadas. Na região Sul, em 2004, foram notificados 322 casos de dengue, sendo 138 no Rio Grande do Sul, todos casos não-autóctones.

### ETIOLOGIA

O agente etiológico é um arbovírus, pertencente ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos, 1, 2, 3 e 4. São RNA vírus, com aproxi-



▲ **Figura 53.1** 1. Vírus transmitido aos humanos pela saliva do mosquito. 2. Replicação viral em órgãos-alvo. 3. Vírus infectando leucócitos e tecidos linfáticos. 4. Liberação viral e circulação no sangue. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention.)

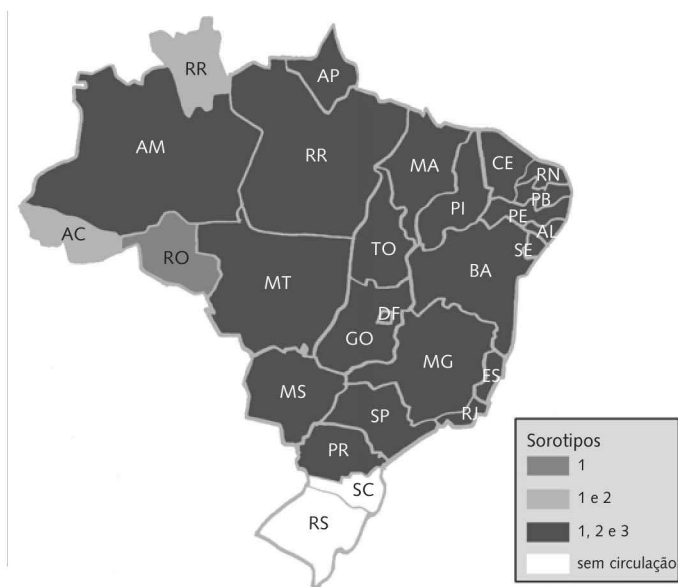
madamente 60 nm de diâmetro. Os quatro sorotipos já apresentaram circulação no Brasil; atualmente, só não se verifica a presença do tipo 4. A Figura 53.2 mostra a distribuição atual dos sorotipos do vírus do dengue no País (FUNASA, 2003).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vírus do dengue provoca infecção com amplo espectro de variação clínica, de quadros clínicos inaparentes, oligossintomáticos, até formas graves, acompanhadas de sangramentos, de choque e de risco de óbito. O período de incubação varia de 3 a 14 dias, sendo mais freqüente de 4 a 5 dias. O vírus inoculado por meio da picada do mosquito faz sua primeira replicação nos linfonodos regionais. Após essa replicação, há um período de viremia, quando ocorre disseminação do vírus para todos os órgãos e tecidos. A fisiopatogenia do dengue hemorrágico está relacionada, especialmente, com uma resposta imune exacerbada que determina um aumento da permeabilidade capilar. Há perda de líquido para o espaço extravascular, hipotensão e choque.

### DENGUE CLÁSSICO

É assim denominada a forma benigna da doença, que costuma evoluir para cura em uma semana. Os principais sinais e sintomas são febre alta, mialgias, artralgias, dor retrocular, cefaléia, náuseas e vômitos, diarreia e exantema maculopapular.



▲ **Figura 53.2** Distribuição atual dos sorotipos do vírus do dengue no Brasil.

As crianças poderão ainda apresentar eventuais sintomas catarrais. As complicações hemorrágicas são de pequena monta: petéquias, epistaxe, gengivorragia e hematúria.

### DENGUE HEMORRÁGICO

É a forma grave. O paciente evolui com um perfil bifásico de temperatura. Há diminuição da febre ao redor do quarto dia, seguido de uma nova elevação da curva térmica em pouco mais de 24 horas.

Além dos achados clínicos semelhantes à forma clássica da doença, podem ser encontrados hepatomegalia, dor abdominal e prova do laço positiva. As hemorragias são difusas, mas, na subtotalidade dos casos, não respondem pelo choque. Este é causado pela perda de líquido para o espaço extravascular.

### SINAIS DE ALERTA

Sinais importantes para o diagnóstico do dengue grave incluem dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, sangramento importante, hipotensão arterial, hipotensão postural, agitação e/ou letargia, pulso filiforme, taquicardia ou bradicardia, queda brusca da temperatura, aumento repentino do hematócrito e plaquetopenia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS MENOS FREQUENTES

Alterações do sistema nervoso central incluem encefalites, neurites periféricas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye, sonolência, coma, irritabilidade e hepatite fulminante. Esses achados podem surgir ainda no período febril ou já na convalescença.

## DIAGNÓSTICO

### ISOLAMENTO VIRAL

Pode ser feito a partir do sangue periférico até o quinto dia de doença. A detecção de antígenos virais também pode ser feita precocemente.

### PESQUISA DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS CLASSE IgM

Realizada pelo método MAC-ELISA, está positiva a partir do sexto dia de doença e permanece assim durante 2 meses. É o exame mais utilizado na rotina. A pesquisa de anticorpos específicos classe IgG na infecção primária é positiva também a partir do sexto dia de doença e permanece detectável durante anos. Quando ocorre uma segunda infecção por outro vírus do dengue, a IgG terá níveis elevados desde o segundo dia de doença.

### EXAMES INESPECÍFICOS QUE AUXILIAM O DIAGNÓSTICO

No hemograma geralmente observa-se leucopenia ou leucocitose leve com desvio para esquerda, podendo haver linfocitose relativa com atipias; o hematócrito está normal ou elevado, mesmo na presença de pequenos sangramentos. A trombocitopenia é uma constante já nos primeiros dias de doença; o tempo de protrombina e o KTTTP costumam estar aumentados. Há elevação das aminotransferases e a albumina está baixa.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na sua forma clássica, deve ser diferenciado de outras doenças virais agudas e autolimitadas, como o sarampo, a rubéola e a influenza. Na forma hemorrágica, doenças como malária *falciparum*, septicemias, febre amarela, leptospirose e hepatite devem ser excluídas.

## TRATAMENTO

Não há tratamento específico. Nenhuma substância antiviral testada se mostrou eficaz no tratamento do dengue. Dessa forma, o tratamento é essencialmente sintomático. Os pacientes com dengue clássico, sem complicações suspeitas ou diagnosticadas, receberão tratamento domiciliar. Esses pacientes serão instruídos quanto à possibilidade de complicações e sobre os sinais de alerta. A

reavaliação em 24 a 48 h do início do quadro clínico, ou da primeira consulta, é prudente. A adequada hidratação oral visa a diminuir o risco de desidratação.

Os pacientes com dengue grave devem ser hospitalizados. A hipotensão ou o choque devem ser tratados com reposição hídrica parenteral, sob rígido controle da pressão venosa central. Há risco de edema pulmonar, devido ao aumento da permeabilidade da rede capilar pulmonar. A monitorização do hematócrito auxilia no planejamento da infusão de líquidos parenterais; quando a hemoconcentração diminuir e o hematócrito estabilizar, provavelmente, o choque estará controlado. A reposição sanguínea e de fatores da coagulação só serão prescritos quando houver sangramentos importantes que justifiquem seu emprego. Antitérmicos, antieméticos e analgésicos podem ser usados. O ácido acetilsalicílico e os corticóides são contra-indicados em qualquer paciente com suspeita de dengue.

## COMPLICAÇÕES

Estas são decorrentes da própria gravidade da doença, como o choque, as hemorragias, a hepatite fulminante e o coma.

## PREVENÇÃO

Não há vacina disponível contra o dengue atualmente. Todas as medidas preventivas estão alicerçadas no combate ao vetor. Nesse aspecto, é imprescindível a participação da população como um todo, já que 90% dos criadouros do *Aedes* estão no domicílio e peridomicílio.

O combate ao mosquito deve ser feito de duas maneiras: eliminando os mosquitos adultos e, principalmente, acabando com os criadouros de larvas. Qualquer recipiente com água e sem tampa, inclusive as caixas d'água, pode ser criadouros dos mosquitos que transmitem dengue.

Para reduzir a população do mosquito adulto, é feita a aplicação de inseticida por meio do "fumacê", que deve ser empregado apenas no contexto de epidemias. O "fumacê" não acaba com os criadouros e precisa ser sempre repetido para matar os mosquitos que vão se formando. Por isso, é importante eliminar os criadouros do mosquito transmissor. As medidas eficazes em residências, escolas e locais de trabalho são:

- ▶ substituir a água dos vasos de plantas por terra e manter seco o prato coletor de água;
- ▶ utilizar água tratada com cloro (40 gotas de água sanitária a 2,5% para cada litro) para regar bromélias, 2 vezes por semana;
- ▶ desobstruir as calhas do telhado, para não haver acúmulo de água;
- ▶ não deixar pneus, ou recipientes que possam acumular água, expostos à chuva;
- ▶ manter sempre tampadas as caixas d'água, cisternas, barris e filtros;
- ▶ acondicionar o lixo em sacos plásticos fechados ou em latões com tampa.



## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Díaz SV, Martínez MP, Saent-Félix FG. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53: 28-31.

Figueiredo LTM, Fonseca BAL. Dengue. In: Veronesi R, Foccacia R, editores. *Tratado de infectologia*. 2. edi. São Paulo: Atheneu; 2002. p.204-17.

FUNASA. Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico. Brasília, 2002 . [www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br)

Martínez-Torres E, Dengue y Dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud Publica Mex* 1995; 37 suppl: 29-44.

[www.paho.org](http://www.paho.org)-Em [www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/VBD/arias-dengue.htm](http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/VBD/arias-dengue.htm). Dengue y Dengue hemorrágico en las Américas: guías para su revención y control.

[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)-Em [www.cdc/nciddod/dvbid/dengue/index.htm](http://www.cdc/nciddod/dvbid/dengue/index.htm). Homepage da dengue, da divisão de doenças transmitidas por artrópodes.

# 54

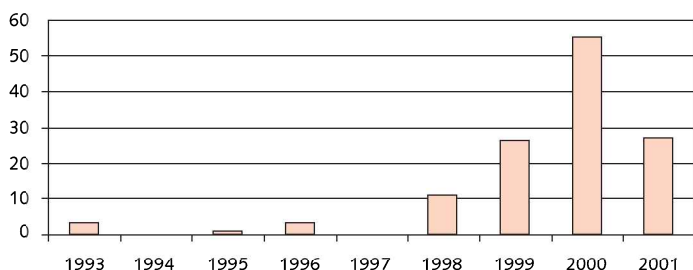
## HANTAVIROSE

MARÍLIA MARIA DOS SANTOS SEVERO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A síndrome cardiopulmonar por hantavírus é a principal forma de hantavirose nas Américas. Identificada inicialmente em 1993 nos Estados Unidos, a doença foi, no mesmo ano, identificada também no Brasil, na cidade de Juitituba, São Paulo. Atualmente, registra-se sua ocorrência em vários Estados do País, com uma incidência crescente (Figura 54.1).

Trata-se de uma doença viral febril, aguda e com alta letalidade. O vírus é transmitido ao homem pela inalação de excretas aerossolizadas de roedores silvestres, podendo eventualmente ocorrer transmissão por água e alimentos infectados. A zona rural tem sido o local provável de contaminação dos pacientes no Rio Grande do Sul. As atividades de risco mais freqüentemente associadas à doença são a colheita e o armazenamento de grãos e o contato com roedores silvestres. A transmissão pessoa-pessoa, descrita por Padula e colaboradores (1997), na Argentina, não foi identificada nos demais países. O risco de transmissão vertical ainda é desconhecido.



▲ **Figura 54.1** Casos de hantavirose confirmados no Brasil (Fonte: CENEPI/Ministério da Saúde).

No Rio Grande do Sul, a doença foi notificada a partir de novembro de 1998. Até janeiro de 2003, o Brasil somava 301 casos, distribuídos por 11 Estados. A letalidade desses casos foi próxima a 50%.

A febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), outra forma de apresentação da hantavirose, tem apenas casos esporádicos descritos no Brasil. É doença benigna que acomete especialmente o rim, causando hemorragias. Tem uma letalidade próxima a 2%.

## ETIOLOGIA

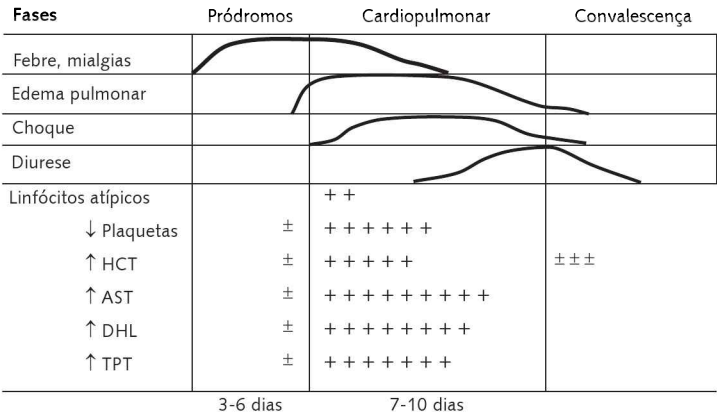
A análise filogenética identificou três linhagens de hantavírus que determinam doença humana. Todos os vírus que causam a síndrome cardiopulmonar por hantavírus pertencem à linhagem do Novo Mundo, e os que causam a febre hemorrágica com síndrome renal pertencem a uma linhagem do Velho Mundo.

São vírus RNA integrantes da família Bunyaviridae, cujo protótipo do grupo é o *Hantaan*. Esses vírus são lábeis no ambiente, sensíveis a desinfetantes comuns e de difícil cultivo *in vitro*. São excretados pela urina, saliva e fezes de roedores silvestres, que não desenvolvem a doença e se tornam portadores sãos. No Brasil, as principais espécies envolvidas são *Akodon* spp., *Bolomys lasiurus* e *Oligoryzomys* spp. O gênero *Hantavirus* inclui todas as espécies até hoje identificadas como causadoras da síndrome cardiopulmonar, quais sejam: *Sin Nombre*, *New York*, *Black Creek Canal*, *Bayou*, *Laguna Negra*, *Andes*, *Choclo* e *Juquitiba*, esse último isolado dos primeiros casos brasileiros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na síndrome cardiopulmonar, o órgão-alvo é o pulmão, mas o vírus acomete difusamente todos os demais órgãos e sistemas, especialmente coração, fígado e rim. O período de incubação varia de 5 a 40 dias. O período prodrômico dura em geral de 3 a 6 dias e os sintomas mais comuns são febre (100%), mialgias, náuseas, vômitos e dor abdominal. No 5º ou 6º dia de doença, tem início a tosse seca, caracterizando o acometimento pulmonar. Nessa fase da doença, o paciente apresenta ainda cefaléia, tonturas, anorexia, dor lombar, oligúria, anúria, edema periférico, taquicardia, hipotensão, hepatomegalia, alteração do sensorio, exantema, sangramentos (hematúria, hemoptise e/ou hematêmese) e pode evoluir para dispnéia, cianose, insuficiência respiratória aguda e óbito. Passada a fase mais crítica da doença, em geral a partir da segunda semana, inicia o período de convalescença, com queda da temperatura, reabsorção dos edemas, chegando à completa recuperação do paciente (Figura 54.2).

A doença é autolimitada e não deixa seqüelas. Muitos sinais e sintomas têm sido descritos em pacientes de diferentes regiões das Américas. É possível destacar alguns aspectos clínicos mais encontrados nos pacientes do Rio Grande do Sul, quando comparados aos casos inicialmente descritos na América do Norte, e causados pelo vírus *Sin Nombre*. São eles os fenômenos hemorrágicos (como hematúria, hemoptise, hematêmese, melena e sufusão conjuntival) e o comprometimento renal (com casos de insuficiência renal aguda anúrica). Esses achados



▲ **Figura 54.2** Progressão clínica da síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (HCT: hematócrito; AST: aspartato aminotransferase; DHL: desidrogenase láctica; TPT: tempo parcial de tromboplastina). (Adaptada de Ferreira MS, 2003.)

foram, porém, semelhantes aos descritos para o vírus *Andes* no Chile e na Argentina.

## DIAGNÓSTICO

### EXAMES LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

Algumas alterações dos exames inespecíficos podem auxiliar no diagnóstico da hantavirose. Há hemoconcentração (hematócrito acima de 50%), leucocitose com desvio para esquerda e atipia linfocitária. A contagem de plaquetas costuma estar abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>. Ocorre ainda aumento das aminotransferases (até 300 U/dL), elevação de uréia, creatinina, TPT e desidrogenase láctica (DHL) (Figura 54.2). Pode-se observar também hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiponatremia, hiperpotassemia, gasometria revelando hipoxemia e baixa saturação da hemoglobina.

No radiograma de tórax, os achados mais comuns são o comprometimento intersticial difuso bilateral, as linhas septolinfáticas e a indefinição hilar. O comprometimento alveolar pode ser difuso, e o derrame pleural, uni ou bilateral. A progressão dos achados radiológicos sugestivos de edema pulmonar é sempre muito rápida, em geral inferior a 24 horas.

### EXAMES LABORATORIAIS ESPECÍFICOS

A pesquisa de anticorpos específicos das classes IgM e IgG pelo método de ELISA é o mais utilizado na prática clínica diária; esses anticorpos já estão presentes na

primeira semana de doença. O material biológico deve ser enviado para o LACEN (Laboratório Central) regional. Atualmente, estão sendo utilizados no Brasil *kits* com antígenos do vírus *Sin Nombre*, não sendo possível detalhar o diagnóstico em nível de cepa de ocorrência regional.

- ▶ Reação de imunoistoquímica: pode revelar a presença de partículas virais em tecido pulmonar, cardíaco e renal, entre outros. Esse método fica reservado para o diagnóstico retrospectivo em casos de óbito. Não está indicada a biópsia desses órgãos.
- ▶ Isolamento viral: não está disponível em nosso meio. Fica reservado para pesquisa em laboratórios de alta segurança.
- ▶ Técnica da reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR): não é utilizada de rotina no diagnóstico das hantavirose.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de hantavirose, entre elas leptospirose com comprometimento pulmonar, dengue grave com comprometimento pulmonar, septicemias bacterianas, pneumonias comunitárias graves, malária por *Plasmodium falciparum* e outras causas de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). De causas não-infecciosas, salienta-se as vasculites com comprometimento pulmonar.

## TRATAMENTO

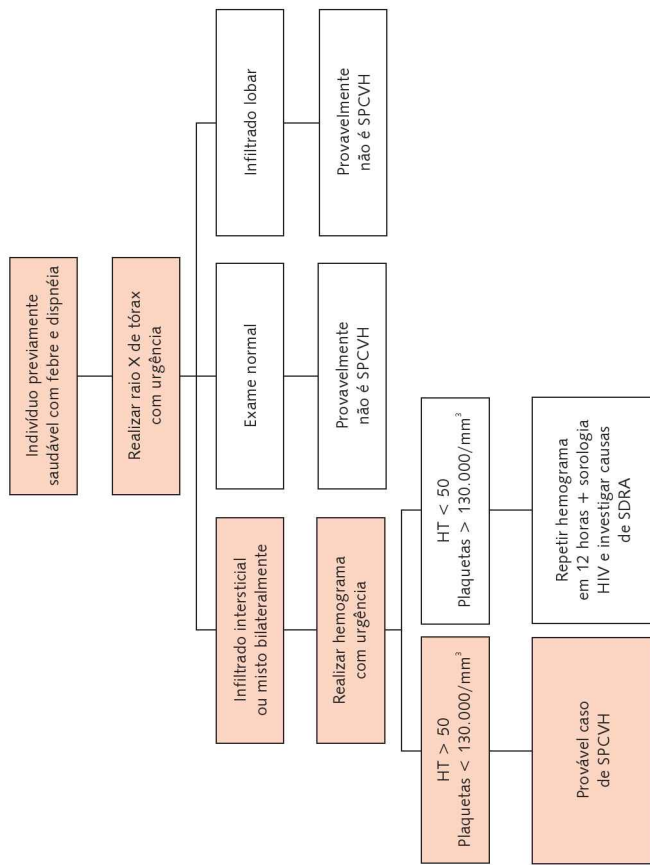
Não há tratamento específico. Os corticoesteróides têm sido utilizados por alguns autores, com base em estudos não-controlados, onde o benefício não foi comprovado; o mesmo se aplica à ribavirina.

Quando houver suspeita clínica de hantavirose, o paciente deverá ser internado em hospital que disponha de unidade de tratamento intensivo. A Figura 54.3 apresenta um modelo de algoritmo investigativo para suspeitar de um caso de síndrome pulmonar causado pelo *Hantavirus*.

Os pacientes devem receber terapia antimicrobiana apropriada até a confirmação do diagnóstico de hantavirose. Na terapêutica de suporte, salienta-se a medida de pressão venosa central para a cuidadosa infusão de líquidos intravenosos, evitando uma sobrecarga hídrica capaz de piorar as condições respiratórias por agravamento do edema pulmonar. O uso de substâncias vasoativas é benéfico no tratamento precoce dos pacientes com choque. O controle da acidose é também muito importante; a assistência ventilatória e a diálise são indispensáveis nos casos graves, onde existe insuficiência respiratória e renal, respectivamente.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais temidas são aquelas decorrentes da própria evolução da hantavirose grave: a insuficiência respiratória, o choque e a insuficiência renal. São também preocupantes as complicações decorrentes da terapêutica de suporte invasiva, como os processos infecciosos.



▲ **Figura 54.3** Modelo de algoritmo investigativo para suspeitar de um caso de síndrome pulmonar causado pelo *Hantavirus*. HT = hematócrito; SPCVH = síndrome pulmonar e cardíaca do hantavírus; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo.

## PREVENÇÃO

Visa a evitar o contato da população com roedores silvestres e/ou suas excretas. Com esse intuito, algumas medidas podem ser importantes, tais como informar a população quanto à presença da doença em uma determinada região, orientar medidas que evitem a chegada dos roedores no peridomicílio rural e que promovam um correto armazenamento de alimentos e rações impedindo, assim, sua contaminação. A limpeza de galpões e assemelhados só deverá ser feita após um período de aeração e colocação de água sanitária no piso e demais locais onde possa haver excretas de roedores. Máscaras com filtro do tipo P3 devem ser utilizadas na exploração ou na limpeza de ambientes sabidamente contaminados (Tabela 54.1).

Na fonte de infecção	Na via de transmissão	Na porta de entrada (trato respiratório, digestivo e pele)
Controle de roedores	Desinfecção ambiental	Uso de máscaras, botas e luvas

Deve-se estimular a população de área endêmica a procurar o serviço de saúde tão logo surjam os primeiros sintomas de doença febril aguda. Como já dito, a possibilidade de transmissão inter-humana, por via respiratória, comprovada apenas na epidemia pelo vírus *Andes* na Argentina, não tem sido observada no Brasil ou em outros países, como Estados Unidos, Paraguai ou Uruguai. Assim, as medidas recomendadas no manuseio dos pacientes incluem o uso de luvas e avental para impedir o contato com secreções, não havendo, contudo, necessidade de uso de máscaras ou isolamento respiratório.

Esforços têm sido desenvolvidos para se obter uma vacina contra as hantavírus. Hoje, encontra-se disponível uma vacina inativada para proteção contra os vírus *Hantaan* e *Seoul*, com comprovada eficácia, embora avaliações adicionais devam ser realizadas. Essas vacinas não parecem conferir proteção cruzada contra os vírus prevalentes no continente americano e também não se conhece o grau de imunidade conferido pela doença.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Baro MA, Vergara JO, Navarrete MC. Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. Rev Méd Chile 1999; 127: 1513-23.

Centers for Disease Control and Prevention. Clinical disease manifestations. National Center for Infectious Diseases Special Pathogens Branch-All About Hantaviruses. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps>. Acesso em: set. 2003.

Ferreira MS. Hantavíroses. Rev Soc Bras de Med Tropical 2003; 36: 81-96.

FUNASA. disponível online: <http://www.funasa.gov.br> acessado em setembro de 2003.

Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, et al. Brote epidemico del síndrome pulmonar por hantavirus en la Argentina: evidencia molecular de la transmisión persona a persona del virus Andes. Medicina (B.Aires) 1997; 58 (supl.1): 27-36.

Seijo AC. Patogenia, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento del síndrome pulmonar por Hantavirus. Medicina (B. aires) 1998; 58 (supl.1): 19-24.

Severo MMS. Síndrome pulmonar por hantavírus: aspectos epidemiológicos e clínicos de 18 casos do estado do Rio Grande do Sul [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.

Zaki RS, Greer WP, Coffield ML, et al. Hantavirus pulmonary syndrome pathogenesis of an emerging infectious disease. Am J Pathol 1975; 146: 552-79.



## HTLV-I E HTLV-II

MARCIO MENNA-BARRETO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I e do tipo II (HTLV-I e HTLV-II) foram os primeiros representantes da família de retrovírus descobertos no início dos anos 80, pertencendo ao gênero deltaretrovírus. O HTLV-I tem cerca de 65% de homologia genômica com o HTLV-II. Apresentam em comum a predisposição para doenças linfoproliferativas, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), causada pelo HTLV-I; ambos são responsáveis também por patologias imunomediadas, cujo protótipo é a mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM). O HTLV-II tem sido associado também a casos de mielopatias progressivas, embora com graus de incapacidade mais brandos e acrescidos de ataxia sensitiva.

O HTLV-I é endêmico em regiões no sudoeste do Japão, ilhas do Caribe e América do Sul; o HTLV-II é endêmico em populações nativas de alguns países africanos (Camarões e Congo) e em populações ameríndias de todo o Continente Americano. Ambos têm sido identificados em cerca de 0,4% dos doadores de sangue brasileiros e em cerca de 1% dos doadores de sangue na cidade de Porto Alegre; 80% destes são infectados pelo HTLV-I, e 20%, pelo HTLV-II.

A transmissão do HTLV-I envolve várias células, principalmente linfócitos CD4. Embora a transmissão ocorra de modo similar à descrita para o HIV, há importantes diferenças devidas ao requerimento de linfócitos infectados como mecanismo básico de base. As vias de transmissão documentadas são:

- ▶ **Materno-infantil.** A transmissão intra-uterina é muito rara. A informação disponível sugere que a infecção ocorra amiúde por exposição ao leite materno (ingestão de linfócitos infectados).
- ▶ **Sexual.** A transmissão homem-mulher parece ser mais eficiente que a transmissão mulher-homem. Em um estudo japonês se constatou que, após 10 anos, 60% das mulheres foram infectadas quando um homem foi o caso índice, e apenas 0,1 a 1,0% dos homens foram infectados quando o caso índice foi uma mulher.

- **Transfusional ou mediada por sangue.** Ocorre por transfusão de componentes celulares ou compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas; o HTLV-I é transmitido de modo menos efetivo do que o HIV por meio de hemoderivados: estima-se que uma unidade contaminada possa infectar 50 a 60% dos receptores. A eficácia da transmissão diminui quando o sangue é estocado por > 1 semana. Transfusões de crioprecipitado e de plasma não têm sido associadas com transmissão do vírus.

O período de soroconversão é relativamente dependente da forma de transmissão, sendo mais curto (1 a 3 meses) quando associado ao passado transfusional e mais longo na transmissão vertical (até 6 anos).

## ETIOLOGIA

O HTLV-I e o HTLV-II são vírus pertencentes à família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção por HTLV-I e HTLV-II cursa de forma assintomática ou oligossintomática em 95% dos casos. O Quadro 55.1 mostra o espectro de doenças associadas, sendo as principais manifestações discutidas a seguir.

### MELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (TSP/HAM)

No Brasil, o HTLV-I e II são os principais agentes de mielopatias progressivas de origem não-traumática e não-tumoral. O risco de desenvolvimento de TSP/HAM é estimado em 1 a 5%. TSP/HAM se caracteriza por síndrome medular, com comprometimento do cordão posterior e do feixe corticoespinal, e se manifesta por distúrbios esfinteriano-sexuais e de marcha. O início costuma ser gradual, com fraqueza em uma perna e, após vários meses, na outra perna; pode haver parestesias e disestesia. Infreqüentemente, pode haver curso mais abrupto. O exame físico revela paraparesia espástica com hiper-reflexia (principalmente nos membros inferiores) e sinal de Babinski. Disfunção da coluna posterior é comum, geralmente havendo hiperestesia (difusamente notada abaixo da coluna torácica). Com menos freqüência, pode haver nível sensitivo ou neuropatia periférica (25%); o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode levar à encefalopatia e a convulsões. O dano neurológico parece progredir principalmente no primeiro ano da doença, podendo-se tornar relativamente estável após esse período.

O mecanismo da lesão é pouco elucidado; assim como o HIV, o HTLV aparentemente entra no SNC via células mononucleares periféricas infectadas, ocasionando a infecção das células da Glia. Presumivelmente, a desmielinização é causada por células T citotóxicas, em vez de efeito viral direto. O processo inflamatório associado é de baixo grau, com evolução crônica e progressiva, levando à degeneração preferencial da substância branca, mais importante na região torácica inferior. Em contraste com ATLL, que geralmente ocorre 20 a 30 anos após infecção por

HTLV-I, TSP/HAM pode desenvolver-se em alguns pacientes poucos anos após a infecção, geralmente após transfusão de sangue infectado.

## LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)

Em contraste com TSP/HAM, ATLL ocorre em pacientes com mais idade (tipicamente 50 a 60 anos). Essa doença é categorizada em diferentes estágios, que podem estar temporalmente relacionados: (a) portador assintomático; (b) estado pré-leucêmico (pré-ATLL); (c) ATLL tipo crônico; (d) ATLL tipo linfomatoso; e (e) ATLL aguda.

A maioria dos indivíduos infectados são carreadores assintomáticos e tem aproximadamente 1% de chance de desenvolver ATLL, e de 5 a 10% de desenvolver qualquer manifestação associada ao HTLV, em toda a vida. O estágio pré-ATLL é caracterizado pelo achado incidental de leucocitose e/ou de linfócitos morfológicamente anormais, significando proliferação clonal incipiente, que pode progredir para ATLL aguda; observa-se regressão espontânea em 50% desses pacientes.

A ATLL crônica é menos agressiva do que os estágios agudos e se caracteriza por lesões de pele, baixos níveis de células leucêmicas circulantes e ausência de envolvimento visceral. Pacientes com essa doença podem evoluir para ATLL aguda em um período de meses. A forma de doença em alguns pacientes com ATLL é predominantemente a de linfoma de células T, em vez de leucemia; esses linfomas não-Hodgkinianos têm diferentes padrões histológicos e podem envolver qualquer órgão.

Na ATLL aguda (desenvolvimento de clone maligno dominante) se observa leucocitose marcada, com linfócitos T morfológicamente anormais, e por vezes, com eosinofilia e neutrofilia. Achados clínicos incluem linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas e pneumonite intersticial. Pode haver hipercalcemia, associada a lesões líticas no crânio e nos ossos longos.

## DIAGNÓSTICO

Testes de triagem para a detecção de anticorpos anti-HTLV-I e anti-HTLV-II incluem teste de aglutinação de partículas e ensaio imunoenzimático (ELISA). Limitações

### Quadro 55.1 DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I E AO HTLV-II

Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)  
Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (TSP/HAM)  
Uveíte  
Dacriosialadenite  
Alveolite linfocitária  
Artropatia  
Polimiosite

como baixa especificidade e risco de reações cruzadas entre os dois deltaretrovírus determinam a necessidade de testes sorológicos confirmatórios, como *Western blot* e imunofluorescência indireta. Os testes de *Western blot* de 4ª geração incorporaram às proteínas de *gag* (p24 e p19) novas proteínas recombinantes de *env* (MTA-1 e K55), específicas para o HTLV-I e o HTLV-II, respectivamente, além de uma proteína recombinante correspondente à região transmembrana comum a ambos os vírus (GD21). Os critérios de interpretação do *Western blot* de 4ª geração são apresentados no Quadro 55.2.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é o principal método molecular para detecção do antígeno, o provírus DNA do HTLV-I ou HTLV-II. Indicações para seu uso incluem *Western blot* com resultado indeterminado, discriminação entre HTLV-I e HTLV-II (em casos com *Western blot* positivo e não-tipável) e períodos com escassez de anticorpos (soroconversão). Não existem testes comerciais para a realização da técnica da PCR para HTLV em nosso meio, motivo pelo qual os laboratórios que realizam esse teste se baseiam em tecnologia própria (*in house*).

### MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (TSP/HAM)

No Brasil, os vírus HTLV-I e HTLV-II são os principais agentes etiológicos de mielopatias lentamente progressivas, de origem não-traumática e não-tumoral. A paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV é caracterizada pelo desenvolvimento de síndrome medular (composta por comprometimento do cordão posterior e/ou do feixe corticoespinal), a qual se expressa por distúrbios esfinteriano-sexuais e de marcha.

Anticorpos anti-HTLV-I/II são identificáveis no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR), mesmo em indivíduos oligossintomáticos. A análise do LCR é geralmente normal, podendo ocorrer discretas elevações na contagem celular e no

#### **Quadro 55.2** CRITÉRIOS PARA INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS DO WESTERN BLOT (WB, GLD 2.4)\*

Positivo	HTLV-I: rgp46-I + gd21 + p24 e/ou p19 HTLV-II: rgp46-II + gd21 + p24 HTLV-I/II: gd21 + p24 e/ou p19 HTLV-I + II: rgp46-I + rgp46-II + gd21 + p24 e/ou p19
Indeterminado	Tipo 1: reatividade a uma ou mais proteínas de <i>env</i> (não preenche os critérios de positividade para HTLV) Tipo 2: reatividade a uma ou mais proteínas de <i>gag</i>
Negativo	Ausência de reatividade a proteínas de HTLV

\*GLD= Genelabs Diagnostic, Singapore.

conteúdo protéico total. A barreira hemato-liquórica se mantém íntegra e frequentemente se identifica a síntese intratecal de anticorpos de classe IgG. A ressonância magnética é o exame de neuroimagem preferencial para uma investigação encefálica e medular pelos seguintes fatores: tentativa de excluir a coexistência de lesões estruturais de caráter compressivo-expansivos, identificação de atrofia de parênquima e existência de imagens inflamatório-desmielinizantes de substância branca.

### LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)

A morfologia das células periféricas na ATLL é variável; células ATLL típicas têm núcleo multilobulado ou em forma de flor (*flower cells*). A histopatologia dos linfonodos também é heterogênea, embora mais comumente seja incluída na classificação imunoblástica de grandes células; a histopatologia nodal não tem relação com prognóstico ou terapia. Embora estudos imunológicos de células ATLL revelem heterogeneidade fenotípica para marcadores de células T, virtualmente todas as células possuem marcadores para antígenos CD4.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de TSP/HAM deve ser feito com outras causas de mielopatia progressiva, incluindo fatores compressivos ou expansivos, deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, infecções (HIV, borreliose ou sífilis), esclerose múltipla (forma primariamente progressiva) e mielopatias geneticamente adquiridas. A ocorrência do caso em região endêmica (como o Brasil), o histórico de transfusões, o uso de drogas intravenosas, a promiscuidade sexual ou a presença de outras manifestações sistêmicas do HTLV-I favorecem o diagnóstico de TSP/HAM.

O diagnóstico diferencial de ATLL inclui outras malignidades de células T, como linfoma não-Hodgkiniano, micose fungóide, síndrome de Sezary e leucemia linfocítica crônica de células T. A maioria destes casos não são, no entanto, associados à infecção pelo HTLV.

O HTLV também deve ser considerado no diagnóstico diferencial de linfocitose em paciente assintomático, bem como em pacientes infectados pelo HIV com CD4 desproporcionalmente elevados.

### TRATAMENTO

O tratamento das doenças imunomediadas associadas ao HTLV-I e ao HTLV-II é fundamentalmente sintomático. Medicamentos como baclofeno e tizanidina são utilizados como mioespaasmolíticos, antiinflamatórios não-esteróides são usados para o alívio de artralgias e outras dores, e oxibutinina, para certas disfunções miccionais. Estudos abertos não-controlados sugerem que terapias imunomoduladoras possam ter efeito benéfico na evolução da doença. Ensaios clínicos com substâncias imunossupressoras e antivirais estão em andamento. O tratamento quimioterápico de ATLL não é o objetivo deste capítulo.

## COMPLICAÇÕES

TSP/HAM pode ocasionar incapacidade funcional, associada a uma elevada morbidade. A infecção do trato urinário inferior é comum nestes pacientes; o comprometimento infeccioso do trato superior é uma das causas mais frequentes de mortalidade em indivíduos infectados por HTLV-I e HTLV-II. ATLL aguda é uma doença muito agressiva, com sobrevida média de 6 meses; podem ocorrer infecções oportunistas devido ao estado de imunodepressão.

## PREVENÇÃO

Estratégias preventivas incluem rastreamento em bancos de sangue e restrições ao aleitamento materno em pacientes infectadas. Recomendações gerais para estes pacientes são apresentadas no Quadro 55.3.

### Quadro 55.3 RELAÇÃO DE ATIVIDADES CONTRA-INDICADAS AO INDIVÍDUO INFECTADO

Doar sangue, órgãos, leite materno, sêmen ou tecidos  
Deixar de usar preservativos nas relações sexuais  
Compartilhar agulhas e seringas  
Amamentar

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993; 118: 448-54.

Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992; 117: 933-46.

Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 211-39.

Menna-Barreto M, Doval A, Rabolini G, Jardim C, Bianchini O. Paraparesia espástica tropical. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. *Retrovírus humanas: doenças associadas ao HTLV*. São Paulo: Atheneu; 2000.

Shimoyama M; Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult-T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Hematol* 1991; 79: 428-39.

# 56

## TUBERCULOSE PULMONAR

DIMAS ALEXANDRE KLIEMANN  
AFRÂNIO L. KRITSKI

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O termo tuberculose (TBC) descreve um amplo espectro de manifestações clínicas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ou, menos comumente, *Mycobacterium bovis*). Trata-se de um grave problema de saúde pública, acometendo mais freqüentemente indivíduos em suas idades mais produtivas. A doença acompanha o ser humano há milênios e é mais comum entre os grupamentos humanos com piores condições socioeconômicas. Nas últimas décadas, os seguintes espaços urbanos têm alto potencial de disseminação da TBC: favelas, mocambos, alagados, invasões, populações agrupadas em calamidades públicas, populações que convivem em ambientes socialmente fechados (escolas, creches, hospitais, presídios e abrigos sociais, clínicas de pacientes psiquiátricos ou de idosos). As populações indígenas também apresentam elevado risco de evolução da endemia. Na esfera individual, são fatores associados à TBC: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), silicose, conversão recente à prova tuberculínica, insuficiência renal crônica, diabetes melito, adoecimento por sarampo, grave desnutrição, etilismo crônico e uso de substâncias imunossupressoras.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 100 milhões de pessoas são infectadas pelo bacilo da TBC (*Mycobacterium tuberculosis*) a cada ano; nos países subdesenvolvidos, 30 a 60% dos adultos estão infectados. Do universo de infectados recentemente ou no passado, 8 a 10 milhões desenvolverão a doença durante a vida, sendo que cerca da metade apresentará formas mais contagiantes, que se caracterizam pela baciloscopia no escarro. O quadro se completa com 2 milhões de óbitos conhecidos e determinados, anualmente, pela TBC, o que a torna a segunda maior causa de morte por infecção no mundo, perdendo apenas para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Existem mais de 42 milhões de pacientes HIV-soropositivos em todo o mundo (OMS, 2002). Entre 30 e 35% deles, ou seja, cerca de 14,7 milhões de indivíduos, estão co-infectados pelo *M. tuberculosis*.

Além disso, é preocupante o aumento da TBC multirresistente em diversas regiões do mundo, principalmente em unidades de saúde com fraco desempenho do programa de controle da TBC ou com elevada taxa de co-infecção com o HIV. Por isso, desde 1993, a OMS considera a TBC uma emergência mundial, propondo a implementação da estratégia conhecida em inglês como DOTS (estratégia de tratamento diretamente observado, de curta duração).

A incidência estimada de TBC no Brasil é de 68 casos/100.000 habitantes (dados da OMS, 2000), o que coloca como o 15º país no mundo em número absoluto de casos. As taxas de TBC são mais elevadas nas regiões socioeconomicamente mais frágeis, como o Norte e o Nordeste, e em grandes centros urbanos, como Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre. No ano 2000, foram registrados, no Rio Grande do Sul, 4.809 novos casos de TBC (incidência 47,2/100.000 habitantes), sendo 2.959 (79,4/100.000) na região metropolitana e 1.599 na cidade de Porto Alegre (117,5/100.000). Destes, 991 realizaram o teste anti-HIV, com resultado positivo em 52,7% e negativo em 47,3%. O aparecimento da pandemia do HIV, principalmente em grandes centros urbanos, modificou consideravelmente a epidemiologia da TBC no Brasil e no mundo (ver adiante).

O RMAI corresponde à probabilidade de um indivíduo não-infectado adquirir a infecção por *M. tuberculosis* no período de 1 ano e é medido em inquéritos tubercúlicos em escolares. Em 1990, o RMAI no Brasil foi estimado em 0,5%. Apesar da alta cobertura vacinal pelo BCG (bacilo de Calmette e Guérin) em diversas regiões no Brasil, por meio da utilização de metodologias especiais, demonstrou-se ser possível calcular o RMAI em tais regiões. Atualmente, o RMAI pelo *M. tuberculosis* na população geral do Brasil é estimado em 1%. Segundo Styblo, um RMAI de 1% ao ano equivaleria a uma incidência média de 50 casos de TBC pulmonar com baciloscopia positiva para cada 100 mil habitantes. Estudos em capitais brasileiras em crianças na idade de entrada na escola mostram prevalência média de TBC infecção entre 8 e 12%; menores percentuais foram observados nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, e maiores percentuais, nas regiões Norte e Nordeste. A taxa mais baixa foi vista em Florianópolis (2%) e a mais elevada em Belém (27%). Dados de 1990 mostram, em grupos selecionados de recrutas do Exército do Brasil, sem cicatriz de BCG, a prevalência de 20% de reatores fortes à prova tuberculínica.

O diagnóstico precoce e a rápida indicação de tratamento são medidas fundamentais no controle da epidemia. Antes da quimioterapia, em um período de 5 anos, 50% dos doentes não-tratados morriam, 25% tornavam-se crônicos e 25% curavam-se espontaneamente. Hoje, o método de redução da TBC na sociedade é a busca de novos casos e o adequado tratamento medicamentoso. Em regiões de elevada prevalência de co-infecção pelo HIV e TBC, a identificação de contatos e o tratamento preventivo da TBC são também considerados prioritários, desde que, nessas regiões, as unidades de saúde tenham implementado a DOTS e alcançado as metas de detecção de casos de no mínimo 70%, com taxa de abandono do tratamento de TBC ativa inferior a 5%.

É importante mencionar que a incidência ou o número de casos novos de TBC em um determinado período de tempo é muito importante para a saúde pública em geral e desperta maior interesse nos profissionais sanitários. Já o



coeficiente de incidência, que corresponde à incidência dividida pela população exposta ao risco de adquirir a doença, seja na comunidade ou em ambientes fechados, como hospitais ou prisões, tem particular interesse para os epidemiologistas e clínicos.

## ETIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

*Mycobacterium tuberculosis* é o microrganismo responsável pela TBC humana, uma forma de transição entre as eubactérias e os actinomicetos. *M. tuberculosis* pertence à ordem *Actinomycetale* e ao complexo *M. tuberculosis*, onde estão também incluídos BCG, *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canetti* (seu mais antigo ancestral) e outras micobactérias conhecidas pela sigla inglesa MOT (*Mycobacterium other than tuberculosis*).

*M. tuberculosis* foi descoberto por Robert Koch em 1882; é uma bactéria imóvel, aeróbia em forma de bastão e não-esporulada, medindo 0,5 por 3 µm e considerada um parasita intracelular facultativo. As micobactérias não se coram com facilidade, sendo freqüentemente neutras ao Gram; uma vez corados pela fucsina, no entanto, os bacilos não podem ser descorados por álcool-ácido, característica que justifica sua classificação como bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Os bacilos crescem lentamente e possuem cápsula que os protege dos agentes químicos; são, no entanto, facilmente destruídos por agentes físicos, como o calor, os raios ultravioletas da luz solar e as radiações ionizantes. Duplicam sua população em 18 a 48 horas, dependendo da maior ou menor oferta de oxigênio, do pH do meio e da facilidade de nutrientes. Esse crescimento lento condiciona a evolução crônica da doença.

A transmissão dos bacilos é feita por via aerógena, através da eliminação de aerossóis pela tosse, espirro ou fala contaminados com partículas de até 5 µm (núcleo de Wells, que corresponde ao resíduo seco das gotas de Pflügge), que contêm de 1 a 2 bacilos. O risco de infecção está intimamente ligado à densidade bacilar no ar respirado e à virulência do bacilo. A probabilidade de infecção após contato com caso de TBC depende também da intimidade e duração do contato, do ambiente compartilhado, do grau de infecciosidade do paciente e da capacidade do contato em promover ou não uma resposta imune eficaz contra o bacilo. Os contatos intradomiciliares são mais freqüentemente infectados do que os extradomiciliares, principalmente nos extremos etários. A aglomeração em locais de pouca ventilação é um dos fatores mais importantes de transmissão, aumentando a intensidade do contato. Nos últimos anos, mesmo em países em desenvolvimento, foram descritos surtos de TBC em ambientes fechados, como hospitais e casas de saúde psiquiátricas; foram confirmadas maiores taxas de conversão à prova tuberculínica entre profissionais de saúde e alunos de medicina do que na população geral.

O paciente que transmite a infecção é aquele portador de lesão pulmonar ou de laringe que se comunica com o meio exterior – forma pulmonar bacilífera, especialmente as cavitárias. São definidos como bacilíferos, logo fontes de infecção, pacientes com bacilos detectáveis no exame de escarro (pacientes bacilíferos). Para que esses bacilos sejam visíveis ao exame direto, é necessário que existam

pelo menos 5 mil deles em cada mililitro de escarro. Estes são mais infectantes do que pacientes com TBC pulmonar com escarro direto negativo e cultura positiva, bem como aqueles com ambos os exames negativos. As formas extrapulmonares não apresentam riscos maiores de contágio. Em pacientes imunodeprimidos, em especial pacientes com SIDA, a positividade do BAAR nas amostras respiratórias é menor. Mesmo nessas situações pode ocorrer a transmissão aos seus contatos, principalmente aqueles em estado de imunossupressão (i.e., infectados pelo HIV, transplantados, portadores de insuficiência renal crônica) e inclusive profissionais de saúde ou alunos de medicina, enfermagem ou fisioterapia.

O bacilo, ao ser inalado, alcança os alvéolos e permanece no interior dos macrófagos alveolares em inatividade por cerca de 3 dias, formando pequeno foco pneumônico (cancro de inoculação), quando, então, começa a multiplicar-se. Com a morte desses macrófagos, ocorre disseminação linfo-hematogênica, e os bacilos se propagam para gânglios linfáticos mediastinais (foco ganglionar). O conjunto desses dois focos é chamado complexo primário tuberculoso. Ao ganharem a corrente sanguínea e linfática, os bacilos podem atingir qualquer órgão, originando novos focos. Na dependência de diversos fatores relacionados ao bacilo e/ou ao hospedeiro, ao final de 3 semanas instala-se a infecção (caracterizada pela conversão da prova tuberculínica); com o posterior desenvolvimento da resistência adquirida, os bacilos podem ser eliminados ou permanecer em estado de latência. Em 90 a 95% dos casos, há evolução favorável, com controle dos diferentes focos recentemente implantados; nos 5 a 10% restantes, em geral crianças não-vacinadas pelo BCG, a TBC primária se desenvolve. Embora possa ser grave e fatal, principalmente em crianças de pouca idade e imunodeprimidas, a TBC primária costuma resultar em cura. Essa forma de TBC não é transmissível.

O controle ou não do desenvolvimento de lesão tuberculosa depende do número e da virulência dos bacilos e da hipersensibilidade e resposta imune eficaz do hospedeiro. A resistência (natural e adquirida por infecção prévia ou vacinação com BCG) é fator de proteção, produto das respostas imunes celulares mediadas primariamente por linfócitos T. A imunidade efetiva é dependente, além da resistência natural, da resposta imune celular. Macrófagos secretam interleucina I, que irá ativar linfócitos T, os quais, por sua vez, ao secretarem linfocinas (fator de quimiotaxia de macrófagos, fator de inibição e migração de macrófagos e outras), irão atuar sobre macrófagos, tornando-os mais capazes de eliminar o bacilo ou inibir a sua multiplicação intracelular. O processo evolui para a formação de granulomas. Embora após aproximadamente 3 semanas o processo imunológico esteja ativado, a imunidade adquirida não é bactericida, pois os bacilos podem permanecer vivos em fase de latência (isto é, sem multiplicação) no interior dos macrófagos.

Se o equilíbrio existente entre o indivíduo infectado e os bacilos presentes nas lesões for rompido, poderá haver reativação de um ou mais focos, gerando TBC pós-primária (de reativação endógena), pulmonar (mais freqüente) ou extrapulmonar. O pulmão pode adoecer, também, a partir de nova infecção (TBC pulmonar de reinfeção exógena).

A chance de adoecimento por TBC em indivíduos não-infectados pelo HIV é de 5 a 10% ao longo da vida. A situação se torna dramática em regiões de

elevada prevalência de infecção pelo HIV, pois, entre os indivíduos co-infectados, há um aumento na taxa de adoecimento por TBC de 5 para 50% ao longo da vida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### SINAIS E SINTOMAS

O aparecimento de TBC pulmonar no adulto pode ocorrer por meio de (nova) infecção exógena ou de reinfecção endógena. Nos países de baixa prevalência, admite-se maior frequência de reinfecção endógena, isto é, exacerbação de lesão pulmonar provavelmente adquirida na infância. No Brasil, com situação intermediária de prevalência, admite-se que o adoecimento ocorre tanto de maneira endógena como exógena. Entre os pacientes infectados pelo HIV, na fase avançada de imunodeficiência, que residem em áreas de elevada taxa de TBC, é mais frequente o adoecimento por reinfecção exógena. Entretanto, recentemente, foram descritas também taxas elevadas de TBC por reinfecção exógena (75%) mesmo em indivíduos imunocompetentes na África do Sul.

O comprometimento pode ser exclusivo dos pulmões, de órgãos extrapulmonares, ou de ambos. Antes da pandemia da SIDA, 80% dos casos se limitavam aos pulmões; atualmente, houve aumento no número de casos extrapulmonares, principalmente de gânglios linfáticos superficiais e profundos, de formas associadas (pulmonares e extrapulmonares), e de TBC miliar.

As formas clínicas da TBC pulmonar estão relacionadas ao grau de adoecimento do órgão. Na fase inicial, em que o diagnóstico é essencialmente radiológico, o paciente geralmente não refere sintomas. Os achados radiológicos mais frequentes são imagens tênues de hipotransparência nos andares superiores dos pulmões, ápices e regiões infraclaviculares, não havendo predileção por qualquer dos pulmões. Isso traduz os chamados infiltrados precoces, identificados ao exame anatomopatológico. Esses infiltrados começam lentamente a confluir para coalescência e, a seguir, formação caseosa, que, ao ser eliminada através da expectoração, origina as cavidades. Essas lesões são muito ricas em bacilos, de tal sorte que uma cavidade com 2 cm de diâmetro pode conter de 100 milhões a 10 bilhões de bacilos, o que torna o paciente uma importante fonte de contágio.

Sendo a TBC uma doença de evolução crônica ou subaguda, a sintomatologia tende a ser insidiosa e de intensidade crescente; períodos de remissão e relativo bem-estar podem retardar a procura por atendimento. Na maioria dos casos, em países em desenvolvimento, o tempo de sintomas até o diagnóstico é superior a 3 meses.

A tosse é o sintoma mais frequente na TBC pulmonar; tende a ser inicialmente seca, tornando-se produtiva à medida que a doença progride, com eliminação de maior ou menor quantidade de expectoração purulenta, na dependência da extensão das lesões. A presença de tosse e de expectoração por mais de três semanas caracteriza o *sintomático respiratório*, grupo prioritário para a investigação. Pode haver hemoptise, em graus variáveis, geralmente após longa evolução da doença; sua presença em geral indica comprometimento de artérias brônqui-

cas, motivo pelo qual o sangue costuma ser vermelho brilhante. Dor torácica, presente em até 25% dos casos, é geralmente de fraca intensidade e incomum, decorrendo do comprometimento da pleura parietal a partir de lesão subpleural. Dispneia é relatada com menor frequência e ocorre por destruição do parênquima, sendo observada nos casos com maior tempo de evolução.

O acometimento sistêmico é muito lento e o emagrecimento causado pela doença é gradativo e notado, na maioria das vezes, cerca de 3 a 4 meses após o início da tosse. Entre as manifestações sistêmicas, destacam-se febre, geralmente ao entardecer e de baixa intensidade, sudorese noturna profusa, calafrios, anorexia, astenia e emagrecimento. Acredita-se que a multiplicação bacilar seja mais intensa nos picos plasmáticos do cortisol, iniciando-se o processo inflamatório com a ruptura do macrófago e a liberação de seu conteúdo para os tecidos; provavelmente, é por isso que a febre acontece à tarde. Em função da lenta multiplicação do bacilo, o processo inflamatório é pouco intenso, determinando temperaturas pouco elevadas. A resposta do organismo à febre, para manutenção da temperatura corporal, é a sudorese, que por sua vez aparece à noite. Na presença de disseminação hematogênica maciça, ou endobrônquica, a febre pode ser alta, acompanhada de calafrios, e não respeitar o horário clássico. Anorexia e perda ponderal são frequentes (70%), proporcionais ao tempo e extensão da doença. Em uma frequência menor, em casos de doença pulmonar avançada, de longa duração, ou em que ocorra comprometimento de outros órgãos por disseminação canalicular, podem ser observados sintomas relacionados a esses órgãos, como disfonia, disfagia, odinofagia, otalgia, otorréia, hipoacusia (TBC da laringe, faringe, orelha média), diarreia, dor abdominal, distensão abdominal (TBC intestinal e/ou peritoneal).

Com a maior disponibilização dos exames radiológicos, o exame físico do tórax tornou-se menos importante; achados comuns incluem estertores (geralmente apicais e posteriores) e sinais de consolidação e/ou derrame pleural. Nas formas disseminadas, pode haver adenomegalias superficiais, hepatoesplenomegalia, ascite, lesões na pele e cavidade oral. Em casos de hipersensibilidade a componentes do bacilo, a doença pode manifestar-se como eritema nodoso, ceratoconjuntivite flictenular ou eritema endurecido. Pacientes com hipocratismo digital ao exame físico devem ser cuidadosamente avaliados para neoplasias e doença pulmonar supurativa crônica, já que esse achado é infrequente na TBC, ocorrendo com maior probabilidade nessas outras doenças pulmonares.

As formas clínico-radiológicas menos frequentes são decorrentes da disseminação hematogênica e se traduzem por quadro consuntivo, sendo acompanhadas por lesões em outros órgãos, levando à forma miliar disseminada. O exame radiológico mostra imagens micronodulares de baixa densidade disseminadas em ambos os pulmões. Outras vezes, a semeadura miliar ocorre somente no pulmão, podendo acometer apenas alguns segmentos, o que fortalece a teoria de tubérculos existentes na íntima das artérias pulmonares, levando à embolização séptica. Quando o acometimento é apenas pulmonar, o quadro clínico é pobre, manifestando-se por febre e tosse improdutiva. Após a instalação dos micronódulos, podem ocorrer confluência das lesões miliares, formações alveolares, condensações e cavidades.

## DIAGNÓSTICO

### MICROSCOPIA DO ESCARRO

O principal método de diagnóstico na TBC pulmonar é o exame de escarro com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pela técnica de Ziehl-Neelsen. A sensibilidade do exame com uma amostra de escarro coletada pela manhã, em jejum, em 2 dias consecutivos, varia de 60 a 80% nos indivíduos imunocompetentes, e de 40 a 60% entre os pacientes infectados pelo HIV. O resultado positivo é quantificado em cruzes (+, ++ ou +++). As amostras não devem conter restos alimentares e não devem ser oriundas das vias aéreas superiores; os pacientes devem ser instruídos a inspirar profundamente, reter por um instante o ar e lançá-lo para fora, tossindo e escarrando dentro do pote. Escarros hemáticos não devem ser desprezados.

Embora o valor preditivo positivo da baciloscopia do escarro seja muito elevado para diagnóstico de TBC, deve-se salientar que resultado positivo não ocorre, de modo algum, exclusivamente na TBC. Deve-se sempre estar atento à possibilidade de micobacterioses atípicas, especialmente na presença de doença pulmonar crônica (como bronquiectas e fibrose cística) ou distúrbio imunológico (idade avançada, diabetes melito e etilismo) e nocardiose (micorganismo filamentosos – BAAR positivo e gram-positivo), principalmente em pacientes atendidos em unidades de saúde de referência ambulatorial ou hospitalar. A positividade do exame, por sua vez, depende da riqueza de bacilos no escarro, o que se relaciona à presença de lesão cavitária, tanto mais freqüente quanto mais extensa e antiga for a doença. Se duas pesquisas de BAAR forem negativas em paciente com lesão escavada, a chance de ser TBC é menor que 5%, o que não autoriza iniciar tratamento medicamentoso de prova.

Pacientes que não conseguem coletar escarro podem fazê-lo por meio de fisioterapia. O rendimento do escarro induzido (inalação de soluções salinas hipertônicas) é semelhante ao do lavado broncoalveolar, sendo particularmente útil em pacientes com SIDA e poucas lesões pulmonares. Já o lavado gástrico, muito usado em crianças, pode ser aplicado a outros pacientes com dificuldade de obtenção de material; tem, no entanto, baixo rendimento e exige internação (deve ser coletado antes do início do peristaltismo, no final da madrugada). Pode-se obter bom material por aspirado transtraqueal; o método, no entanto, requer profissional experiente e internação, além de ser muito incômodo para o paciente.

A pesquisa de BAAR também pode ser realizada em materiais de outros órgãos, como líquido pleural, secreções de lesões e/ou de fístulas (principalmente de gânglios linfáticos), líquido sinovial e liquor. Por se tratarem de materiais habitualmente com poucos bacilos, na maioria das vezes torna-se necessária a realização de cultura para micobactérias ou biópsias para exame histobacteriológico (ver Capítulo 57, “Tuberculose extrapulmonar”).

### PROVA TUBERCULÍNICA

Método simples e útil no diagnóstico da TBC. Entretanto, em razão de limitada acurácia, não permite distinguir infecção de doença. Utiliza-se a técnica de

Mantoux, com injeção intradérmica de 0,1 mL (0,04 µg) de antígeno do *M. tuberculosis* (tuberculina) na face ventral do antebraço esquerdo – equivalente a 2 UT (unidades tuberculinicas). O antígeno usado atualmente no Brasil é o PPD (proteína purificada derivada) – Rt23. A reatividade relaciona-se principalmente à hipersensibilidade mediada por linfócitos CD4+ previamente sensibilizados, que são atraídos para o local. A leitura é realizada após 72 a 96 h, no local da injeção, com régua milimetrada transparente, considerando-se o maior diâmetro transversal de endurecimento não-reator, se 0 a 4 mm; reator fraco, 5 a 9 mm; e reator forte, ≥10 mm. Em pacientes com HIV, considera-se positiva endurecimento ≥ 5 mm.

A prova tuberculínica é indicada, fundamentalmente, nos casos suspeitos e não-comprovados de TBC; quando negativo, torna o diagnóstico improvável, a menos que haja outra justificativa para a negatividade. Resultados falso-negativos podem ocorrer por fatores técnicos (injeção subcutânea, PPD de má qualidade ou erro de leitura), infecção pelo HIV, idade avançada, malignidade, desnutrição grave, doença sistêmica grave, hipotireoidismo, sarcoidose, infecções virais (como sarampo, rubéola, caxumba), vacinas com vírus vivos e uso de corticosteróides ou imunossupressores. A prova tuberculínica pode ser negativa nas fases agudas da TBC miliar, das serosites tuberculosas e da pneumonia tuberculosa. Indivíduos hiporreativos à prova tuberculínica (podem corresponder a cerca de 10% da população) costumam ser também anérgicos a outros antígenos, como candidina e toxóide.

A inoculação do PPD em um indivíduo previamente estimulado (por germe vivo ou atenuado, como vacina pelo BCG) leva à resposta inflamatória local com infiltrado de linfócitos T e histiócitos, ocasionando um resultado reator à leitura da prova tuberculínica que geralmente não ultrapassa endurecimento de 15 mm. No entanto, com o passar do tempo e na ausência de infecção, a tendência da reação é diminuir de tamanho, reduzindo-se a valores abaixo de 10 mm. Outro fator capaz de alterar a medida da induração da prova tuberculínica é o efeito *booster*, que consiste no aumento da reatividade quando o indivíduo é submetido a novo teste em intervalo de 1 a 3 semanas. Ocorre o efeito *booster* quando houver aumento da induração em até 6 mm em relação à primeira dose do PPD, sendo que a induração da prova tuberculínica da segunda dose deve ser superior a 10 mm. Nos indivíduos não-infectados por *M. tuberculosis* (induração menor do que 10 mm na primeira dose e efeito *booster* negativo), ao se repetir a prova tuberculínica após período de 6 meses a 2 anos, infecção recente por *M. tuberculosis* deverá ser considerada quando houver aumento maior que 10 mm na induração em relação às mensurações anteriores em indivíduos não-vacinados com BCG ou de mais de 15 mm naqueles vacinados com BCG há menos de 2 anos. É importante mencionar que, nessas situações, deve ser oferecido ao indivíduo o tratamento preventivo da TBC, em razão do elevado risco de adoecimento por TBC nos 2 anos seguintes.

## CULTURA PARA MICOBACTÉRIAS

O diagnóstico laboratorial definitivo de TBC somente pode ser obtido pela cultura de espécime clínico, acompanhado de testes adicionais que permitam a identifica-

ção da espécie isolada. Devido ao elevado valor preditivo positivo da pesquisa direta, a cultura do escarro tem sido reservada para pacientes com baciloscopia negativa. A cultura pode ser positiva em mais de 30% dos casos com lesões não-escavadas e BAAR negativo em duas amostras de escarro. Pode também ser realizada em espécimes de urina, liquor, líquido pleural, pericárdico, peritoneal, articular, sangue, lavados gástrico e brônquico, aspirados de gânglios linfáticos, de fígado, de medula óssea e fragmentos de tecidos (como pulmão e pleura). Entre os vários meios de cultura disponíveis, o mais utilizado no Brasil é o meio de Löwenstein-Jensen (LJ): um meio sólido à base de ovo. Apesar desse método apresentar maior sensibilidade (80 a 90%) em relação à baciloscopia, uma das limitações dos meios de cultura sólido é o tempo necessário para a obtenção do resultado, que varia de 3 semanas (resultados positivos) a 8 semanas (resultados negativos). Existem outros meios sólidos de cultura, como Ogawa Kudo e aqueles solidificados em ágar Middlebrook 7H10 e 7H11, e meios líquidos, como o Middelbrook 7H9 e o 7H12. O uso de métodos radiométricos, como o Bactec, pode reduzir o tempo da cultura para < 2 semanas. Recentemente, foram propostas, nas Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, as indicações prioritárias para a realização de cultura para micobactéria:

- ▶ casos pulmonares suspeitos e negativos à baciloscopia;
- ▶ espécimes paucibacilares e extrapulmonares;
- ▶ todo espécime de paciente soropositivo para o HIV/SIDA;
- ▶ todos os casos de retratamento após falência bacteriológica ao RHZ; ou recidiva de doença; ou reinício após abandono, com teste de sensibilidade.
- ▶ suspeita de resistência às substâncias, seguida de teste de sensibilidade;
- ▶ suspeita de micobacteriose não-tuberculosa, seguida de identificação da espécie do bacilo.

Seguindo as indicações das Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, recomenda-se a realização de cultura com identificação e testes de sensibilidade usando metodologia validada para todos os casos de retratamento da TBC e, ainda, na investigação de casos suspeitos de TBC resistente. A suspeita de resistência deverá se dar com base nos dados epidemiológicos locais e na evolução clínica do paciente: persistência de baciloscopia positiva no quarto mês de tratamento ou positividade após negatificação das baciloscopias nos controles mensais.

## EXAME HISTOPATOLÓGICO

O achado de granuloma tuberculóide com necrose caseosa em biópsia pleural sugere fortemente o diagnóstico de TBC. Em outros materiais clínicos, no entanto, esse achado se associa a menor probabilidade de TBC em atividade. A prova tuberculínica positiva associada aos dados clínicos, radiológicos e laboratoriais pode auxiliar no diagnóstico. Deve ser sempre realizado o diagnóstico diferencial, fundamentalmente, com micoses profundas (especialmente paracoccidioidomicose e histoplasmose pulmonar); colorações para fungos (como a prata) devem ser realizadas, especialmente se a pesquisa de BAAR for negativa. O exame histopatológico é particularmente útil na TBC extrapulmonar. A presença de granu-

loma completo com ou sem cáseo e baciloscopia negativa na histologia tende a ocorrer mais em pacientes imunocompetentes. Em imunossuprimidos (i.e, infectados pelo HIV em fase avançada com nível de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> ou linfopenia < 1.000 células/mm<sup>3</sup>), por outro lado, é mais freqüente a presença de granuloma incompleto ou ausente e baciloscopia da peça histológica positiva.

### RADIOGRAMA DO TÓRAX

A apresentação radiológica varia de acordo com o tipo de TBC, se pulmonar clássica, de disseminação hemática (miliar), pneumônica, ou, mais raramente, tuberculoma e bronquite.

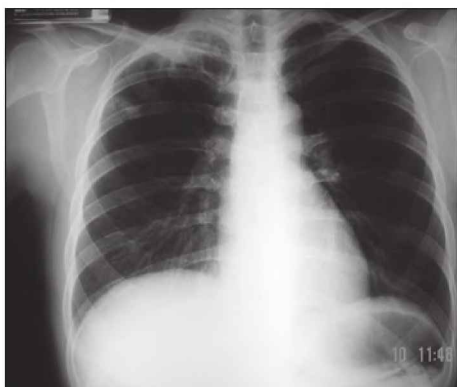
#### **Tuberculose pulmonar (clássica) no paciente adulto ou criança com idade superior a 10 anos**

Os segmentos apical e posterior dos lobos superiores e superior dos lobos inferiores (no quadrante póstero-superior do tórax) são os mais acometidos, favorecidos pela maior taxa de oxigênio aí existente (Figuras 56.1 e 56.2). Raramente há comprometimento isolado das demais porções do parênquima. As lesões se apresentam como focos de consolidações acinares/imagens heterogêneas isoladas ou coalescentes, de limites imprecisos, com ou sem cavidades. A disseminação brônquica a partir dessas cavidades gera novos focos do mesmo tipo, uni ou bilaterais; a coexistência de cavidades e focos de disseminação torna muito provável a etiologia tuberculosa. O aspecto exsudativo e maldefinido das lesões pode ser substituído ou entremeado por micronódulos e nódulos, com bordos mais circunscritos, contornos e formas irregulares. A cicatrização das lesões ocorre



▲ **Figura 56.1** Tuberculose pulmonar apical.



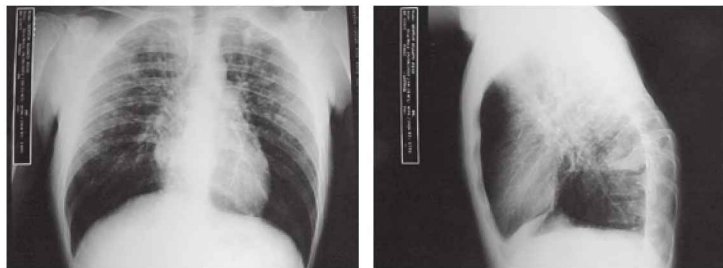


▲ **Figura 56.2** Cavidade no lobo superior direito decorrente de tuberculose pulmonar.

como estrias fibrosas e perda de volume, podendo retrair o hilo, elevar a hemicúpula e desviar a traquéia.

#### **Tuberculose de disseminação hemática (miliar)**

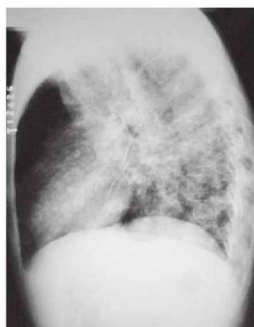
O radiograma de tórax é essencial para o diagnóstico; na fase inicial, há infiltração difusa micronodular, com focos de poucos milímetros, sem confluência (Figuras 56.3, 56.4 e 56.5). Lesões mais antigas podem ser maiores, confluentes, com ou sem cavidades. Em raras ocasiões, amiúde em pacientes com menor resistência, pode haver evolução broncopneumônica, com infiltração alveolar. Concomitante à doença pulmonar, pode haver comprometimento de gânglios linfáticos, pleura, pericárdio, peritônio e meninges, entre outros. A associação de adenomegalia e infiltração pulmonar é mais freqüente nos pacientes infectados pelo HIV; antes



▲ **Figura 56.3** Tuberculose miliar em indivíduo com SIDA avançada.



▲ **Figura 56.4** Micronódulos na tuberculose miliar.



▲ **Figura 56.5** Outro radiograma de tórax mostrando tuberculose miliar em indivíduo com SIDA avançada.

da SIDA, a TBC miliar era forma rara de apresentação no indivíduo imunocompetente.

### **Pneumonia tuberculosa**

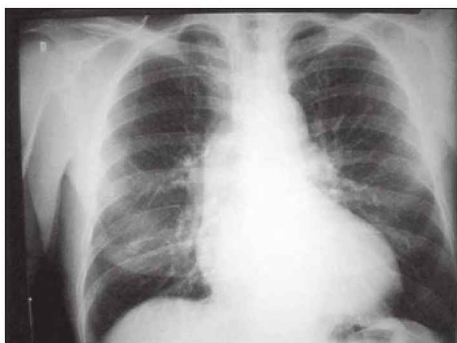
Ocorre quando material caseoso é liberado bruscamente no interior de um brônquio, a partir de caverna tuberculosa ou de gânglio tuberculoso mediastinopulmonar que fistulizou para o brônquio. A pneumonia secundária a uma cavidade é de diagnóstico fácil, pois a baciloscopia do escarro é positiva (rica em bacilos) – essa condição foi muito mais comum na era pré-quimioterapia, nas fases finais de evolução da doença. Na pneumonia secundária à fístula, por outro lado, pode haver dificuldades diagnósticas, por não ser geralmente lembrada no diagnóstico diferencial das pneumonias e, principalmente, por resultar de reação tissular exsu-

dativa provocada por material caseoso paucibacilar, que não são facilmente encontrados no exame do escarro. Essa condição é mais comum em negros, não-expostos previamente ao bacilo, e em imunodeprimidos (i.e., SIDA).

Em fase precoce, o radiograma de tórax revela consolidação alveoloductal comprometendo um ou mais segmentos, conforme a cadeia ganglionar afetada (mais freqüente no lobo superior); broncograma aéreo costuma estar visível (Figura 56.6). Podem ocorrer pequenos focos acinares de disseminação brônquica, que sugerem a natureza tuberculosa da lesão. Nessa fase, pode haver confusão com pneumonia pneumocócica, embora com sintomatologia menos aguda e intensa, além da ausência de resposta aos fármacos antipneumocócicos. Com a evolução, surgem pequenas cavidades no seio da consolidação e os focos acinares se tornam mais exuberantes; é comum haver leve componente atelectásico. A maioria dos pacientes procura o médico nessa fase de doença, quando o diagnóstico é facilitado pela existência de cavidades e baciloscopia no escarro positiva.

### TUBERCULOSE PULMONAR NA CRIANÇA

A telerradiografia de tórax na forma pulmonar é muito informativa na suspeita de TBC pulmonar (Quadro 56.1). A presença de adenomegalias ou de imagem miliar sugere fortemente a doença em crianças com idade inferior a 10 anos. É freqüente a suspeita de TBC em pneumonias que não evoluam satisfatoriamente em pacientes que não chegam a apresentar quadro toxêmico. Às vezes, de modo similar ao descrito anteriormente em paciente adulto, o aspecto da telerradiografia de tórax permanece inalterado após tratamento medicamentoso dirigido para pneumonia aguda bacteriana, embora a criança possa até apresentar melhora clínica. Durante esse tratamento, as imagens radiológicas dessas pneumonias são de evolução lenta, podem surgir cavitações, constituindo mais um dado sugestivo de TBC. Deve ser feito diagnóstico diferencial com pneumonias por germes comuns causadoras de cavitação e/ou de pneumatoceles.



▲ **Figura 56.6** Aspecto radiológico da pneumonia tuberculosa.

**Quadro clínico-radiológico****Contato  
com adulto  
tuberculoso****Teste  
tuberculínico  
e vacinação  
BCG-ID<sup>1</sup>****Estado  
nutricional**

Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento e sudorese > 2 semanas

**(Adicionar 15 pontos)**

Adenomegalia ou padrão miliar  
– Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas  
– Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas evoluindo, com piora ou sem melhora com antimicrobianos comuns

**(Adicionar 15 pontos)**

Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas

**(0 pontos)**

Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas

**(Adicionar 5 pontos)**

Infecção respiratória com melhora após o uso de antimicrobianos para germes comuns ou sem antimicrobianos  
**(Subtrair 10 pontos)**

Radiografia de tórax normal  
**(Subtrair 5 pontos)**

Contato próximo nos 2 últimos anos

**(Adicionar 10 pontos)**

Vacinação há mais de 2 anos:

- < 5 mm: 0 pontos
- 5-9 mm: 5 pontos
- 10-14 mm: 10 pontos
- ≥ 15 mm: 15 pontos

Vacinados há menos de 2 anos:

- < 10 mm: 0 pontos
- 10-14 mm: 5 pontos
- ≥ 15 mm: 15 pontos

Não-vacinados:

- < 5 mm: 0 pontos
- 5-9 mm: 5 pontos
- ≥ 10 mm: 15 pontos

Desnutrição grave ou peso abaixo de percentil 10 (SISVAN)<sup>2</sup>

**(Adicionar 5 pontos)**

Peso igual ou acima de percentil 10 (SISVAN)

**(0 pontos)**

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil.

<sup>1</sup> Não se aplica a revacinados de BCG-ID.

<sup>2</sup> SISVAN = Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (Ministério da Saúde do Brasil, 1997).

O sistema diagnóstico de TBC na criança preconizado pelo Ministério da Saúde mostrou valores adequados de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de TBC pulmonar, tendo sido ratificado pelas Diretrizes Brasileiras de Tuberculose em 2004. Indivíduos com 40 pontos ou mais são classificados como tendo um diagnóstico muito provável; aqueles com 30 a 35 pontos possuem diagnóstico possível e aqueles com 25 pontos ou menos possuem diagnóstico pouco provável.

## OUTROS EXAMES

### Sistemas de detecção do crescimento micobacteriano

O sistema *Bactec 960* utiliza ácido palmítico marcado com carbono 14 e pode fornecer diagnóstico entre 7 e 14 dias, inclusive com resultado do teste de sensibilidade. A rapidez e a vantagem de poder detectar pequenas quantidades de germes se contrapõe ao alto custo da técnica. Esse método foi validado na década de 80 inclusive para o teste de sensibilidade de medicamentos de primeira e segunda linha no tratamento de TBC. Infelizmente, a empresa responsável pela sua comercialização decidiu retirá-lo do mercado para a incorporação do *Bactec MGIT 960*. Trata-se de um sistema não-radiométrico que utiliza tubos contendo meio líquido 7H9 sobre um disco de silicone impregnado com rutênio. Caso haja crescimento micobacteriano, o oxigênio é consumido, fazendo com que o rutênio libere luminescências que podem ser detectadas por luz ultravioleta, indicando o crescimento micobacteriano. O sistema *Bactec MGIT 960* se baseia no mesmo princípio que o sistema *MGIT*, porém é um sistema totalmente automatizado, apresentando equipamentos de monitorização contínua, com capacidade para 960 testes simultâneos. Esse método foi recentemente validado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para teste de sensibilidade aos medicamentos de primeira linha (R, H, E, Z).

Existem outros métodos para detecção de crescimento de micobactéria, tais como a) o sistema *BACTEC 9000*<sup>®</sup>, utilizado para isolamento de micobactérias a partir da cultura de espécimes de sangue; b) o sistema *MB/BacT*<sup>®</sup> (Organon Teknika); c) o sistema *MB REDOX*<sup>®</sup> (Heipha Diagnostika Biotest); e d) o sistema de cultura *ESP II*<sup>®</sup> (Difco Laboratories – Trek Diagnostic Systems).

### Testes de biologia molecular

O desenvolvimento de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), principalmente os *kits* comerciais, apresentam especificidade e sensibilidade altas. Podem, portanto, auxiliar sobremaneira o diagnóstico rápido de determinada enfermidade. No entanto, os *kits* comerciais para utilização no diagnóstico da TBC foram validados pelo FDA para uso apenas em amostras respiratórias de pacientes adultos, não-tratados para TBC no passado e não-imunodeprimidos. Como esses métodos têm a capacidade de detectar ácidos nucleicos, resultados falso-positivos podem ocorrer, decorrentes de contaminação ou de material de bacilos mortos, principalmente em indivíduos com sintomas respiratórios e história de tratamento anti-TBC no passado ou em crianças que se infectaram recentemente e o desenvolvimento ou não para TBC doença

ainda não tenha ficado estabelecido. A incapacidade de definir atividade de doença é, no momento, o maior desafio dessa metodologia.

A metanálise realizada por Sarmiento e colaboradores (2003) sobre os ensaios diagnósticos (*kits* comerciais e ensaios *in house* que utilizaram a técnica de PCR no diagnóstico da TBP paucibacilar) descreve uma sensibilidade variando de 9 a 100% e uma especificidade variando entre 25 e 100%. Essa grande diferença parece ser mais bem explicada pelas limitações metodológicas apresentadas por esses estudos. A maioria dos trabalhos incluídos na análise não relatou as características clínicas dos pacientes, tendo utilizado exclusivamente a cultura para micobactéria como padrão-ouro de diagnóstico de TBC paucibacilar. Os *kits* comerciais mostraram maior especificidade, porém menor sensibilidade, para o diagnóstico de TBC paucibacilar do que as técnicas de PCR *in house*. Os autores concluem que a técnica de PCR comercializado poderia ser utilizada de rotina em laboratórios de referência no diagnóstico da TBC pulmonar paucibacilar nos pacientes em que haja elevado índice de suspeição, assim como nos casos que demandarem diagnóstico rápido. Tal medida poderia ser útil na tomada de decisão de iniciar mais precocemente o tratamento anti-TBC, sem a necessidade de realização de outros exames diagnósticos invasivos.

### **Adenosina deaminase (ADA)**

Ver Capítulo 57, "Tuberculose extrapulmonar".

### **Imunossorologia**

Até o momento, utilizando antígenos específicos, combinando peptídeos e glicolipídeos, é baixa a acurácia dos testes imunossorológicos usados para detectar anticorpos IgM, IgG e IgA, em diferentes situações clínicas na suspeita de TBC. A sensibilidade de tais testes é ainda menor em imunossuprimidos, como aqueles infectados pelo HIV. Portanto, até o momento, não há, em nível internacional, nenhum teste imunossorológico (que consiste na detecção de anticorpos) validado para uso no diagnóstico de TBC.

### **Ensaios diagnósticos de gama interferon**

Recentemente, foi proposta a utilização de técnicas que detectem a produção de gama interferon oriundos de linfócitos T do sangue periférico ativados por antígenos específicos. Esses ensaios diagnósticos têm demonstrado resultados promissores, tanto para o diagnóstico de TBC ativa como de TBC latente. A metanálise realizada por Pai, Riley e Colford (2004), em 75 publicações sobre o tema, comenta que ensaios de gama interferon que utilizam antígenos de regiões específicas do *M. tuberculosis* da região de diferença 1 (RD1), como ESAT 6 e CFP10, podem apresentar vantagens sobre a prova tuberculínica, em termos de maior especificidade, melhor correlação com a exposição ao bacilo da TBC e menor reação cruzada devido à vacinação prévia com BCG ou outra micobactéria não-tuberculosa.

Os ensaios que utilizaram os antígenos RD1 ao mesmo tempo apresentaram maior acurácia. Além disso, apesar de haver resultados preliminares que necessitam

de confirmação, tais ensaios podem potencialmente identificar aqueles que irão adoecer por TBC, entre os recentemente infectados e expostos ao bacilo. Entretanto, até o momento, há poucos relatos sobre sua utilidade no diagnóstico de TBC ativa ou latente em imunocomprometidos, em crianças ou em pacientes com lesão extrapulmonar ou portador de micobacteriose atípica.

Em resumo, os resultados atuais sugerem que os ensaios de gama interferon baseados em antígenos RD1 têm um grande potencial para uso no diagnóstico da TBC, tanto na área clínica como em saúde pública. A sua aplicabilidade na rotina deve ser confirmada em ensaios clínicos apropriados e com longo seguimento. Como tais ensaios devem ser mais caros que o uso da prova tuberculínica, a análise de custos é crucial para determinar o seu uso em níveis mundiais. É importante enfatizar que novas tecnologias para o diagnóstico de TBC beneficiem justamente as populações que mais necessitam.

Por tudo isso, o médico assistente deve estar atento e solicitar metodologia diagnóstica, apesar de já comercializada, que tenha sido validada para a situação clínica em questão. É imprescindível, portanto, que o médico assistente obtenha informação do laboratório sobre qual teste está sendo utilizado e como é realizado o controle de qualidade das mensurações.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui abscesso pulmonar de aspiração, carcinoma brônquico, micoses pulmonares e outras pneumonias bacterianas. O resíduo pulmonar de TBC, com ou sem colonização fúngica intracavitária (bola fúngica, em geral por espécies de *Aspergillus*), é freqüentemente confundido com TBC ativa. Deve-se suspeitar que as lesões sejam residuais em pacientes com tratamento prévio e em repetidas pesquisas de BAAR negativas no escarro. Nessas situações, sempre é conveniente realizar cultura para micobactéria em três amostras respiratórias sequenciais (eventualmente, a baciloscopia positiva e/ou cultura positiva nos pacientes com "TBC pulmonar residual" representa uma colonização por micobactéria atípica ou, mesmo, desenvolvimento para lesão pulmonar efetiva, a que requer tratamento especializado e o deslocamento para centros de referência). Condições menos freqüentes também devem ser consideradas, como silicose, actinomicose e sarcoidose.

Na década de 1980, antes do advento da epidemia de SIDA, o médico assistente, ao atender um paciente sob suspeita de TBC, desde que tivesse recebido treinamento adequado, geralmente pensava apenas na existência de uma enfermidade infecciosa. Nas últimas décadas, ocorreram mudanças fundamentais que são pouco valorizadas. Entre elas, é possível citar o fato de ter aumentado a sobrevida do hospedeiro homem e também suas características imunes; mesmo em países em desenvolvimento, como o Brasil, ocorreu um aumento de indivíduos em condições imunossupressoras – tais como aqueles infectados pelo HIV, submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou outros medicamentos imunossupressores, portadores de neoplasias malignas.

Nessas situações clínicas, freqüentemente sob apresentação clínica atípica e de difícil diagnóstico, os pacientes podem albergar mais de uma infecção, o que

requer uma mudança de comportamento por parte dos médicos. Além disso, tais pacientes são admitidos em hospitais gerais onde não existem profissionais de saúde treinados nem estrutura laboratorial em micobacteriologia para a investigação apropriada da TBC. Por um lado, o profissional de saúde, quando recebe treinamento na escola de medicina, fato cada vez menos freqüente em nosso meio, recebe informações referentes à investigação diagnóstica de paciente sob suspeita de TBC pulmonar clássica, em que apenas a baciloscopia de escarro é necessária. Por outro lado, os formuladores de políticas públicas nos programas de controle de TBC, em nível federal, estadual e municipal, não consideram a TBC presente em hospitais como um problema de saúde pública. Em razão disso, há retardo no diagnóstico de pacientes com TBC pulmonar ou extrapulmonar atendidos em hospitais gerais e, conseqüentemente, ocorre elevada taxa de morbimortalidade entre esses pacientes, além de um aumento na transmissão do bacilo da TBC em nível intra-hospitalar, seja para companheiros de enfermarias (geralmente aqueles imunossuprimidos) e profissionais de saúde.

## TRATAMENTO

Para que o tratamento adequado possa ser incorporado na prática clínica pela equipe de saúde, é necessário lembrar que o bacilo da TBC pode apresentar-se em três momentos distintos. No primeiro estágio de lesão pulmonar, os bacilos estão no interior dos macrófagos, em meio ácido, sob o efeito de várias enzimas fagolisossômicas, multiplicam-se lentamente e seu número não excede 100 mil. No segundo estágio, os bacilos liberados pela necrose dos macrófagos estão aprisionados nos focos caseosos, onde apresentam multiplicação muito lenta, às vezes até impedida pela má oxigenação e pela grande quantidade de enzimas



▲ **Figura 56.7** Extenso infiltrado pulmonar produzido pela co-infecção tuberculose e paracoccidioidomicose. Essa associação ocorre em 8 a 15% dos casos de paracoccidioidomicose.



liberadas. Seu número total também não excede 100 mil e tende a diminuir. O terceiro estágio é formado por bacilos em ótimas condições de multiplicação, dentro das paredes cavitárias, e seu número ultrapassa 100 mil.

O tratamento antimicrobiano necessita atingir tanto a população de grande multiplicação, evitando a emergência dos germes naturalmente resistentes aos medicamentos, quanto à população bacilar de menor multiplicação (intra e extracelular), pois, com a suspensão dos fármacos ou uso insuficiente, esses bacilos voltarão à atividade (persistência). O tratamento pode ser dividido em duas fases distintas: de ataque, cujo objetivo é evitar o desenvolvimento de resistência adquirida, e de manutenção, para evitar a persistência bacilar.

Os fármacos conhecidos têm atuações diferentes diante das subpopulações bacilares. Na fase de crescimento rápido, os medicamentos de maior eficácia são a rifampicina (R) e isoniazida (H), e na fase de crescimento lento, a rifampicina; com a sua inclusão, foi possível encurtar o tempo de tratamento antimicrobiano de 12 para 6 meses. Na primeira fase, estreptomicina (S), particularmente, é muito eficaz, pois o ambiente é alcalino, o que facilita sua ação. Nas subpopulações de multiplicação lenta ou intermitente, existem bacilos intra e extracelulares. Os intracelulares são mais atingidos por pirazinamida (Z), pois o ambiente lesional é ácido, o que aumenta a ação da substância. Como nas lesões iniciais da TBC sempre há bacilos instalados nas células de defesa, a pirazinamida deve ser utilizada na fase inicial da doença.

O objetivo do tratamento medicamentoso é a esterilização das lesões pela eliminação dos bacilos viáveis. Ao se empregar monoterapia em paciente virgem de tratamento, em um período de 2 a 3 meses costuma ocorrer a substituição dos bacilos sensíveis por cepas resistentes (resistência secundária), em virtude do crescimento de mutantes naturalmente resistentes que existem na população bacilar. Teoricamente, a combinação de dois medicamentos eficazes poderia prevenir esse fenômeno, reduzindo-se de modo importante a chance de haver resistência natural aos dois fármacos. Além da resistência secundária, que se desenvolve na vigência do tratamento (geralmente por uso irregular ou prescrição incorreta), deve-se levar em conta a possibilidade de o paciente adquirir bacilos já resistentes (resistência primária), situação incomum no Brasil (Quadro 56.2). A fim de que a resistência não venha a provocar falência terapêutica, deverá sempre haver na fase inicial três ou mais medicamentos eficazes ou potencialmente eficazes; mesmo que haja resistência a um deles, restariam ainda outros dois para assegurar eficácia.

Existem dois métodos para identificar os tuberculostáticos eficazes ou potencialmente eficazes: a história terapêutica/curva baciloscópica e o teste de sensibilidade. Na história terapêutica, procura-se conhecer os tratamentos previamente efetuados, a associação de medicamentos utilizados, a dose e a regularidade de uso de cada esquema. A curva baciloscópica é elaborada a partir do registro do resultado dos exames de escarro mensais: sua análise mostra a evolução bacteriológica em consequência do tratamento. No caso de falência por uso irregular da medicação, por exemplo, pode-se identificar, no quarto mês de tratamento, em pacientes utilizando o esquema de primeira linha, a ocorrência do aumento do número de bacilos após negatificação inicial do escarro, ou mesmo a manutenção da positividade do exame desde o início do tratamento.

Substância	Resistência primária	Resistência secundária
Rifampicina (R)	0,2%	0,8%
Isoniazida (H)	3,7%	6,7%
Etionamida (E)	0,1%	0,2%
Estreptomicina (S)	2,5%	3,9%
<b>Multirresistência</b>		
R + H	0,8%	5,7%
R + H + S	0,3%	1,4%

Em pacientes virgens de tratamento, admite-se que todos os medicamentos devam ser eficazes, em regiões ou em unidades de saúde cuja taxa de TBC multirresistente (MDR) primária seja inferior a 5%. Internacionalmente, considera-se paciente portador de TBC MDR quando alberga bacilo resistente à rifampicina e isoniazida. Recomenda-se, no entanto, a utilização dos esquemas preconizados pelos órgãos oficiais encarregados do controle da TBC, por serem tratamentos testados, de eficácia e tolerabilidade comprovadas e distribuídos gratuitamente. Para os pacientes que referem uso prévio de medicamentos anti-TBC, é proposto o uso de esquema padronizado de retratamento.

No Brasil, três esquemas básicos são padronizados: o de primeira linha (esquema I), com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ); o de segunda linha, para casos de falência (esquema III), com estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida (SEMZ); e o de terceira linha, para os casos de falência ao esquema III, com capreomicina, terizidona, clofazimina e ofloxacino (Quadro 56.3). O tratamento medicamentoso é fornecido gratuitamente aos pacientes nas unidades de saúde pública especializadas.

## INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Constituem indicações de tratamento:

- ▶ Pacientes portadores de TBC pulmonar com baciloscopia ou cultura de escarro positivos e pacientes com TBC extrapulmonar comprovada.
- ▶ Crianças sintomáticas que preencham os critérios de probabilidade proposto pelo Ministério da Saúde, com pontuação igual ou superior a 40 (ver Quadro 56.1). Essas são, em geral, crianças que conviveram recentemente com pacientes com TBC pulmonar ativa, reatoras à tuberculina, com lesões radiológicas sugestivas de TBC (geralmente adenomegalias mediastinais, com ou sem focos pulmonares) e sem confirmação bacteriológica.

Entre os adultos, na ocorrência de achado radiológico sugestivo de doença em atividade, prova tuberculínica mostrando forte reação, com exame de escarro

espontâneo e/ou de escarro induzido negativo à baciloscopia, seguido ou não de análise de material broncoaspirado também negativo, pode-se admitir a probabilidade diagnóstica de TBC pulmonar e instituir tratamento de prova. No entanto, é essencial afastar outras causas da doença. O tratamento pode ser iniciado enquanto se aguarda o resultado da cultura, devendo-se observar atentamente a evolução clínico-radiológica nos 2 primeiros meses. Se a cultura para micobactéria for negativa, é necessário acompanhamento radiológico mensal por até 60 dias e, não havendo a melhora esperada, o diagnóstico deverá ser reconsiderado. Pelo exposto, as lesões pulmonares não podem apresentar cavidades, pois nesses casos a baciloscopia de material respiratório deveria ser positiva.

## ESQUEMAS DE TRATAMENTO

### **Esquema I ou RHZ (primeira linha)**

Esquema bifásico, com duração de 6 meses: nos 2 primeiros meses (fase de ataque), são utilizados três tuberculostáticos (RHZ); nos 4 seguintes (fase de manutenção), apenas RH. Os medicamentos são administrados em única tomada diária (excepcionalmente, pode-se separar RH de Z). RHZ é indicado no tratamento de pacientes com qualquer forma de TBC que:

- ▶ Nunca utilizaram medicamentos anti-TBC (virgens de tratamento).
- ▶ Usaram medicamentos anti-TBC por período menor que 30 dias.
- ▶ Apresentam novamente baciloscopia positiva após cura com RHZ, ou com os antigos esquemas de primeira linha: estreptomicina, PAS e isoniazida (SPH); estreptomicina, tioacetazona e isoniazida (STH); e rifampicina, isoniazida e etambutol (RHM).
- ▶ Utilizaram um dos esquemas supracitados e tiveram alta por abandono no caso de pacientes com TBC pulmonar. Deve-se excluir a possibilidade de falência do esquema anterior por meio da análise da história terapêutica/curva baciloscópica – se houver falência, adotar SEMZ. Nos pacientes com meningite tuberculosa, deve-se utilizar o esquema RHZ prolongado (ver a seguir).

As doses terapêuticas usadas são relativamente próximas das doses tóxicas, daí a grande importância de ajuste ao peso do paciente. Doses recomendadas: rifampicina, 8 a 12 mg/kg/dia; isoniazida, 4 a 5 mg/kg/dia; pirazinamida, 15 a 30 mg/kg/dia. Como RH é apresentado em cápsula única (300 mg de R e 200 mg de H) e Z em comprimidos de 500 mg, pode ser difícil adequar as doses da RH ao peso corporal (Tabela 56.1). A eficácia do tratamento, quando se avalia evolução favorável, falência e óbito, no Brasil, é de 96,5%, o que é semelhante ao observado há cerca de 10 anos, mostrando a grande capacidade do esquema terapêutico em eliminar fontes de infecção. Isso decorre da baixa taxa de TBC MDR (1%) primária identificada em pacientes atendidos em unidades de saúde de nível primário, no último inquérito nacional de resistência aos fármacos anti-TBC, realizado em 1996. No entanto, ao avaliar a efetividade do tratamento medicamentoso em condições de rotina, foram observadas altas taxas de aban-

Fármaco	Peso corporal total (kg)			
	< 20	20-40	40-60	> 60
RH	150 + 100 mg (½ cp)	300 + 200 mg (1 cp)	450 + 300 mg (1 e ½ cp)	600 + 400 mg (2 cp)
Z	15-30 mg/kg (½ a 1 cp)	15-30 mg/kg (1-2 cp)	15-30 mg/kg (2-3 cp)	1.500 mg (3 cp)

dono (acima de 5%). Tais resultados são preocupantes e podem promover a emergência de TBC MDR em nosso meio. Em razão disso, em 1998, o Ministério da Saúde vem propondo que as unidades de saúde adotem a DOTS com o objetivo de aumentar a efetividade do esquema terapêutico, evitando, assim, o aumento de TBC resistente e conseqüente disseminação de tais cepas resistentes na comunidade, principalmente aquela constituída de indivíduos mais suscetíveis a infecção e adoecimento (crianças, adolescentes, idosos, co-infetados pelo HIV e outros imunossuprimidos).

Pacientes com baciloscopia de escarro inicialmente negativa, quando submetidos a tratamento por 3 a 4 meses, apresentam taxas de sucesso iguais às observadas entre os que têm baciloscopia inicialmente positiva e são tratados por 6 meses; assim, para pacientes sem cavidades pulmonares ou com população bacteriana pequena, o tempo de tratamento poderia ser encurtado. Isso é de grande importância, pois uma parcela elevada de pacientes abandona o tratamento antes do seu final. Porém, se o abandono for precoce, antes do terceiro mês de tratamento, a probabilidade de cura diminui de modo expressivo.

No Brasil, os últimos dados referentes à avaliação de eficácia e efetividade de tratamento, relativos a 1992, mostram, em uma coorte de 566 pacientes bacilíferos avaliados em sete capitais, uma eficácia de 96,5%. A análise de efetividade na mesma coorte mostra uma evolução favorável em torno de 65%, tendo havido abandono em 27,1% dos casos, bem superior ao encontrado no período de 1981 a 1992, o que sugere uma piora no controle do tratamento. Dos abandonos, 50% acontecem até o segundo mês de tratamento.

### **Esquema II ou RHZ prolongado**

Recomendado para pacientes com meningoencefalite tuberculosa. A fase de manutenção dura 7 meses (totalizando 9 meses), com doses maiores: R, 10 a 20 mg/kg/dia; H, 10 mg/kg/dia; e Z, 30 mg/kg/dia. Prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) é indicada nos primeiros 30 dias, com redução progressiva da dose.

### Esquema III ou SEMZ (segunda linha)

Indicado nos casos de falência ao tratamento de primeira linha (RHZ). Nos pacientes que abandonaram o tratamento e retornam com baciloscopia positiva, SEMZ somente é indicado se for constatada falha, após análise da história terapêutica/curva baciloscópica. O período de tratamento é de 12 meses: na fase de ataque (3 meses), utilizam-se os quatro antimicrobianos anti-TBC (SEMZ); na fase de manutenção (9 meses), somente etionamida (E) e etambutol (M). A eficácia esperada desse esquema é de 85%.

Doses recomendadas (Tabela 56.2): estreptomicina (S) 15 a 20 mg/kg/dia (em dias alternados, se acima de 60 anos; em crianças, 20 a 30 mg/kg/dia); etionamida (E) 15 a 20 mg/kg/dia; etambutol (M) 15 a 20 mg/kg/dia; e pirazinamida (Z) 15-30 mg/kg/dia. Não se recomenda o uso de etambutol em crianças menores de cinco anos; entre 6 e 12 anos, deve-se reduzir a dose para 10 a 15 mg/kg/dia. Apresentações: S (frasco-ampola 1 g), E (cp. 250 mg), M (cp. 400 mg) e Z (cp. 500 mg).

### Esquema SHM (alternativo ao RHZ)

Constituído por estreptomicina (S), isoniazida (H) e etambutol (M). No Rio Grande do Sul, SHM é indicado em pacientes com hepatotoxicidade pelo esquema RHZ, ou em situações reconhecidas como de risco (ver adiante). A eficácia esperada do esquema é de 95%.

O período de tratamento é de 12 meses: nos primeiros 3 meses, usa-se SHM, seguido de HM por 3 meses e H por mais 6 meses. Doses (Tabela 56.3): S, 15 a

**Tabela 56.2** DOSES DIÁRIAS DE ACORDO COM O PESO CORPORAL – ESQUEMA SEMZ

Fármaco	Peso corporal total (kg)			
	< 20	20-40	40-60	> 60
S	20-30 mg/kg (¼ a ½ amp)	500 mg (½ amp)	750 mg (¾ de amp)	1.000 mg (1 amp)
E	250 mg (1 cp)	500 mg (2 cp)	750 mg (3 cp)	750 mg (3 cp)
M	15-20 mg/kg (½ a 1 cp)	15-20 mg/kg (1 a 1 e ½ cp)	15-20 mg/kg (1 e ½ a 2 e ½ cp)	15-20 mg/kg (2 e ½ a 3 cp)
Z	15-30 mg/kg (½ a 1 cp)	15-30 mg/kg (1-2 cp)	15-30 mg/kg (2-3 cp)	15-30 mg/kg (3 cp)

Fármaco	Peso corporal total (kg)			
	< 20	20-40	40-60	> 60
S	20-30 mg/kg (¼ a ½ amp)	500 mg (½ amp)	750 mg (¾ de amp)	1.000 mg (1 amp)
H	4-5 mg/kg	4-5 mg/kg	4-5 mg/kg	300 mg (3 cp)
M	15-20 mg/kg (½ a 1 cp)	15-20 mg/kg (1 a 1 e ½ cp)	15-20 mg/kg (1 e ½ a 2 e ½ cp)	15-20 mg/kg (2 e ½ a 3 cp)

20 mg/kg/dia; H, 4 a 5 mg/kg/dia; e M, 15 a 20 mg/kg/dia. As recomendações para uso de M em crianças e S em pacientes acima de 60 anos são as mesmas referidas para SEMZ. A isoniazida é apresentada como comprimido de 100 mg.

### Esquema para os casos de falência do esquema de segunda linha

O I Consenso de TBC fez referência ao estudo de validação de um esquema terapêutico para casos que não se curavam com os esquemas padronizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, portadores de formas resistentes da TBC, em geral a mais de dois medicamentos. Os resultados favoráveis alcançados com esse esquema terapêutico, com aproximadamente 60% de taxa de cura, além das orientações quanto ao diagnóstico mais precoce, seguimento de casos durante e após o tratamento, resultaram na aceitação do esquema testado como validado pelo Ministério da Saúde, segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica/2002 (Quadro 56.3).

### Esquemas em situações especiais

#### Insuficiência renal

Está indicado o esquema 1, nas doses adequadas à função renal do paciente, conforme apresentado na Tabela 56.4. Para o esquema contendo SHM: S, 12 a 15 mg/kg/dose, 2 a 3 vezes/semana (se *clearance* de creatinina endógena – DCE – menor que 30 a 50 mL/min) ou a cada 72 a 96 h (DCE < 10 mL/min); M, 15 a 20 mg/kg/dose a cada 24 a 36 h (DCE 10 a 50 mL/min) ou a cada 48 h (DCE < 10 mL/min).

Todas as substâncias são removidas por diálise. Desse modo, em pacientes que estejam sendo submetidos à diálise peritoneal ou hemodiálise, a medicação anti-TBC deve ser administrada após o procedimento. Já a S ou o M, além de somente serem indicados após uma criteriosa avaliação, devem ser administrados cerca de 6 a 8 h antes do procedimento.

**Quadro 56.3** ESQUEMA PARA OS CASOS DE FALÊNCIA DO ESQUEMA DE SEGUNDA LINHA

Amicacina	0,5-1 g, 5x/semana, durante 8 semanas e, a seguir, 2x/semana, até o 12º mês
Ofloxacino	400-800 mg/dia, durante 18 meses
Terizidona	500-750 mg/dia, durante 18 meses
Etambutol	800-1.200 mg/dia, durante 18 meses
Clofazimina	100 mg/dia, durante 18 meses

**Tabela 56.4** MEDICAMENTOS ANTI-TBC EM PACIENTES FAZENDO DIÁLISE E/OU COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Medicamento	Mudança na administração	Dose para pacientes com DCE = 30 mL/min ou para pacientes em diálise
Isoniazida	Sem alteração	300 mg/dia ou 900 mg 3x/semana
Rifampicina	Sem alteração	600 mg/dia ou 600 mg 3x/semana
Pirazinamida	Sim	25-35 mg/kg/dose 3x/semana (não usar diariamente)
Etambutol	Sim	15-25 mg/kg/dose 3x/semana (não usar diariamente)
Levofloxacino	Sim	750-1.000 mg/dose 3x/semana (não usar diariamente)
Extraída de MMWR 2003; 52 (Nº RR-11): 1-77.		

**Gestação**

A grande dificuldade é estabelecer a terapia nos três primeiros meses de gestação, pelo risco de teratogenia. Das substâncias usadas, reconhecidamente a etionamida e a estreptomicina apresentam efeito teratogênico. Não há comprovação desse efeito com o uso de rifampicina, isoniazida e etambutol.

Recomenda-se a utilização de piridoxina, na dose de 10 mg/dia, como profilático da neurite periférica na gestante em uso de isoniazida. Os medicamentos anti-TBC podem ser eliminados no leite materno, mas em pequenas concentrações, não ocasionando risco de toxicidade aos recém-nascidos, nem exercendo efeito profilático.

O tratamento medicamentoso anti-TBC deve, sempre que possível, ser postergado para depois do primeiro trimestre. O tratamento precoce é recomendado

para as formas graves (miliar ou meningite), nas pacientes bacilíferas, na co-infecção pelo HIV e na TBC genital. RHZ é o esquema de escolha, considerando-se a inexistência de relatos conclusivos de toxicidade fetal. Pela falta de maiores informações, alguns autores não recomendam o uso da pirazinamida. Na TBC miliar, atenção deve ser dada à toxicidade hepática para a mãe.

### **Hepatopatas**

Os seguintes pacientes merecem especial cuidado antes de iniciar o uso de RHZ: (1) com doenças confirmadas, tais como hemocromatose, hepatite crônica e cirrose hepática; (2) com sinais clínicos de insuficiência hepática; (3) com alterações das provas de função hepática, tais como bilirrubina total maior que 2 mg%, albumina menor que 3 g%, transaminases maiores que 80 U e atividade de protrombina menor que 75%.

Os pacientes etilistas (uso diário de mais de 80 g de álcool, dose considerada hepatotóxica) e que apresentem alterações clínicas indicativas de doença hepática devem ser submetidos a controle laboratorial da função hepática. Aqueles com exame clínico normal devem ser tratados com o esquema habitual, sendo aconselhada a retirada do álcool.

Nos hepatopatas moderados a graves, há redução da metabolização da rifampicina, ocorrendo o aumento da quantidade do antimicrobiano livre que segue para o intestino, a fim de ser reabsorvido, elevando, assim, o seu nível sérico. Portanto, o uso de rifampicina deve ser evitado; nos casos em que seu uso seja indispensável, a dose deve ser reduzida em 30 a 40%.

A isoniazida é também metabolizada (acetilada) no fígado e eliminada em sua maior parte pela urina. A capacidade de acetilar a isoniazida com maior ou menor rapidez é determinada geneticamente. É uma substância hepatotóxica, cujo efeito fica mais evidente em pacientes com mais de 50 anos ou nos hepatopatas, que terão meia-vida mais longa e níveis séricos mais elevados. Nos casos de insuficiência hepática grave, é mais seguro reduzir a dose à metade.

A pirazinamida é hidrolizada no fígado e subseqüentemente excretada por filtração glomerular. Paciente com conhecida doença hepática prévia deve ser submetido à avaliação freqüente da função hepática, além de acompanhamento clínico rigoroso e, muitas vezes, redução da dose para 25 mg/kg (dose máxima 2 g). Em casos de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou insuficiência hepática grave, é aconselhável evitar o uso de pirazinamida associada com rifampicina; nesses casos, deve-se iniciar tratamento com estreptomicina, etambutol e isoniazida. Em situações de alto risco, pode-se prescrever esquema duplo com SM (os medicamentos menos hepatotóxicos), até ser possível acrescentar H, para compor SHM (ou mesmo uso de estreptomicina e ofloxacino). O uso de dois fármacos na fase inicial do tratamento deve ser mantido por período inferior a quatro semanas, para diminuir a chance de emergência de bacilos naturalmente resistentes aos medicamentos.



## EFEITOS ADVERSOS DOS MEDICAMENTOS ANTI-TBC

Efeitos adversos ocorrem em menos de 30% dos pacientes com RHZ, na maioria dos casos cedendo espontaneamente ou com o auxílio de sintomáticos; menos de 5% necessitam interromper ou modificar o tratamento. A seguir, discute-se a conduta frente aos efeitos adversos mais comuns.

### INTOLERÂNCIA DIGESTIVA

Os efeitos adversos mais frequentes são anorexia, náuseas, vômitos, pirose e epigastria. Geralmente não são importantes, necessitando apenas de medicação sintomática; quando presentes, podem suscitar dúvida se decorrem de hepatopatia medicamentosa incipiente: recomenda-se exame físico minucioso na busca de sinais clínicos de hepatopatia (icterícia, hepatomegalia e/ou dor à palpação profunda do hipocôndrio direito). Anorexia, náuseas e vômitos costumam ser mais intensos nos casos de hepatotoxicidade. Se os sintomas forem de pequena intensidade e o exame físico normal, deve-se prescrever sintomáticos (metoclopramida para náuseas e/ou vômitos e antiácidos para pirose e epigastria) e solicitar provas de função hepática, mantendo os medicamentos anti-TBC. Alternativamente, o paciente pode ser instruído a retornar em caso de piora. Os medicamentos podem ser então tomados à noite (após o jantar), após metoclopramida, ou separadamente (RH após o almoço e Z após o jantar).

Se os sintomas forem intensos e, principalmente, houver suspeita de dano hepático, deve-se suspender os medicamentos anti-TBC, prescrever sintomáticos e aguardar o resultado das provas de função hepáticas (que precisam, obrigatoriamente, ser realizadas). Se estas forem normais, tenta-se a reintrodução do esquema, reiniciando os medicamentos um a um, com intervalos de 2 a 3 dias. Na persistência do efeito adverso, deve-se identificar o medicamento responsável, a fim de precocemente substituí-lo, sem prejuízo à regularidade do tratamento. No caso de hepatotoxicidade, procede-se conforme recomendado a seguir (hepatopatia medicamentosa).

### ERUPÇÕES CUTÂNEAS E OUTRAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Costumam ser precoces no curso do tratamento (nas primeiras 4 semanas), leves na maioria dos casos. Dentre as mais frequentes estão febre e erupções cutâneas (máculas ou pápulas eritematosas e pruriginosas); H pode provocar acne. Dermatites graves são raras: eritrodermia, eritema morbiliforme, reações generalizadas e síndromes de Stevens-Johnson e Lyell; pode haver sintomas gerais, edema periorbitário, conjuntivite, linfadenomegalias generalizadas, albuminúria, hepatosplenomegalia, icterícia ou anafilaxia.

As reações leves se resolvem espontaneamente ou com anti-histamínicos, sem necessidade de interromper o tratamento. Nas manifestações mais importantes, o tratamento deve ser interrompido até o desaparecimento da reação, devendo-se identificar e substituir o fármaco responsável, reiniciando o tratamento o mais precocemente possível. Quando não for possível a troca do medicamento, tenta-se a dessensibilização (conforme Funasa/Ministério da Saúde).

## ARTRITE E ARTRALGIA

Os efeitos adversos costumam estar relacionados a Z, secundários, muito possivelmente, à inibição da secreção tubular renal de ácido úrico; níveis séricos elevados também podem ser observados. Afetam grandes e pequenas articulações (comumente mais de uma), podendo ceder espontaneamente ou com sintomáticos. Com RHZ, costumam ocorrer no segundo mês, permitindo, na maioria dos casos, a continuidade do uso de Z; podem também ocorrer com H e M.

## NEUROPATIA PERIFÉRICA

Em geral ocorre por H (raramente com M). É mais comum com carência de piridoxina (vitamina B6), especialmente em gestantes, desnutridos, hepatopatas crônicos, etilistas, pacientes com idade avançada, diabéticos e com uso concomitante de anti-retrovirais (didanosina e zalcitabina). A neuropatia é infreqüente em pacientes bem-nutridos recebendo doses usuais de H (5 mg/kg/dia). Nos grupos de risco, a neuropatia pode ser prevenida com 10 mg/dia de piridoxina, evitando-se doses elevadas de H. Na neuropatia estabelecida, a dose de piridoxina deve ser de 100 a 200 mg/dia.

## HEPATOTOXICIDADE

Qualquer dos medicamentos ou associação pode causar dano hepático. O risco é maior com RHZ, devido ao uso simultâneo de três fármacos potencialmente tóxicos. A ocorrência de hepatotoxicidade piora o estado clínico do paciente e dificulta seu tratamento, podendo ser letal. Na presença de sintomas digestivos, principalmente anorexia, náuseas e vômitos, deve-se estar atento para o diagnóstico precoce desse efeito adverso.

Caso ocorra hepatotoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado; na maioria dos casos, as lesões regredem e o paciente se torna rapidamente assintomático. A função hepática costuma normalizar em média 18 dias após a suspensão, quando se deve retomar o tratamento. Não existe consenso quanto ao esquema a ser utilizado em pacientes com hepatotoxicidade ao RHZ, alguns defendendo a sua reintrodução após normalização hepática. No Rio Grande do Sul, a recomendação é mudar para SHM, pois, com esse esquema, observa-se risco de recidiva da hepatotoxicidade de apenas 2,2%.

A hepatite relacionada à isoniazida é clinicamente semelhante à viral e em geral ocorre durante os 3 primeiros meses de tratamento. O mecanismo de indução é incerto. A sua freqüência está relacionada com a idade do paciente. Assim, a possibilidade de desenvolver icterícia é de 0,3% entre os pacientes de 20 a 34 anos, atingindo 2,3% entre os de 50 e 60 anos.

## TOXICIDADE E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- *Rifampicina*: Normalmente é bem-tolerada. Quando ocorrem reações gastrointestinais, como anorexia, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, diarreia, a simples mudança de tomar a medicação junto com alimentos, e em vez de jejum, costuma reverter o quadro. As reações cutâneas (*rash* eritematoso, com ou sem prurido) são limitadas e cedem com tratamento sintomático.

Síndrome gripal, dispnéia, anemia hemolítica aguda, púrpura trombocitopênica e insuficiência renal aguda são reações apenas observadas nos esquemas intermitentes de uso da substância e, na maioria das vezes, com doses maiores que 600 mg por tomada; nesses casos, a substância deve ser interrompida e não mais utilizada.

- ▶ A rifampicina induz as enzimas microssômicas hepáticas, podendo reduzir a eficácia de corticosteróides, digoxina, cumarínicos, anticoncepcionais, hipoglicemiantes orais, narcóticos, derivados azólicos (principalmente cetona-zol) e dapsona. Normalmente o uso da RMP leva à coloração avermelhada de urina e lágrima. Rifampicina não pode ser utilizada concomitantemente com a maioria dos inibidores da protease do HIV.
- ▶ *Isoniazida*: Ocasionalmente pode levar a alterações digestivas, como náuseas e vômitos. A acne é freqüente, normalmente sem gravidade. Manifestações neurológicas, como vertigens, convulsões, alucinações e hiperglicemia, estão relacionadas principalmente ao uso de doses elevadas da substância. A isoniazida, por mecanismo competitivo com co-enzimas derivadas da piroxina, pode levar a um quadro de neuropatia periférica, mais observado em pacientes mal-alimentados, alcoólatras e mulheres grávidas; isso pode ser prevenido com o uso de piridoxina profilática. Quando a neurite já está instalada, o tratamento é feito, com êxito, usando-se 100 a 200 mg de piridoxina por dia. Doses mais altas podem reduzir a eficácia da isoniazida. Manifestações mais raras incluem anemia hemolítica, reações lupóides, artralgia e ginecomastia. Isoniazida aumenta os níveis séricos de hidantoína, dissulfiram, carbamazepina, anticoagulantes, benzodiazepinas e vitamina D, por inibição do metabolismo destas substâncias.
- ▶ *Pirazinamida*: Com freqüência leva a náuseas e anorexia e, muito raramente, a vômitos, que cedem com medicação sintomática. A reação colateral mais freqüente é a de artralgia (ombros, joelhos e dedos), causada pela diminuição de secreção tubular do ácido úrico. Raramente se observa o aparecimento de gota. As queixas cedem com o uso de ácido acetilsalicílico (AAS). Poucas vezes, podem ocorrer *rash* cutâneo e anemia sideroblástica.
- ▶ *Aminoglicosídeos, como a estreptomicina*: O efeito colateral mais grave é a ototoxicidade, traduzida por vertigens, nistagmo e até surdez definitiva, se não houver suspensão da substância (mais característica nos casos que utilizaram amicacina). Em razão da ototoxicidade, a substância deve ser diminuída para 750 mg/dia em pacientes com mais de 60 anos. Tem efeito teratogênico reconhecido, não devendo ser utilizada em pacientes grávidas. Muito ocasionalmente podem ser observadas reações cutâneas e alterações renais tubulares, além de parestesia circum-oral.
- ▶ *Etambutol*: A reação colateral mais importante é a neurite retrobulbar, com diminuição da acuidade visual, perda de visão periférica, dificuldade de percepção de cores (vermelha e verde), podendo evoluir para cegueira. Esses paraefeitos são reversíveis com a suspensão precoce da substância. Raramente pode provocar hiperuricemia e neurite periférica. A dose deve ser reduzida em pacientes com função renal alterada (Tabela 56.4).

- **Etionamida:** Frequentemente acarreta sintomas gastrointestinais, como sialorréia, anorexia, náuseas, dores abdominais, vômitos e diarreia, que podem ser diminuídos fracionando-se a tomada da substância. Ocasionalmente, podem ocorrer vertigens, convulsões, diplopia, alopecia, ginecomastia, impotência, hipotensão, hipoglicemia ou neuropatia periférica.

## CONTROLE DO TRATAMENTO

Deve-se realizar mensalmente baciloscopia no escarro, a fim de poder acompanhar a evolução por meio da curva baciloscópica. Os resultados obtidos devem ser registrados como: "+", "++", "+++", "negativo", "sem escarro" ou "não feito". Somente se deve admitir a não-realização do exame quando o paciente não tiver escarro, mesmo com os exercícios referidos. Quando o paciente não apresentar expectoração espontânea, caso seja disponível, amostra respiratória pode ser coletada no final do 2º e 6º mês por meio do escarro induzido. Além da amostra respiratória, devem ser avaliados mensalmente o peso e a evolução clínica. O radiograma de tórax é recomendado se houver evolução desfavorável e ao final do tratamento (para registrar a extensão da seqüela e para futuros estudos radiológicos comparativos). Se o paciente completar os 6 meses de uso correto de RHZ, com boa evolução clínica, baciloscopia negativa e melhora radiológica, deverá receber alta, sem a necessidade de controle seguinte.

Nos pacientes com TBC pulmonar não-comprovada, o controle é realizado por meio da evolução clínica e do radiograma de tórax. A reavaliação deve ser feita ao final do segundo mês: ocorrendo piora, deve-se suspender a medicação e revisar o diagnóstico; se houver melhorar e diminuição ou estabilização das lesões, mantém-se o tratamento, permanecendo, no entanto, a incerteza sobre a etiologia. As formas de TBC extrapulmonar devem ser acompanhadas por meio de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais, de acordo com as particularidades do órgão envolvido pela doença (ver Capítulo 57).

## RESULTADOS DO TRATAMENTO

No Brasil, o esquema RHZ auto-administrado, com a medicação fornecida a cada 30 dias, é o mais utilizado na rede pública. Embora a eficácia do esquema se aproxime a 100%, na prática, diversos fatores impedem o alcance desse resultado, sendo a efetividade em geral inferior a 80%. A principal causa de insucesso é a falta de adesão, frequentemente por etilismo, drogadição, co-infecção pelo HIV ou por efeitos adversos não-controlados adequadamente. O erro de prescrição também pode resultar em falha e reflete o desconhecimento dos princípios básicos de tratamento medicamentoso; com a padronização dos esquemas, minimizou-se a chance desse erro. A doença causada por bacilos primariamente resistentes é baixa em pacientes atendidos em unidades primárias de saúde no Brasil, provavelmente um reflexo da utilização de RHZ (com RH em cápsula única) no primotratamento por mais de duas décadas.

As taxas de abandono do tratamento e de falência são variáveis. Para reduzi-las de modo a atingir a meta preconizada pela OMS (curar mais de 85% dos casos bacilíferos diagnosticados), tem sido recomendado que se abandone a estra-

tégia do tratamento auto-administrado e que se passe a utilizar o tratamento diretamente observado (DOTS). Esse tipo de tratamento tem-se mostrado útil para populações selecionadas de baixa adesão, como etilistas e toxicômanos.

As taxas de recidiva aferem o poder esterilizante de um esquema; no Brasil, elas têm sido menor que 5% (a maioria dos estudos foram realizados em imuno-competentes). Pacientes infectados pelo HIV apresentam índices mais elevados (por recidiva ou reinfeção exógena). Estudos são necessários para confirmar o benefício de terapia mais prolongada (maior do que 6 meses) para esse grupo.

### **Crítérios de cura e de falência**

A evolução comum durante o tratamento com esquema RHZ é a melhora do quadro clínico, com desaparecimento da febre, em média, em 2 semanas. Ao fim de 4 semanas, costuma haver diminuição importante da tosse e do volume de expectoração e ganho ponderal. A negatização do escarro ocorre entre o 1º e o 2º mês de uso dos medicamentos anti-TBC. Em alguns casos (no Brasil, em 20%) ocorre a permanência de BAAR no escarro até o quarto mês de terapêutica.

No Rio Grande do Sul, considera-se curado todo paciente que, após completar o tratamento, apresentar melhora clínico-radiológica e, se bacilífero, negatizar o escarro. Alguns pacientes apresentam melhora clínico-radiológica, mas mantêm baciloscopia positiva até o quinto mês ou mais, o que não caracteriza falência (ver adiante). Essa situação é mais comum em etilistas, pacientes com longo tempo de sintomas, doença pulmonar extensa ou uso irregular da medicação. Nestes casos, é preferível prolongar RH até que três baciloscopias sejam negativas em meses sucessivos. Vale ressaltar que o achado de um exame de escarro positivo isolado, sem piora clínica, seguido de outras baciloscopias negativas, representa o fenômeno de positividade esporádica, que possivelmente decorre da eliminação de bacilos inviáveis, não implicando, obrigatoriamente, falência terapêutica.

Define-se como falência terapêutica os casos de piora clínico-radiológica acompanhada da persistência bacilar no sexto mês de tratamento ou de baciloscopia novamente positiva após negatização inicial, por 2 meses consecutivos. Nos esquemas de 1 ano (como SHM e SEMZ), a repositivação do escarro pode ocorrer após o sexto mês. Micobacteriose atípica deve ser suspeita nos casos de falência e histórico de tratamento regular – o escarro necessita ser então encaminhado para cultura e tipificação.

## **PREVENÇÃO**

### **VACINAÇÃO COM BCG**

A vacina usada é o BCG (Bacilo de Calmette e Guérin), cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. No Brasil, a vacinação com BCG tem como população-alvo o grupo etário de 0 a 4 anos, sendo obrigatória para os menores de um ano. Deve ser administrada sem prova tuberculínica prévia, na dose de 0,1 mL via intradérmica, no braço direito, na altura da inserção do deltóide (na revacinação, 1 a 2 cm acima) e recomendada para recém-nascidos com peso superior a 2.500 g ao

deixar a maternidade. É contra-indicada para imunodeprimidos (incluindo SIDA); contra-indicações relativas são prematuridade, afecções dermatológicas extensas na área de aplicação e enfermidades graves que exijam hospitalização, quando se recomenda postergar sua aplicação. A avaliação dos contatos de pacientes com TBC por germes resistentes vem demonstrando a eficácia da vacina BCG em protegê-los do adoecimento.

A vacinação é indicada pela OMS para todos os países de prevalência intermédia ou elevada da TBC, e o seu uso protege seguramente contra as formas mais graves da doença, como a meningite e a forma miliar. As reações adversas no Brasil são raras, estimadas em 0,04%. Em sua maioria, são constituídas de úlceras, linfonodos ou abscessos que cedem com o uso de isoniazida (10 mg/kg/dia) em torno de 45 dias. Nos primeiros 2 anos subseqüentes à vacinação com BCG, as crianças vacinadas apresentam reação intradérmica ao PPD geralmente abaixo de 15 mm, semelhante à dos indivíduos infectados por bacilos virulentos; após esse período, caso não haja contato com *M. tuberculosis*, a reação intradérmica se torna em geral negativa. Atualmente, recomenda-se a vacinação também para recém-nascidos e crianças soropositivas para HIV ou filhos de mães com SIDA, desde que não apresentem os sintomas da síndrome. Os vacinados devem ser acompanhados nas unidades de referência para HIV/SIDA.

Embora haja controvérsias com relação à eficácia do BCG, a soma de indícios aponta para a proteção, especialmente contra as formas graves de TBC (meningoencefalite e miliar) em crianças de 0 a 4 anos. Isso ficou bem demonstrado no Rio Grande do Sul por ocasião da mudança da estratégia de vacinação, em 1989, quando o BCG passou a ser aplicado em recém-nascidos, em vez de crianças na idade escolar (entre 6 e 7 anos). Há evidências de que a proteção dure até 15 anos. Discute-se, contudo, as vantagens da revacinação (o sétimo ano de vida parece ser o auge da proteção oferecida pelo BCG feito ao nascer).

## QUIMIOPROFILAXIA

É realizada por meio do uso de medicamentos anti-TBC, na maioria das vezes em indivíduos infectados por *M. tuberculosis* e com alto risco de adoecimento. O objetivo da quimioprofilaxia é o de controlar a pequena população bacteriana existente, evitando sua multiplicação e a instalação da doença. Rotineiramente, utiliza-se isoniazida, 10 mg/kg/dia (máximo 400 mg/dia), por um período não-inferior a 6 meses. O grau de proteção é em torno de 80% para os recém-infectados.

Durante muito tempo, a quimioprofilaxia com H foi indicada basicamente para indivíduos com idade abaixo de 35 anos. Essa conduta era baseada em estudos prévios, realizados nos Estados Unidos, os quais sugeriam que, embora a taxa de hepatite clinicamente detectável fosse muito baixa em indivíduos com menos de 35 anos (0,3%), a partir dessa idade a taxa de hepatite aumentava muito, podendo alcançar até 2% em indivíduos com 50 anos ou mais. No entanto, um estudo de 1999 avaliou mais de 11 mil indivíduos usando H para o tratamento de infecção latente por TBC e encontrou uma incidência de hepatite clinicamente detectável de apenas 0,1%. Outros estudos têm demonstrado que a taxa de

hepatite aumenta somente ao ser utilizada com outro fármaco, podendo alcançar 2,7% quando em associação com a R e 1,6% quando associada a outro medicamento anti-TBC (que não a R). Os dados atuais na literatura sugerem, portanto, que indivíduos acetiladores rápidos seriam mais suscetíveis ao desenvolvimento de hepatite do que acetiladores lentos. Entretanto, tais resultados necessitam de confirmação em diferentes cenários epidemiológicos e étnicos.

Vários estudos já demonstraram que a efetividade da quimioprofilaxia não depende apenas da eficácia do fármaco utilizado, e que varia muito de acordo com a adesão do paciente ao tratamento. Assim, embora a terapia preventiva com H seja eficaz e econômica, seu uso é limitado pelo baixo nível de adesão em função da longa duração do tratamento (6 a 9 meses). Em nosso meio, existem poucos grupos que têm utilizado de modo rotineiro o tratamento preventivo com TBC entre os contatos de TBC pulmonar. No ambulatório do programa de controle de TBC Hospitalar do Instituto de Doenças do Tórax, no período de outubro de 1998 a março de 2004, foram submetidos ao tratamento preventivo 343 indivíduos, e a proporção de abandono foi de apenas 7%. Entretanto, na maioria dos Programas de Controle de TBC, inclusive nos Estados Unidos, a proporção de abandono varia de 20 a 30%.

### QUIMIOPROFILAXIA PRIMÁRIA

O objetivo é evitar o adoecimento, caso haja infecção; tem emprego definido para os recém-nascidos filhos de mães bacilíferas, quando se recomenda o uso de H por 3 meses. Se, após esse tempo, a criança for não-reatora à prova tuberculínica, deverá ser vacinada; se reatora, H deverá ser mantida até completar 6 meses.

### QUIMIOPROFILAXIA SECUNDÁRIA

Recomenda-se para indivíduos já infectados e com alto risco de adoecimento. É recomendada pelo Ministério da Saúde para:

- ▶ Crianças menores de cinco anos, contatos de pacientes bacilíferos, não-vacinadas com BCG, assintomáticas, com radiografia de tórax normal, reatoras fracas ou fortes ao PPD.
- ▶ Indivíduos recentemente infectados (com viragem tuberculínica recente).
- ▶ Situações clínicas especiais, como nas doenças com depressão imunológica, durante o uso de imunossuppressores ou na corticoterapia prolongada (com doses acima de 15 mg/dia de prednisona ou equivalente) e comunicantes intradomiciliares de indivíduos bacilíferos sob criteriosa decisão médica.
- ▶ Indivíduos soropositivos para HIV, nos seguintes casos: (1) contatos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independentemente de prova tuberculínica; (2) reatores à prova tuberculínica (induração de 5 mm ou mais) e assintomáticos; e (3) portadores de lesões radiológicas cicatriciais ou com registro documental de ter sido reator ao PPD.

Em contatos de pacientes com TBC bacilífera avaliando necessidade de quimioprofilaxia, o teste anti-HIV deve fazer parte obrigatória da investigação, já que seu resultado interfere na interpretação do PPD. Assim, indivíduos com anti-

HIV reagente terão indicação de quimioprofilaxia quando apresentarem enduração maior que 5 mm, diferentemente daqueles com anti-HIV negativo.

A literatura aponta 9 meses com H (5 a 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 300 mg/dia) como regime de escolha (evidência nível A); 6 meses é alternativa aceitável, com menor custo, e é o regime recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Alternativa inclui RZ por 2 meses, porém com maior risco de hepatotoxicidade.

## CONTROLE DE CONTATOS

Recentemente, com o advento da SIDA e a observação de que a estratégia DOTS isoladamente não controlará a TBC em nível global, é proposto que, mesmo em países em desenvolvimento, a identificação de indivíduos com infecção latente por TBC com maior risco de evoluir para TBC doença ativa e o seu tratamento preventivo possam desempenhar importante papel no controle da TBC. Obviamente, a introdução de uma rotina de identificação e o tratamento de indivíduos com infecção latente por TBC somente faz sentido nesses locais quando essa meta é alcançável. Isso significa que o programa de controle da TBC local deve ter um nível mínimo de organização, infra-estrutura e recursos.

Entre os critérios utilizados para definir um bom programa de controle de TBC estão a capacidade de identificar e curar mais de 80% dos casos esperados, a adoção da estratégia DOTS e uma taxa de abandono de tratamento de TBC ativa inferior a 5%. Quando do diagnóstico de caso pulmonar bacilífero, é necessário que as pessoas que tenham convívio íntimo, principalmente domiciliar, com o paciente sejam submetidas a controle médico, especialmente aquelas com sintomas respiratórios e as crianças com menos de cinco anos. O controle dos contatos deve ser feito durante todo o período de acompanhamento do caso índice. Quando os contatos sob acompanhamento tiverem menos de cinco anos de idade – mesmo assintomáticos e com radiograma de tórax normal –, não tiverem sido vacinados com BCG ou o tenham sido há mais de 2 anos e apresentarem reação maior que 5 mm ao PPD, deve-se realizar quimioprofilaxia para TBC.

## BUSCA ATIVA DE CASOS NA COMUNIDADE

Tem por objetivo interromper a cadeia de transmissão da doença de bacilíferos para contatos próximos, considerando-se que o tratamento eficaz reduz o período de transmissibilidade logo nas primeiras semanas.

A busca ativa deve ser realizada entre sintomáticos respiratórios de grupos com maior probabilidade de desenvolver TBC, como contatos de bacilíferos, profissionais da saúde, institucionalizados, imunossuprimidos e pessoas em precárias condições socioeconômicas.

## CO-INFECÇÃO TUBERCULOSE E HIV

Como exposto, nos últimos anos tem-se observado uma tendência mundial de aumento do número de casos de TBC, das taxas de abandono de tratamento e de casos de TBC multirresistente (MDR). Essas observações são atribuídas ao impacto da epidemia de HIV/SIDA, à deterioração das condições socioeconômicas



e à desestruturação dos sistemas de saúde. A ocorrência de TBC MDR é resultante do uso inadequado dos medicamentos e de sua elevada transmissão em locais fechados (hospitais, prisões, asilos para pessoas idosas ou albergues para indigentes), onde geralmente inexistem adequadas práticas de biossegurança.

A resposta imune à infecção depende da capacidade de mobilização de linfócitos T-CD4, destes reconhecerem os antígenos bacilares e, em interação com os macrófagos, conterem a multiplicação intracelular do bacilo, por meio de formação da lesão granulomatosa. A infecção pelo HIV acarreta uma disfunção progressiva do sistema imune, comprometendo principalmente a imunidade celular mediada pelos linfócitos CD4 e diminuindo a competência dessas células de combater vários microrganismos, incluindo *M. tuberculosis*.

Entre os pacientes co-infectados por TBC/HIV, o risco anual de progressão da TBC infecção para doença varia de 5 a 15%; nos indivíduos não-infectados pelo HIV, esse risco é de 5 a 10% durante toda a vida. Além disso, em indivíduos infectados pelo HIV, é esperado um aumento de TBC de aquisição exógena. Em geral, nos países subdesenvolvidos, a TBC é notificada como uma das mais frequentes infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV; mais da metade dos casos de SIDA na África, na Índia e na Tailândia estão associados com TBC. Mais recentemente, tornaram-se disponíveis esquemas com fármacos de elevada potência anti-retroviral, como os inibidores de protease e os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos. A associação desses fármacos é denominada, no idioma inglês, *highly active anti-retroviral therapy*, ou HAART (terapia anti-retroviral de alta potência). Em 1998, em uma coorte prospectiva, após a instituição da HAART, Palella e colaboradores observaram uma redução na mortalidade, em casos de pacientes com SIDA e com contagens de linfócitos T CD4 menores que 100 células/mm<sup>3</sup>, de 29,4/100 pacientes, em 1995, para 8,8/100 pacientes, em 1997. A incidência da TBC nos Estados Unidos foi de 7,2 casos/1.000 pessoas-ano nos anos anteriores à terapia anti-retroviral, de 4,7 casos/1.000 pessoas-ano após o início de terapia-anti-retroviral não-HAART e de 1,9 casos/1.000 em pessoas-ano após HAART.

No Brasil, após a adoção da HAART, em 1997, a TBC passou a ser a segunda infecção mais frequente (24%) entre os casos de SIDA notificados pelo Ministério da Saúde nos dados acumulados de 2000, sendo superada apenas por candidose (54%). Deve-se notar que a ocorrência de TBC associada a HIV/SIDA difere da observada nos Estados Unidos e em países europeus (5%), bem como em alguns países africanos, onde a associação é mais elevada (40 a 60%).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O *M. tuberculosis* é um patógeno primário, sendo um dos agentes infecciosos mais virulentos associados à infecção pelo HIV. Seja por reativação endógena ou por infecção exógena, a TBC pode ocorrer antes que a imunodepressão provocada pelo HIV se tenha instalado, sendo com frequência a primeira infecção detectada quando os níveis de linfócitos CD4 caem para menos de 450 a 500 células/mm<sup>3</sup>. Pode também ocorrer em doentes com imunodeficiência grave, caracterizada por níveis de CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>.

Nos pacientes sem comprometimento imune acentuado, com contagens de CD4 superiores a 350 células/mm<sup>3</sup>, a TBC é indistinguível daquela encontrada em indivíduos não-infectados pelo HIV. A reação cutânea ao PPD está preservada, as formas pleuropulmonares são mais freqüentes e comprometem principalmente os terços superiores, com tendência à cavitação. A doença extrapulmonar ocorre em freqüência igual ou pouco superior (10 a 20%) àquela observada nos pacientes não-infectados pelo HIV. Nessas situações, a dificuldade reside no diagnóstico da infecção pelo HIV.

No caso de pacientes com contagens de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> e/ou com linfometria global inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> e/ou com candidose oral, a maioria anérgica aos testes cutâneos, a TBC costuma ocorrer tanto na forma pulmonar quanto na extrapulmonar. O acometimento pulmonar em geral cursa com padrões radiológicos incomuns para a TBC de reinfeção do adulto. São freqüentes imagens difusas, adenomegalias hilares ou mediastinais; as cavidades são incomuns. A positividade da baciloscopia no escarro e em lavados brônquicos tende a ser baixa; nos exames histopatológicos, a reação granulomatosa é menos comum. Nesses pacientes, tal apresentação acarreta dificuldades diagnósticas.

Nos pacientes infectados pelo HIV, tal como nos não-infectados, a TBC pode evoluir de forma subaguda ou crônica; seus principais sinais e sintomas são tosse, febre, sudorese, emagrecimento, astenia e anorexia. Esse quadro, no entanto, é menos específico para o diagnóstico de TBC em indivíduos infectados pelo HIV. Em pacientes infectados pelo HIV, a TBC se manifesta de duas principais maneiras: antes (fase precoce) e depois (fase avançada) da instalação de imunodepressão acentuada. Tais fases apresentam as seguintes formas clínicas:

■ **Fase precoce da infecção pelo HIV:**

- Forma pulmonar isolada. Apresentação clínica semelhante àquela observada nos pacientes não-infectados pelo HIV. Presença de tosse produtiva e, menos comumente, hemoptise. São relatados, com freqüência, febre vespertina, sudorese noturna, astenia e emagrecimento.
- Adenite tuberculosa. O comprometimento ganglionar por TBC nos indivíduos com infecção pelo HIV é freqüente. Prevaecem sinais e sintomas sistêmicos, como febre e emagrecimento, sendo que o aumento de gânglio periférico como queixa principal, típico em pacientes não-infectados pelo HIV, é referido em menos da metade dos casos. A alteração ganglionar preferencial é na região cervical, seguida das regiões supraclavicular, axilar e inguinal, associando-se, em sua maioria, com lesão pulmonar.

■ **Fase avançada da infecção pelo HIV:**

- Forma pulmonar. Nessa forma, além de sinais e sintomas gerais, é comum observar dispnéia importante. A expectoração é menos freqüente, e a presença de hemoptise é rara. A evolução para insuficiência respiratória pode ocorrer de forma gradual.
- Forma disseminada. Nem sempre é possível determinar o sítio dessa localização. Chama atenção a presença dos sinais e sintomas antes descritos por um longo período, a presença de hepatoesplenomegalia e a negativi-

dade dos exames rotineiramente realizados na investigação da febre. Tendo em vista a sua frequência, a sua elevada morbidade e a dificuldade diagnóstica, vários autores recomendam que, em pacientes com quadros febris prolongados, sem infecção oportunista detectada, seja iniciado o tratamento empírico antituberculoso, enquanto se aguarda o resultado dos exames. Essa recomendação não deve, no entanto, reduzir os esforços do médico assistente na busca de adequado diagnóstico etiológico.

O aumento de relatos de micobacterioses atípicas, especialmente nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro (semelhante ao observado em países desenvolvidos, onde essas afecções aparecem na fase tardia da infecção pelo HIV), estabelece a necessidade de diferenciar a TBC de outras micobacterioses, pelas diferenças na abordagem terapêutica e no prognóstico, principalmente em unidades hospitalares de referência. Em estudo realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, hospital de referência ao atendimento de pacientes com SIDA em Porto Alegre, micobacterioses atípicas corresponderam a apenas 1,5% de 668 culturas para micobactérias. Melhoras nos métodos diagnósticos, permitindo o isolamento de micobactérias atípicas do sangue, devem revelar uma maior prevalência em nosso meio (Figura 56.8).

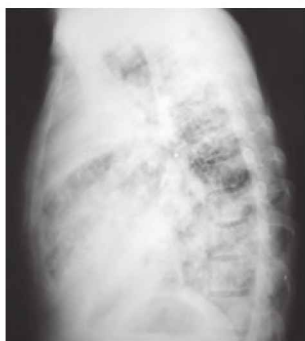
## TRATAMENTO

Nos pacientes infectados pelo HIV, principalmente naqueles com SIDA, vários dos fatores de risco antes discutidos podem estar presentes, aumentando a chance de hepatotoxicidade: TBC miliar, mau estado geral, uso concomitante de anti-retrovirais e uma frequência aumentada de infecções associadas, como a hepatite C. Deve-se manter próxima monitorização do paciente, utilizando-se as doses anteriormente apresentadas (Tabela 56.1). Maiores detalhes sobre terapia anti-retroviral são apresentados no Capítulo 43.

A rifampicina interage, via citocromo P450, com muitos anti-retrovirais, podendo diminuir os níveis dos últimos e elevar a concentração de rifampicina a níveis tóxicos. As opções de anti-retrovirais em pacientes em uso de RHZ são: (1) uso de três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (em geral abacavir, zidovudina e lamivudina); (2) uso de dois análogos de nucleosídeo (geralmente zidovudina e lamivudina) mais efavirenz; e (3) uso de dois análogos de nucleosídeo associados a saquinavir+ritonavir (ver Capítulo 43 "Terapia anti-retroviral").

Considerando-se essas dificuldades, sugere-se a seguinte conduta:

- ▶ Pacientes com CD4 e carga viral não-conhecidos, com TBC "típica": iniciar RHZ e, após estabilização clínica, solicitar esses exames para avaliar a necessidade de terapia anti-retroviral (o tratamento da TBC geralmente promove ganho imunológico).
- ▶ Pacientes que já usam anti-retrovirais: ajustar o esquema anti-retroviral de modo a permitir a utilização de RHZ.
- ▶ Pacientes nos quais a rifampicina não puder ser usada (incompatibilidade com anti-retrovirais), ou com risco aumentado de hepatotoxicidade: optar por SHM.



▲ **Figura 56.8** Tuberculose grave em indivíduo com SIDA.

O uso de terapia anti-retroviral pode levar, ainda, a piores paradoxais na TBC (por reação inflamatória), que não devem ser confundidas com falência. Nessas situações, devem ser mantidos os medicamentos anti-TBC e empregado curto curso de corticosteróides. Recomenda-se que, nos pacientes com a co-infecção TBC-HIV, o esquema anti-TBC seja iniciado e, cerca de 30 dias depois, após a estabilização do quadro clínico, seja realizada nova contagem de linfócitos CD4. A decisão sobre o uso do esquema anti-retroviral deve ser tomada com base na contagem de linfócitos CD4 realizada após a estabilização clínica do paciente com TBC. O início de terapia com ARTs em pacientes HIV-soropositivos deve ser considerado em indivíduos com dosagem de linfócitos CD4 abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup>.

Quanto ao tempo de tratamento, as Normas Brasileiras recomendam RHZ por 6 meses. Discute-se terapia mais prolongada para pacientes com HIV, bem como manutenção de H após alta por cura, como prevenção secundária. Em 1997, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendou tratamento por 9 meses nos casos com lenta involução clínica ou bacteriológica (Quadro 56.4).

**Quadro 56.4** ESQUEMAS TERAPÊUTICOS SUGERIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE EM PACIENTES COM CO-INFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE

<b>Status do paciente</b>	<b>Associação recomendada</b>
Virgem de tratamento para TBC e para HIV	Utilizar o esquema I por 6 meses e avaliar a dosagem de CD4 e a carga viral após estabilização do quadro clínico da TBC. Caso haja indicação de terapia anti-retroviral, avaliar um dos esquemas: 2 análogos de nucleosídeo + efavirenz ou ritonavir/saquinavir
Virgem de tratamento para TBC, porém sob tratamento com anti-retrovirais	Fazer o esquema I por 6 meses e trocar o esquema anti-retroviral para 2 análogos de nucleosídeo + efavirenz ou ritonavir/saquinavir
Virgem de tratamento para TBC, mas com TBC meningoencefálica	Usar o esquema II por 9 meses e iniciar ou trocar o esquema anti-retroviral de acordo com a contagem de linfócitos CD4: 2 análogos de nucleosídeo + efavirenz ou ritonavir/saquinavir
Recidiva de TBC (retratamento)	Empregar o esquema I (R por 6 meses) e iniciar ou trocar o esquema anti-retroviral de acordo com a contagem de linfócitos CD4: 2 análogos de nucleosídeo + efavirenz ou ritonavir/saquinavir
Falência ao tratamento para TBC	Utilizar o esquema III por 12 meses e iniciar ou substituir o esquema anti-retroviral mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico
TBC multirresistente (falência de tratamento)	Encaminhar a um serviço de referência
Informações atualizadas em <a href="http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/adulto_2004/consenso.doc">http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/adulto_2004/consenso.doc</a> ou <a href="http://www.who.int/3by5/publications/document/arv_guidelines/en">http://www.who.int/3by5/publications/document/arv_guidelines/en</a> .	

Pacientes com TBC e HIV podem receber atendimento em diferentes locais (domicílio, unidade de saúde local, hospital de nível secundário e hospital terciário de referência). Só a adequada coordenação do atendimento entre esses locais promove a continuidade do tratamento. O clínico que trata o paciente com co-infecção TBC-HIV é a peça-chave para referir o paciente para a unidade de saúde apropriada. É importante enfatizar que, ao atender um paciente bacilífero e infectado pelo HIV, a equipe de saúde deve priorizar o controle das duas infecções. Recentemente, Stanley e colaboradores demonstraram que, em pacientes infectados pelo HIV, a exposição à infecção exógena crônica resulta em aumento da expressão viral e aumento da infecciosidade. Em regiões de elevada prevalência

da co-infecção, pacientes não-aderentes podem elevar a resistência às substâncias anti-TBC e o risco de transmissão de *M. tuberculosis* e de HIV para os seus comunicantes.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE PROVA E ASPECTOS EVOLUTIVOS

Os objetivos principais do tratamento quimioterápico são curar a TBC, prevenir complicações tardias e recaídas da doença e diminuir a transmissão de *M. tuberculosis* para outros indivíduos. Em geral, os pacientes com infecção pelo HIV respondem bem ao tratamento anti-TBC. O óbito por TBC ocorre em até 45% dos pacientes cujo início do tratamento é retardado, em contraste com menos de 20% quando a terapia é instituída precocemente.

Em cerca de 90% dos casos, a conversão bacteriológica ocorre entre o 1º e o 3º mês de tratamento, independentemente do momento imunológico do hospedeiro. Quando o paciente não apresentar melhora progressiva, ou se verificar piora clínica após 3 a 4 semanas de tratamento, deve-se investigar a presença de resistência aos medicamentos anti-TBC ou outra infecção associada, principalmente nos pacientes com imunodeficiência avançada.

Pela freqüente dificuldade em diferenciar TBC de pneumocistose ou de pneumonia bacteriana em pacientes com infecção pelo HIV, procedimentos terapêuticos de prova devem ser estabelecidos da seguinte maneira:

- ▶ Paciente com sintomatologia geral e/ou respiratória a esclarecer, de duração superior a 2 ou 3 semanas, e ausência de imagens ao radiograma torácico sugestivas de TBC, iniciar tratamento para pneumocistose.
- ▶ Paciente com sintomatologia geral e/ou respiratória com duração inferior a duas semanas e imagens compatíveis com processo pneumônico bacteriano (condensação homogênea alveolar, com ou sem broncograma aéreo), iniciar esquema antibactérias piogênicas.

A mortalidade em pacientes com diagnóstico de TBC se apresenta de forma bifásica, com taxas mais elevadas nos primeiros meses após o início do tratamento e decorridos 6 a 12 meses após o seu término. As seguintes variáveis são associadas a maiores taxas de mortalidade: anergia à prova tuberculínica, imagens atípicas ao radiograma de tórax, TBC disseminada, candidose oral, linfopenia ( $<1.000$  células/mm<sup>3</sup>), diagnóstico prévio de SIDA, uso irregular ou abandono do tratamento anti-TBC e infecção piogênica associada. Pacientes com TBC pulmonar isolada, imagens cavitárias em terços superiores ou com TBC extrapulmonar isolada (ganglionar, pleural) apresentam maiores taxas de sobrevida. No Brasil, um estudo recente mostrou alto índice de mortalidade entre pacientes com SIDA submetidos a tratamento anti-TBC de prova, sem confirmação bacteriológica. Esses dados indicam a necessidade de se elaborar critérios de probabilidade, principalmente para pacientes infectados pelo HIV na fase avançada. Nas séries com esquemas encurtados, a recaída ocorreu com maior freqüência entre pacientes na fase avançada de infecção pelo HIV.

Em razão da relação direta entre uso irregular e fatores psicossociais e econômicos, comuns entre pacientes com TBC e infecção pelo HIV, são necessárias especiais intervenções no intuito de se obterem taxas menores de abandono do

tratamento. A maioria dos autores sugere que *tratamento supervisionado* (direto ou indireto, com ajuda de familiares ou indivíduos da comunidade) seja proposto a pacientes bacilíferos (baciloscopia de escarro positiva), habitantes de área urbana ou com características associadas ao abandono ou ao uso irregular (por exemplo, usuários de droga injetável, desempregados, alcoolistas ou aqueles com atitude negativa quanto ao cumprimento do tratamento). Nesses casos, é preconizado um esquema encurtado de uso diário na fase de ataque, seguido de bissemanal na fase de manutenção.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes com infecção pelo HIV, particularmente em fases de imunodeficiência avançada, em geral fazem uso de diversos medicamentos, o que exige uma atenção especial para as interações medicamentosas com os tuberculostáticos.

O uso de antifúngicos imidazólicos, como cetoconazol e fluconazol, pode acarretar interações com rifampicina e/ou isoniazida. Por um lado, com o uso de rifampicina, as concentrações séricas dos agentes antifúngicos podem ser reduzidas, tornando-as ineficazes. Por outro lado, o cetoconazol, ao aumentar a desacetilação da rifampicina, pode diminuir seu nível sérico, induzindo falência do tratamento antituberculoso. Tanto a rifampicina como os imidazólicos são indutores microsossomais, por isso, quando usados em conjunto com a isoniazida, estimulam a formação de metabólitos lesivos para a célula hepática, podendo levar à hepatite medicamentosa de razoável gravidade.

O uso concomitante de zidovudina com substâncias anti-TBC, embora costume ser bem-tolerado, pode levar a alterações de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e queda nas taxas de hemoglobina. Observam-se, também, alterações de transaminases e bilirrubinas quando sulfonamidas são utilizadas concomitantemente ao esquema RHZ. Há uma importante interação entre inibidores de protease (IP) e derivados rifamicínicos, como rifampicina e rifabutina. Se, de um lado, os derivados rifamicínicos aceleram o metabolismo dos IP (pela indução de P450 citocromo-oxidases hepáticas), resultando em níveis séricos subterapêuticos destes, de outro os IP retardam o metabolismo das rifamicinas, acarretando um aumento em seus níveis séricos, com conseqüente aumento do risco de toxicidade.

## PROVA TUBERCULÍNICA E QUIMIOPROFILAXIA

A prova tuberculínica deve ser realizada sempre na avaliação inicial do paciente infectado pelo HIV, independentemente do seu estado clínico ou laboratorial, e deve ser repetida anualmente nos indivíduos não-reatores. Nos pacientes não-reatores e naqueles em uso de HAART, recomenda-se fazer o teste a cada 6 meses no primeiro ano de tratamento, devido à possibilidade de restauração da resposta tuberculínica.

A quimioprofilaxia reduz o risco de adoecimento a partir da reativação endógena do bacilo, mas não protege contra exposição exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível reexposição ao bacilo, o paciente deve ser reavaliado quanto à necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso

esteja em uso de H) ou de instauração de nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).

Alguns autores discutem a validade de se oferecer profilaxia secundária para pacientes infectados pelo HIV; é difícil, no entanto, estabelecer se há maior incidência de recidiva ou apenas de má adesão e reinfeção nesse grupo.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.

American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-47.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5 ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.

Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 23: 56-74.

Kritski AL, Muzy de Souza GR, Conde MB. Tuberculose. In: Manual de doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. Schechter M, Marangoni D, editores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. No prelo.

Ministério da Saúde. Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Normas técnicas, estrutura e operacionalização; 2000.

Ministério da Saúde. Funasa. CENEPI. Indicadores de morbidade e fatores de risco. Taxas de incidência de tuberculose; 2000.

Pasqualotto AC, Rosa DD, Pereira MCF, Targa-Ferreira RL, Santos BR. Retrospective study of 668 cultures for mycobacteria in a reference hospital for AIDS in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 126-9.

Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: MEDSI; 1993.

Rio Grande do Sul. Coordenação de Pneumologia Sanitária da Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose: normas técnicas e operacionais; 2001.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol* 2004; 30 (suppl 1): S1-94.

World Health Organization 2002. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report. Geneva: WHO/CDS/TB/2002.295.



## TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

ISABELA OSORIO FREITAS

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O termo tuberculose (TBC) descreve um amplo espectro de manifestações clínicas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ou, menos comumente, *Mycobacterium bovis*). Após penetrar no organismo humano por inalação, o *M. tuberculosis* pode disseminar-se para qualquer órgão, seja na primoinfecção (bacilemia precoce) ou na doença pós-primária (com frequência inversamente proporcional ao grau de imunidade celular). As vias de disseminação são:

- ▶ Linfo-hematogênica: segue o trajeto natural do bacilo e é responsável pela maioria das formas extrapulmonares (ganglionar, renal, adrenal, osteoarticular e meningoencefálica).
- ▶ Intracanalicular: ocorre nas vias aéreas, a partir de focos pulmonares, e no trato urinário inferior e genital, a partir do rim.
- ▶ Por contigüidade: exemplos incluem a forma pleural, a partir de focos pulmonares, e a pericárdica, a partir de gânglios mediastinais.

No Brasil, 86% dos casos de TBC permanecem restritos aos pulmões (50 casos/100.000 habitantes – dados de 1998-2000). Entre as formas extrapulmonares, as mais frequentes são a pleural (3,7/100.000) e a ganglionar periférica (1,9/100.000); devido à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), as formas ganglionares e meníngea têm apresentado gradual incremento na incidência. A seguir, são discutidas as principais formas da doença.

### TUBERCULOSE DISSEMINADA

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença pode instalar-se de modo agudo ou insidioso, na dependência da imunidade celular. Os sinais e sintomas geralmente são inespecíficos e podem manifestar-se como febre de origem obscura. As manifestações podem variar de acordo

com o órgão envolvido (tosse e dispnéia no envolvimento pulmonar, alteração do sensorio e cefaléia na meningoencefalite, alteração de provas de função hepática e hepatomegalia no acometimento hepático). A presença de tubérculos na coróide é um achado fortemente sugestivo da doença.

## DIAGNÓSTICO

Freqüentemente há anemia e leucocitose; leucopenia ou reação leucemóide são infreqüentes, e a velocidade de hemossedimentação costuma estar elevada. A reação de Mantoux é negativa na maioria dos casos, paralelamente ao estado imune do hospedeiro e à severidade da doença.

A TBC miliar se manifesta como infiltrado intersticial micronodular difuso bilateral; histologicamente, as lesões nodulares de 1 a 2 mm correspondem a granulomas. (A palavra miliar origina-se de *millet* – as lesões se assemelham a sementes dessa gramínea).

O achado de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em espécimes clínicos sugere fortemente o diagnóstico, o qual é confirmado por cultura para micobactéria (que sempre deve ser solicitada, especialmente nos casos negativos para BAAR); tecidos também devem ser enviados para cultivo. Ao exame histopatológico, a presença de granuloma com necrose caseosa sugere a natureza tuberculosa, havendo a necessidade de se pesquisar BAAR, principalmente em imunodeprimidos. O diagnóstico pode também ser obtido por biópsia hepática (em até 70% dos casos) ou de medula óssea (especialmente na presença de citopenias).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com histoplasmoze, paracoccidioidomicose, sarcoidose, silicose e outras doenças granulomatosas ou linfoproliferativas.

## TRATAMENTO

Utiliza-se rifampicina, isoniazida e pirozinamida (RHZ) por 6 meses (ver Capítulo 56, "Tuberculose pulmonar"), exceto para meningite (9 meses). SHM (estreptomicina, isoniazida e etambutol) é preferido em casos de TBC miliar ou com mau estado clínico (risco elevado de hepatotoxicidade). Prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia, por 4 semanas, com retirada gradual) pode acelerar a recuperação de pacientes em mau estado geral ou com acentuada hipoxemia.

## COMPLICAÇÕES

Incluem síndrome da angústia respiratória do adulto, insuficiência adrenal, secreção inapropriada do hormônio antidiurético (particularmente na meningite) e coagulação intravascular disseminada.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sintomas podem ter início abrupto ou insidioso (tosse, dor pleurítica e febre). Manifestações sistêmicas podem estar presentes.

### DIAGNÓSTICO

O derrame pleural geralmente é pequeno e unilateral e sua análise mostra exsudato rico em linfócitos (> 90% em dois terços) com poucas células mesoteliais (< 5%), proteínas elevadas ( $\geq 2,5\text{g/dL}$ ) e glicose baixa. Como a doença ocorre por hipersensibilidade, a pesquisa de BAAR geralmente é negativa (cultura positiva em 25 a 30%). A biópsia pleural demonstra granuloma em 69 a 88% dos casos, sendo a cultura do fragmento positiva em 60%; o envio de múltiplos fragmentos ou biópsia guiada por pleuroscopia pode aumentar a sensibilidade. Devido à alta prevalência de TBC e ao fato de outras granulomatoses habitualmente não acometerem a pleura, o diagnóstico pode ser presumido na presença de granuloma pleural. A maioria dos pacientes possuem reação de Mantoux positiva, e anormalidades no parênquima pulmonar ocorrem em 9 a 50% dos casos.

A utilidade da dosagem rotineira de adenosina deaminase (ADA) no líquido pleural, exame esse pouco disponível, não foi determinada. Valores acima de 60 U/L apresentam alta sensibilidade (95%) e especificidade (96%) para TBC pleural; valores menores têm sido estudados, com sensibilidade de 78% e especificidade de 85 a 89%. A ADA também pode estar elevada em derrame reumatóide, empiema, mesotelioma, neoplasia de pulmão, derrame parapneumônico e em malignidades hematológicas. A sensibilidade da reação em cadeia da polimerase (PCR) no fluido pleural varia de 20 a 81%. ADA e PCR podem ser mais úteis nos pacientes com TBC pleural e histologia/cultura negativos (10% dos casos).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras causas de exsudato pleural (neoplasias, derrames parapneumônicos, tromboembolismo pulmonar e colagenoses) devem ser consideradas.

### TRATAMENTO

Embora possa haver regressão espontânea, é indicado o uso de RHZ por 6 meses devido à alta possibilidade de adoecimento. A corticoterapia crônica não demonstrou benefício, podendo, no entanto, melhorar os sintomas e acelerar a reabsorção do líquido. No empiema por TBC, está indicada a drenagem pleural.

### COMPLICAÇÕES

Incluem fibrose pleural, hidropneumotórax e desvio do mediastino.

## **TUBERCULOSE DE GÂNGLIOS LINFÁTICOS**

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A TBC ganglionar geralmente acomete a região cervical, unilateral e sem sintomas sistêmicos. Inicialmente, a adenopatia é indolor, não-aderida e sem alterações na cor da pele. Com a evolução, as adenopatias se fundem e aderem a planos profundos, a pele se torna brilhante e lisa, e podem-se formar trajetos fistulosos. Em pacientes infectados pelo HIV, a TBC ganglionar costuma ser multifocal, associada a sintomas sistêmicos e à TBC pulmonar. Em crianças, é muito comum que as adenopatias intratorácicas comprimam os brônquios, levando a atelectasias, infecções pulmonares e broquiectasias.

### **DIAGNÓSTICO**

A reação de Mantoux geralmente é positiva. O gânglio pode ser aspirado, reservando-se a biópsia para casos com exame direto negativo. Em imunocomprometidos, a pesquisa de BAAR costuma ser negativa (TBC paucibacilar).

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Inclui mononucleose, rubéola, doença da arranhadura do gato, histoplasmose, toxoplasmose, sífilis, doenças mieloproliferativas e sarcoidose.

### **TRATAMENTO**

O mesmo da TBC pulmonar (ou mais prolongado, conforme evolução).

### **COMPLICAÇÕES**

Fistulizações dos gânglios e compressão de órgãos adjacentes.

## **TUBERCULOSE PERICÁRDICA**

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O início do quadro pode ser abrupto ou insidioso, com achados sistêmicos inespecíficos ou relacionados ao sistema cardiovascular (dispnéia, dor torácica – anterior, inspiratória e associada com movimentação do tronco – e, eventualmente, instabilidade hemodinâmica).

### **DIAGNÓSTICO**

O radiograma de tórax pode mostrar aumento do volume na área cardíaca, sendo o ecocardiograma mais específico. A pesquisa de BAAR no líquido pericárdico é

em geral negativa. Cegielski e colaboradores compararam a sensibilidade e especificidade da cultura, o exame histopatológico e a PCR de fluido e biópsia pericárdicas e encontraram, respectivamente: cultura 94 e 100%, histopatológico 87 e 100%, PCR 81 e 75%.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pericardites agudas e crônicas, secundárias a infecções piogênicas, malignidades ou radiação.

## TRATAMENTO

É o mesmo da TBC pulmonar. Segundo um estudo africano, prednisona (60 mg/dia, por 4 semanas, 30 mg/dia, por 4 semanas e 15 mg/dia, por 2 semanas) diminui a mortalidade e a necessidade de pericardiectomia, a qual está indicada quando o comprometimento hemodinâmico persistir por 6 a 8 semanas.

## COMPLICAÇÕES

Incluem pericardite aguda pós-pericardiocentese e pericardite crônica.

## TUBERCULOSE PERITONEAL

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas de localização peritoneal são insidiosos e inespecíficos (dor, distensão abdominal, ascite e massa abdominal palpável); manifestações sistêmicas são comuns, geralmente havendo TBC em outro sítio (em geral, na pleura). A doença frequentemente não é diagnosticada, sobretudo em pacientes com cirrose ou em diálise peritoneal.

### DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais de rotina do sangue periférico são inespecíficos. O líquido de ascite normalmente revela densidade  $> 1.015$ , proteínas  $> 2,5$  g% e 500 a 2.000 leucócitos ( $> 80\%$  mononucleares, em especial linfócitos). A pesquisa de BAAR raramente é positiva. No passado, quando se submetia para análise aproximadamente 1 litro de ascite, a sensibilidade da cultura era alta (83%); hoje em dia, centrifuga-se no máximo 50 mL de ascite, e a sensibilidade é de 25 a 50%.

Em pacientes sem cirrose, pode-se realizar biópsia percutânea às cegas, com sensibilidade de 64%. Em pacientes cirróticos, a biópsia deve ser guiada por laparoscopia (a presença de veias colaterais tornam a biópsia às cegas perigosa); laparoscopia com histologia e cultural das biópsias peritoneais é quase 100% sensível. Caracteristicamente, observam-se pequenos tubérculos brancacentos ou acinzentados na membrana peritoneal, que podem coalescer e formar grandes abscessos. Pode haver múltiplas aderências ou espessamento do omento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ascite de origem neoplásica e peritonite bacteriana espontânea.

## TRATAMENTO

Ver Capítulo 56, "Tuberculose pulmonar".

## COMPLICAÇÕES

Pode ser necessária cirurgia para a correção de fístulas, abscessos ou obstrução intestinal.

## TUBERCULOSE GENITURINÁRIA

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas sistêmicos raramente estão presentes. Disúria, polaciúria e hematúria são comuns, havendo dor lombar com a doença avançada (hidronefrose). A TBC genital feminina costuma ocasionar dor pélvica, irregularidade menstrual e infertilidade; a masculina, massa escrotal, levemente dolorosa ou indolor, prostatite, orquite ou epididimite. Pode haver envolvimento renal na TBC genital masculina.

### DIAGNÓSTICO

A pesquisa de BAAR na urina não pode ser valorizada, devido à presença de micobactérias saprófitas nos sistemas urinário e genital. A cultura de três amostras matinais de urina possui sensibilidade de 80 a 90%. Na TBC genital feminina, cultura de sangue menstrual e fragmentos do endométrio colhidos por curetagem podem ser positivos; porém, o diagnóstico geralmente requer um estudo anatomopatológico de biópsia pélvica por videolaparoscopia. A TBC genital masculina pode ser diagnosticada por cultura de secreções ou por estudo anatomopatológico.

A anormalidade urográfica mais precoce da TBC renal é a erosão do cálice, seguida de necrose papilar. Pode haver perda da função renal, dilatação do sistema pielocalicial devido a constrictões na junção ureteropélvica e cavitação renal (Figura 57.1). Na cistite tuberculosa, há redução na capacidade da bexiga, que se torna pequena, irregular e calcificada na doença avançada.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A TBC geniturinária deve ser diferenciada de cistite bacteriana, cistite intersticial, urolitíase, hematúria, pielonefrite crônica e carcinoma renal; a TBC genital feminina, de doença inflamatória pélvica, neoplasias e micoses profundas; e a TBC genital masculina, de neoplasias e abscessos bacterianos.



▲ **Figura 57.1** Pielonefrite intravenosa demonstrando uma estenose ureteral pela tuberculose renal. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## TRATAMENTO

Ver Capítulo 56, "Tuberculose pulmonar".

## COMPLICAÇÕES

Abscessos cavitários, superinfecções, fístulas, hemorragia e esterilidade.

## TUBERCULOSE OSTEOARTICULAR

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

É mais comum em crianças, devido à alta vascularização das epífises. Dor é o sintoma predominante (insidiosa, lentamente progressiva e associada a aumento do volume articular), e os locais mais acometidos são as vértebras (amiúde torácicas inferiores, seguidas de lombares superiores, cervicais e sacrais) (Figura 57.2). Na espondilite tuberculosa, a dor surge principalmente nos momentos de relaxamento da musculatura paravertebral, caracterizando o "grito noturno". Já as articulações mais acometidas são joelho e quadril; monoartrite ocorre em 90% dos casos, sendo comum história de trauma.

## DIAGNÓSTICO

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são os exames de imagem mais sensíveis. O acometimento vertebral inicia no ângulo ântero-superior ou inferior do corpo vertebral, de onde pode atingir o disco intervertebral e a vértebra adjacente, produzindo o achado clássico de acunhamento anterior de dois corpos vertebrais adjacentes, com destruição do disco e formação de gibosidades dolorosas (mal de Pott). Abscessos paravertebrais costumam desenvolver-se em 50% dos casos, e pode disseminar-se pus ao longo dos tecidos. Na TBC osteoarticular periférica, pode haver áreas localizadas de osteoporose, distensão capsular, aumento das partes moles, destruição óssea subcondral e da articulação, com fusão óssea.

A análise do líquido sinovial demonstra elevada taxa de proteínas, com glicose baixa. Inicialmente há baixa celularidade, com predomínio de linfócitos; com maior comprometimento ósseo ou cartilaginoso, a contagem de leucócitos pode atingir 10 a 20 mil células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares. A pesquisa direta de BAAR é positiva em aproximadamente 20%, e a cultura, em 90%. O diagnóstico também pode ser feito por meio de biópsia da sinóvia ou do osso (granuloma positivo para BAAR).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A artrite deve ser diferenciada de artrite bacteriana ou fúngica, artrite reumatóide e neoplasia; a espondilite, de espondilite infecciosa (principalmente estafilocócica), neoplasia e metástase.



▲ **Figura 57.2** Tuberculose da coluna. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



## TRATAMENTO

É o mesmo da TBC pulmonar (prolongado para 1 ano se houver envolvimento ósseo), além de tratamento ortopédico (imobilização e eventualmente cirurgia).

## COMPLICAÇÕES

Incluem formação de abscessos, fistulas, seqüelas neurológicas e trombose da artéria espinal anterior.

## TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A meningoencefalite por TBC geralmente inicia após um período prodrômico de 2 a 3 semanas (febrícula, mal-estar e leve cefaléia), seguido de alterações meníngeas (que podem estar ausentes em 25 a 80% de adultos e crianças). O espectro de apresentações clínicas é amplo, variando de cefaléia crônica, com alterações sutis no estado mental, a grave meningite, com progressão rápida para o coma. Já as manifestações de tuberculomas (lesões geralmente múltiplas que ocupam espaço) dependem da localização e, comumente, se restringem a convulsões e alterações relacionadas à hipertensão intracraniana; 30% destes possuem evidência de TBC em outra localização.

### DIAGNÓSTICO

TC e RNM de crânio podem demonstrar lesões nodulares sugerindo tuberculomas, aracnoidite basilar, infarto cerebral ou hidrocefalia. Na meningoencefalite, o liquor em geral apresenta 0 a 1.500 leucócitos/mm<sup>3</sup>, predominando linfócitos (em estágio precoce, polimorfonucleares), com proteinorraquia elevada e hipoglicorraquia. A pesquisa de BAAR no liquor geralmente é negativa, sendo a cultura positiva em < 15%. Quando o tuberculoma for a única manifestação, há necessidade de biópsia da lesão, com a identificação de granuloma positivo para BAAR ao exame anatomopatológico, além de cultura positiva. Métodos de PCR no liquor são potencialmente úteis, embora com sensibilidade e especificidade variáveis (alguns estudos mostram sensibilidade < 40%).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com meningoencefalites virais, bacterianas e fúngicas; o tuberculoma deve ser diferenciado de neoplasias e abscessos.

### TRATAMENTO

RHZ, devido à maior penetração líquórica, em doses elevadas (R, 20 mg/kg/dia; H, 10 mg/kg/dia; e Z, 30 mg/kg/dia), por 9 meses (RH, por 7 meses). Prednisona

é recomendada (60 a 80 mg/dia) por 1 a 2 semanas, com redução gradual por 4 a 6 semanas.

## COMPLICAÇÕES

Incluem trombose, infartos, hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

## TUBERCULOSE GASTRINTESTINAL

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dependem do órgão envolvido e da forma de apresentação: úlceras, tumorações, fístulas, verrugas ou abscessos; qualquer sítio entre a boca e o ânus pode estar envolvido. Na TBC intestinal, a região ileocecal é a mais freqüentemente acometida; na TBC pancreática, pode manifestar-se como abscessos ou massa. A TBC é a causa mais comum de hepatite granulomatosa.

### DIAGNÓSTICO

A pesquisa de BAAR nas fezes não tem valor diagnóstico, devido à presença de micobactérias saprófitas no tubo digestivo; pode ser valorizada, no entanto, nas secreções de fístulas. Nas biópsias, o diagnóstico exige a presença de granuloma com necrose, necessariamente com a pesquisa de BAAR e/ou cultura para micobactéria positiva. A ausência de granuloma não descarta o diagnóstico em imunodeprimidos. Em contexto apropriado, a fosfatase alcalina elevada pode ser uma pista para a hepatite granulomatosa.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neoplasias, doença de Crohn, micoses sistêmicas e apendicite.

### TRATAMENTO

É o mesmo da TBC pulmonar. Pode haver necessidade de cirurgia.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais freqüentes são obstruções e hemorragias.

## OUTRAS APRESENTAÇÕES DA TUBERCULOSE

- **Laringe:** apresenta-se de forma variada (eritema, ulceração ou lesão exofítica lembrando carcinoma).
- **Orelha média:** pode levar à otorréia indolor, a perfurações timpânicas, à perda precoce da audição e à necrose da mastóide.

- ▶ **Ocular:** pode envolver qualquer parte do olho (comumente a úvea).
- ▶ **Cutânea:** pode ocorrer por reação alérgica à tuberculina (tubercúlides), inoculação exógena, disseminação de focos adjacentes ou por via hemática. As tubercúlides podem manifestar-se como eritema nodoso, eritema induzido de Bazin e lesões papulonecróticas. A TBC deve ser considerada em qualquer lesão cutânea com componente nodular e ulcerativo, principalmente em pacientes infectados pelo HIV.
- ▶ **Mamas:** pode formar abscessos ou lesão esclerosante lembrando carcinoma.
- ▶ **Adrenais:** a TBC é causa freqüente de insuficiência adrenal.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.

Coordenação de Pneumologia Sanitária. Tuberculose. Normas técnicas e operacionais. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde Coordenação de Atenção Integral à Saúde; 2001.

Engin G, Acunas B, Acunas G, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. RadioGraphics 2000; 20: 471-88.

Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.

Harisinghani MG, McCloud TC, Shepard JO, et al. Tuberculosis from head to toe. RadioGraphics 2000; 20: 449-70.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Situação da tuberculose no Brasil. Brasília-DF; 2002.

Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculosis pericarditis: optimal diagnosis and management. Clin Infect Dis 2001; 33: 954-61.

# 58

## LEPTOSPIROSE

ALEXANDRE VARGAS SCHWARZBOLD

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A leptospirose pode ser considerada como uma doença febril, generalizada e sistêmica, traduzida fundamentalmente por vasculite infecciosa em lugar de doença de um determinado órgão ou tecido. As leptospiroses constituem verdadeiras zoonoses. As leptospiplas patogênicas são capazes de afetar animais domésticos e selvagens, determinando um quadro clínico variável que resulta, freqüentemente, em estado de portador renal crônico (nos túbulos renais proximais) por meses a anos, sendo esse o principal fator na transmissão da doença ao homem. Este nunca mostrou ser fonte epidemiológica de transmissão, ainda que indivíduos possam excretar leptospiplas na urina por semanas ou, mais raramente, por meses ou até 1 ano.

O principal animal reservatório das leptospiroses é o rato, pois é capaz de permanecer eliminando o microrganismo pela urina por toda sua vida, constituindo-se em um portador são universal. Em um estudo realizado em Detroit, na década de 1970, 92% dos ratos estavam infectados, e 60% eliminavam a *Leptospira* na urina. O rato é considerado um dos principais responsáveis pela transmissão ao homem, e a sua presença no mundo inteiro faz com que a leptospirose não conheça limites geográficos, sendo, portanto, de distribuição universal. Essa mesma condição pode ser observada em outros roedores. Há também outros animais envolvidos na cadeia epidemiológica: o cão, pelo seu hábito domiciliar, tem sido cada vez mais identificado como elemento de importância na transmissão ao homem; diversos trabalhos, porém, evidenciaram a presença de *Leptospira* em bovinos, suínos, ovinos, caprinos e eqüinos. Em relação aos animais silvestres, é grande a variedade de espécies entre roedores e carnívoros, incluindo raposas, chacais, guaxinins, gambás e gatos selvagens.

A transmissão ao homem pode ocorrer por contato direto com sangue, tecidos, órgãos ou urina de animais infectados, ou, por via indireta, pelo contato com água ou solo contaminados com a urina dos animais portadores. A via transplacentária pode ocorrer no homem e nos animais. Acredita-se que a *Leptospira* atinja a circulação sangüínea através da pele ou da mucosa íntegra, sendo certa

a passagem por abrasões na pele. A maior parte das contaminações ocorre através da água.

A prevalência de diferentes sorovares (ver adiante) da *Leptospira* em uma população humana depende dos animais presentes (cão, rato, etc.) e dos sorovares que eles carregam, bem como das condições ambientais locais, ocupação e práticas agrícolas. Certos grupos profissionais estão mais expostos ao contágio: trabalhadores de abatedouros, lavradores (especialmente colhedores de arroz), estivadores, mineiros de ouro e carvão, militares (durante campanhas em regiões inundadas), operários da construção civil, lixeiros e trabalhadores da rede de esgotos.

Certas atividades recreacionais também podem se constituir em fontes de aquisição da doença, especialmente natação, pescaria e caçadas em água ou solo contaminados. As enchentes e chuvas fortes constituem, em nosso meio, grandes fontes favorecedoras do contato do homem com as águas contaminadas. Surtos de leptospirose em Salvador, São Paulo e no Rio de Janeiro foram atribuídos à ocorrência de chuvas fortes.

A biodiversidade das leptospiros no ambiente é afetado pela geografia, pelo clima, pelas interações bióticas e pelas atividades antropogênicas. As condições ambientais afetam a transmissão da leptospirose ao modificarem a biologia da população, o comportamento e a ecologia das espiroquetas e os seus hospedeiros. A diversidade é limitada em ilhas, tais como Barbados, onde somente quatro sorovares patogênicos infectam as pessoas, e em ambientes urbanos, onde os maiores reservatórios são os ratos e os cães. Na regiões tropicais com alta riqueza de espécies, tais como a Amazônia ou o sudeste rural da Ásia, mamíferos selvagens são infectados por leptospiros altamente diversas.

Em todo o Brasil, o sorotipo prevalente é o *icterohaemorrhagiae*, muito embora o sorotipo *copenhageni*, também do sorogrupo *icterohaemorrhagiae*, venha demonstrando ser predominante quando se identifica a *Leptospira* isolada em cultura.

A incidência da infecção humana é mais alta nos trópicos que nas regiões temperadas, mas a transmissão ocorre em ambas as regiões. Acredita-se que, em muitos locais, a incidência é subestimada, devido à falta de consciência da doença e à dificuldade no diagnóstico rápido. Além disso, a ausência de sintomas ou a infecção subclínica é comum nas regiões endêmicas.

A verdadeira incidência e prevalência da leptospirose nos Estados Unidos é desconhecida; relata-se anualmente de 40 a 120 casos, sendo as taxas mais altas no Hawaii. A média de incidência anual é 0,05\* (no Hawaii é 1,08\*). No Brasil, a incidência é maior no período de janeiro a abril (período de chuvas e inundações). A média de incidência anual é de 0,53\*. No Rio Grande do Sul, onde no ano de 2003 foram confirmados 515 casos com 19 mortes, Porto Alegre revela uma incidência de 1,5 a 3,9\*.

Em todos os países ocorre uma variação sazonal na incidência de leptospirose. Em relação ao sexo, não existe diferença de suscetibilidade, porém a doença

---

\*Casos por 100 mil habitantes.

ocorre predominantemente no sexo masculino. Em relação à faixa etária, a doença atinge com maior frequência os indivíduos de 10 a 39 anos, sendo ainda maior entre 20 a 29 anos. A letalidade é variável, de acordo com a região geográfica e o sorotipo predominante, sendo a maior mortalidade entre os pacientes com icterícia e idade > 50 anos. A morte, portanto, é geralmente limitada aos casos com doença de Weil (ver adiante). Em São Paulo, dados do Hospital Emílio Ribas informam que o percentual de mortalidade variou de 5,4 a 15,5%, com média de 9,9%.

## ETIOLOGIA

Leptospiras são espiroquetas (ordem *Spirochaetales*), família Leptospiraceae e gênero *Leptospira*, que compreendem duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa*. A espécie patogênica para o homem é a *L. interrogans*. As leptospiras são individualizadas em sorotipos ou sorovares com base em seus determinantes antigênicos. Dois ou mais sorotipos antigenicamente relacionados formam um subgrupo. A base taxonômica é o sorotipo ou sorovar, uma vez que as leptospiras possuem antígenos específicos que são reconhecidos pela sua capacidade de aglutinar anti-soros homólogos específicos (ver item "Diagnóstico"). Já foram identificados mais de 200 sorotipos dos 23 sorogrupos que constituem a *L. interrogans*. Recentemente, tem sido descrita uma classificação molecular que divide o gênero *Leptospira* em novas espécies, com base na associação do DNA. Essa reclassificação provê informação taxonômica útil, mas é independente da classificação sorológica estabelecida, com o qual epidemiologistas e clínicos estão mais familiarizados.

As leptospiras são bactérias aeróbias, helicoidais, flexíveis e móveis, que compartilham achados de bactérias gram-positivas e gram-negativas, e medem de 6 a 20 µm de comprimento e cerca de 0,2 µm de diâmetro. Apresentam as extremidades dobradas ou em forma de gancho e são constituídas por um corpo citoplasmático e um filamento axial enrolado em espiral (encarregado da motilidade da *Leptospira*), ambos envolvidos por uma membrana envelope.

Elas requerem meios e condições especiais para crescimento: o meio deve ter um pH entre 6,8 e 7,4 e uma temperatura de 28 a 30°C. São catalase e oxidase positivas. O período de incubação varia de alguns dias até 4 semanas. Microscopia de campo escuro ou de contraste de fase são exigidos para visualização direta, uma vez que a bactéria é fracamente corada (coloração de Giemsa ou Wright); não crescem em meios ácidos e, para o isolamento do organismo na urina, torna-se necessário que esteja alcalinizada. As leptospiras têm curta sobrevivência em água salgada, mas podem resistir a períodos longos em água doce, e têm curta sobrevivência no leite não-diluído, mesmo quando proveniente de animais doentes.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas iniciam, em geral, 7 a 12 dias após a exposição, sendo que a maioria das infecções é assintomática ou subclínica. A doença pode manifestar-se de duas formas distintas: anictérica ou ictérica.

## FORMA ANICTÉRICA

A maioria dos pacientes sintomáticos desenvolve uma forma anictérica autolimitada da doença, que se divide em duas fases (doença bifásica).

A primeira fase é chamada *fase septicêmica* e se caracteriza pela presença de espiroquetas no sangue, no liquor e em outros tecidos. Ocorre febre alta (38 a 40°C), de início abrupto, associada a calafrios, cefaléia intensa e mialgias, principalmente nas panturrilhas (um dos principais sintomas da doença). Pode haver sufusão conjuntival, prostração, anorexia, náuseas, vômitos e artralgias. Outros sinais são hepatoesplenomegalia, faringite e linfadenopatias.

As lesões cutâneas são variadas, podendo ocorrer exantemas maculares, maculopapulares, eritematosos, urticariformes, petequiais ou hemorrágicos. Lesões cutâneas urticariformes podem ocorrer transitoriamente após a resolução dos sintomas.

Nos casos mais graves, pode haver pancreatite, comprometimento renal e manifestações respiratórias (dor torácica, hemoptise, tosse seca ou produtiva). O radiograma de tórax demonstra lesões compatíveis com pneumonite intersticial hemorrágica, com infiltrados localizados ou difusos. Essa fase dura cerca de 4 a 10 dias, seguindo-se um período de melhora de 2 dias, após o qual se inicia a segunda fase da doença.

Na segunda fase, chamada *fase imune*, seguindo-se à defervescência da febre e dos sintomas, há um recrudescimento da febre com menos intensidade, e aparecimento de sinais e sintomas de localização em diversos órgãos. As leptospiplas desaparecem do sangue e são encontrados anticorpos específicos circulantes no paciente (IgM). Essa fase da doença pode ou não ocorrer; quando acontece, manifesta-se como meningite asséptica, caracterizada por ausência de leptospiplas e presença de anticorpos no líquido cefalorraquidiano. O quadro clínico e os exames do liquor são semelhantes aos da meningite viral clássica, sendo raramente fulminante. Aparecem geralmente na segunda semana da doença e costumam desaparecer em 1 a 3 semanas. Outra ocorrência clínica nessa fase é o acometimento ocular caracterizado por uveíte, podendo surgir da terceira semana até 1 ano após o desaparecimento dos sintomas, e varia de 4 a 8 meses. Pode ser uni ou bilateral, autolimitada, com ou sem episódios recorrentes, ou ainda, como processo crônico, podendo causar cegueira reversível ou irreversível. Coriorretinite, papiloedema, papilite, neurite óptica e exsudatos algodinosos são outras manifestações oculares possíveis. Essa fase pode durar de 4 a 30 dias, e a leptospiúria é freqüente, durando de 6 semanas até 3 meses.

## FORMA ICTÉRICA

É considerada a forma clínica mais grave da leptospirose, também chamada de síndrome de Weil ou íctero-hemorrágica. Nessa forma, além dos sinais e sintomas presentes na leptospirose anictérica, ocorre vasculite intensa e disseminada, levando a comprometimento de múltiplos órgãos. Na forma icterica, as fases septicêmica e imune não apresentam o curso bifásico, e a febre geralmente persiste sem defervescência entre os dois estágios. A icterícia ocorre de 3 a 7 dias após o

início da doença. Tem início abrupto e uma coloração amarelo-avermelhada, dando ao paciente o aspecto da chamada icterícia “rubínica”. Os níveis de bilirrubina têm pico ao redor de 7 dias, e o aumento persiste de alguns dias a várias semanas. Podem atingir cifras  $> 20 \text{ mg/dL}$  – menos comum – e com predomínio das bilirrubinas diretas. A urina é escura, porém as fezes acólicas geralmente não são observadas.

*Disfunção hepática* ocorre, mas raramente é causa de morte. Os níveis de transaminases são levemente elevados, mas poucas vezes excedem 100 a 200 U/L. O *comprometimento renal* é comum e se caracteriza por elevação nos níveis de uréia e creatinina, aumento da fração de excreção de sódio e alterações variáveis no exame rotineiro de urina, tais como leucocitúria, hematúria, proteinúria e cristalúria. Azotemia, oligúria e anúria geralmente ocorrem na segunda semana, podendo aparecer precocemente em 3 a 4 dias após o início da doença. A insuficiência renal aguda (IRA) pode ser oligúrica ou anúrica – sinal de pior prognóstico – e não-oligúrica. A diurese geralmente sinaliza resolução. A associação de alterações hemodinâmicas (desidratação intensa ou hipotensão) pode agravar a IRA, podendo resultar em necrose tubular aguda de grande intensidade. As alterações do equilíbrio ácido-básico são discretas, sendo comum a alcalose respiratória; a acidose metabólica é mais freqüente nos casos com oligúria.

O *envolvimento cardíaco*, que pode ser visto em qualquer forma clínica de leptospirose, é mais proeminente na síndrome de Weil, como decorrência da miocardite que se instala. Pode ocorrer insuficiência cardíaca, mas é menos freqüente que as alterações eletrocardiográficas e do ritmo cardíaco. Os pacientes podem apresentar fenômenos hemorrágicos, desde algum tipo de sangramento de pele e mucosas até hemorragias pulmonares, que variam de hemoptise leve até hemorragia pulmonar maciça. Sangramentos gastrintestinais podem ocorrer, variando na sua intensidade. O coagulograma na fase aguda demonstra elevação no tempo de protrombina (TP), tempo de trombina, dosagem de fibrinogênio e dos fatores de degradação fibrinogênio/fibrina. O alongamento do TP responde favoravelmente à administração da vitamina K. O tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) não se altera, bem como o fator V; essas alterações permitem concluir que a coagulação intravascular disseminada não ocorre na leptospirose. O hemograma pode demonstrar leucocitose com neutrofilia e anemia. Alterações comuns também são a trombocitopenia e o aumento no nível de enzimas musculares (CPK).

O *comprometimento pulmonar* se caracteriza pelas mesmas alterações referidas na forma anictérica, mas se observa maior intensidade da pneumonite intersticial hemorrágica. O radiograma de tórax geralmente mostra infiltrado alveolar difuso, que pode coalescer e formar amplas áreas de consolidação, indicando áreas de hemorragia intersticial e intra-alveolar.

Os sinais e sintomas começam a decair a partir da 3ª ou 4ª semana de doença, com normalização que pode durar 30 dias ou mais. Deve-se lembrar de que todas as alterações pulmonares, hepáticas e renais causadas pela *Leptospira* podem ser reversíveis.



## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de leptospirose deve basear-se primeiramente nos elementos positivos de ordem epidemiológica e clínica e, após, na dependência de simples testes diagnósticos, os quais freqüentemente não são feitos devido ao baixo índice de suspeita clínica. O diagnóstico pode ser feito por meio do isolamento do organismo ou por testes sorológicos que detectem anticorpos anti-*Leptospira*. Os achados de testes laboratoriais de rotina (hemograma, transaminases, bilirrubinas, etc.) somente sugerem o diagnóstico; testes microbiológicos específicos são necessários para confirmação. A microscopia de campo escuro para visualizar organismos no sangue ou na urina é sujeita a muitos resultados falso-positivos e não é recomendada.

Considera-se como *caso confirmado* de leptospirose aquele que preencher qualquer um dos seguintes critérios: paciente no qual se tenha isolado a *Leptospira* de qualquer espécime clínico; paciente com sintomas clínicos sugestivos associados a uma conversão sorológica, com aumento de 4 vezes ou mais no título obtido pela reação de soroaglutinação microscópica (ver a seguir), entre a fase aguda e a de convalescença; detecção de IgM específica pela reação de ELISA.

## TESTES SOROLÓGICOS

É a abordagem diagnóstica mais empregada. Entre os vários testes, as reações de soroaglutinação macroscópica e microscópica são as mais utilizadas, pois são tipo-específicas. A *reação de soroaglutinação macroscópica* é mais acessível e de rápida execução. Permite a detecção de anticorpos IgM entre 8 e 10 dias do início dos sintomas. É um teste em que se visualiza a aglutinação macroscópica da *Leptospira* em contato com o soro do paciente; utiliza como antígeno cepa não-patogênica, com reação cruzada com todas as outras espécies. É usado como procedimento diagnóstico de triagem; resultados positivos devem ser confirmados pela reação de microaglutinação em laboratório especializado (ver a seguir).

A *reação de soroaglutinação microscópica* (MAT, na sigla em inglês) é o método de referência-padrão para o diagnóstico sorológico de leptospirose, pois é muito sensível e altamente específico. É o método de preferência e o mais recomendado pela Organização Mundial da Saúde. Utiliza antígenos vivos das leptospirose mais prevalentes no local, por isso é potencialmente perigoso para o técnico do laboratório, além de ser demorado e de exigir pessoal treinado. São feitas diluições de 1:50, 1:100, 1:200, 1:400 até 1:25.600 ou mais. Considera-se reação positiva a determinada diluição, quando cerca de 50% ou mais das leptospirose visualizadas pelo microscópio em campo escuro se encontrarem aglutinadas (aglutininas). O critério-padrão para MAT positivo é um aumento de 4 vezes no título de anticorpos ou soroconversão de negativo a um título  $\geq 1:100$ . As aglutininas surgem na 1ª ou 2ª semana de doença, com pico na 3ª ou 4ª semana. Soroconversões tardias são comuns; 10% dos pacientes falham em soroconverter após 4 semanas de doença. É recomendável examinar pelo menos duas amostras de sangue, com intervalo de 2 semanas, para se detectar uma variação de títulos de anticorpos. Quando não houver possibilidade de duas amostras, título  $\geq 1:800$  confirma o diagnóstico. Alguns autores sugerem atenção na interpretação dos

resultados, ao considerar apenas uma amostra e ao avaliar a fase da doença, pois muitos pacientes apresentam longa duração de títulos altos, não permitindo diferenciar infecção passada de doença aguda.

Outros testes sorológicos também podem ser utilizados: fixação de complemento, imunofluorescência e teste ELISA-IgM. São grupo-específicos, porém de execução rápida, e têm a vantagem de fornecer o diagnóstico mais precocemente que o MAT. O teste ELISA-IgM revelou especificidade de 100% e sensibilidade de 94,6%. Anticorpos IgM contra leptospiros se tornam detectáveis durante a primeira semana de doença, quando o tratamento antibiótico parece ser mais efetivo. Deve-se lembrar de que esses anticorpos IgM podem persistir por apenas 1 ano.

## CULTURA

As leptospiros podem ser isoladas do sangue e do liquor nos primeiros 7 a 10 dias de doença, e da urina, durante a 2ª e 3ª semana. A cultura é difícil e tem baixa sensibilidade. Mesmo sob condições ótimas, os organismos crescem lentamente, e as culturas podem ser relatadas como negativas somente após período mínimo de 6 a 8 semanas, podendo requerer mais de 16 semanas.

## MÉTODOS MOLECULARES

Outra maneira para demonstração direta das leptospiros é o diagnóstico baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR). É mais sensível do que os exames culturais, podendo ser realizada no sangue, na urina, no humor aquoso ou no liquor. Pode ser positiva já no primeiro dia de infecção (em média 5 dias), mantendo-se positiva por cerca de 12 dias. Na urina, pode permanecer positiva por várias semanas, e no humor aquoso, por vários meses. No liquor, é mais útil nos primeiros 7 a 10 dias de doença, antes do desenvolvimento da resposta imune humoral. Além disso, esse método pode ser usado em pacientes que já iniciaram antibiótico; sua quantificação pode avaliar a gravidade da doença e ser útil, ainda, como fator prognóstico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É necessário levar em conta doenças que têm prevalência local e que se apresentam como febre indiferenciada. Na forma anictérica, a leptospirose pode ser confundida com diversas doenças infecciosas, tais como gripe, soroconversão de vírus da imunodeficiência humana (HIV), febre tifóide, febre amarela, dengue, malária, riquetsioses e toxoplasmose com comprometimento muscular. Na forma ictérica, o diagnóstico diferencial geralmente é feito com a forma ictérica da febre tifóide, a malária por *Plasmodium falciparum*, a febre amarela no período toxêmico, hepatites viróticas graves, colecistite, colangite, pancreatite e outras doenças em que a febre, a icterícia, os fenômenos hemorrágicos e a insuficiência renal podem ser encontrados.

É importante lembrar-se ainda, em especial no Rio Grande do Sul e em pacientes com envolvimento pulmonar, da síndrome hemorrágica pelo vírus Hantaan (*Han-*

tavírus) – ver Capítulo 54, “Hantavirose”. Certas apresentações clínicas da leptospirose, como a meningite e a uveíte, podem ser confundidas com outras meningites linfocitárias e uveítes de etiologia não-esclarecida.

TRATAMENTO

É recomendável iniciar o tratamento quando os achados clínicos e a história de exposição epidemiológica sugerirem leptospirose. O uso de penicilina, ampicilina, ceftriaxona e outros pode encurtar o tempo de duração da doença e reduzir a frequência de complicações, especialmente se administrados durante a sua fase inicial (2 a 5 dias). Há ainda controvérsia se o tratamento antimicrobiano da leptospirose grave deve ser iniciado, já que esta é uma doença autolimitada; além disso, o uso de antimicrobianos após o quinto dia de doença parece não alterar o curso clínico, uma vez que as lesões do endotélio vascular e dos vários órgãos já estariam presentes.

Os regimes e dosagens atualmente utilizados são baseados na gravidade da doença. Doxiciclina, ampicilina e amoxicilina são recomendados para a doença leve; penicilina G e ampicilina, para a doença grave. A administração de penicilina G cristalina (6 milhões UI/dia) diminui a duração da febre, os níveis de creatinina e o tempo de permanência no hospital em pacientes com doença grave avançada. Entretanto, não há evidência suficiente que demonstre redução na mortalidade. Reação de Janisch-Herxheimer pode ocorrer após o início da penicilina, quando a condição clínica de alguns pacientes pode deteriorar-se. Outra alternativa antibiótica para o tratamento da leptospirose aguda grave é a ceftriaxona, a qual tem como vantagem a menor frequência de uso (1x/dia), a opção de administração IM e a possibilidade de uso em alérgicos à penicilina (Tabela 58.1).

Havendo a necessidade de hospitalização, rigorosa observação e medidas terapêuticas de suporte constituem os aspectos de maior importância. Estas devem ser precoces e agressivas para evitar as complicações. São essenciais para detectar e tratar a desidratação, a hipotensão, a hemorragia e a insuficiência renal. Apesar

Indicação	Antibiótico	Dose
Profilaxia	Doxiciclina	200 mg, 1x/semana
Tratamento da leptospirose leve	Doxiciclina	100 mg, VO, 12/12 h
	Ampicilina	500-750 mg, 6/6 h
Tratamento da leptospirose grave	Amoxicilina	500 mg, 6/6 h
	Penicilina G	1,5 milhão UI, IV, 6/6 h
	Ampicilina	0,5-1 g, IV, 6/6 h
	Ceftriaxona	1 g, IV, 1x/dia

de as manifestações renais resolverem espontaneamente na maioria dos casos, algumas exigirão diálise. O tratamento inicia com a correção volêmica rigorosa, utilizando soro fisiológico ou Ringer-Lactato. Outros procedimentos vão depender da avaliação e de necessidade da terapêutica do caso em questão, abordados exclusivamente no ambiente hospitalar.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns são renais (IRA), hepáticas (hepatite, colestase), pulmonares (pneumonite, hemorragia), cardíacas (miocardite) e neurológicas (mielites, neuropatias periféricas). Essas complicações geralmente desaparecem com a cura da doença, mas podem levar à morte, se as medidas de suporte intra-hospitalar se revelarem inócuas. Poucas são as seqüelas. A uveíte eventualmente evolui para cegueira ou catarata. As alterações renais podem levar alguns meses para resolução completa em alguns pacientes.

## PREVENÇÃO

A profilaxia contra a leptospirose pode ser feita por meio de medidas comportamentais ou farmacológicas. As principais medidas profiláticas recomendadas são as seguintes:

- ▶ Pessoas com exposição ocupacional (garis, veterinários, etc.) devem usar roupas de proteção especial para evitar contato da pele e mucosas com a urina contaminada.
- ▶ Certas atividades recreacionais em locais com probabilidade de contaminação (lagos, pequenos rios, pescarias, etc.) devem ser evitadas.
- ▶ Programa de controle de roedores para impedir a presença e multiplicação destes em moradias, depósitos, etc.
- ▶ Adoção de medidas que evitem as enchentes.
- ▶ Uso de doxiciclina profilática, que não previne completamente a infecção em área endêmica, mas tem importante efeito protetor, reduzindo a morbimortalidade. A dose recomendada é de 200 mg, VO, por semana. Pode ser utilizada em grupo de pessoas com exposição de curto-prazo em áreas de risco de contaminação.
- ▶ Imunização: não há produção disponível para aplicação em humanos que leve em consideração os principais sorotipos isolados. A imunização de animais domésticos é disponível e recomendada, mas há descrição de casos de homens que adquiriram a doença de cães imunizados.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bharti AR, Nally JE, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757-71.

Costa E, Lopes AA, et al. Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomised controlled trial. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 45:141-5.

Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. *Leptospira and Leptospirosis*. 2nd ed. Melbourne: Medisci; 1999.

Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1-8.

Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for preventing leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD 001305.

Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; International Leptospirosis Society; 2003.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

# 59

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE

LESSANDRA MICHELIM  
LUIZ CARLOS SEVERO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

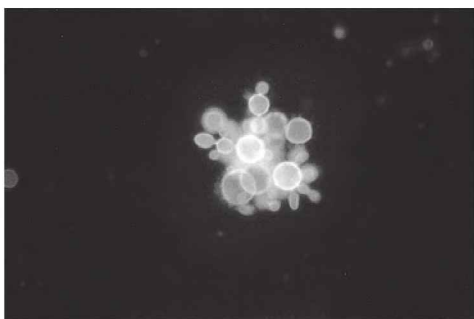
A paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença endêmica em regiões da América Latina, principalmente entre as latitudes 20°N e 35°S, estendendo-se do México à Argentina. A maioria dos casos relatados são brasileiros (60%), principalmente nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Mato Grosso do Sul. A doença tem sido observada em indivíduos a partir dos três anos de idade, sendo predominante entre 30 e 50 anos; devido à proteção conferida pelo estrógeno às mulheres em idade fértil (o hormônio inibe a transformação do micélio em levedura), a doença é mais incidente em homens (80% dos casos). Nas últimas casuísticas, não há referência quanto à predisposição racial.

### ETIOLOGIA

*Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo assexuado e dimórfico, desenvolvendo-se como levedura em meio de cultura a 37°C e na forma de micélio filamentoso em temperaturas de 4 a 28°C. Nas lesões, são encontradas leveduras arredondadas com parede celular espessa e refringente, isoladas ou em pequenos agrupamentos, com brotamentos únicos ou múltiplos, semelhante à roda de leme de navio (Figura 59.1).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da PCM pode ser classificada segundo a topografia das lesões, a história natural da doença ou a apresentação clínica. Após o contágio, o indivíduo pode permanecer assintomático, e a infecção só é confirmada pela positividade da reação intradérmica à paracoccidina ou por achados histopatológicos.



▲ **Figura 59.1** Elementos leveduriformes multibrotantes característicos de *Paracoccidioides brasiliensis* (branco de calcoflúor).

## FORMA REGRESSIVA

Doença benigna com manifestações clínicas sutis, em geral pulmonares, com regressão espontânea (independentemente do tratamento).

## FORMA PROGRESSIVA

### Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)

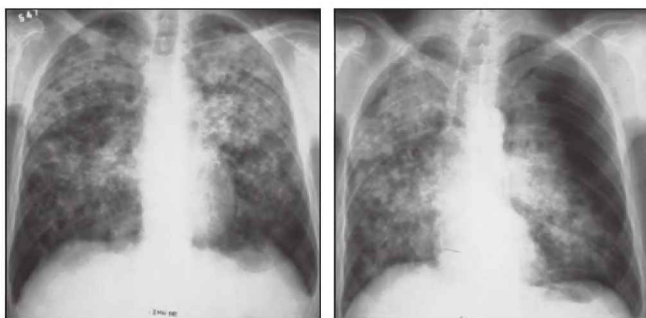
Compromete crianças, adolescentes e adultos jovens, com duração de 1 a 2 meses, envolvendo o sistema fagocítico mononuclear. Manifesta-se como adenopatias e hepatoesplenomegalia. A icterícia, na forma juvenil, ocorre pela compressão extrínseca das vias biliares por linfonodos do hilo hepático. Também são frequentes manifestações abdominais, queixas digestivas e comprometimento ósseo.

### Forma crônica

São classificadas em leves, moderadas ou graves.

- ▶ **Leve:** pacientes em bom estado geral, com perda ponderal < 5%, envolvimento pulmonar e mucocutâneo leves e linfadenopatia cervical inflamatória, não havendo envolvimento de outros órgãos. Apresentam baixos níveis séricos de anticorpos e resposta intensa ao teste intradérmico.
- ▶ **Moderada:** pacientes com comprometimento moderado do estado geral, com perda ponderal entre 5 e 10%, não havendo sinais clínicos de envolvimento de outros órgãos. Há resposta moderada aos testes intradérmicos e níveis de anticorpos.
- ▶ **Grave:** pacientes com emagrecimento > 10%, comprometimento pulmonar, linfadenopatia supurativa, lesões tegumentares e envolvimento de outros órgãos. Apresentam níveis elevados de anticorpos e reação negativa à paracoccidioidina. Os principais órgãos envolvidos são:

- **Pulmões:** o comprometimento pulmonar pode ser assintomático mesmo em extensas lesões pulmonares. As manifestações mais comuns são dispnéia progressiva e tosse com expectoração, geralmente de aspecto mucoso; hemoptise ocorre em 11% dos casos. O radiograma de tórax (Figura 59.2) revela lesões intersticiais, com predominância das reticulares espessas e reticulonodulares, geralmente bilaterais, simétricas e para-hilares, comprometendo o terço-médio (“lesões em asas de borboletas”). Outros padrões podem ser observados, como pneumônico, tumoral ou com massas cavitadas.
- **Linfonodos:** adenopatias cervicais são freqüentemente encontradas na doença aguda ou subaguda, sendo que o comprometimento linfático abdominal ocorre na forma grave, assim como o linfático mesentérico, que pode levar à síndrome de má absorção acompanhada de ascite quilosa.
- **Mucosas:** a mucosa das vias aéreas superiores é acometida freqüentemente, apresentando odinofagia, rouquidão, dispnéia, lesões periodontais e sialorréia. As lesões nesses locais são doloridas, principalmente ao ingerir alimentos quentes. A lesão descrita com mais freqüência é a estomatite ulcerosa moriforme, caracterizada por exulceração, fundo com fina granulação e evolução lenta. Lesões ulceradas, vegetantes ou infiltrativas também podem ser observadas.
- **Pele:** embora lesões cutâneas possam aparecer em qualquer parte do corpo, mais freqüentemente acometem a face (Figura 59.3) e raramente comprometem a área genital, as palmas das mãos ou as plantas dos pés. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, polimórficas (pápulas ou nódulos, podendo ulcerar ou absceder e, ainda, apresentar-se como vegetações ou placas eritematosas).



▲ **Figura 59.2** Radiograma de tórax com infiltrado misto interstício-alveolar típico de paracoccidioidomicose. À direita, evolução do quadro para pneumotórax espontâneo (por ruptura de bolhas de enfisema).





▲ **Figura 59.3** Lesão de paracoccidioidomicose na transição mucocutânea da narina direita.

- **Supra-renais:** a insuficiência adrenal pode apresentar-se por fadiga, anorexia, hipotensão postural, hiperpigmentação de pele e mucosas (principalmente em regiões de atrito), vômitos, diminuição da potência sexual e da libido. São comumente encontrados elevados níveis de potássio, cálcio e uréia, e diminuição dos níveis de sódio, cloro, cortisol e aldosterona.
- **Aparelho digestivo:** mais de 50% dos pacientes relatam sintomas digestivos, como disfagia, halitose, sialorréia, dor abdominal, regurgitação, vômitos, soluços e presença de massa abdominal. Em exames de imagem, a região jejuno-ileocecal merece atenção, podendo haver espessamento de mucosa ou dilatação, além de lesões intestinais que podem levar à oclusão ou subocclusão. O comprometimento hepático é caracterizado pela presença de granulomas e podem ocorrer manifestações clínicas de icterícia e insuficiência hepática. O pâncreas excepcionalmente está comprometido, mas pode simular neoplasia de cabeça de pâncreas ou tumor abdominal.
- **Ossos e articulações:** a participação óssea é, em geral, assintomática, contrastando com o comprometimento articular que se caracteriza por dor intensa, sinais inflamatórios e impotência funcional. As lesões ósseas mais comumente descritas são em costelas, esterno, escápula, clavícula e membros inferiores. As lesões radiológicas são múltiplas, líticas, com reação periosteal discreta ou ausente e bordas nítidas.
- **Sistema nervoso:** lesões únicas ou múltiplas podem estar presentes em diferentes regiões. Predominam sintomas de hipertensão craniana e sinais de localização, bem como síndrome convulsiva e edema de papila. No comprometimento meníngeo, há preferência pela região basal, e o comprometimento medular é raro. O líquido cefalorraquidiano demonstra hiperproteinorraquia e glicorraquia diminuída, além de pleocitose sem predomínio de tipo celular específico. A demonstração do fungo é rara. A tomografia cerebral demonstra lesões arredondadas com discreto edema perilesional, podendo salientar-se “lesões em anel” após a infusão de contraste.

- **Olhos e anexos:** lesões palpebrais e conjuntivais são as mais freqüentes, geralmente unilaterais. No início, as lesões podem simular hordéolo ou blefarite bacteriana.
- **Aparelho urogenital:** observa-se maior comprometimento do epidídimo, dos testículos e da próstata, sendo comuns as queixas de dificuldade à micção, à polaciúria e ao aumento prostático. Além desses, ureter, rim, bexiga, pênis e mama podem apresentar lesões.
- **Outros órgãos:** há descrição de lesões acometendo o coração, a hipófise, a tireóide, o baço e a medula óssea.

### Forma seqüelar

Pacientes com manifestações clínicas relacionadas à fibrose cicatricial (hiperinsuflação pulmonar, bolhas, bronquiectasias), além de insuficiência adrenal, microstomia, estenose de traquéia, síndrome de má absorção e seqüelas neurológicas.

## DIAGNÓSTICO

Como regra, o diagnóstico de PCM é feito por microscopia, corroborado com testes sorológicos. O cultivo do fungo é difícil, em especial na presença concomitante de bactérias. O multibrotamento é o que caracteriza microscopicamente o fungo (ver Figura 59.1).

### MICROSCOPIA

O exame direto revela células arredondadas, isoladas ou agrupadas, apresentando dupla parede refringente. Os brotamentos podem ser únicos ou múltiplos, semelhante a uma roda de leme.

### ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Caracteriza-se por formação granulomatosa, com presença de células epitelióides e células gigantes, sendo o fungo observado no interior dessas células gigantes ou livre nos tecidos. Frequentemente são utilizadas colorações específicas, como impregnação pela prata.

### CULTIVO

Em cultivos mantidos em temperatura ambiente, o fungo se desenvolve na fase filamentosa, sendo observados, na microscopia, filamentos micelianos finos, septados e ramificados, com clamidoconídios intercalares ou terminais. A fase leveduriforme também é utilizada para caracterização da espécie. Após o período de incubação em meios específicos, podem ser observadas células com dupla parede refringente e com brotamentos.

### DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

Testes sorológicos devem ser criteriosamente interpretados, sendo indicados no acompanhamento da terapia antifúngica e na determinação do prognóstico. O teste mais utilizado é a imunodifusão dupla, além da contraímunoeletroforese e

da reação de fixação do complemento. Laboratórios de referência (amiúde no contexto de pesquisa) podem dispor de imunofluorescência indireta, ELISA e técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase).

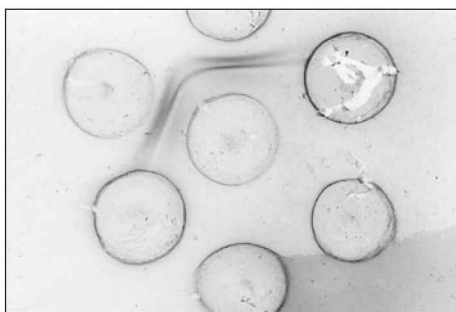
A *imunodifusão dupla* apresenta, em média, 90% de sensibilidade e especificidade próxima a 100%, sendo largamente empregada no diagnóstico da micose; pode haver reação cruzada com histoplasmose (Figura 59.4). A *contraimunoelectroforese* apresenta 80% de sensibilidade e especificidade próxima a 100%, indicando doença com títulos  $\geq 1/16$ . A *reação de fixação do complemento* tem sensibilidade de 70 a 100%, com baixa especificidade. É um teste indicador de doença com títulos  $\geq 1/32$ . A *imunofluorescência indireta* é um teste sensível, mas pouco específico, sendo encontrados anticorpos IgG associados ou não a IgM e IgA na doença ativa. Os títulos estão mais elevados em pacientes com a forma progressiva aguda. O método de ELISA de captura utiliza o anticorpo monoclonal anti-gp43 com sensibilidade de 97% e especificidade próxima a 100%. É útil para o diagnóstico precoce da doença. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método com elevada sensibilidade e especificidade. Amplifica uma sequência específica do gene do gp43, sendo uma alternativa para o diagnóstico em material biológico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A doença deve ser diferenciada da tuberculose, esporotricose, cromomicose, leishmaniose tegumentar e sífilis. Nas formas linfáticas, deve-se diferenciar do linfoma hodgkiniano e de outras neoplasias.

## TRATAMENTO

A Tabela 59.1 resume o tratamento proposto para a PCM. Devido à falta de ensaios clínicos, a escolha é muito mais embasada na experiência clínica, na eficá-



▲ **Figura 59.4** Imunodifusão dupla mostrando duas bandas de precipitação (à esquerda, acima) com identidade com o controle-positivo (acima, no centro).

**Tabela 59.1** TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Medicamento	Dose	Tempo de uso	Observações
Itraconazol	100 mg/dia, VO, (200 mg/dia nos casos mais graves)	6-12 meses	Considerada a melhor opção terapêutica. O tempo de uso depende dos critérios de cura. Requer absorção em pH ácido; observar interações medicamentosas
Anfotericina B	0,5-1 mg/kg, IV, a cada 24-48 h	Até atingir a dose acumulada de 1,5-2 g	A terapêutica requer complementação com drogas de manutenção (sulfa ou azólicos). Restringir o uso a pacientes graves (devido à elevada toxicidade)
Cetoconazol	400 mg/d, VO, por 3 meses; após, 200 mg/dia	Até critérios de cura (12-18 meses)	A absorção requer pH ácido. Observar interações e efeitos adversos
Fluconazol	200-400 mg/dia, VO ou IV	Em geral, 6 meses	Alcança altos níveis liquóricos e urinários
Cotrimoxazol (SMZ+TMP)	800+160 mg, VO ou IV, 8/8 h por 30 dias; após, 12/12 h	Requer terapia prolongada para evitar recidivas (3-5 anos)	Insuficiência renal ou hepática graves e hipersensibilidade são contra-indicações. Observar interações e efeitos adversos. Pode surgir resistência com o uso errôneo
Sulfadiazina	100 mg/kg, VO, 6/6 h	Requer terapia prolongada (3-5 anos)	Mesmos cuidados do cotrimoxazol. A resistência à sulfa geralmente não é cruzada

cia, na segurança e no acesso ao medicamento. Associado ao tratamento, é importante também que haja melhora nutricional. Embora haja sensibilidade *in vitro*, a experiência ainda é limitada com novos compostos antifúngicos, como voriconazol e formulações lipídicas de anfotericina.

## CRITÉRIOS DE CURA

Incluem (1) *critério clínico*: regressão de sinais e sintomas, incluindo cicatrização tegumentar; (2) *critério micológico*: negatificação em amostras sucessivas de materiais diversos; (3) *critério radiológico*: estabilização do padrão radiográfico pulmonar em cinco exames com intervalos de 3 meses; e (4) *critério sorológico*: negatificação ou estabilização em valores baixos dos títulos de imunodifusão dupla em três amostras de soro com intervalos de 3 meses.

## PREVENÇÃO

Não há medida preventiva disponível. Deve-se tratar os doentes precoce e corretamente, visando a impedir a evolução da doença e suas complicações. Indica-se a desinfecção de artigos contaminados.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Casadevall A, Pirofski L. Adjunctive immune therapy for fungal infectious. Clin Infect Dis 2001; 33: 1048-56.

Del Negro GMB, Garcia NR, Rodrigues EG, et al. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop 1991; 33: 277-80.

Gomes GM, Cisalpino OS, Taborda CP, Camargo ZP. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2000; 38: 3478-80.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Martinez R. Blastomicose Sul-americana (Paracoccidioidomicose). In: Veronesi R, Foccacia R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu.

Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Shikanai-Yasuda MA, Goodrich JM, Schlamm HT. An open-label comparison of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2005; Abstract 1134.

Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, et al. Estrogens inhibit mycelium to yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. Infect Immun 1984; 46: 346-53.

# 60

## SÍFILIS

DIEGO RODRIGUES FALCI  
JORDAN LOPES DOS SANTOS

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A sífilis é uma doença sistêmica, de distribuição mundial, que atinge prioritariamente adultos jovens (entre 20 e 24 anos), sexualmente ativos e de grandes centros urbanos. A doença possui amplo espectro de manifestações (é chamada de “o grande imitador”), associando-se à elevada patogenicidade e à baixa virulência. O contágio geralmente ocorre por contato sexual com paciente infectado, e a infectividade e a capacidade de penetração do agente etiológico são tidas como moderadas, aumentando progressivamente com o número de exposições. A baixa resistência do treponema ao meio externo exclui outras formas de contágio que não a sexual ou a placentária, sendo que esta última resulta em um sério problema de saúde pública. No ano 2000, foram registrados 4.435 casos de sífilis congênita no Brasil.

### ETIOLOGIA

O agente causador é o *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, que pertence à ordem *Spirochaetales*, da família *Spirochaetaceae*. A bactéria possui filamento espiral, enrolado sobre o próprio eixo, com 4 a 14 espirais regulares e iguais, medindo cerca de 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$  de largura por 6 a 20  $\mu\text{m}$  de comprimento e com movimento característico, repetitivo e ondulante. Por serem muito finos, sua observação requer microscopia de campo escuro. Não são cultiváveis.

Os treponemas têm baixa resistência no meio ambiente, ressecando-se rapidamente. A maioria dos desinfetantes, água sanitária e sabão provocam sua morte rapidamente.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### SÍFILIS PRIMÁRIA

*T. pallidum* penetra no tecido subepitelial através de microperfurações na pele ou da mucosa intacta. Após um período de incubação variável (10 a 90 dias, inversamente proporcional à quantidade de microrganismos inoculada), surge no local uma reação em forma de pápula, que antecede a ulceração, lesão primária da sífilis (cancro – Figura 60.1)). A lesão pode variar de alguns milímetros até dois centímetros, sendo tipicamente única (múltiplos cancros podem, no entanto, estar presentes – Figura 60.2).

Embora a localização mais comum seja na genitália e na área perianal, qualquer área do corpo pode ser afetada, incluindo lábios (Figura 60.3), orofaringe e extre-



▲ **Figura 60.1** Cancro na glândula peniana típico de sífilis primária. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 60.2** Múltiplos cancros penianos na sífilis primária. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 60.3** Cancro oral na sífilis primária. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

midades. O cancro sífilítico é uma lesão superficial, indolor, bem definida, com borda endurecida e fundo limpo, geralmente acompanhada de linfadenopatia local (bilateral, indolor e não-suprativa). A lesão costuma regredir espontaneamente em 1 a 8 semanas, possivelmente devido à fagocitose dos treponemas.

### SÍFILIS SECUNDÁRIA

O segundo estágio da sífilis inicia cerca de 6 semanas após a resolução do cancro inicial (eventualmente, em até 6 meses), por disseminação hemática dos treponemas. Muitos pacientes apresentam mal-estar geral, perda do apetite, rouquidão, perda de peso e leve aumento da temperatura corporal. Também pode haver linfadenopatia generalizada.

A primeira manifestação cutânea ocorre em forma de máculas discretas denominadas “roséolas sífilíticas”, as quais evoluem para lesões papulosas que podem tornar-se pustulosas, acneiformes ou psoriasiformes, demonstrando extremo polimorfismo. A roséola sífilítica consiste em erupção de manchas redondas de cor vermelho-cobre, localizadas principalmente no tórax, nos braços e no abdome. Em muitas ocasiões, passam despercebidas, por não causarem prurido nem descamação, além de possuírem coloração muito clara. As lesões papulosas são de cor vermelho-escuro, proeminentes, redondas e de tamanho variável, de poucos milímetros até 1 cm de diâmetro. São ricas em treponemas.

Dependendo da localização das pápulas, é possível distingui-las em dois tipos: os condilomas planos (localizados na região perianal – Figura 60.4, virilha, região genital, axilas e, em geral, nas pregas onde há umidade e maceração) e as sífilides palmoplantares (afetando as palmas das mãos e as solas dos pés). Lesões orais (Figuras 60.5 e 60.6) também podem ocorrer, denominadas placas mucosas (manchas vermelhas ou azuladas delimitadas). As lesões palmoplantares são bem características da sífilis secundária, assim como a queda de pêlos, a alopecia difusa ou em clareiras e a madarose.





▲ **Figura 60.4** Condiloma lata na região perianal. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

Irites, uveítes anteriores, artrite, hepatite, glomerulonefrite ou síndrome nefrótica podem estar presentes. Cerca de 1 a 2% dos pacientes apresentam alterações neurológicas, podendo levar à meningite. Quando não-tratada, a sífilis secundária regride espontaneamente após 2 a 3 meses.

### SÍFILIS TERCIÁRIA

Refere-se ao estágio tardio e destrutivo da doença, que pode ser incapacitante. A evolução clínica costuma ser muito lenta, com exceção de certas síndromes neurológicas, que podem ter início súbito devido à endarterite e à trombose no sistema nervoso central. Qualquer órgão do corpo pode ser acometido, e os tipos principais de doença são três: gomosa (cutânea), cardiovascular e neurosífilis.



▲ **Figura 60.5** Lesões palmares típicas de sífilis secundária.



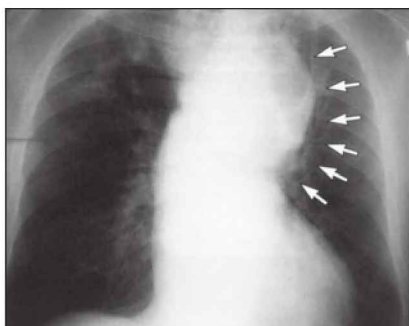
▲ **Figura 60.6** Lesões plantares de sífilis secundária (o mesmo paciente da Figura 60.5).

As lesões na pele aparecem em geral 3 a 7 anos após o contágio, sendo características as “gomas”, que iniciam como um ou vários nódulos subcutâneos indolores em qualquer localização, mais comumente na face, no couro cabeludo e no tronco. A mucosa mais atingida é a da língua, em sua porção central. As gomas podem ser solitárias ou múltiplas, sendo em geral assimétricas e agrupadas. Podem surgir como nódulo superficial ou lesão mais profunda, a qual se rompe, formando úlceras em saca-bocado. Geralmente são indolores e endurecidas à palpação; pode ocorrer cicatrização central atrófica, circundada por margens hiperpigmentadas.

As gomas também podem acometer vísceras profundas, como o trato respiratório, gastrointestinal e ossos. As gomas do nariz e do palato resultam comumente em perfuração do septo e lesões faciais desfigurantes; no estômago, podem simular carcinoma gástrico ou linfoma. As gomas hepáticas, que já foram a forma mais comum de sífilis visceral, manifestam-se como hepatoesplenomegalia e anemia, algumas vezes com febre e icterícia. As gomas esqueléticas produzem lesões nos ossos longos, no crânio e nas clavículas, onde um sintoma característico é a dor noturna. Quando presentes, as anormalidades radiológicas consistem em periostite e osteíte destrutiva lítica ou esclerótica. A goma se manifesta histologicamente como granuloma.

As complicações cardiovasculares primárias da sífilis consistem em insuficiência aórtica e aneurisma de artérias de grande calibre, geralmente aorta ascendente (Figura 60.7). Essas complicações decorrem de endarterite obliterativa dos *vasa vasorum*, com lesão da íntima e média, resultando em dilatação da aorta ascendente e estiramento do anel valvar, promovendo regurgitação. As cúspides valvulares permanecem normais, podendo ocorrer morte por insuficiência cardíaca. Pode haver massa pulsátil, com protrusão através da parede torácica anterior.

Acredita-se que a sífilis cardiovascular seja mais comum nos homens, bem como em negros; essa manifestação não ocorre na infecção congênita, um fenô-



▲ **Figura 60.7** Radiografia de tórax da internação mostrando um enorme aneurisma da aorta ascendente. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

meno que permanece inexplicado. O diagnóstico de aortite assintomática é melhor esboçado pela visualização de calcificações lineares na aorta descendente, por estudo radiológico. Os sinais de insuficiência aórtica sífilítica são os mesmos da insuficiência aórtica de outras etiologias. Os aneurismas sífilíticos podem ser fusiformes, porém são mais tipicamente saculares e não resultam em dissecação aórtica. Neurosífilis pode coexistir em 10 a 25% dos pacientes.

## NEUROSSÍFILIS

Pode ser dividida em quatro grupos: assintomática, meningovascular, *tabes dorsalis* e paresia geral; comumente há sobreposição entre as síndromes.

- ▶ **Neurosífilis assintomática:** é diagnosticada na presença de anormalidades líquóricas em paciente com sífilis, na ausência de sinais e sintomas de doença neurológica. Costuma haver aumento de proteínas totais e linfocitose líquórica; na ausência de punção traumática, resultados falso-positivos para VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory Test*, ver adiante) no líquor são muito raros; a sensibilidade do teste, no entanto, é baixa (20 a 60%). Punções lombares de rotina não são indicadas para sífilis primária e secundária, exceto na co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- ▶ **Sífilis meningovascular:** manifesta-se como meningite aguda ou subaguda em qualquer fase após o estágio primário e, em 10% dos casos, o início coincide com o exantema da sífilis secundária. No exame do líquor, há aumento de proteínas, linfocitose e, em alguns casos, níveis baixos de glicose. O VDRL no líquor geralmente é reativo. Em alguns pacientes, o comprometimento das meninges pode ser menos proeminente, embora possa haver endarterite e inflamação perivascular de grau suficiente para resultar em trombose e em infarto vascular cerebral.

- ▶ **Tabes dorsalis:** é uma degeneração lentamente progressiva que acomete as colunas e as raízes posteriores da medula espinal, resultando em perda progressiva dos reflexos periféricos, comprometimento do sentido de vibração e propriocepção, bem como ataxia progressiva. Tipicamente afeta os membros inferiores, mas pode surgir em qualquer local. Nos casos muito avançados, podem ocorrer alterações destrutivas crônicas nas grandes articulações dos membros afetados (articulações de Charcot). É comum a ocorrência de incontinência urinária e de impotência, além de crises dolorosas súbitas e intensas de causa incerta. As pupilas mostram-se anormais em 90%: são bilateralmente pequenas e não conseguem se contrair em resposta à luz, contraindo-se normalmente à acomodação (pupila de Argyll Robertson). Cerca de 10% dos indivíduos com sífilis terciária e 40% dos que têm neurosífilis apresentam sinais de *tabes dorsalis*.
- ▶ **Paresia geral:** consiste em meningoencefalite crônica que resulta em perda progressiva da função cortical. Em seus estágios iniciais, ocorrem sintomas inespecíficos (irritabilidade, fadigabilidade, cefaléia, esquecimento e alterações da personalidade); em estágios avançados, há comprometimento da memória, discernimento deficiente, perda da compreensão, confusão e, freqüentemente, depressão ou exaltação exagerada. Os pacientes também podem apresentar delírio e convulsões, e pode haver perda de outras funções corticais, como paralisia ou afasia. Com freqüência, os reflexos periféricos mostram-se ligeiramente aumentados. O líquor quase sempre apresenta linfocitose e aumento das proteínas totais, sendo o VDRL positivo tanto no líquor quanto no soro.

## SÍFILIS CONGÊNITA

Resulta da disseminação hematogênica transplacentária do processo infeccioso da mãe para o feto. Havendo infecção materna primária não-tratada, a infecção fetal é bastante freqüente (70% dos casos), aparecendo em 30% se a gestante estiver em fase de latência. A doença se assemelha à sífilis secundária do adulto, podendo ser letal antes do nascimento ou na primeira infância se houver a forma generalizada. Na sífilis congênita precoce, o recém-nascido apresenta baixo peso, osteocondrite (Figura 60.8), rinite piossanguinolenta, exantema maculopapular (especialmente nas palmas das mãos – Figura 60.9 – e solas dos pés e em torno da boca e ânus), anemia, hepatoesplenomegalia e icterícia. Já a sífilis congênita tardia, diagnosticada após o segundo ano de vida, caracteriza-se por manifestações que, em geral, resultam da cicatrização das lesões iniciais produzidas pelo espiroqueta, como alargamento esternoclavicular, região maxilar curta com palato ogival e protuberância relativa da mandíbula, tibia em sabre e defeitos na dentição característicos, com incisivos superiores centrais pequenos, separados e com fenda na porção média (dentes de Hutchinson – Figura 60.10) e molares em amora. Outras alterações incluem ceratite intersticial que pode produzir opacificação da córnea, surdez do oitavo par, articulações de Clutton (edema indolor de ambos os joelhos), além de alterações neurológicas, como retardo mental, hidrocefalia, problemas motores e convulsões.



▲ **Figura 60.8** Lesões ósseas na sífilis congênita precoce. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 60.9** Lesões bolhosas hemorrágicas na mão. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 60.10** Dentes de Hutchinson. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

No tratamento da sífilis congênita, é importante salientar que o uso de penicilina no primeiro trimestre da gravidez pela gestante costuma evitar a infecção fetal; após esse período, também trata o feto, porém apenas o esquema com penicilina é considerado eficaz nessa situação.

## DIAGNÓSTICO

### IDENTIFICAÇÃO DIRETA DO *TREPONEMA PALLIDUM*

*T. pallidum* é espiralado e apresenta movimentos rotatórios e contráteis; a identificação de um único microrganismo característico por observador treinado é suficiente para o diagnóstico. A pesquisa não é confiável na cavidade oral, devido à existência de espiroquetas saprófitas; *T. pallidum*, no entanto, tem maior número de espirais e maior rapidez. O teste do campo escuro é o método mais rápido e fácil para o diagnóstico de sífilis primária e secundária, com sensibilidade de 75% (testes repetidos aumentam o rendimento diagnóstico). Testes falso-negativos podem ocorrer por lesões já resolvidas, tratamento prévio com antibióticos tópicos ou sistêmicos, coleta de espécime inadequada ou inexperiência do observador. O treponema pode ser identificado a partir de cancro, gânglios satélites, placas mucosas, sífilides cutâneas, condiloma plano, bem como nas lesões de pênfigo sífilítico e na coriza sero-hemorrágica de sífilis congênita recente.

### TESTES NÃO-TREPONÊMICOS

Devido a baixo custo, facilidade de execução, padronização e elevadas sensibilidade e especificidade, o VDRL é o principal teste não-treponêmico para o diagnóstico de sífilis. Consiste na pesquisa de anticorpos anticardiolipina no sangue do paciente.

O teste é diluído em proporção geométrica: 1:2, 1:4, 1:8, e assim por diante, anotando-se como título a maior diluição em que se verifica a aglutinação; nenhum título único é por si só diagnóstico. Nos casos de não-reatividade, com suspeita clínica, é recomendável repetir o teste antes de emitir o resultado. Resultados falso-negativos podem ocorrer também por fenômeno de *prozone*, onde um excesso de anticorpos impede a leitura adequada do teste (deve-se repetir o teste após diluição). Resultados falso-positivos podem, eventualmente, ocorrer por processos imunes (como lúpus e outras doenças auto-imunes ou do colágeno), doenças infecciosas (como HIV, malária, infecção bacteriana, pneumonias virais e hanseníase), gestação, hepatopatia crônica, imunizações e neoplasias. Mais de 1% dos pacientes com 70 anos de idade e 10% dos pacientes > 80 anos podem ter VDRL positivo, em geral em baixos títulos. A maioria dos pacientes com resultados falso-positivos possui títulos  $\leq 1:8$ . Testes não-treponêmicos positivos devem sempre ser confirmados por teste treponêmico (ver adiante).

A reatividade do VDRL pode ser observada cerca de 4 a 6 semanas após a infecção, e a maioria dos pacientes com sífilis secundária tem títulos  $\geq 1:16$ . Normalmente, há crescimento do título até a sífilis secundária, diminuindo após. O teste pode tornar-se não-reagente em 20 a 30% dos pacientes não-tratados, a partir da latência que se segue à sífilis secundária. Na sífilis reagente, corretamente tratada, o teste se torna não-reativo em 1 a 2 anos, podendo perdurar

com reatividade em baixos títulos ( $\leq 1:8$ ). Devido às altas taxas de co-infecção, o VDRL deve ser realizado anualmente em pacientes com HIV.

Por ser facilmente quantificável, o VDRL desempenha também importante papel no controle terapêutico. Os títulos devem diminuir após tratamento efetivo; na sífilis primária, geralmente caem 4 vezes em 6 meses, podendo negatizar nesse período; na secundária, costumam cair 8 vezes em 12 meses, negatizando em 12 meses. Na sífilis latente precoce, os títulos em geral caem 4 vezes em 12 meses; na terciária, podem ficar positivos indefinidamente (o sucesso terapêutico deve ser avaliado clinicamente). O reaparecimento ou o aumento nos títulos, subsequente ao tratamento, pode ser considerado falha terapêutica ou reinfecção. Entre os fatores que influenciam a queda dos títulos estão ocorrência de sífilis anterior, estágio da infecção e altos títulos pré-tratamento.

## REAÇÕES TREPONÊMICAS

São testes mais específicos, que detectam anticorpos antitreponêmicos utilizando como antígeno o próprio *Treponema pallidum*.

### Reações de imunofluorescência

A mais importante é o FTA-ABS (*Fluorescence Treponemal pallidum Absorption Test*). Os anticorpos produzidos pelo paciente infectado fixam-se sobre o treponema, adicionando-se então antiglobulinas humanas fluorescentes. Ao microscópio ultravioleta, os treponemas se apresentam com fluorescência verde brilhante (reação positiva).

FTA-ABS é o primeiro teste a positivar após a infecção sífilítica, reagindo na terceira semana. O teste pode permanecer positivo por décadas em pacientes tratados e por toda a vida naqueles não-tratados ou tratados em etapas tardias da infecção. Dessa forma, não são úteis para monitorar a terapia.

O teste também pode ser útil na sífilis congênita (pela detecção de anticorpos IgM) e, com adaptações, no liquor de pacientes com suspeita de neurosífilis. Resultados falso-positivos podem ocorrer na cirrose hepática, balanite, doenças do colágeno, lúpus e, raramente, na gestação.

### Reação de hemoaglutinação passiva (TPHA)

Utiliza como antígeno hemácias de carneiro ou de peru revestidas de *T. pallidum*; havendo reação, forma-se um complexo imune que leva à aglutinação das hemácias. Na reação negativa, ocorre sedimentação normal das hemácias.

TPHA possui boa especificidade e sensibilidade (Tabela 60.1) e, da mesma forma que o VDRL e o FTA-ABS, detecta tanto anticorpos IgG quanto IgM. Torna-se positivo 3 a 4 semanas após a infecção inicial, podendo ocorrer resultados falso-negativos nesse período. Resultados falso-positivos são raros.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### SÍFILIS PRIMÁRIA

A lesão genital pode ser confundida com lesões devidas a trauma, herpes simples, neoplasia, cancro mole, líquen plano, granuloma inguinal ou linfogranuloma ve-

**Tabela 60.1** SENSIBILIDADE DOS DIFERENTES TESTES SOROLÓGICOS NA SÍFILIS NÃO-TRATADA

Estágio da doença	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TPHA (%)
Sífilis primária	70	85	50-60
Sífilis secundária	99	100	100
Sífilis terciária	70	98	98

néreo. A lesão dolorosa do herpes simples se distingue pela presença de células gigantes multinucleadas no exame do raspado ao microscópio. As lesões ulceradas e não-endurecidas do cancro mole estão associadas à linfadenopatia dolorosa, ao fundo purulento e a bordas escavadas.

### SÍFILIS SECUNDÁRIA

O diagnóstico diferencial é amplo. A erupção cutânea pode ser confundida com pitíriase rósea, que pode ser diferenciada das lesões ao longo das linhas de clivagem da pele e, com frequência, pela placa precursora. Deve-se também considerar a possibilidade de erupções medicamentosas, exantemas febris agudos, psoríase, líquen plano e escabiose. A placa mucosa pode assemelhar-se à candidose oral. A mononucleose pode ser muito semelhante à sífilis secundária, com faringite, adenopatia generalizada, hepatite e erupção cutânea.

### SÍFILIS TERCIÁRIA

As gomas cutâneas podem assemelhar-se a outras lesões ulcerativas granulomatosas crônicas (tuberculose, sarcoidose ou hanseníase); entretanto, a goma sífilítica é a única destas que cicatriza com penicilina. A goma papuloescamosa pode também simular psoríase. A aortite sífilítica pode acometer a aorta descendente, quase sempre proximalmente às artérias renais, o que raramente ocorre nos aneurismas ateroscleróticos, que geralmente afetam a aorta descendente abaixo das artérias renais. A sífilis meningovascular pode ser confundida com meningite tuberculosa ou fúngica, ou meningite não-purulenta de outras etiologias; deve ser incluída no diagnóstico diferencial de acidentes vasculares cerebrais, especialmente em pacientes jovens.

### SÍFILIS CONGÊNITA

Os estágios iniciais da sífilis congênita devem ser diferenciados da rubéola, da infecção por citomegalovírus, da toxoplasmose e da sepsse bacteriana.

## TRATAMENTO

### SÍFILIS PRIMÁRIA E SÍFILIS SECUNDÁRIA

Penicilina G benzatina (2,4 milhões UI, IM em dose única) é o regime de escolha; para alérgicos, doxiciclina (100 mg, VO, de 12/12 horas) ou tetraciclina (500



mg, VO, de 6/6 horas), por 14 dias. Entre as últimas, doxiciclina é preferível (menos paraefeitos).

### SÍFILIS TERCIÁRIA (SEM SINTOMAS NEUROLÓGICOS)

Penicilina G benzatina (7,2 milhões UI, administradas em 3 doses de 2,4 milhões UI, IM, a cada semana). Para alérgicos, doxiciclina (100 mg, VO, de 12/12 horas) ou tetraciclina (500 mg, VO, de 6/6 horas), por 28 dias. Embora possam ser muito destrutivas, as gomas respondem rapidamente ao tratamento, sendo relativamente benignas.

### NEUROSSÍFILIS

Penicilina G cristalina (18 a 24 milhões UI/dia, administradas 3 a 4 milhões UI, IV, de 4/4 horas ou por infusão contínua) é o regime de escolha, por 10 a 14 dias. Alternativamente, penicilina G procaína (2,4 milhões UI, IM/dia) mais probenecide (500 mg, VO, de 6/6 horas) por 10 a 14 dias. Alérgicos podem ser tratados com ceftriaxona 2 g/dia, IV ou IM, por 10 a 14 dias (podendo ocorrer sensibilidade cruzada).

### SÍFILIS LATENTE

Pacientes com sífilis latente recente devem ser submetidos ao mesmo tratamento daqueles com sífilis primária ou secundária. Pacientes com sífilis latente tardia ou de duração desconhecida devem ser submetidos ao mesmo tratamento daqueles com sífilis terciária sem sintomas neurológicos (Tabela 60.2).

### SÍFILIS NA GESTAÇÃO

O tratamento das mulheres grávidas deve corresponder ao regime proposto para o estágio da doença em que a gestante se encontra. Em caso de história de alergia à penicilina, deve-se realizar teste cutâneo de sensibilidade, considerando-se, então, dessensibilização.

### SÍFILIS CONGÊNITA

Para o tratamento do recém-nascido, penicilina G cristalina (100.000 a 150.000 UI/kg/dia, administradas em doses de 50.000 unidades/kg, IV, de 12/12 horas nos primeiros sete dias de vida, e a cada 8 horas nos demais dias, até completar 10 dias de tratamento) ou penicilina G procaína (50.000 UI/kg/dose, IM, uma vez ao dia, por 10 dias) (Tabela 60.3).

### REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

Consiste em uma reação sistêmica que ocorre 1 a 2 horas após o início do tratamento da sífilis com antibiótico efetivo, especialmente penicilina. Ocorre abruptamente com febre, calafrios, mialgia, dores de cabeça, taquicardia, hiperventilação, vasodilatação com rubor e hipotensão leve. É particularmente comum no trata-

**Tabela 60.2** RESUMO DO TRATAMENTO EM ADULTOS

	<b>Sífilis primária e secundária</b>	<b>Sífilis terciária<sup>a</sup></b>	<b>Neurosífilis</b>
Tipo de penicilina	Penicilina G benzatina	Penicilina G benzatina	Penicilina G cristalina
Dose	2,4 milhões de unidades, dose única	7,2 milhões UI (3 doses, 2,4 milhões UI a cada semana)	18-24 milhões UI/dia (3-4 milhões UI, 4/4 h 4/4 h ou infusão contínua)
Via de administração	IM	IM	IV
Tempo de tratamento	Dose única	3 semanas	10-14 dias

<sup>a</sup> Na ausência de manifestações neurológicas.

**Tabela 60.3** TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM SÍFILIS ADQUIRIDA

	<b>Sífilis primária e secundária</b>	<b>Sífilis terciária<sup>a</sup></b>	<b>Neurosífilis</b>
Tipo de penicilina	Penicilina G benzatina	Penicilina G benzatina	Penicilina G cristalina
Dose	50.000 UI/kg (não exceder a dose para adultos)	3 doses semanais de 50.000 UI/kg (não exceder a dose para adultos)	200.000-300.000 UI/kg/dia (administrar 50.000 UI/kg, a cada 4-6 horas)
Via de administração	IM	IM	IV
Tempo de tratamento	Dose única	3 semanas	10 dias
Pacientes alérgicos à penicilina	Tetraciclina 500 mg, VO, de 6/6 horas, por 14 dias	Tetraciclina 500 mg, VO, de 6/6 horas, por 28 dias	Dessensibilizar e tratar com penicilina

<sup>a</sup> Na ausência de manifestações neurológicas.

mento da sífilis secundária, mas pode ocorrer em qualquer estágio. Dura de 12 a 24 horas e vem sendo relacionada à liberação de agentes piogênicos pelas espiroquetas. A reação é autolimitada e pode ser tratada com analgésicos comuns. A prednisona interrompe a reação e seu uso é justificado como terapia adjuvante quando se trata de sífilis cardiovascular ou neurosífilis sintomática, quando a reação pode acarretar graves consequências.

## SÍFILIS E HIV

No paciente infectado pelo HIV, devem ser consideradas algumas particularidades. A apresentação clínica e laboratorial pode ser atípica; cancros persistentes e apresentação inicial com quadro de sífilis secundária são freqüentes. Embora haja maior dificuldade para negatificação dos testes sorológicos, principalmente o VDRL, a resposta clínica parece ser semelhante à dos pacientes não-infectados pelo HIV. Observa-se maior freqüência de doença neurológica, sendo indicada a punção lombar em todos os pacientes HIV com VDRL positivo, com manejo agressivo dessa condição.

## PREVENÇÃO

A melhor forma de prevenção é o uso de preservativo nas relações sexuais. Todas as gestantes devem realizar testes sorológicos para sífilis durante o pré-natal para prevenção da sífilis congênita. Os pacientes HIV-positivo devem ser submetidos aos testes, o que também é aconselhável aos portadores de outras doenças sexualmente transmissíveis.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Ed 2001-2002. Port Graphics; 2001.

Belda, W. Sífilis. In: Veronesi R, Foccacia R. Tratado de infectologia. 2nd ed. São Paulo: Ateneu; 2002.

Center for Diseases Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; 51: RR-6.

Lopez FA, Relman DA. *Treponema pallidum*. In: Wilson WR, Sande MA, editors. Current diagnosis and treatment in infectious diseases. Lange Medical Books; 2001.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Doenças sexualmente transmissíveis. Brasília; 2002.

Young EJ, Weingarten NM, Baughn RE, et al. Studies on the pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction. J Infect Dis 1982; 146: 606.

# 61

## GONORRÉIA

PAULO ROBERTO SCHUCK GUEDES

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A gonorréia é uma doença inflamatória infecciosa, de transmissão essencialmente sexual, que incide predominantemente entre os 15 e 30 anos de idade, podendo acometer todos os grupos etários, étnicos e socioeconômicos. Universalmente prevalente, possui período de incubação variável no sexo feminino, sendo este de 2 a 8 dias nos casos de uretrite em homens. A probabilidade de transmissão heterossexual gira em torno de 50% para as mulheres e de 20% a 30% para os homens em cada episódio de sexo vaginal desprotegido.

### ETIOLOGIA

*Neisseria gonorrhoeae*, assim denominada em homenagem ao médico alemão A.L.S. Neisser, que a descreveu em 1879, classifica-se como uma bactéria de metabolismo aeróbio do tipo *coccus* piogênico, portadora de parede celular gram-negativa, de patogenicidade restrita aos seres humanos. Caracteriza-se por ser identificada em agrupamentos pares, tipicamente no interior de leucócitos polimorfonucleares, lembrando a forma de “grãos-de-café”.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção genital aguda pelo gonococo habitualmente possui como sítios primários de predileção a uretra masculina e a cérvice uterina, apresentando-se sintomaticamente em cerca de 95% dos homens e 30% das mulheres. Entretanto, outras superfícies mucosas de epitélio colunar, como a faringe, a conjuntiva e o reto, podem constituir locais de inoculação direta desse patógeno.

O quadro clínico de uretrite geralmente inicia pelo sintoma de prurido na região da fossa navicular que, gradativamente, se estende por toda a uretra, seguido, após um período de 1 a 3 dias, por disúria, eventualmente acompanhada de polaciúria, além de secreção uretral evidente (Figura 61.1). Esta, inicialmente discreta e de aspecto mucóide ou seroso, com o tempo se torna caracteristicamente



▲ **Figura 61.1** Uretrite gonocócica com secreção uretral. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed;1998.

abundante e purulenta, podendo, inclusive, demonstrar conteúdo hemático. No sexo feminino, o acometimento sintomático da cérvix uterina pode ser particularmente coincidente à menstruação. Disúria, polaciúria, urgência miccional, dispareunia, prurido, secreção uretral e mesmo vaginal, sangramento, além de desconforto em região hipogástrica estão incluídos entre os sintomas comumente relatados. O exame pélvico geralmente revela edema e hiperemia de colo uterino, além de secreção mucopurulenta que se exterioriza pelo óstio cervical. Vulvovaginite é possível em meninas pré-púberes.

A faringe infeccionada é habitualmente assintomática, podendo, entretanto, fazer-se presente com dor de garganta, febre, exsudatos faringoamigdalíacos e linfadenomegalia cervical dolorosa. Da mesma forma, tende a ser pouco exuberante a apresentação da proctite gonocócica. Prurido, sensação de ardência, dor, tenesmo, assim como os achados de secreção mucopurulenta e hematoquezia, costumam constituir o quadro. Em mulheres, pode resultar de disseminação direta a partir da genitália.

A conjuntivite não é um diagnóstico raro em adultos, ocorrendo geralmente por auto-inoculação de secreção contaminada no saco conjuntival. Costuma apresentar-se com hiperemia conjuntival intensa, quemose e secreção purulenta abundante. Trata-se de verdadeira emergência oftalmológica, uma vez que o envolvimento corneano pode rapidamente evoluir para a perfuração do globo ocular, com panoftalmite decorrente e cegueira. Em recém-nascidos, a chamada *Ophthalmia Neonatorum* gonocócica, causada pela exposição da criança ao canal de parto infeccionado, costuma surgir entre 2 e 5 dias após o nascimento, podendo representar um marcador de gonococcemia neonatal.

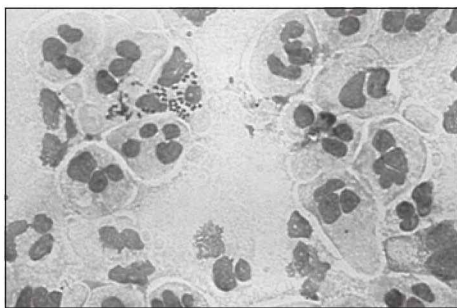
## DIAGNÓSTICO

A bacterioscopia pelo método de Gram possui sensibilidade de 90 a 98% e especificidade de 95 a 99% no diagnóstico da uretrite sintomática em homens (Figura 61.2). Nessa situação, testes confirmatórios são geralmente desnecessários. Em pacientes assintomáticos, assim como nas infecções da cérvix e do reto, apresenta sensibilidade apenas em torno de 50%, a despeito da suposta alta especificidade. Para esses casos, bem como nas infecções da faringe, o isolamento do gonococo por cultura em meio seletivo constitui a melhor opção.

O diagnóstico presuntivo da conjuntivite pela bacterioscopia possui sensibilidade de 95%. O exame cultural apresenta índice semelhante, sendo, porém, mais específico. Testes de amplificação de ácidos nucléicos (LCR, PCR e outros) apresentam sensibilidade pouco superior à cultura e ainda não foram validados para uso em infecções da faringe e do reto. Entretanto, são altamente sensíveis, mesmo quando utilizados em amostras de urina ou autocoletas vaginais por *swab*, mostrando-se operacionalmente mais convenientes. Podem ser particularmente úteis em situações de rastreamento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Com relação à infecção genital, devem ser consideradas, fundamentalmente, as demais etiologias sexualmente transmissíveis das uretrites e cervicites. *Chlamydia trachomatis* co-infecta episódios de gonorréia em 5 a 10% dos homens homossexuais, 10 a 20% dos homens heterossexuais e até 20 a 40% das mulheres. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* e o vírus *Herpes simplex* constituem outras causas. As infecções vulvovaginais por *Gardnerella vaginalis* e *Candida albicans* devem ser igualmente lembradas no sexo feminino.



▲ **Figura 61.2** Gonorréia diagnosticada pela coloração de Gram de uma secreção uretral. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

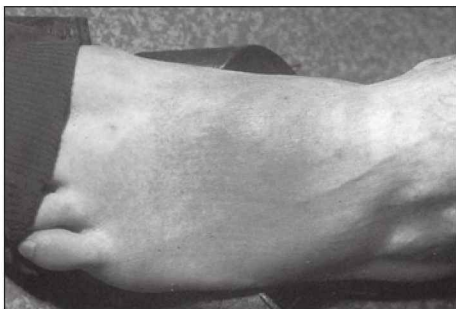
## TRATAMENTO

Todas as alternativas propostas contemplam o uso de esquemas de dose única, que deve ser administrada tão logo surja a suspeita diagnóstica. Resultados de exames complementares não devem condicionar o início do tratamento. Nas infecções não-complicadas da uretra, cérvix ou reto, o uso de benzilpenicilina procaína (4,8 milhões UI, IM) + probenecide (1 g, VO) ou ampicilina (3,5 g, VO) + probenecide (1 g, VO) ainda constitui a opção de eleição. Salienta-se, entretanto, que devido à ausência de estudos abrangentes, as taxas de resistência gonocócica às penicilinas no Brasil são bastante desconhecidas. Ceftriaxona (125 a 250 mg IM) ou cefixima (400 mg, VO) são alternativas, assim como o uso oral de ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) ou levofloxacino (250 mg), apesar dos relatos de que há resistência crescente às fluoroquinolonas em muitos países. Tianfenicol (2,5 g, VO) pode ser outra escolha. Para os casos nos quais o uso dessas substâncias é contra-indicado, a opção recai sobre a administração de espectinomina (2 g, IM). Esquemas menos convencionais incluem outras cefalosporinas e fluoroquinolonas, além de azitromicina, na dose de 2 g, VO.

A faringite gonocócica pode ser tratada com ceftriaxona (125 mg, IM) ou ciprofloxacino (500 mg, VO). A conjuntivite, em adultos, deve ser tratada com ceftriaxona (1 g, IM), além de higiene ocular com soro fisiológico. Em neonatos, requer tratamento hospitalar por 7 dias com benzilpenicilina cristalina (100.000 UI/kg/dia, IV, de 12/12 horas, para recém-nascidos com menos de sete dias, ou de 6/6 horas, para aqueles com mais de sete dias), ceftriaxona (25 a 50 mg/kg, IV ou IM, 1x/dia, até o máximo de 125 mg) ou cefotaxima 25 a 50 mg/kg/dia, IV ou IM, de 12/12 horas). O CDC preconiza o tratamento em dose única com ceftriaxona. Gestantes devem ser tratadas com  $\beta$ -lactâmicos ou espectinomina. A abstinência sexual até a completa remissão dos sintomas, bem como a avaliação e o tratamento de todos os parceiros sexuais do caso-índice nos últimos 60 dias, constituem medidas de fundamental importância.

## COMPLICAÇÕES

Além de conferir risco aumentado para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a gonorréia pode ocasionar complicações por disseminação local ou à distância. As complicações mais comuns são a epididimite aguda e a doença inflamatória pélvica (ver Capítulos 38 e 36, respectivamente). Outras conseqüências menos comuns incluem uretrite posterior, abscesso periuretral, estenose de uretra e abscesso da glândula de *Bartholin*. A infecção gonocócica disseminada ocorre em 1 a 3% dos adultos, geralmente se manifestando por variações entre tenossinovite poliarticular (Figura 61.3), dermatite por embolizações sépticas focais e artrite séptica, podendo ainda ser complicada por endocardite e meningite. A periepatite de Fitz-Hugh-Curtis é igualmente uma complicação descrita. Gestantes apresentam maior risco para prematuridade, ruptura prematura de membranas, crescimento intra-uterino restrito, febre puerperal e morte fetal. Neonatos podem desenvolver quadros sépticos. Estenose anal, fissuras, fístulas e abscesso perirretal podem advir de uma proctite gonocócica.



▲ **Figura 61.3** Tenossinovite gonocócica. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## PREVENÇÃO

O correto e consistente uso do preservativo sexual masculino diminui o risco de transmissão da gonorréia, assim como de outras infecções sexualmente transmissíveis. O modelo feminino provavelmente detém desempenho semelhante. O rastreamento da infecção na assistência pré-natal deve ser estimulado. Esquemas padronizados para a profilaxia da conjuntivite neonatal incluem a instilação de solução aquosa de nitrato de prata 1% (método de *Credè*), eritromicina 0,5% ou tetraciclina 1%, tão logo quanto possível, em todos os recém-nascidos, independentemente da via de parto utilizada. O valor da prática de aconselhamento e a pesquisa de outras DSTs não devem ser subestimados.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men – United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 335-8.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines – 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1-80.

Fenton KA, Ison C, Johnson AP et al. GRASP collaboration: Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 2003; 361: 1867-9.

Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Coordenação nacional de DST/AIDS. 3. ed. Brasília; 1999.

Woodward C, Fisher MA. Drug treatment of common STDs: Part I. Herpes, syphilis, urethritis, chlamydia and gonorrhea. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1387.



# 62

## HERPES SIMPLES

LESSANDRA MICHELIM  
ANA PAULA LONGARAY DELAMARE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As infecções causadas pelo vírus herpes simples (HSV) podem ser causadas pelo vírus do tipo 1 (HSV-1) ou tipo 2 (HSV-2), ambos com distribuição mundial. Segundo estudos soroepidemiológicos realizados nos Estados Unidos, 90% da população é portadora do HSV-1, e 25% da população entre 25 e 45 anos já foi exposta ao HSV-2. No Brasil, a notificação de doenças não é obrigatória, ficando prejudicada a real estimativa dos casos.

O HSV-1, comumente conhecido como “herpes labial”, é transmitido por secreções orais (beijo ou contato com utensílios contaminados), podendo também ser transmitido durante sexo oral. O HSV-1 é responsável por 5 a 30% dos casos de herpes genital. Já o HSV-2, presente tanto em secreções orais quanto genitais, é o principal agente do herpes genital. O contágio ocorre por contato íntimo, sendo rara a transmissão por fômites (o vírus é rapidamente inativado em temperatura ambiente e após secagem). A transmissão a partir de indivíduo assintomático pode também ocorrer, sendo mais comum nos primeiros 3 meses após a doença primária por HSV-2.

Durante a gravidez, a transmissão ocorre com maior frequência por contato direto com lesões genitais. Cerca de 90% dos casos de herpes neonatal são perinatais, sendo apenas 5 a 8% congênitos. O risco de transmissão para o neonato é de 50% na primoinfecção e de 20% na reativação.

Pacientes imunodeprimidos podem apresentar reativação da infecção, sendo que a maioria dos casos ocorre no primeiro mês pós-terapia imunossupressora. A infecção por HSV parece elevar o risco de aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV), seja pela presença de ulcerações genitais ou por efeitos biológicos locais.

### ETIOLOGIA

O HSV é constituído por um filamento linear de fita dupla de DNA, envolto por capsídeo envelopado. Apesar de morfologia idêntica, há homologia de apenas 50% entre os genomas de HSV-1 e HSV-2. É característica comum aos herpesvírus

a capacidade de latência vitalícia em células específicas; o HSV se torna latente em raízes nervosas sensitivas, preferencialmente as dorsossacrais para o HSV-2, ou as trigeminais para o HSV-1.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### HERPES OROFACIAL

Gengivostomatite (Figura 62.1) e faringite são as manifestações mais frequentes da primoinfecção por HSV-1, as quais em geral ocorrem em crianças ou adultos jovens; herpes labial recorrente é a manifestação mais comum de reativação. As lesões podem envolver o palato duro ou mole, a gengiva, a língua, os lábios ou a face, duram 3 a 14 dias e podem ser acompanhadas de febre, mal-estar, mialgias, irritabilidade e adenopatia cervical. A infecção da faringe ocorre na primoinfecção e resulta em lesões ulcerativas exsudativas na faringe posterior e/ou pilares amigdalianos. Em imunocomprometidos, a infecção pode estender-se para tecidos profundos; pode ocorrer friabilidade, necrose e dor acentuada, dificultando a deglutição. Ulcerações persistentes causadas por HSV são comuns em pacientes infectados pelo HIV. Infecção por HSV é o fator precipitante de 75% dos casos de eritema multiforme.

Os episódios recorrentes costumam ser de menor intensidade e de duração mais curta; a área de envolvimento é geralmente 1/10 daquela encontrada na primoinfecção. Os períodos de reativação em geral são precedidos em 0,5 a 48 h por pródromos de prurido ou dor. O número de episódios de recorrência tende a diminuir com o tempo; reativação subclínica também pode ocorrer.

### HERPES GENITAL

Após um período de incubação que varia entre 1 e 26 dias (em média 8 dias) surgem vesículas ou pápulas, que ulceram, formam crostas (exceto em superfícies



▲ **Figura 62.1** Gengivostomatite herpética primária. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

mucosas) e reepitelizam. As lesões primárias costumam ser bilaterais e disseminadas, com dor local, em especial durante a primeira semana. Na segunda semana, surgem linfonodos inguinais, havendo cura completa das lesões em aproximadamente 20 dias. Pode ocorrer disúria, principalmente em mulheres; em homens, é acompanhada de corrimento uretral mucóide. Em 50% dos pacientes, pode haver febre, cefaléia e mialgias.

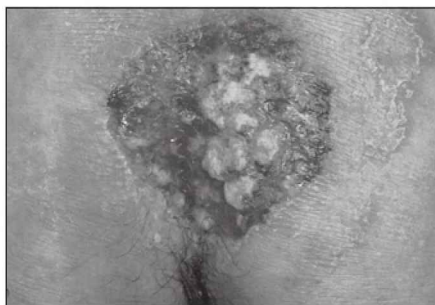
Em episódios de reativação, as lesões tendem a ser unilaterais e em menor número, sendo 5 dias o tempo médio de duração, e 4 dias o período estimado de transmissão. Dor, embora menos intensa, é a característica da doença recorrente. Outros sintomas observados ocorrem no período prodrômico, devido à neuralgia sacral, que podem variar de prurido até dores em nádegas e coxas. No primeiro ano, a recorrência é de aproximadamente 60% em infectados com HSV-1 e de 90% com HSV-2.

Com o advento de novas técnicas diagnósticas, muitas lesões anteriormente consideradas como fissuras ou furúnculos são hoje reconhecidas como lesões herpéticas atípicas. É necessário que se investigue qualquer alteração na pele ou na mucosa da região anogenital, principalmente em pacientes infectados pelo HIV (Figura 62.2).

## OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A cervicite herpética deve ser investigada tanto no episódio primário quanto no recorrente, podendo ser assintomática. Pode haver corrimento e manifestações na cérvix, que variam de eritema focal à cervicite necrótica com ulcerações. Estudos recentes sugerem que o herpes não parece ter efeito causal no câncer cervical, mas seu papel como co-fator não pode ser excluído.

O episódio primário de proctite se caracteriza por dor retal de início súbito, tenesmo, corrimento, febre e, em 50% dos casos, lesões na região anal. Episódios recorrentes são geralmente assintomáticos.



▲ **Figura 62.2** Infecção crônica mucocutânea pelo herpes simples. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

Manifestações extragenitais incluem a cutânea (em região inguinal, nádegas, coxas, dedos das mãos-paroníquia herpética, em forma de eczema ou eritema multiforme), ceratoconjuntivite, doença neurológica (meningite, encefalite, radiculopatia, mielite) ou como doença disseminada (como pneumonite, hepatite, artrite, trombocitopenia e mioglobinúria).

## DIAGNÓSTICO

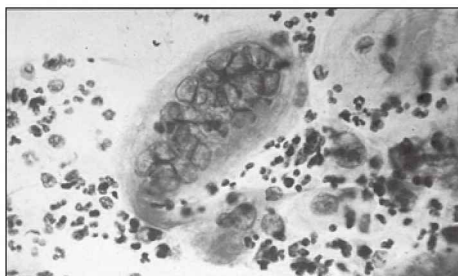
O diagnóstico clínico é mais acurado na presença de múltiplas lesões vesiculares dolorosas com base eritematosa; devido à dificuldade diagnóstica, estudos laboratoriais são geralmente recomendados. A confirmação diagnóstica depende da qualidade da amostra colhida: *swabs* devem ser de algodão ou *dacron*, tendo como alternativa aspiração do material de vesículas com agulha fina. O armazenamento e o transporte das amostras também devem ser feitos em meio adequado, como solução salina balanceada de Hank, contendo nutrientes, antibióticos e tamponada para pH neutro (a amostra pode permanecer viável por até 96 horas a 4°C).

## CULTIVO VIRAL

O HSV pode ser cultivado em diversas linhagens celulares, gerando efeito citopático discernível em 18 a 96 horas após a inoculação; o cultivo deve ser observado por 14 dias, sendo necessária a confirmação por imunofluorescência. A sensibilidade do isolamento viral é maior na presença de lesões vesiculares, na primoinfecção ou em imunodeprimidos (que apresentam maior número de antígenos).

## CITOLOGIA ESFOLIATIVA

A Raspagem da base de lesões mucocutâneas, coradas por Wright, Giemsa (preparação de Tzanck – Figura 62.3) ou Papanicolaou demonstram células gigantes características, com inclusões intranucleares. São métodos úteis como procedimen-



▲ **Figura 62.3** Coloração de Tzanck da vesícula herpética. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

tos rápidos, mas limitados pela sensibilidade variável, na dependência da experiência do observador, e por não diferenciar HSV de varicela-zoster.

## TESTES PARA DETECÇÃO DO ANTÍGENO

Possuem sensibilidade semelhante ao isolamento viral em lesões orolabiais ou genitais, mas baixa sensibilidade (50%) para secreções cervicais ou salivares em indivíduos assintomáticos. Técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) são altamente específicas e mais sensíveis do que o isolamento viral, especialmente no liquor e na detecção de HSV como causa de lesões ulcerativas tardias. A técnica de RFLP-PCR (*restriction fragment length polymorphism*), utilizada amiúde no contexto de pesquisa, permite caracterizar os subtipos do HSV por análise do polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição do DNA. Limitações da técnica de PCR incluem a falta de padronização (há grande variação na sensibilidade entre diferentes laboratórios) e o fato de não diferenciar vírus replicante de não-replicante.

## TESTES SOROLÓGICOS

A maioria das sorologias é não-específica para o tipo de vírus; técnicas específicas diferenciam a glicoproteína G1 e G2 (do HSV-1 e HSV-2, respectivamente). Os testes podem ser úteis para detectar soroconversão durante infecção primária; apenas 5% dos pacientes com HSV recorrente mucocutâneo demonstram, no entanto, elevação de ao menos 4 vezes nos títulos. Os testes (em especial os específicos) podem ser empregados para identificar portadores assintomáticos de HSV-1 ou HSV-2. Anticorpos IgM podem ser úteis no diagnóstico da infecção neonatal, surgindo nas primeiras 4 semanas e persistindo por meses; IgM não é útil em indivíduos idosos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As lesões anogenitais por HSV devem ser diferenciadas de outras doenças sexualmente transmissíveis, como sífilis primária e secundária (úlceras e adenopatias indolores), linfogranuloma venéreo (ulceração rasa freqüentemente com adenomegalia), cancroide (úlceras grandes e dolorosas), doença de Behçet (úlceras grandes, profundas e persistentes), herpes zoster (lesões em dermatomo), candidose (fissuras dolorosas sem vesículas) e escabiose (lesões pruriginosas sem formação de vesículas).

A mucosite por HSV é semelhante às lesões promovidas por terapia citotóxica, trauma ou infecções bacterianas ou fúngicas; HSV e *Candida* spp. freqüentemente coexistem. Pode ser difícil diferenciar faringite por HSV de faringite bacteriana, infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e ulcerações faríngeas de causa não-infecciosa.

## TRATAMENTO

Terapia sintomática é recomendada em episódios agudos. Analgesia pode ser promovida com antiinflamatórios não-esteroidais e, eventualmente, opiáceos, e

disestesias ou parestesias podem ser aliviadas com carbamazepina ou amitriptilina. Estudos randomizados indicam que três antivirais promovem benefício clínico no herpes genital: aciclovir, valaciclovir e famciclovir (Tabela 62.1); casos graves podem necessitar aciclovir intravenoso (5 a 10 mg/kg, 8/8 horas). Terapia tópica oferece benefício mínimo e não é recomendada. Pacientes com episódios recorrentes devem ser instruídos a iniciar o tratamento durante o pródrômo ou em até 24 horas do início das lesões. Terapia supressiva reduz em 70 a 80% a recorrência de HSV genital e está indicada para pacientes com seis ou mais episódios ao ano; não erradica, no entanto, o vírus latente, nem afeta a frequência ou a gravidade

Manifestação clínica	Antivirais	Posologia	Duração
Primoinfecção por HSV	Aciclovir	400 mg, VO, 8/8 h ou 200 mg, VO, 5x ao dia	7-10 dias <sup>1</sup>
	Valaciclovir	1 g, VO, 12/12 h	
	Famciclovir	250 mg, VO, 8/8 h	
Proctite herpética (1º episódio)	Aciclovir	400 mg, VO, 5x ao dia	10-14 dias
HSV recorrente	Aciclovir	400 mg, VO, 8/8 h ou 200 mg, VO, 5x ao dia, ou 800 mg, VO, 12/12 h	5 dias <sup>2</sup>
	Valaciclovir	0,5-1 g, VO, 12/12 h	
	Famciclovir	125 mg, VO, 12/12 h	
Imunodeprimidos	Aciclovir	400 mg, VO, 8/8 h	7-10 dias
	Valaciclovir	1 g, VO, 12/12 h	
	Famciclovir	500 mg, VO, 12/12 h	
Terapia supressiva para HSV	Aciclovir	400 mg, VO, 12/12 h	≥ 1 ano
	Valaciclovir	0,5-1 g, VO, 1x ao dia	
	Famciclovir	250 mg, VO, 12/12 h	

<sup>1</sup> O tratamento poderá ser estendido se não houver cicatrização no 10º dia.

<sup>2</sup> Estudo randomizado controlado mostrou que 500 mg de valaciclovir, 12/12 h, por 3 dias, foi tão efetivo para HSV recorrente genital quanto valaciclovir por 5 dias. Outro estudo mostrou que aciclovir 800 mg, 8/8 h, por 2 dias, foi superior a placebo no número de episódios abortados, na redução da duração das lesões e no período de eliminação viral.

dos episódios recorrentes, uma vez que a droga for descontinuada. A melhor duração da terapia supressiva é pouco estabelecida.

Opções para casos de resistência incluem foscarnet (40 mg/kg, IV, de 8/8 horas), vidarabina (utilizada para encefalite neonatal) e cidofovir (fármaco de elevado custo). Embora ganciclovir possua ação contra HSV-1 e HSV-2, é considerado terapia de segunda linha devido à sua toxicidade.

## COMPLICAÇÕES

Ocorrem por disseminação hematogênica, com comprometimento de diversos órgãos, ou por co-infecção bacteriana ou fúngica (superinfecções). Imunodepressão, gravidez, desnutrição e alcoolismo podem predispor à doença disseminada. Infecção primária prévia à vigésima semana de gestação pode levar a abortamento espontâneo; no terceiro trimestre, há maior risco de parto prematuro. A infecção intra-uterina está associada à tríade de vesículas cutâneas e cicatrizações, coroidorretinite e micro ou hidrocefalia. A infecção neonatal é caracterizada por comprometimento oculocutâneo e encefálico, podendo apresentar-se como doença disseminada, com comprometimento de múltiplos órgãos e elevada mortalidade.

## PREVENÇÃO

Métodos de barreira devem ser utilizados para minimizar a transmissão sexual. O uso de aciclovir profilático para doenças recorrentes tem sido sugerido por vários estudos, a fim de evitar a transmissão assintomática, sendo útil também para uso em pacientes imunodeprimidos ou em vigência de terapia imunossupressora. Indivíduos soropositivos para HSV-2 devem ser instruídos quanto à elevada frequência de reativação subclínica, como ulcerações microscópicas ou acometendo superfícies mucosas não-expostas (como cérvice uterina, uretra e pele perianal), de onde o vírus pode ser transmitido.

Nos casos de primoinfecção pelo HSV, o parto cesáreo está indicado nas 4 a 6 semanas que o antecedem. Há controvérsias quanto à sua indicação em reativações prévias ao parto, pois se sabe que nessas situações o risco de transmissão por parto vaginal é baixo. Alguns obstetras recomendam o parto vaginal com uso de aciclovir pela mãe antes do parto, e para o neonato, após.

Diversos produtos vacinais têm sido testados, mas sua eficácia ainda não foi comprovada. Hoje, a infecção por HSV permanece um desafio à medicina, pois ainda não se conseguiu erradicar o vírus em estado latente. No momento, é possível contar apenas com medidas preventivas e educacionais, com o objetivo de controlar a disseminação na comunidade, mas os avanços no campo da biologia molecular e da terapêutica antiviral apontam um futuro promissor.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Au E, Sacks SL. Antivirals in prevention of genital herpes. *Herpes* 2002; 9: 74-7.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51: 1-80.

Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 11-20.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* New York: Churchill Livingstone; 2004.

McCormack S, Walsh JC, Barton SE, Kiffer CRV. Herpes simples. In: Veronese R, Foccacia R, editores. *Tratado de infectologia.* 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Wald A, Corey L. How does herpes simplex virus type 2 influence human immunodeficiency virus infection and pathogenesis? *J Infect Dis* 2003; 187: 1509-12.

Yaoki FY. Management of genital herpes in HIV-infected patients. *Herpes* 2001; 8: 41-5.



# 63

## HPV

MAURO CUNHA RAMOS  
PAULA BERENHAUSER D'ELIA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As diversas manifestações da infecção pelo HPV (papilomavírus humano) são atualmente uma das causas mais comuns de consulta em ambulatórios especializados. Estima-se que cerca da metade das mulheres sexualmente ativas de todas as regiões do mundo, em algum momento de suas vidas, serão infectadas pelo HPV, e que 1% das pessoas sexualmente ativas apresentem verrugas genitais típicas. Têm-se sugerido que mais de 50% dos adultos sexualmente ativos tenham sido infectados por um ou mais tipos de HPV, sendo que cerca de 50% dessas infecções são transitórias.

Os estudos populacionais no Brasil são escassos. Estudos realizados em serviços especializados de Niterói (RJ), Porto Alegre (RS) e São Paulo (SP) evidenciaram que o *condiloma acuminado* ou outras manifestações da infecção pelo HPV estavam entre as principais causas de atendimento, ocorrendo em 17,5 a 28,3% dos usuários desses serviços. A transmissão ocorre principalmente por via sexual, em contato genital direto. Sabe-se, no entanto, que outras formas de transmissão podem, mais raramente, ocorrer, ou seja, por meio das mãos, de fômites ou da mãe infectada para o recém-nascido. A infecção pode ser transitória e subclínica ou levar ao surgimento de lesões. Acredita-se que infecção persistente pode ocorrer. O tempo de incubação é muito variável, podendo alcançar vários anos e, por essa razão, em muitas ocasiões é impossível identificar a fonte de infecção.

### ETIOLOGIA

O HPV é um vírus DNA de 55 nm de diâmetro pertencente à família Papovaviridae. Aproximadamente 90 tipos diferentes de HPV já foram identificados, sendo que, desses, 34 foram isolados em lesões genitais. É possível haver a coexistência de mais de um tipo de HPV em um mesmo paciente. Os tipos virais chamados de baixo risco (6 e 11) são geralmente encontrados em lesões de verrugas genitais benignas, e os denominados alto risco (16, 18, 31, 33 e 35) são associados aos

cânceres genitais. Neoplasias intra-epiteliais vaginais (NIV), cervicais (NIC), anais (NIA) e, menos freqüentemente, penianas (NIP) são descritas. Tais processos podem dar origem a cânceres genitais invasivos. Na oncogênese participam, ainda, a deficiência imunológica e outros co-fatores, como carcinógenos químicos, herança genética, tabagismo, início precoce da atividade sexual, além de história de múltiplos parceiros sexuais e ausência de circuncisão em pacientes masculinos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As lesões genitais mais freqüentes são pápulas papilomatosas, sésseis ou pedunculadas, com neoformação vascular. Muitas são de difícil visualização por apresentarem pequena alteração do relevo. Nessa situação, o aspecto velvético e fosco, que difere do epitélio normal brilhante, pode ajudar em sua diferenciação. Nos homens, são mais freqüentes nas áreas úmidas, como glândula e folheto interno do prepúcio, podendo ocorrer também no meato uretral. Nas mulheres, são encontradas nos pequenos lábios e na face interna dos grandes lábios, no intróito vaginal, na vagina e na cérvice. As verrugas genitais típicas, com papilomatose e hiperqueratose, ocorrem em áreas secas queratinizadas de pele genital e perigenital. Quando digitiformes e de extremidades afiladas, essas verrugas são ditas acuminadas (do latim *cumen* ou ponta).

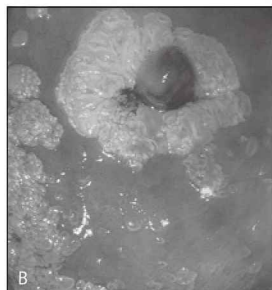
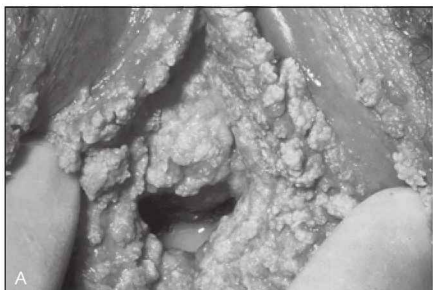
O envolvimento da área perianal e do canal anal são comuns em ambos os sexos. Verrugas anais podem ocorrer, mesmo em pacientes sem exposição sexual anal, sendo comum a coexistência de verrugas penianas ou vulvares e anais. As lesões intra-anais são mais encontradas em pessoas que praticam coito anal receptivo. A coloração das lesões pode variar, dependendo de sua localização. São de cor da pele ou amarronzada nas áreas secas e apresentam cor rosada ou esbranquiçada nas mucosas.

Existem algumas formas especiais de apresentação da infecção pelo HPV. A papulose bowenóide é caracterizada por lesões maculopapulosas de coloração acinzentada ou hiperpigmentadas e superfície velvética. Relacionada com a infecção com subtipos oncogênicos do HPV (p. ex., 16), apresenta-se como neoplasia intra-epitelial com atipias, em tudo similares ao carcinoma epidermóide *in situ* (doença de Bowen). Tem, no entanto, comportamento mais benigno, sendo que o reconhecimento da multicentricidade das lesões é muito importante para o correto diagnóstico. As parceiras de indivíduos portadores de papulose bowenóide também apresentam maior risco de desenvolver câncer de colo. O condiloma acuminado gigante é uma variedade de carcinoma espinocelular, associado em geral com os subtipos 6 e 11 do HPV. É caracterizado pela presença de grandes massas verrucosas de crescimento lento, geralmente associado à imunodepressão e podendo obstruir a vulva ou o ânus (Figuras 63.1 e 63.2).

Além do problema estético, a infecção genital pelo HPV pode eventualmente causar sintomas locais, como prurido, ardência, sangramento e dispareunia. Pode, ainda, levar a relevantes problemas psicossociais.



▲ **Figura 63.1** Uma enorme lesão de condiloma acuminado na região genital que ocorreu sem severa depleção das células CD4<sup>+</sup> no sangue periférico. (Cortesia de J. Oleske, MD.) Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.



▲ **Figura 63.2** Verrugas papilíferas típicas (condiloma acuminado) acometendo a vulva e a vagina (A) e cérvix (B) de uma jovem mulher imunocompetente. (Cortesia de E. Pixley, MD.) Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## DIAGNÓSTICO

É geralmente clínico, sendo eventualmente necessário realizar biópsia. Esse procedimento é importante em algumas situações: incerteza diagnóstica, ausência de resposta à terapêutica usual, paciente imunocomprometido ou, ainda, presença de lesões endurecidas, pigmentadas ou ulceradas. As alterações histopatológicas típicas, ainda que não-patognomônicas, são papilomatose com hipergranulose, com ou sem hiperqueratose. Inclusões citoplasmáticas basofílicas e vacuolação perinuclear são achados encontrados em infecções virais. Na derme, evidenciam-se vasos dilatados e algum infiltrado inflamatório mononuclear. A mais importante indicação da biópsia é para a avaliação de lesões suspeitas, como áreas de alterações leucoplásicas e/ou erosões persistentes e verrugas cervicais exofíticas.

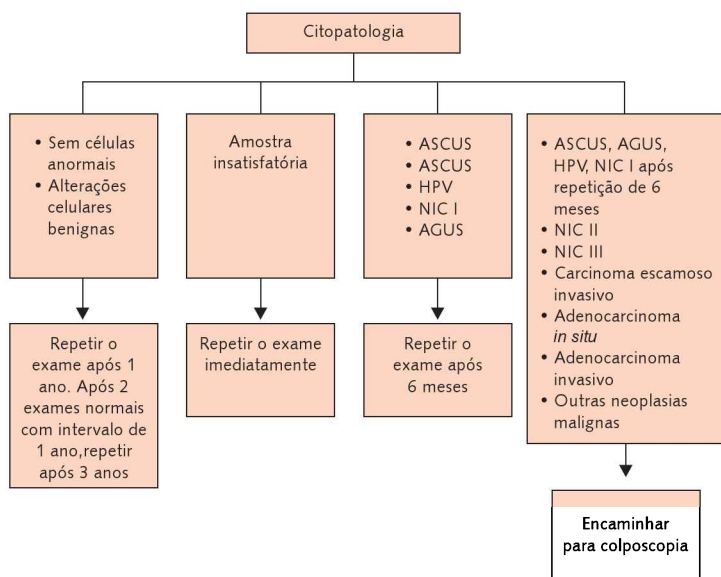
A aplicação de solução de ácido acético a 5% sobre o epitélio genital, por 5 a 10 minutos, pode auxiliar na identificação de lesões, especialmente as subclínicas, mais frequentes do que as lesões verrucosas. É um teste bastante sensível, mas, na presença de qualquer alteração epitelial, incluindo as inflamatórias, resultados falso-positivos podem ser obtidos.

Nas manifestações subclínicas, em especial nas que ocorrem no colo do útero, a citologia é um dos mais importantes métodos diagnósticos. O achado mais característico é a coilocitose, na qual a célula epitelial apresenta um núcleo hiper-cromático cercado por um halo citoplasmático. Os coilócitos são encontrados principalmente em lesões condilomatosas e nas displasias de baixo grau, estando geralmente ausentes nas displasias de alto grau e nas neoplasias. O método mais utilizado para *screening* de câncer cervical é o esfregaço de Papanicolaou. O uso do colposcópico para observação do cérvix uterino também é de grande importância para detecção de lesões malignizáveis e neoplásicas. Além disso, a colposcopia é útil na delimitação das áreas afetadas para realização de biópsias e aplicações terapêuticas.

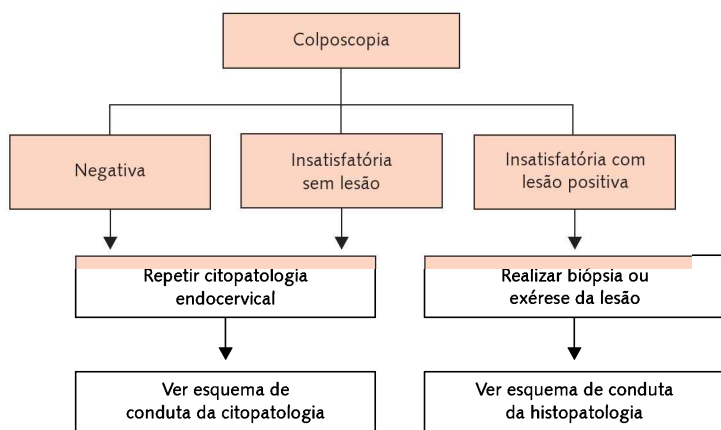
De maneira geral, as pacientes com diagnóstico no exame citopatológico de lesão intra-epitelial de baixo grau (efeito citopático compatível com HPV e NIC 1 – displasia leve), ASCUS (atipias de significado indeterminado em células escamosas) e AGUS (atipias de significado indeterminado em células glandulares) devem ser submetidas a uma nova coleta citológica após 6 meses. Na persistência desse diagnóstico, as pacientes devem ser encaminhadas ao serviço de colposcopia (Figuras 63.3 a 63.5).

A hibridização *in situ* pode complementar a histopatologia, aumentando a sua sensibilidade. A hibridização pelo Southern Blot é o padrão-ouro para a detecção do DNA do HPV, pois tem altíssima sensibilidade. Devido ao seu alto custo, não é utilizada rotineiramente. A hibridização *in situ*, técnica realizada em cortes de tecido, permite convenientemente identificar o DNA do HPV em amostras fixadas incluídas em parafina.

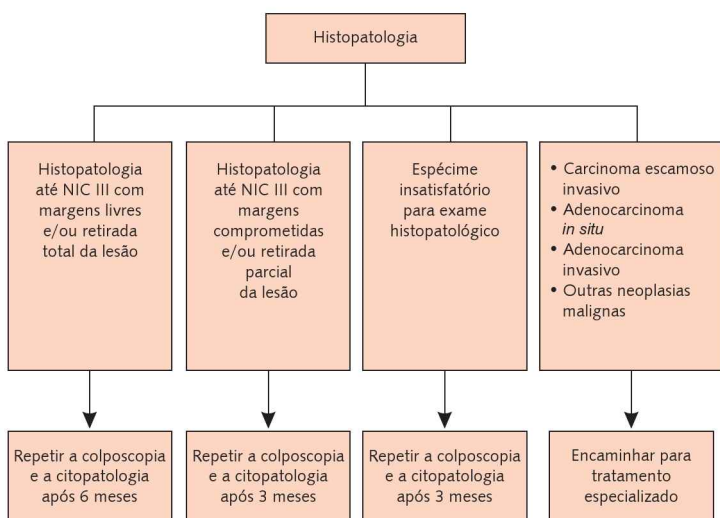
A reação em cadeia da polimerase (PCR) é teoricamente a técnica mais sensível e específica, podendo detectar um único genoma viral em 100 mil células. Esses exames podem, eventualmente, ser úteis na presença de ASCUS, AGUS e NIC – 1. Deve-se ter extremo cuidado no aconselhamento dessas pacientes, uma vez que muitas vezes o diagnóstico é tomado como indicativo da inexorabilidade na



▲ **Figura 63.3** Condutas clínicas de acordo com o resultado do exame citopatológico.



▲ **Figura 63.4** Condutas clínicas de acordo com o resultado da colposcopia.



▲ **Figura 63.5** Condutas clínicas de acordo com o resultado do exame histopatológico.

evolução para o câncer de colo. Na verdade, tal situação representa um conceito estatístico de maior risco. Na presença de verrugas genitais visíveis ou alterações citológicas de baixo grau, *não* existe indicação para o uso dessa técnica. Esses exames, igualmente, não são indicados para triagem em populações assintomáticas.

Tendo em vista os resultados da literatura, admite-se que pode existir aplicabilidade do teste de biologia molecular para HPV nas pacientes com alterações citológicas de ASCUS, AGUS e lesão intra-epitelial de baixo grau e no seguimento de alterações citopatológicas em mulheres infectadas pelo HIV, reconhecendo, porém, a falta de informações sobre a relação custo-benefício da aplicabilidade do teste de biologia molecular para HPV no sistema público de saúde.

## TRATAMENTO

Atualmente, os tratamentos mais utilizados visam à destruição das lesões, não levando obrigatoriamente à erradicação viral. Dados existentes sugerem que o tratamento pode reduzir a infectividade; porém, não há evidências de que a presença de verrugas genitais visíveis ou seu tratamento estejam associados com o desenvolvimento de câncer genital. É sabido que a infecção persistente pode ocorrer a despeito do tratamento. Estudos de seguimento em mulheres com infecção pelo HPV demonstraram que em muitas delas, após período de 2 anos, o vírus não pôde ser identificado. Sem tratamento, as lesões podem permanecer inalteradas, regredir espontaneamente ou aumentar em quantidade e/ou tama-

nho. Não existe tratamento ideal, e estudos comparativos com as diversas modalidades terapêuticas não demonstraram superioridade de uma determinada técnica. Segundo o Centers for Disease Control and Prevention de Atlanta (CDC), o uso de fluxogramas desenvolvidos localmente para a monitorização do tratamento foi associado a melhores resultados. Os fatores que podem influenciar na escolha do tratamento são tamanho, número e local da lesão, além da sua morfologia e a presença de gestação. A preferência do(a) paciente, os custos, a disponibilidade de recursos, a conveniência, os efeitos adversos e a experiência do profissional de saúde também devem ser considerados.

Em lesões benignas, tratamentos agressivos que resultem em cicatrizes e/ou mutilação são absolutamente injustificados. A necessidade de anestesia local deve ser avaliada individualmente, e anestésicos de contato (como a associação de xilocaína e prilocaína) podem ser muito úteis.

É provável que o uso de medidas concomitantes contribuam para melhorar o resultado dos tratamentos. Entre as recomendações, pode-se citar a higiene local, o uso de soluções ou pós-adstringentes, o tratamento de outras infecções ginecológicas, o tratamento adequado da infecção pelo HIV e o uso de preservativos (principalmente o feminino).

Um dos aspectos mais importantes do tratamento é o aconselhamento. Deve-se esclarecer que, a despeito da transmissão sexual ser a mais freqüente, nem sempre é possível estabelecer com certeza a fonte de infecção. Isso é justificado pela grande freqüência de infecção em pessoas sem lesões e pela possibilidade de longos períodos de incubação. Deve ficar claro que é em geral necessário o estabelecimento de um curso de tratamento. A modalidade de tratamento deve ser mudada se as verrugas não diminuírem em pelo menos 50% depois de três sessões de tratamento tópico ou não desaparecerem completamente depois de seis sessões.

O aconselhamento deve, ainda, corrigir visões distorcidas sobre o risco de câncer genital; contudo, a banalização da infecção deve ser evitada. Frente à associação com a infecção pelo HIV e/ou outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), faz-se necessário oportunizar a exclusão de outras DSTs, em especial a sífilis e a infecção pelo HIV.

Em crianças que apresentem manifestações da infecção pelo HPV, a possibilidade de abuso sexual deve ser cuidadosamente investigada, com participação de equipe multidisciplinar. É preciso lembrar-se, no entanto, da existência de outras formas de transmissão – vertical, por contato não-sexual e por fômites.

A utilização de diferentes opções terapêuticas deve ser judiciosa e exige experiência, a fim de reduzir a possibilidade de complicações. Profissionais que atendam pessoas com manifestações da infecção pelo HPV devem familiarizar-se, pelo menos, com um tratamento a ser aplicado em consultório e um tratamento a ser aplicado pelo paciente. A seguir, são descritas as principais opções terapêuticas.

### ÁCIDO TRICLOROACÉTICO (ATA) A 80-90%

Promove a destruição das lesões por coagulação química das proteínas. Uma vez que suas soluções são muito fluidas, deve-se limitar a aplicação à superfície das

lesões, evitando a ação cáustica no tecido são adjacente. A solução pode ser ministrada com um aplicador de algodão, de diâmetro semelhante ao da lesão a ser tratada. Pequena quantidade da solução deve ser dispensada exclusivamente sobre as lesões. Ao secar, o ATA leva a um branqueamento porcelânico característico, que pode ser usado como indicativo da destruição tecidual. Em caso de dolorimento excessivo ou acometimento de tecido sadio, solução salina, sabão ou bicarbonato de sódio podem ser usados para neutralização. Quando da persistência de lesões, pode-se repetir a aplicação semanalmente. Se a área afetada for pequena, o ATA pode ser usado durante a gestação.

#### PODOFILINA 25% EM SOLUÇÃO ALCOÓLICA OU EM TINTURA DE BENJOIM

Contém substâncias de ação antimitótica que induzem necrose das verrugas. *Nunca deve ser usada durante a gravidez* pelo risco de abortamento, parto prematuro, morte fetal e ação mutagênica. Aplica-se em pequena quantidade sobre as lesões. Para evitar sua absorção sistêmica e toxicidade, recomenda-se limitar a área tratada em até 10 cm<sup>2</sup> ou usar 0,5 mL de solução por sessão. Para diminuir a irritação local, recomenda-se ao paciente lavar o local com água morna e sabão neutro 6 horas após a aplicação da solução. Esse período pode ser aumentado, dependendo da resposta individual. A resposta também pode variar de acordo com a concentração de substâncias ativas que diminui com o decorrer do tempo após o preparo da solução. Repete-se semanalmente a aplicação até a resolução completa das lesões.

#### PODOFILOTOXINA 0,15% CREME (PODOFILOX)

Apresenta mecanismo de ação similar ao da podofilina, com menor efeito irritativo. Tem a vantagem de poder ser auto-aplicado. Seu efeito máximo ocorre entre o 3º e 5º dia após a aplicação. Aplica-se o creme sobre as lesões, 2x/dia, por 3 dias consecutivos. Suspende-se então a aplicação por 4 dias. Se necessário, o ciclo pode ser repetido até o total de 4 semanas. A área de aplicação deve ser < 10 cm<sup>2</sup>, e o volume utilizado, < 5 mL por aplicação. Seu uso está *contra-indicado em crianças e mulheres grávidas*.

#### IMIQUIMOD 5% EM CREME

É um medicamento tópico de auto-aplicação que estimula a produção local de interferon ( $\alpha$ ) e outras citoquinas. É aplicado à noite e removido com o banho pela manhã, 3x/semana, em dias alternados, por até 16 semanas. Seu uso pode levar a reações inflamatórias locais leves a moderadas; além disso, não é recomendado na gestação. O custo desse tratamento pode ser muito elevado.

#### CRIOTERAPIA COM NITROGÊNIO LÍQUIDO

Promove a destruição das lesões por citólise térmica. É muito útil na presença de poucas lesões ou lesões muito queratinizadas. A eficácia depende da experiência do profissional, sendo comum aplicação subótima ou excessiva, que pode resultar em úlceras e cicatrizes. A aplicação é dolorosa e, por vezes, exige anestesia.



Freqüentemente são necessárias várias sessões com intervalo aproximado de 1 semana.

### ELETROCAUTERIZAÇÃO, ELETROCOAGULAÇÃO OU ELETROFULGURAÇÃO

Adequadas especialmente para lesões isoladas, exigem anestesia local. Seu uso deve ser criterioso, evitando destruição mais profunda que, não raramente, resulta em cicatrizes e desfiguração. Deve-se ter cautela pelo risco de estenose, em especial nas lesões vaginais, cervicais e anais. O uso dessa técnica deve ser restrito a profissionais com treinamento específico.

### ELETROCIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA

Método que utiliza um eletrodo ativo em forma de alça, por onde passa uma corrente alternada de alta frequência. Tem uma boa relação custo-benefício, mas, assim como a técnica anterior, seu uso exige maior treinamento. Também é realizado com anestesia local.

### VAPORIZAÇÃO A LASER

Não apresenta vantagens frente aos outros tratamentos. Pode ter bons resultados em lesões vulvares queratinizadas e que não responderam bem a outras formas de tratamento. Seu uso é limitado pelo alto custo do equipamento.

### EXÉRESE CIRÚRGICA

É realizada como procedimento ambulatorial, sendo útil quando se pretende obter material para exame anatomopatológico. Sua grande vantagem é a potencial eliminação das lesões visíveis em apenas uma sessão de tratamento. A exérese cirúrgica tangencial ao plano da superfície afetada pode ser feita com tesoura, bisturi ou cureta dermatológica. Esse método é benéfico nas pacientes com lesões múltiplas ou extensas, em casos resistentes aos outros tratamentos e na suspeita de transformação neoplásica. Exige anestesia local.

### INTERFERON INTRALESIONAL

Sua eficácia e taxas de recorrência são semelhantes à das outras modalidades terapêuticas. Seu uso não é, em geral, recomendado devido à rota de administração inconveniente, à necessidade de grande número de retornos ambulatoriais, à ocorrência de efeitos sistêmicos indesejáveis e ao custo elevado do tratamento. O uso de interferon sistêmico não se mostrou eficaz.

Existem algumas *situações especiais* nas quais se deve ter mais cuidado. Na gestação, além da seleção cuidadosa das opções terapêuticas, conforme descrito anteriormente, pode ser necessário intervenção cesárea, quando houver obstrução do canal de parto ou risco de sangramento. *A infecção pelo HPV não é uma indicação precípua de cesárea.*

Pacientes com imunodepressão, seja associada à infecção pelo HIV ou a outras causas, podem não responder adequadamente ao tratamento e/ou apresentar maior chances de recidivas. Além disso, tais pacientes apresentam maior risco

para o desenvolvimento de verrugas disseminadas ou exuberantes e de neoplasias malignas. Isso faz com que biópsias de lesões suspeitas sejam realizadas mais amiúde. Na ocorrência de carcinoma escamoso *in situ* faz-se necessária a intervenção de um especialista. O tratamento ablativo é eficaz, mas o seguimento deve ser cuidadoso.

Em mulheres em clínicas de DSTs, onde a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de colo é freqüente, lesões precursoras de câncer de colo são até 5 vezes mais freqüentes do que nas mulheres atendidas em clínicas de planejamento familiar. Esse fato recomenda mais atenção ao seguimento clínico e citológico desse grupo de pacientes.

## COMPLICAÇÕES E SEGUIMENTO

Raras vezes ocorrem complicações se o tratamento for utilizado corretamente. As pacientes devem ser informadas da possibilidade de cicatrizes hipo ou hiper-crômicas quando são utilizados métodos destrutivos. Também podem resultar, embora seja incomum, em áreas deprimidas ou hipertróficas, especialmente se a paciente não teve tempo suficiente para cicatrização total antes de uma nova sessão terapêutica. Mais raramente, o tratamento pode resultar em síndromes dolorosas, como vulvodínia ou hiperestesia do local tratado.

Depois da destruição das verrugas visíveis, a avaliação de seguimento não é obrigatória, mas pode ser útil. Pacientes devem ser orientados para observar recorrências, mais freqüentemente nos primeiros três meses. Pacientes com neoplasias intra-epiteliais e/ou com imunodepressão requerem reavaliação regular e cuidadosa. O acompanhamento das mulheres com verrugas genitais quanto à colposcopia e à realização de exame citológico de Papanicolaou deve ser o mesmo das mulheres sem história de verrugas genitais.

A necessidade de avaliação de parceiros sexuais é um aspecto controverso. Acredita-se que seja benéfico, uma vez que permite a realização de aconselhamento sobre formas de transmissão, chances de infecção e suas manifestações. Representa, ainda, uma oportunidade para identificar pessoas com lesões genitais, para realização do Papanicolaou e para identificação de outras DSTs.

## PREVENÇÃO

A educação da população geral e de grupos mais vulneráveis é uma intervenção importante. Visa a aumentar o conhecimento e a possibilitar uma adequada percepção de risco, especialmente aquele decorrente do comportamento sexual. Além disso, deve promover a adoção de práticas sexuais mais seguras.

O uso de preservativos masculinos deve ser estimulado para evitar outras possíveis DSTs. Faltam evidências concretas de sua utilidade na prevenção específica da transmissão do HPV, porém seu uso foi associado a uma menor incidência de manifestações da infecção pelo HPV e de câncer genital. Acredita-se que o preservativo feminino, por proteger área maior dos genitais externos, seja mais eficaz na prevenção do HPV que o masculino.

Vacinas estão em desenvolvimento. Modelos teóricos indicaram que a vacinação em massa de adolescentes americanas, aos 12 anos de idade, preveniria a ocorrência de aproximadamente 8 mil casos anuais de câncer cervical e de 3 mil mortes ao ano. Também existem estudos indicando a eficácia de uma vacina com particular vírus-símile quando comparada ao uso de placebo.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2002; WSS: p. 51.

Eluf Neto J, et al. Prevenção da infecção pelo papilomavírus humano. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* 2000; 12: 39-42.

Gross GE, Barrasso R. Lesões anogenitais em crianças. In: Gross GE, Barrasso R. *Infecção por Papilomavírus humano*. Porto Alegre: Artmed; 1999.

Koutsky LA, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.

Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis*. 3.ed. Ministério da Saúde; 1999.

Silverberg MJ, et al. The Impact of HPV Infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sexually Transmitted Diseases* 2002; 29: 427-45.

World Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*; 1999.

# 64

## URETRITES NÃO-GONOCÓCICAS

LISANGELA PREISSLER

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

São denominadas uretrites não-gonocócicas (UNG) as uretrites sintomáticas cujas bacterioscopias pela coloração de Gram e/ou cultura são negativas para gonococo. A transmissão se faz pelo contato sexual, e o período de incubação, em homens, é de 14 a 21 dias. São as infecções uretrais mais comuns. Em países industrializados, enquanto diminuem os casos de etiologia gonocócica, o número de diagnósticos de UNG persiste em elevação. Não se dispõe, no Brasil, de dados estatísticos que corroborem essa observação.

### ETIOLOGIA

Vários agentes têm sido responsabilizados por essas infecções, incluindo *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e herpes vírus.

*C. trachomatis* é o agente mais comum de UNG. É uma bactéria obrigatoriamente intracelular, que também causa tracoma, conjuntivite por inclusão do recém-nascido e linfogranuloma venéreo (Figura 64.1). *C. trachomatis* não pode ser cultivada em meios artificiais, apenas em cultura de tecidos. Estima-se que dois terços das parceiras estáveis de homens com UNG hospedem *C. trachomatis* no endocérvix, podendo reinfetar seu parceiro se permanecerem sem tratamento.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A UNG se caracteriza pela presença de corrimentos mucóides, discretos, com disúria leve e intermitente, se presente. Uretrite subaguda é a forma de apresentação de cerca de 50% dos pacientes com uretrite por *C. trachomatis*. Em alguns casos, no entanto, os corrimentos uretrais podem simular gonorréia. As mulheres infectadas por *C. trachomatis* transmitem a infecção, porém raramente apresentam sintomas típicos.



▲ **Figura 64.1** Linfadenopatia inguinal e femoral unilateral em um homem com linfogranuloma venéreo. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

A duração e as características da secreção uretral são dados importantes da história: início agudo e secreção purulenta abundante via de regra sugerem infecção gonocócica, e história de secreção pouco abundante e não-purulenta com algumas semanas de evolução sugere UNG. A secreção é melhor percebida ao se comprimir a uretra pela manhã. A presença de secreção sanguinolenta aponta para a existência de prostatite ou tumores do trato geniturinário. É importante conhecer a história de risco sexual (número de parceiros e uso de métodos de barreira) quando se pensa nas infecções por *Chlamydia*.

## DIAGNÓSTICO

### CULTURA

O isolamento em cultivo é o método mais sensível (90%) e específico (~ 100%) para o diagnóstico, limitado, no entanto, pelo custo elevado e pela não-disponibilidade em nosso meio (requer, na amostra, células epiteliais infectadas, mais do que material de secreção apenas, tornando a coleta também de difícil execução). *Swabs* com alça de madeira não devem ser usados para a colheita, por inibirem o crescimento da bactéria (usar *swabs* de plástico). O transporte para o laboratório deve ser feito assim que possível, em meio específico.

### GRAM DA SECREÇÃO URETRAL

Costuma-se observar poucos neutrófilos (por definição, > 4 por campo) e a presença de alguns microrganismos pleomórficos extracelulares. Em 95% dos casos de gonorréia, o exame do Gram revela presença de diplococos intracelulares gram-negativos; a acurácia cai para 10 a 30% quando apenas alguns diplococos extracelulares forem vistos.

## SEDIMENTO URINÁRIO DA PRIMEIRA URINA DA MANHÃ

É útil na ausência de secreção uretral. Recomenda-se a coleta sequencial do 1º, 2º e 3º jatos dessa micção. Se o primeiro jato, após devidamente centrifugado, evidenciar número maior de polimorfonucleares que o último, estabelece-se o diagnóstico de uretrite. Se o número nas três amostras for semelhante, a fonte mais provável de inflamação é o trato geniturinário (não a uretra). Deve-se observar o primeiro espécime, à microscopia, para a presença de *Trichomonas*.

*C. trachomatis* gera resposta purulenta; dessa forma, a ausência de neutrófilos (< 10 células/campo) na análise dos primeiros 15 a 30 cm³ de urina (primeiro jato) ou o teste da fita (multistix) negativo para estearase leucocitária tornam a uretrite muito improvável. Esses testes, no entanto, possuem baixo valor preditivo positivo para uretrite.

## TESTES PARA *C. TRACHOMATIS* NÃO-BASEADOS EM CULTURA

Os testes sorológicos são dispensáveis nas chamadas infecções superficiais (como as uretrites), tendo utilidade apenas nas infecções de envolvimento sistêmico, como o linfogranuloma venéreo, a doença inflamatória pélvica (DIP) e as infecções respiratórias.

A detecção do antígeno por enzima imunoensaio nas secreções tem sensibilidade e especificidade em pacientes sintomáticos de 79% e 95%, respectivamente; a imunofluorescência direta de esfregaços da secreção tem 90% de sensibilidade e 98% de especificidade. Os valores preditivos positivo e negativo para o método de ELISA são superiores a 80 e 90%, respectivamente, e superiores a 88 e 98% quando o método for a imunofluorescência direta.

Métodos moleculares, como testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), podem ser úteis para rastreamento de *C. trachomatis* em populações com elevada prevalência, com sensibilidade e especificidade superiores a 95%; a sensibilidade é < 75% em populações de baixo risco (prevalência < 5%). É provável que esses testes se tornem o padrão-ouro diagnóstico no futuro.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### URETRITES GONOCÓCICAS

Ver Capítulo 61 para detalhes. Na maioria das vezes, história clínica e Gram da secreção uretral são suficientes para a diferenciação.

### SÍNDROME DE REITER

Pode ser considerada uma complicação das infecções por *C. trachomatis*, constituindo a chamada artrite reacional sexualmente adquirida. Apresenta-se com a tríade clássica de artrite, uretrite e conjuntivite, em associação com ulcerações em mucosas, balanite circinada e ceratose blenorragica. Inicialmente, a tríade está presente em apenas um terço dos pacientes. Embora *C. trachomatis* possa ser isolada em exame direto da uretra de 50% dos pacientes portadores da síndrome, o tratamento anti-*Chlamydia* não altera o curso da doença, tornando duvidosa a associação causal.

## TRATAMENTO

O tratamento dos pacientes infectados previne a transmissão aos parceiros sexuais. Em adição, o tratamento das gestantes em geral previne a transmissão para o recém-nascido, e o tratamento dos parceiros sexuais, a reinfeção. Na prática, sempre que o Gram da secreção uretral não revelar a presença do gonococo, as uretrites devem ser tratadas com regimes efetivos nas UNG, como azitromicina (1 g, VO, em dose única) ou doxiciclina (100 mg, VO, de 12/12 horas, por 7 dias). Regimes alternativos (todos por 7 dias) incluem eritromicina (500 mg, VO, de 6/6 horas), ofloxacino (300 mg, VO, de 12/12 horas) ou levofloxacino (500 mg, VO/dia). Nas uretrites persistentes, ou recorrentes, recomenda-se metronidazol (2 g, VO, em dose única) associado a eritromicina, por 7 dias.

Os pacientes não necessitam ser retestados para confirmar a cura após cursos com azitromicina ou doxiciclina, ao menos que os sintomas persistam ou haja suspeita de reinfeção. Teste para confirmar a cura deve ser considerado nos pacientes que fizeram uso de eritromicina, devido a menor eficácia dessa substância; lembrar-se de que testes não-culturais conduzidos menos de 3 semanas após o tratamento podem levar a resultados falso-positivos pela excreção continuada de microrganismos mortos.

Doxiciclina e ofloxacino são contra-indicados em gestantes; azitromicina (500 mg, VO, de 8/8 horas, por 7 dias) parece ser segura e efetiva nesse grupo. Novo teste (preferencialmente cultura) 3 semanas após o tratamento é recomendado para todas as gestantes. As mesmas recomendações terapêuticas se aplicam a indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

## COMPLICAÇÕES

Várias seqüelas importantes podem resultar da infecção por *C. trachomatis* em mulheres, sendo as mais sérias DIP (ver Capítulo 36, "Doença inflamatória pélvica"), gravidez ectópica e infertilidade. Outras complicações incluem prostatite, epididimite, balanites, conjuntivites (por autocontaminação) e síndrome uretro-conjuntivo-sinovial ou de Reiter.

## PREVENÇÃO

Mulheres jovens sexualmente ativas ou mais idosas com fatores de risco (novo parceiro sexual ou múltiplos parceiros) devem ser rastreadas ao menos anualmente para *C. trachomatis*. Rastreamento pré-natal de gestantes (especialmente aquelas com menos de 25 anos ou com risco elevado para a infecção) pode prevenir infecções neonatais por *C. trachomatis*.

Para minimizar a chance de transmissão, pacientes tratados para *C. trachomatis* devem ser instruídos a se absterem de intercursos sexuais por 7 dias após terapia com dose única ou até completarem o regime de tratamento por 7 dias. Para minimizar o risco de reinfeção, deve-se manter abstinência sexual até o tratamento de todos os parceiros sexuais. Os parceiros que tiveram contato sexual nos últimos 60 dias precedendo o início dos sintomas do paciente-índice devem ser

avaliados, testados e tratados com um dos regimes citados; o parceiro sexual mais recente deve ser avaliado e tratado, mesmo que o tempo de contato tenha sido > 60 dias.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Braunwald E, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. MMWR 2002; 51: 1-81.

Hynes NA. Urethritis in men. Antibiotic Guide 2003, Johns Hopkins Division of Infectious Diseases.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000.



# 65

## PARASITOSES INTESTINAIS

CARLOS GRAEFF TEIXEIRA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As infecções intestinais por parasitas ocorrem mais frequentemente nas regiões mais quentes, úmidas e desprovidas de saneamento básico e comprometem mais crianças e adultos jovens, seja pela maior exposição ou por maior suscetibilidade. Alguns enteroparasitas, como *Enterobius vermicularis* e *Giardia intestinalis*, têm distribuição focal característica, acometendo simultaneamente vários membros de uma família ou grupo (como escolas ou creches). Isso se deve ao importante papel, nesses parasitas, da transmissão direta por rápida evolução da forma infectante logo após a eliminação nas fezes. *Giardia* spp., assim como o *Cryptosporidium* spp., são protozoários com potencial zoonótico: além da transmissão direta inter-humana, animais domésticos ou silvestres podem ser importantes reservatórios.

### ETIOLOGIA

Embora, em senso amplo, vírus e bactérias também sejam considerados parasitas, em senso estrito o termo costuma ser aplicado para vermes cilíndricos, vermes chatos e protozoários (Tabela 65.1). Muitos parasitas aparentemente não são patogênicos, como algumas amebas (*Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba* spp.), sendo que outros, como *Blastocystis hominis*, não têm papel patogênico ou tratamento bem estabelecidos. *Balantidium coli* é um protozário ciliado de caráter zoonótico: habitualmente parasita porcos e raramente é diagnosticado em nosso meio. Dentre os cestódeos, *Hymenolepis* spp. produz infecções de baixa morbidade. Na Tabela 65.1, são abordadas as espécies mais importantes como causa de doença em humanos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Grande parte das infecções por enteroparasitas são oligossintomáticas ou ocorrem com predomínio de sintomas inespecíficos, como diarreia, dor abdominal, mal-

<b>Espécie</b>	<b>Localização</b>	<b>Forma infectante</b>	<b>Ciclo/evolução</b>
<b>Vermes cilíndricos</b>			
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Jejuno	Ovo, após 6 semanas no ambiente	Larvas passam pelo pulmão
Ancilostomídeos	Duodeno ou jejuno	Larva, após 48 h – penetra pela pele	Larvas passam pelo pulmão
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Duodeno	Larva, penetra pela pele	Larvas passam pelo pulmão
<i>Enterobius vermicularis</i>	Ceco	Ovo, após algumas horas	Somente no tubo digestivo
<i>Trichuris trichiura</i>	Ceco	Ovo, após 6 semanas no ambiente	Somente no tubo digestivo
<b>Vermes chatos</b>			
<i>Taenia</i> spp.	Jejuno	Cisticerco, em carnes malcozidas	Somente no tubo digestivo
<i>Hymenolepis</i> spp.	Jejuno	Cisticercóide em insetos ou ovo (auto-infecção)	Somente no tubo digestivo
<b>Protozoários</b>			
<i>Giardia</i> spp.	Duodeno (aderido à mucosa)	Cisto	Somente no tubo digestivo
<i>Entamoeba histolytica</i>	Cólon	Cisto	Pode haver invasão e disseminação hematogênica
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Duodeno (intracitoplasmático)	Oocisto	Somente no tubo digestivo
<i>Isospora</i> spp.	Duodeno (intracitoplasmático)	Oocisto	Somente no tubo digestivo
<i>Cyclospora</i> spp.	Duodeno (intracitoplasmático)	Oocisto	Somente no tubo digestivo
Microsporídeos	Duodeno (intracitoplasmático)	Esporos	Pode haver invasão e circulação sistêmica

estar, náuseas, vômitos, emagrecimento e distúrbios do apetite. Dependendo em parte da carga parasitária e, especialmente, em crianças desnutridas, os enteroparasitas podem espoliar e contribuir significativamente para déficit ponderal e dificuldade de aprendizado. Irritabilidade, hiperatividade e distúrbios do sono podem ser manifestações de hipotética ação tóxica de substâncias produzidas pelos vermes.

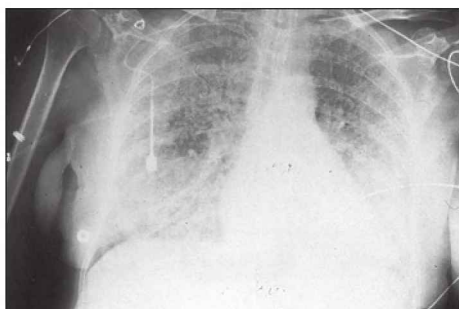
Manifestações alérgicas cutâneas ou broncopulmonares podem acompanhar a fase aguda de infecções parasitárias; já estão bem caracterizadas, por exemplo, substâncias alergênicas de *Ascaris* spp. Por outro lado, possivelmente por efeito modulador da resposta imune a longo prazo, o convívio com parasitas parece reduzir a frequência e/ou a intensidade de doenças alérgicas ou auto-imunes: estudos em países mais desenvolvidos e com menor prevalência de parasitoses têm descrito um gradativo incremento na ocorrência de doenças associadas à hipersensibilidade ou à auto-imunidade.

Onde a infecção se estabelece por larvas que penetram pela pele (ancilostomídeos e *Strongyloides* spp.), pode ocorrer dermatite puntiforme e pruriginosa (popularmente conhecida como "coceira da terra"). O prurido anal é manifestação característica da enterobíase: as fêmeas saem com o útero cheio de ovos, arrebentam no canal anal e os ovos pegajosos se espalham e irritam o períneo. Os proglotes de *Taenia* spp., também cheios de ovos, podem fazer processo semelhante, e constituem a segunda causa importante desse sintoma.

O ciclo pulmonar de larvas de ancilostomídeos (*Ascaris* spp., *Necator americanus* ou *Ancylostoma duodenale*) e *Strongyloides* spp. pode determinar tosse, febrícula, eosinofilia e opacidades evanescentes ao radiograma de tórax (Figura 65.1). A anemia, com todas suas manifestações e complicações, pode acompanhar a infecção por ancilostomídeos, que se fixam pela cápsula bucal à mucosa intestinal e sugam o sangue. O "amarelão" foi consagrado por Monteiro Lobato no personagem Jeca Tatu: o caboclo de pés descalços, acorado e cansado, de tez amarelada.

*Strongyloides stercoralis* apresenta importantes peculiaridades. Os adultos vivem no interior das criptas duodenais e são vivíparos: do interior do útero não saem ovos, mas as larvas de primeiro estágio. Habitualmente, essas larvas somente evoluem no meio externo, para produzir as formas infectantes (larvas de terceiro estágio, ou L3). Sob a influência de vários fatores estressantes e imunodepressores, em especial o uso de corticóides, pode ocorrer, ainda na luz intestinal, aceleração da maturação das larvas a L3; com isso, as larvas penetram e caem na circulação, podendo migrar pelo caminho habitual em direção ao pulmão, sair para o espaço alveolar e retornar ao tubo digestivo após deglutição, o que se denomina "hiperinfecção". Esse fenômeno parece explicar os casos em que a infecção se mantém por muitos anos, mesmo fora da área endêmica.

Na giardíase, além das diversas formas de apresentação da dor abdominal, pode ocorrer síndrome disabsortiva, manifestada por fezes diarréicas abundantes, espumosas e fétidas. A amebíase intestinal determina disenteria, com múltiplas evacuações de volume reduzido, contendo muco, pus ou sangue. Além disso, a invasão da submucosa pelas amebas propicia disseminação hematogênica e qua-



▲ **Figura 65.1** Estrongiloidíase disseminada. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

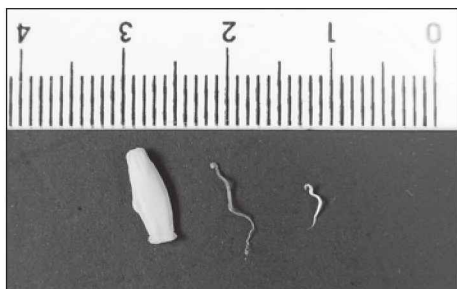
dros de amebíase extra-intestinal, com abscessos localizados principalmente no fígado e no cérebro.

*Cryptosporidium* spp., *Iso spor a* spp., *Cyclo spor a* spp. e microsporídeos passaram a ter destaque maior como causa de diarreia com a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Em imunocompetentes, são importantes patógenos de transmissão hídrica, causando sintomas de curta duração e com remissão espontânea.

O exame físico mostra sinais inespecíficos. Abaulamento do abdome pode indicar ascite por desnutrição grave. Dolorimento epigástrico e no hipocôndrio direito, sugerindo duodenite, pode indicar giardíase ou estrongiloidíase. Dor localizada deve levar a considerar as etiologias conforme o local preferencial de cada parasita (ver Tabela 65.1). Mucosas descoradas compõem o quadro da anemia causada pelos ancilostomídeos.

## DIAGNÓSTICO

Uma etapa inicial e geralmente esquecida do exame parasitológico é a macroscopia das fezes. Essa etapa pode e deve ser feita inclusive pelo médico, se tiver a oportunidade de examinar as fezes ao atender o paciente. Além de descrever consistência, odor, cor e quantidade, formas adultas dos parasitas podem ser visíveis a olho nu (Figura 65.2): além do *Ascaris* spp., que pode medir até 40 cm de comprimento, é muito freqüente a observação de *Enterobius* spp., medindo em torno de 1 cm de comprimento e com uma das extremidades extremamente afilada. *Trichuris* spp. também pode ser detectado e reconhecido por medir em torno de 4 cm e ter uma porção do corpo mais larga e dois terços restantes bem finos. Os chamados "vermes do fiozinho branco" (*Enterobius* spp. e *Trichuris* spp.) localizam-se nas porções finais do intestino, sendo geralmente identificados aderidos à superfície do bolo fecal. Os ancilostomídeos, em posição mais proximal, ao se desprenderem acabam saindo em meio às fezes, já destruídos. Proglotes



▲ **Figura 65.2** Aspecto macroscópico dos três vermes que podem ser visíveis a olho nu, quando são eliminados nas fezes: proglote de *Taenia* spp. (esquerda), *Trichuris trichiura* (centro) e *Enterobius vermicularis* (direita). Foto: M. Colombo, ASCOM-PUCRS.

de *Taenia* spp., retangulares, também podem ser observados às evacuações ou, por vezes, na cama ou roupa íntima; a presença de movimentação caracteriza *Taenia saginata*.

A recuperação do prestígio do exame parasitológico de fezes (EPF) requer atendimento a um protocolo mínimo: devem-se colher três amostras de evacuações diferentes, realizar a microscopia das fezes após processamento por método de concentração (sedimentação espontânea ou centrifugação em éter-formalina) e o exame do sedimento com pelo menos duas lâminas com varredura completa a 100 e 400 aumentos (para ovos e cistos, respectivamente). Antes de ser desprezada ou fixada, uma parte das fezes deve ser processada pelo método de Baermann para a pesquisa de larvas. A estrogiloidíase poderá não ser diagnosticada, se não for realizado método específico de isolamento de larvas vivas, em movimento. A pesquisa de *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., *Isospora* spp. e microsporídeos é feita por métodos de coloração ou de imunofluorescência. Havendo suspeita clínica, há necessidade de especificar no pedido a pesquisa de larvas pelo método de Baermann e a pesquisa de “criptosporídeos” ou de “microsporídeos”, pois elas não fazem parte da rotina do EPF.

Para observar a presença de ovos de *Enterobius* spp. ou *Taenia* spp. aderidos à pele do períneo, especialmente diante de prurido anal, utiliza-se um pedaço de fita adesiva transparente, que depois é esticada sobre lâmina para exame microscópico (método de Graham). Solicitando-se apenas EPF, a maioria das infecções por *Enterobius vermicularis* não será diagnosticada. Quando um ovo de *Taenia* spp. é identificado, passa a ser fundamental a identificação da espécie, o que depende do exame dos proglotes; para tanto, pode ser necessário pesquisar evacuações inteiras, por meio de peneira. Pelo risco de cisticercose, infecções por *Taenia solium* requerem especial atenção.

Em pacientes com disenteria, suspeita de amebíase ou quando houver coleta de material por meio de colonoscopia, os fragmentos colhidos contendo muco,

pus ou sangue devem ser o mais rapidamente possível examinados entre lâmina e lamínula e diluídos em salina aquecida a 37°C em busca de trofozoítas; os movimentos lentos de emissão de pseudópodes e contendo hemácias ingeridas caracterizam *Entamoeba histolytica*. Material aspirado de lesões hepáticas ou tumorações com necrose central de outras localizações devem ser processados do mesmo modo. A identificação dos cistos de amebas e dos oocistos de esporozoários depende da mensuração das estruturas, o que é feito em microscópio dotado de ocular milimetrada. Tal medida objetiva eliminar as antigas caracterizações baseadas em morfologia, que na prática nunca eram realizadas.

A pesquisa de *Giardia* spp. ou de larvas de *Strongyloides* spp. pode ser feita a partir da coleta de material diretamente do duodeno, por endoscopia ou outros procedimentos (como cápsulas presas por uma linha, ingeridas e posteriormente retiradas para exame), em busca dos trofozoítas flagelados ou larvas. Na hiperinfecção por *Strongyloides* spp., as larvas podem ser encontradas no escarro ou na aspiração do conteúdo gástrico, o que pode ser útil para o rápido diagnóstico de uma situação potencialmente muito grave.

Métodos sorológicos ou de detecção de ácidos nucleicos não estão ainda incorporados à rotina diagnóstica em nosso meio, onde EPF, barato e de simples execução, é capaz de resolver a maioria dos casos; portanto, deve ser sempre valorizado, mesmo na eventualidade de um discutível teste terapêutico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A baixa especificidade das manifestações abdominais abre um leque extenso de patologias para o diagnóstico diferencial. Embora a eosinofilia seja considerada pista para infecções parasitárias, pode também estar associada, entre outras causas, a doenças alérgicas. A ausência de eosinofilia, no entanto, não basta para a exclusão da etiologia parasitária, já que a presença de eosinófilos na circulação periférica não é constante em situações de intenso recrutamento dessa célula para os tecidos.

## TRATAMENTO

O hábito de prescrever tratamento “preventivo” das enteroparasitoses, mesmo sem fazer exames, é questionável: deveria então incluir fármacos para dar cobertura adequada a vermes cilíndricos, chatos e protozoários. E como controlar a eficácia do tratamento? O mais adequado é fazer o tratamento baseado na evidência de infecção, por meio do EPF. O descrédito a esse método deveria ser substituído por exigência de competência, por autoridades competentes, para adequada certificação dos laboratórios de análises clínicas.

### VERMES CILÍNDRICOS

Albendazol (400 mg, em dose única) é o medicamento de escolha para *Ascaris* spp., *Ancylostoma duodenale* e *Enterobius* spp., com índices de cura superiores a 90%; índices menores são descritos para *Strongyloides* spp. e *Trichuris* spp. (60 e 50%, respectivamente). Mebendazol (100 mg, de 12/12 horas), por 3 dias, é mais barato e a primeira escolha no tratamento da tricuriase. Na ancilostomíase,

atentar para a correção da anemia ferropriva. Na estrongiloidíase, o tratamento deve ser prolongado por 3 dias com albendazol ou tiabendazol 25 mg/kg, de 12/12 horas (máximo de 3 g). Recentemente, ivermectina (1 a 2 doses de 200 µg/kg/dia) tem-se tornado a droga de escolha para o tratamento da estrongiloidíase, com maior taxa de cura e menor incidência de paraefeitos, quando comparada com tiabendazol.

Nas formas graves de estrongiloidíase ou em imunodeprimidos, a terapia preferencial com tiabendazol precisa ser prolongada pelo tempo necessário para eliminar a migração maciça de larvas pelos tecidos, o que já foi feito por até 21 dias em situações extremas. A presença de larvas L3 nas fezes, e a presença e o número de larvas no escarro/lavado gástrico, juntamente com a melhora do quadro clínico, podem ser utilizados como indicadores de sucesso. Ivermectina não foi, até o momento, aprovada para o tratamento de estrongiloidíase disseminada em imunodeprimidos.

## VERMES CHATOS

A teníase, bem como vários outros cestódeos raramente diagnosticados em nosso meio, é tratada em crianças ou adultos com praziquantel em dose única (5 a 10 mg/kg); na himenolepiase, deve-se usar 15 a 25 mg/kg. O albendazol (400 mg/dia, por 3 dias) tem eficácia semelhante (95% de cura), e o mebendazol, para alcançar o mesmo resultado, precisa ser usado com o dobro da dose usual para vermes cilíndricos (200 mg, de 12/12 horas, por 3 dias).

## PROTOZOÁRIOS

Metronidazol (250 mg, de 8/8 horas, ou 5 mg/kg, de 8/8 horas em crianças) é o fármaco de escolha para a giardíase (5 a 7 dias) e a amebíase intestinal (10 dias). A giardíase pode ser tratada também com tinidazol (2 g, em dose única, ou 50 mg/kg para crianças). Amebíase causando apenas colonização intestinal assintomática pode ser tratada com paromomicina (25 a 35 mg/kg/dia, em 3 doses divididas, em adultos ou crianças, por 7 dias) ou iodoquinol (630 mg, 3 vezes ao dia, ou 10 a 13,3 mg/kg, 3 vezes ao dia, em crianças, por 20 dias).

A colite amebiana deve ser tratada com metronidazol (750 mg, 3 vezes ao dia, ou 35 a 50 mg/kg/dia, em 3 doses divididas, em crianças, por 7 a 10 dias) ou tinidazol (800 mg, 3 vezes ao dia, ou 60 mg/kg/dia, em crianças – máximo 2 g, por 5 dias), e o tratamento deve ser complementado com amebicida luminal, como paromomicina (na dose já referida, por 7 dias) ou teclozana (100 mg, de 8/8 horas, ou 6 mg/kg/dia, em crianças, por 5 dias). O tratamento de abscessos hepáticos amebianos será mais bem discutido no Capítulo 20, “Abscessos hepáticos”.

Embora paromomicina (1,5 a 2,25 g/dia, em 3 a 6 tomadas diárias) possa promover melhora sintomática temporária e redução da eliminação de oocistos de *Cryptosporidium* spp., não há fármaco eficaz para a erradicação desse esporozoário. Claritromicina e nitazoxanide são opções promissoras.

*Isospora* spp. e *Cyclospora* spp. devem ser tratados com a combinação sulfametoxazol (SMZ, 160 mg) e trimetoprim (TMP, 80 mg), 4 vezes ao dia, por 10 dias, ou 25 mg/kg (SMZ) + 5mg/kg (TMP). Pacientes imunodeprimidos são mantidos em profilaxia secundária com 3 doses por semana.

Albendazol (400 mg, de 12/12 horas, por 2 a 4 semanas) pode ser usado no tratamento de microsporidiose intestinal (*Enterocytozoon* spp. e *Septata* spp.). A diarreia em geral regride espontaneamente em imunocompetentes infectados com microsporídeos ou esporozoários (*Cryptosporidium* spp., *Isospora* spp., *Cyclospora* spp.), havendo necessidade apenas de repor a perda de líquidos e eletrólitos.

## COMPLICAÇÕES

*Ascaris* spp. pode migrar do seu local habitual e provocar obstrução mecânica no apêndice cecal, na papila de Vater, no colédoco, em vias biliares menores, no canal pancreático ou, ao subir até a faringe, impactar-se na traquéia ou nos ramos bronquiais em crianças pequenas. No fígado, pode eventualmente transitar pelo parênquima, causando hepatite granulomatosa ou abscesso. Os vermes podem sair através de perfurações intestinais (espontâneas ou por acidentes com arma de fogo) e aparecer livres no peritônio, carreando bactérias e contribuindo para peritonite e sepse. No interior do intestino, uma grande quantidade de vermes podem-se enovelar, causando oclusão intestinal, denominada bolo de *Ascaris*; nesses casos, piperazina é a medicação de escolha (75 mg/kg, máximo 3,5 g), acrescida de purgativos salinos, que podem ser repetidos no dia seguinte. O objetivo é inibir a contratilidade muscular dos vermes e induzir sua eliminação pelo peristaltismo, o que também pode ser tentado por meio de enemas salinos hipertônicos, especialmente quando a obstrução ocorre nas porções terminais do íleo. Diante de falha ou de agravamento do quadro clínico, deve ser feita a remoção cirúrgica do emaranhado de vermes.

A migração maciça de larvas de *Strongyloides* spp. pelos tecidos pode carrear bactérias para a circulação, causando bacteremias e infecções a distância. Estrongiloidíase complicada deve ser lembrada em casos de bacteremias sem porta de entrada evidente ou em meningites por bacilos gram-negativos. Além da estrongiloidíase intestinal e da hiper-infecção (onde as larvas em migração maciça percorrem o caminho habitual com passagem pelo pulmão), há a estrongiloidíase disseminada, encontrando-se larvas nos mais diferentes tecidos, associada à imunodepressão mais grave.

A co-infecção de *Strongyloides* spp. e HTLV- I ou II parece agravar o quadro neurológico produzido pelo vírus, o que implica maior atenção à presença e ao tratamento criterioso dessa parasitose. Em pacientes com SIDA a ocorrência de formas complicadas de estrongiloidíase não é tão comum como se esperava inicialmente, em parte devido aos mecanismos de controle da entrada de larvas na mucosa, os quais não parecem ficar seriamente comprometidos pela infecção com o HIV (vírus da imunodeficiência humana).

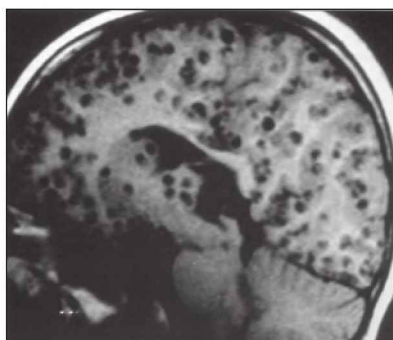
*Enterobius* spp. pode ser encontrado na luz de apêndices cecais removidos com hipótese de apendicite aguda. Não está esclarecido se ele pode ser incriminado como contribuinte para a patogenia da apendicite bacteriana.

A complicação grave da infecção por *Taenia solium* é a cisticercose, por auto-infecção ou contaminação de contactantes, que precisam ser investigados (Figuras 65.3 e 65.4). A Figura 65.5 apresenta o tamanho relativo dos ovos de helmintos.





▲ **Figura 65.3** Cisticerco no tecido subcutâneo. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

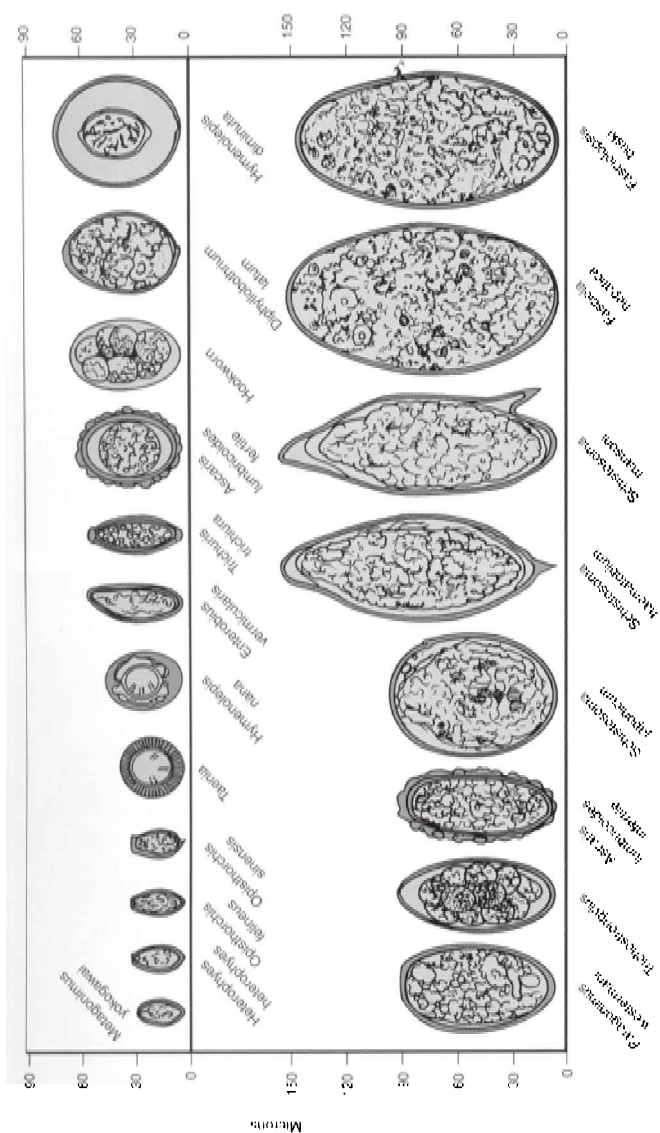


▲ **Figura 65.4** Corte sagital pela ressonância magnética de um caso severo de neurocisticercose por *Taenia solium*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Uma educação que promova a cidadania é o elemento-chave para prevenir as parasitoses intestinais. Ter condições dignas de vida, com moradia adequada,



▲ **Figura 65.5** Tamanho relativo dos ovos de helmintos. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

água limpa e esgoto, é fundamental. Todos os parasitas que se transmitem por formas de resistência, como ovos ou cistos, precisam ser ingeridos, o que coloca a higiene dos alimentos em destaque, além das medidas de higiene em geral. Lavar as mãos é uma medida indispensável, especialmente para evitar surtos de transmissão intra-hospitalar da criptosporidiose, por exemplo. O exame de saúde periódico de manipuladores de alimentos deveria incluir o EPF, visando, especialmente, a protozoários enteroparasitas.

No ambiente rural, a distância da moradia até o trabalho no campo pode prejudicar o uso de instalações sanitárias, mesmo apropriadas, devendo haver uma contínua conscientização sobre a higiene pessoal. O uso de calçados é a medida principal para evitar as verminoses em que as formas infectantes penetram pela pele, como *estrongiloidíase* e *ancilostomíases*.

O uso de preservativos, especialmente na penetração anal, tem um papel também de profilaxia de enteroparasitoses, especialmente dos esporozoários com morbidade associada à infecção pelo HIV.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Pacientes com HIV e diagnóstico de isosporíase ou ciclosporiase devem permanecer em uso de cotrimoxazol (SMZ-TMP) 3 vezes por semana, enquanto durar a imunodepressão. Não há suficientes estudos de acompanhamento para respaldar a suspensão da profilaxia secundária, embora seja plausível obedecer aos mesmos critérios utilizados em outras infecções oportunistas, tal como a *criptococose*.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 2000; 121: S113-32.

Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Marshall M, Naumovitz D, Ortega Y, Sterling CR. Waterborne protozoan pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 67-85.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos – CCZAP. Projeto para o controle do complexo *teníase/cisticercose* no Brasil. Brasília; 1996.

Rey L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

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.

Soomro MA, Akhtar J. Non-operative management of intestinal obstruction due to *Ascaris lumbricoides*. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 86-9.

Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-4.

# 66

## ESCABIOSE E OUTROS ECTOPARASITAS

CRISTINE KLOECKNER KRAEMER  
CRISTIANE BENVENUTO-ANDRADE  
MÁRCIA SALETE ZAMPESE

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Comuns em épocas passadas, quando eram precárias as condições sanitárias, as ectoparasitoses recrudescentes em todo o mundo nas últimas décadas. A escabiose é transmitida pelo contato pessoal e se distribui igualmente entre os sexos, as raças e as idades. A pediculose do couro cabeludo é mais freqüente nas crianças, e a pediculose pubiana afeta mais os adultos, mas ambas podem acometer qualquer faixa etária.

### ETIOLOGIA

A escabiose é causada pelo *Sarcoptes scabiei*. *Pediculus humanus capitis* é o agente da pediculose do couro cabeludo, e *Phthirus pubis*, da pediculose da região pubiana. A *larva migrans* é causada por *Ancylostoma braziliensis*; a tungíase, por *Tunga penetrans*; e a miíase, por larvas de moscas (a mais comum é a *Dermatobia hominis*).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### ESCABIOSE

Apresenta pápulas urticariformes, freqüentemente escoriadas. O túnel escabiótico (saliência linear) é a alteração mais característica, porém difícil de encontrar (Figura 66.1). É pruriginosa, piorando à noite. A ocorrência de casos nos contactantes reforça o diagnóstico.

- ▶ Topografia no adulto: interdígitos das mãos, punhos e côncavos cubitais, axilas, abdome (principalmente em flancos), nádegas e coxas. Nódulos pruriginosos na genitália masculina são muito sugestivos da doença.



▲ **Figura 66.1** Escabiose: pápulas urticariformes e túnel escabiótico.

- Topografia nos lactentes: além da topografia supracitada, a face e o couro cabeludo podem ser afetados. Pode haver vesicopústulas nas mãos e nos pés (Figura 66.2).

### ESCABIOSE CROSTOSA

Afeta indivíduos imunossuprimidos e pacientes neurológicos. Há presença de crostas espessas nas localizações descritas anteriormente, que albergam milhares de ácaros. O prurido é variável (Figura 66.3).

### PEDICULOSE

O prurido e as escoriações nas áreas infestadas é o sintoma mais comum das pediculoses, atingindo o couro cabeludo, as áreas pubiana e perianal, as axilas, o tronco e as coxas. Excepcionalmente, o *Phthirus pubis* pode acometer a área da



▲ **Figura 66.2** Escabiose no lactente.



▲ **Figura 66.3** Escabiose crostosa.

barba, das sobrancelhas e dos cílios. As lêndeas (ovos dos parasitas) são elementos esbranquiçados ou cinza, aderidos aos cabelos e pêlos.

#### *LARVA MIGRANS*

Erupção elevada e linear, muito pruriginosa. As localizações mais comuns são os pés, as nádegas e os cotovelos.

#### *TUNGÍASE*

Pápulas amareladas com ponto escuro central. Os pés são a região mais afetada.

#### *MIÍASE*

- ▶ *Miíase furunculóide*: pápula ou nódulo furunculóide, com orifício central que elimina pouca serosidade. Atinge preferencialmente regiões expostas do corpo.
- ▶ *Miíase cavitária*: visualizam-se as larvas nas cavidades naturais do organismo.
- ▶ *Miíase das feridas*: as larvas se estabelecem nas feridas expostas e negligenciadas.

### **DIAGNÓSTICO**

Na maior parte das ectoparasitoses, o diagnóstico é clínico. Na escabiose, a pesquisa de ácaro, ovos ou fezes é feita por meio de raspagem, preferencialmente em túnel ou pápula não-eskoriada.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A ectoparasitose que mais suscita diagnósticos diferenciais é a escabiose. Pode ser confundida com dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, urticária, prurigo, impetigo. A escabiose crostosa pode simular dermatite seborréica, eczemas e psoríase.

## TRATAMENTO

### ESCABIOSE

- ▶ Permetrina loção ou creme a 5% : aplicar 1x/noite, em toda a superfície corporal, e lavar após 8 a 12 horas, repetindo após 7 dias. Pode ser empregada nas gestantes e crianças maiores de dois meses, podendo ser aplicada na cabeça e pescoço.
- ▶ Benzoato de benzila a 25% loção cremosa: usar 1x/dia, por 2 dias consecutivos, de forma idêntica à anterior (repetir após 7 dias). Pode causar eczema irritativo.
- ▶ Enxofre precipitado creme/loção 10% : é a substância de escolha para crianças abaixo de 6 meses de idade. Aplicar 1x/dia em toda superfície corporal, por 3 dias, e repetir após 7 dias.
- ▶ Ivermectina: 200 µg/kg, VO, em dose única. Pode ser repetida após 15 dias. É a substância de escolha para escabiose crostosa, contra-indicada na gestante ou nutriz. Pode ser administrada a crianças acima de 15 kg.

Um ensaio clínico randomizado comparou dois tratamentos para escabiose (evidência nível 2). Foi demonstrado que a aplicação única de permetrina tópica 5% resultou em eficácia superior à ivermectina oral, dose única, 200 µg/kg. Os autores sugerem que a ivermectina pode não ser eficaz em todos os estágios do ciclo de vida do parasita, o que demanda o uso de uma segunda dose após 7 dias.

A erradicação da escabiose requer o tratamento simultâneo de todos os contactantes. As roupas de banho, de cama e vestimentas potencialmente contaminadas devem ser lavadas.

### PEDICULOSE (COURO CABELUDO OU GENITAL)

- ▶ Permetrina loção ou creme a 5% : aplicar 1x/noite, no couro cabeludo ou na genitália, e lavar após 8 a 12 horas. Repetir após 7 dias.
- ▶ Benzoato de Benzila a 25% loção cremosa: usar 1x/dia, por 2 dias consecutivos, de forma idêntica à anterior. Repetir após 7 dias. Pode causar eczema irritativo.

### LARVA MIGRANS

- ▶ Tiabendazol 1% creme/loção: massagear na lesão 2x/dia, por 7 a 15 dias.
- ▶ Tiabendazol, 25 mg/kg, VO, dividido em duas tomadas, por 3 dias.
- ▶ Albendazol, 400 mg/dia, VO, por 3 dias.
- ▶ Ivermectina, 200 µg/kg, VO, em dose única.

### TUNGÍASE

Remoção da tunga com agulha estéril.

### MIÍASE

Na miíase cavitária e das feridas, deve-se limpar a área e remover as larvas. Na miíase furunculóide, utiliza-se o recurso de vedar completamente o orifício com

esparadrapo e, após 24 horas, removê-lo junto com a larva. Se necessário, recorrer a procedimento cirúrgico.

## **PREVENÇÃO**

### **ESCABIOSE**

Tratamento concomitante dos indivíduos contactantes; informar as autoridades escolares para que as medidas profiláticas sejam tomadas.

### **PEDICULOSE**

Idem à prevenção de escabiose.

### **LARVA MIGRANS**

Evitar contato direto da pele com o solo de áreas potencialmente contaminadas.

### **TUNGÍASE**

Idem à prevenção de *larva migrans*.

### **MIÍASE**

As medidas incluem proteção adequada de feridas, higiene pessoal e combate à proliferação de moscas.

## **REFERÊNCIAS SUGERIDAS**

Angel TA, Nigro J, Levy ML. Infestations in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 921-35.

Czelusta A. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 409-32.

Elston DM. Controversies concerning the treatment of lice and scabies. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 794-6.

Frankowski BL, Weiner LB. Head lice. *Pediatrics* 2002; 110: 638-43.

Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 236-40.



## DOENÇA DE CHAGAS

RICARDO SIEGLE  
CARLOS GRAEFF TEIXEIRA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A doença de Chagas, descrita em 1909 por Carlos Chagas, resulta da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Essa infecção existe apenas no Continente Americano, estendendo-se do sul dos Estados Unidos ao sul da Argentina, afetando 18 milhões de pacientes em 21 países endêmicos. A doença é mais prevalente em áreas rurais, associado a baixo nível socioeconômico. O inseto vetor (triatomíneo) encontra seu hábitat ideal nas fendas de moradias, especialmente aquelas feitas de barro e palha.

Graças a programas visando à erradicação do principal transmissor, o *Triatoma infestans*, envolvendo países do Cone Sul, a incidência anual de 700 mil casos em 1983, em todas as regiões endêmicas, caiu para menos de 200 mil casos no ano de 2000. Também o número anual de mortes caiu de 45 mil para 22 mil nesse período; hoje, estima-se existirem no Brasil cerca de 2 milhões de infectados, em vez dos quase 6 a 8 milhões de alguns anos atrás.

A infecção com o *T. cruzi* apresenta remissão espontânea apenas em pequena porcentagem dos casos, estimando-se que 27% dos pacientes infectados desenvolverão sintomas cardíacos com risco de morte súbita, 6% terão sintomas gastrointestinais (megavisceras) e 64% permanecerão assintomáticos. Por essas razões, o mais adequado seria referir como “tripanossomíase americana” e reservar o termo “doença de Chagas” apenas para as situações em que a rara morbididade da infecção se manifestar.

### ETIOLOGIA

A doença de Chagas, causada pelo parasita flagelado *Trypanosoma cruzi*, pode ser transmitida aos humanos por três formas principais: (1) pelas fezes de hemípteros, da família Reduviidae e da subfamília *Triatominae*, vulgarmente conhecidos como barbeiros; (2) pela transfusão sanguínea – essa forma foi significativamente reduzida pela obrigatoriedade dos bancos de sangue de testarem o sangue a ser

transfundido com sorologia; e (3) de forma congênita – a transmissão vertical tem sido descrita, podendo levar a aborto espontâneo ou, na maioria das vezes, a uma infecção assintomática. Vários surtos de infecção aguda já foram identificados, levando à suspeita da possibilidade de infecção por via oral, possivelmente por ingestão de alimentos contaminados por restos de barbeiros ou por secreções de animais silvestres, tais como os gambás. Esses marsupiais são excelentes reservatórios do *T. cruzi*, possuem grandes quantidades de parasitas na luz das glândulas de cheiro e, cada vez mais, invadem o peridomicílio, pela progressiva invasão e destruição de seu hábitat silvestre. Na Amazônia, há possibilidade de contaminação de sucos, como, por exemplo de açaí, quando as frutas são trituradas inadvertidamente junto com barbeiros.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tripanossomíase americana é dividida em duas fases: aguda e crônica. A doença aguda inicia aproximadamente uma semana após a infecção inicial e é detectada apenas em um pequeno número de pacientes. Caracteriza-se por febre e linfadenomegalia, além dos sinais de porta de entrada, denominados complexo oftalmolinfonodal (edema bupalpebral unilateral, elástico e indolor, de cor róseo-violácea, conhecido como sinal de Romana – Figura 67.1) e cutaneolinfonodal (lesões endurecidas de cor róseo-violácea, de aparência furunculóide e com edema central discreto). Podem ocorrer, nessa fase, sintomas inespecíficos, como febre, astenia, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, vômitos, diarreia e irritação meníngea. Esses sintomas costumam regredir espontaneamente em 85% dos acometidos. Em alguns pacientes, pode ocorrer uma forma aguda de miocardite, apresentando taquicardia, prolongamento do intervalo PR e baixa voltagem dos complexos QRS, além de alterações inespecíficas de onda T, podendo ser fatal em 3 a 5% dos casos. O sistema nervoso pode ser afetado na fase aguda, podendo ocorrer meningoencefalite multifocal (meningoencefalite chagásica), que invaria-



▲ **Figura 67.1** Doença de Chagas. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

velmente está associada à miocardite chagásica aguda, sendo tal associação a principal causa de morte nesses pacientes.

A fase crônica inicia aproximadamente 2 meses após a infecção inicial. Nessa fase, o parasita não é mais encontrado com facilidade na corrente sanguínea, porém, testes sorológicos se tornam positivos. A fase crônica é subdividida em forma indeterminada, cardíaca, digestiva e formas mistas. A indeterminada é a forma mais prevalente, estando presente em 60 a 70% dos pacientes na fase crônica (Quadro 67.1). Estima-se que 2 a 5% dos pacientes convertam anualmente da forma indeterminada para a forma cardíaca ou digestiva.

A forma cardíaca acomete 30 a 40% dos pacientes crônicos. Ela se manifesta clinicamente por defeitos de condução com arritmias e por insuficiência cardíaca. A coexistência de bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo são achados característicos no eletrocardiograma. Anormalidades na repolarização são freqüentes, assim como a presença de onda Q patológica, indicando a presença de fibrose. Fibrilação atrial é uma manifestação comum, podendo haver contração ventricular prematura, muitas vezes multifocal e por taquicardia ventricular. Também são descritos bradiarritmias e bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º graus. Os sintomas de insuficiência cardíaca costumam ocorrer tardiamente no curso da doença de Chagas, indicando prognóstico reservado. A expectativa de vida após o desenvolvimento da insuficiência cardíaca é de 47% em 1 ano e de 9% em 5 anos. Sintomas de insuficiência ventricular predominam, com edema periférico, hepatomegalia e diminuição de débito cardíaco.

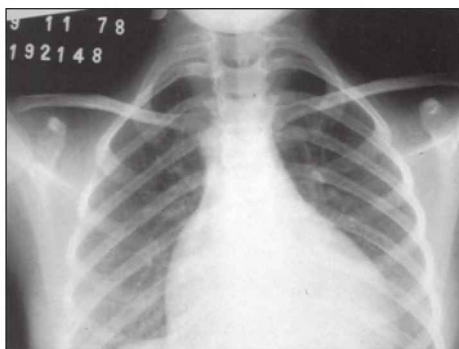
A Figura 67.2 mostra raio X de um paciente com cardiomegalia.

A forma digestiva, presente em aproximadamente 10% dos casos, manifesta-se principalmente por megaesôfago e megacólon, podendo, porém, afetar qualquer parte do sistema digestivo. Os sintomas mais comuns de megaesôfago são disfagia, principalmente para alimentos mais secos, duros e frios, e dor ao deglutir, manifestando-se por odinofagia ou dor torácica atípica. O radiograma contrastado (bário) mostra dilatação esofágica e estreitamento de seu segmento inferior, podendo apresentar-se em quatro estágios (Quadro 67.2). O megacólon se manifesta tipicamente por constipação grave e dor abdominal em cólica. A confirmação diagnóstica pode ser obtida com enema opaco simples, evidenciando dilatação, com ou sem alargamento de cólon.

Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a doença de Chagas se apresenta freqüentemente com envolvimento do sistema nervoso

#### **Quadro 67.1** CRITÉRIOS PARA FORMA CRÔNICA INDETERMINADA DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA

Testes sorológicos ou diretos positivos para *Trypanosoma cruzi*  
Ausência de sinais ou sintomas da doença  
Eletrocardiograma convencional sem alterações  
Estudo radiológico de coração, de esôfago e de cólon normais



▲ **Figura 67.2** Cardiomegalia em um paciente com doença de Chagas crônica.  
Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

central. Entre os achados estão meningoencefalite, lesões tumorais e encefalite granulomatosa, conhecida como chagoma cerebral.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico na fase aguda é realizado pela demonstração do parasita no sangue periférico ou no líquido, por meio da pesquisa de *T. cruzi* entre lâmina e lamínula. Para visualizar o parasita, pode ser necessário empregar métodos de concentração do sangue, tais como gota espessa, exame da porção próxima ao creme leucocitário após centrifugar o sangue anticoagulado em microtubo (microematócrito), exame do sedimento após provocar hemólise do sangue em volumes de 5 a 10 mL de sangue, entre outros. De qualquer forma, deve ser feita a sorologia, especialmente fazendo a detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* de classe IgM, por imunofluorescência indireta ou ELISA. Reações cruzadas pela presença de fator reumatóide podem ocorrer.

- I – Forma anectásica: esôfago de calibre normal, com pequena retenção de contraste
- II – Esôfago discinético, com pequeno aumento de calibre e retenção franca de contraste
- III – Esôfago francamente dilatado, atividade motora reduzida e grande retenção de contraste
- IV – Dolicomegaesôfago

Algumas técnicas visam a multiplicar o número de parasitas, tais como o hemocultivo, que pode demorar até 120 dias para dar um resultado positivo e é formalmente indicado na suspeita de fase aguda, mesmo com sensibilidade às vezes menor do que 60%. Esse exame está disponível nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). O xenodiagnóstico praticamente não é mais utilizado na rotina: é realizado por meio da exposição ou de 40 triatomíneos de laboratório nos braços do paciente ou a modalidade *in vitro*, em que os barbeiros são alimentados com sangue coletado do paciente.

Na fase crônica, devido à baixa parasitemia, técnicas laboratoriais com evidência indireta do parasita são preferíveis. O método mais utilizado é a procura de anticorpos anti-*T. cruzi* de classe IgG, por meio da hemaglutinação indireta (sensibilidade de 100%), imunofluorescência indireta (sensibilidade de 99%) e técnica imunoenzimática (ELISA). Não se empregam mais a aglutinação direta e a fixação de complemento ou reação de Machado-Guerreiro. Reações cruzadas com outras doenças, como leishmaniose, hanseníase e doenças auto-imunes podem ocorrer. Recomenda-se a utilização de duas técnicas para obter melhor rendimento diagnóstico. Outras técnicas, como Western Blot (WN) e reação em cadeia da polimerase (PCR), para identificar DNA do parasita, vêm sendo utilizadas com sucesso relativo, tendo no seu alto custo e sensibilidade variável seus principais limitantes. O uso de testes de captura para detecção de antígenos de *T. cruzi* na urina (ELISA) não tem aplicação prática na rotina de avaliação.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na fase aguda, a doença de Chagas deve ser distinguida de outras doenças infecciosas febris, tais como a febre tifóide, as miocardites viróticas, a brucelose, a malária aguda e a toxoplasmose aguda linfoglandular. O sinal de Romana, embora hoje raríssimo pela redução drástica da transmissão vetorial, deve ser distinguido de outras causas de edema palpebral unilateral, como celulite orbitária, traumatismo ou picada de inseto.

As infecções por transmissão congênita são quase indistinguíveis da toxoplasmose congênita, doença por inclusão citomegálica e sífilis.

A cardiopatia chagásica pode assemelhar-se às cardiomiopatias, como a pós-parto, a alcoólica e a fibrose endomiocárdica. Os sintomas do megaesôfago chagásico devem ser diferenciados de acalasia idiopática e neoplasia esofágica. O diagnóstico diferencial da colopatia chagásica se faz com megacólon congênito, gravidez e outras causas de constipação crônica, desde as neoplasias até as parasitoses intestinais e dietas inapropriadas.

## TRATAMENTO

Indivíduos infectados, mesmo oligo ou assintomáticos, devem ser acompanhados anualmente com revisões clínicas, eletrocardiograma, exame radiológico de tórax com esôfago contrastado e sorologia.

O tratamento farmacológico está indicado na fase aguda ou de reativação (nos pacientes imunossuprimidos), nos casos de doença congênita e na fase in-

determinada recente (crianças e adolescentes até 14 a 16 anos, mesmo assintomáticos). Em transplantes, quando doador ou receptor são chagásicos, deve ser administrado tratamento por 15 dias após o transplante, para prevenir eventual reativação. Quando o indivíduo manifesta o desejo de ser tratado, mesmo assintomático e fora da fase aguda, há argumentos favoráveis para atender ao pedido, especialmente porque já existem algumas evidências de possível benefício a longo prazo, reduzindo a possibilidade de desenvolvimento de formas graves. Em outros países, como a Argentina, o tratamento é oferecido a todos os infectados, independentemente da fase ou de manifestações de doença. A substância atualmente disponível para o tratamento específico da doença de Chagas é o benznidazol. O nifurtinox não é mais disponível na maioria dos países endêmicos.

O benznidazol, vendido sob o nome de Rochagan<sup>®</sup>, vem em comprimidos de 100 mg, devendo ser usado na dose de 5 mg/kg/dia para adultos e de 7 a 10 mg/kg/dia para crianças, sempre de 12/12 horas e por 60 dias. Pode causar dermatopatia urticariforme (em 30% dos casos, geralmente na segunda semana de tratamento), depressão medular com leucopenia e polineuropatia periférica, além de sintomas gerais, como náuseas, dores abdominais, sensação de fraqueza e diminuição do apetite. Há estreita correlação entre os efeitos colaterais e a dose total de 18 g, aproximadamente, a partir da qual surge a polineurite, se já não estiver presente. É importante não suspender a substância frente a dermatopatia, que costuma resolver espontaneamente.

Como atualmente a maioria dos indivíduos estão assintomáticos e são identificados com a infecção quando vão doar sangue, é importante explicar-lhes que não estão doentes, e sim apenas infectados, e que poderão permanecer, nessa condição, saudáveis pelo resto da vida e sem precisar de tratamento. Tal informação precisa ser reforçada várias vezes no seguimento ambulatorial, para ajudar a extinguir o preconceito e o estigma que um diagnóstico de "doença de Chagas" ainda produz, basicamente pela desinformação, inclusive dos profissionais de saúde. Em certas situações, o indivíduo infectado sofre discriminação, inclusive com perda de emprego.

## COMPLICAÇÕES

As principais complicações acontecem na fase crônica. A forma cardíaca pode levar à morte súbita por arritmia ventricular, como consequência dos defeitos de condução, sendo essa a principal causa de morte nesses pacientes. A cardiopatia chagásica crônica pode levar a todos os tipos de arritmia, de bradicardia à taquicardia, e é comum haver quadros mistos. É recomendado o uso de antiarrítmicos, sendo a amiodarona preferível ao verapamil. O manejo cirúrgico, por meio da ressecção de focos arritmogênicos (inclusive aneurismectomias), das tromboembolotomias, da implantação de marca-passos e desfibriladores, além do transplante cardíaco, tem demonstrado benefício. Nos estágios mais avançados da insuficiência cardíaca congestiva chagásica, podem acontecer fenômenos tromboembólicos em função da estase, especialmente da ponta do ventrículo esquerdo e do átrio direito. Em consequência, podem ocorrer enfartes secundários, predominando os pulmonares, seguidos pelos cerebrais e renais, podendo ser fatal. Re-

centemente, a terapia de miocardiopatia dilatada de origem chagásica, com células-tronco isoladas da medula óssea, tem produzido resultados animadores, como importante alternativa para o transplante cardíaco – até o momento o único recurso nas fases mais avançadas da forma cardíaca.

Como complicação do megaesôfago, podem ocorrer regurgitação e aspiração, com risco de causar pneumonia e morte. O manejo dessa complicação envolve o uso de sondas hiperbáricas no esfíncter esofágico inferior, até cirurgias de alívio da pressão esfíncteriana. A complicação mais comum do megacólon é a presença de fecaloma, impatção fecal, megacólon tóxico e volvo de sigmóide. O tratamento da colopatia chagásica na fase inicial é realizado por meio de orientação dietética (evitar excesso de fibras) e esvaziamentos manuais de megacólon, com auxílio de lavagens intestinais. As complicações mais graves, como volvo de sigmóide, podem necessitar de intervenção cirúrgica.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Envolve medidas de controle contra os reservatórios naturais do *T. cruzi*, sendo prioridade o combate do vetor domiciliado (não faz sentido o combate do triatomíneo silvestre), e o controle da transmissão transfusional e congênita. As três principais formas de combate do vetor domiciliado são o uso de inseticidas, a melhoria da habitação e a educação sanitária. Na situação de controle atingida nas últimas décadas, é imprescindível manter ativos programas de vigilância diante da possibilidade de ressurgimento do *T. infestans* ou da sua substituição por outros triatomíneos no ambiente peridoméstico.

A transmissão por transfusão de sangue contaminado é prevenida pelo exame do sangue doado com pelo menos duas técnicas de alta sensibilidade. Como não há medidas eficazes de se prevenir a transmissão pré-parto, recomenda-se o diagnóstico precoce da criança e seu tratamento específico. Se a gestante for chagásica, deve-se examinar a criança aos seis meses por sorologia convencional. Se positiva, recomenda-se tratá-la, pois os anticorpos da classe IgG presentes não são mais da mãe.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Visa a instituir o tratamento específico nos casos indicados e a manter em boas condições, por meio do manejo clínico, os demais pacientes com doença de Chagas. É fundamental evitar a evolução da cardiopatia crônica, principalmente para os quadros arritmicos graves e a insuficiência cardíaca. A prevenção dos graus avançados da colopatia e da esofagopatia deve ser tentada por meio do manejo clínico ou cirúrgico precoce.

### PREVENÇÃO TERCIÁRIA

Envolve a readequação do paciente e a minimização da incapacidade instalada como consequência da doença cardíaca ou digestiva, por meio do acesso adequado aos profissionais treinados e ao suporte farmacológico necessário.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Instit Med Trop São Paulo* 2002; 44: 29-37.

Conforto A, Sung JD. Chagas disease. *Top Emerg Med* 2003; 25: 262-72.

Ferreira MS, Lopes ER, Chapadeiro E, Dias JCP, Ostemayer AL. Doença de Chagas. In: Veronese R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Reunião sobre tratamento etiológico da Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 521-9.

Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 577-91.

Umezawa ES, Stolf AMSS, et al. Chagas' disease. *Lancet* 2001; 357: 797-799.

Urbina JA. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 733-41.



# 68

## LEISHMANIOSE VISCERAL

RICARDO SIEGLE  
JORGE AUGUSTO DE OLIVEIRA GUERRA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, esplenomegalia tropical ou febre negra, e inicialmente considerada uma zoonose de transmissão silvestre, tem sido um problema crescente de saúde pública no Brasil e em outros países do Continente Americano; é uma endemia em franca expansão geográfica, também reconhecida em países da Ásia, Europa e África. A LV atinge atualmente 19 unidades federais, principalmente as do Nordeste, onde se concentram 87% dos casos. Nos últimos anos, vem-se expandindo para outras regiões brasileiras, como Centro-Oeste, Norte e Sudeste. No período de 1982 a 2002, os coeficientes de transmissão variaram de 0,96 a 2,66 casos por 100 mil habitantes. Nesse período, os dados epidemiológicos também revelaram a periurbanização e a urbanização da LV, destacando os surtos ocorridos em cidades como Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Corumbá, Teresina, Natal, São Luís, Fortaleza, Campo Grande e Palmas.

Os indivíduos de faixa etária menor que 15 anos são os mais frequentemente acometidos. É uma doença crônica sistêmica, que, quando não-tratada, evolui para óbito 1 a 2 anos após o aparecimento da sintomatologia. A suscetibilidade é universal, podendo atingir pessoas de ambos os sexos e de todas as idades.

### ETIOLOGIA

A LV é causada por um protozoário da família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*. Entre as subespécies causadoras de doença no homem, destacam-se, pela importância, *Leishmania chagasi*, *L. infantum* e *L. donovani*. Nas Américas, a espécie identificada endemicamente é a *L. chagasi*.

Seu ciclo evolutivo apresenta duas formas: amastigota e promastigota. A forma amastigota, arredondada e sem flagelo, é intracelular obrigatória, reproduzindo-se no sistema fagocítico-mononuclear dos mamíferos suscetíveis até atingir dezenas de parasitos em uma célula, destruindo-a. Os protozoários liberados são



em média de 3 meses; entretanto, esse período é variável e impreciso, devido ao caráter insidioso da doença e à falta de especificidade dos sintomas iniciais, os quais geralmente são tosse seca, diarreia e febre irregular. As características do calazar clássico são marcantes: abdome protruso às custas de volumosa hepatoesplenomegalia, febre persistente, palidez cutaneomucosa (coloração parda-centa), emagrecimento progressivo, cabelos quebradiços e cílios alongados (Tabela 68.1). Nas fases avançadas da doença, acontecem infecções bacterianas, desnutrição protéico-energética grave, epistaxe e sangramentos cutâneos ou digestivos. As infecções bacterianas associadas são responsáveis pela maioria dos óbitos.

LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES INFECTADOS  
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

É bem conhecido que a resposta imune celular é um dos principais determinantes do desfecho em pacientes com infecção por *Leishmania* (Figura 68.2). Dois mecanismos têm sido propostos para explicar a forte associação entre LV e infecção pelo HIV: a imunossupressão pode levar à leishmaniose clínica por reativação de infecção latente e/ou facilitando o desenvolvimento de doença ativa após infecção primária por *Leishmania*. Em pacientes co-infectados com HIV, a LV pode envolver com maior frequência órgãos não-pertencentes ao sistema fagocítico-mononuclear, com maior frequência de recidivas. Em muitos casos, porém, a leishmaniose evolui sem nenhum impacto aparente da infecção pelo HIV. A gravidade das

Tabela 68.1 FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS NA INTERNAÇÃO EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL (< DE 15 ANOS)		
Manifestações clínicas	Pacientes	
	n	%
Hepatomegalia	530	100
Palidez	524	98,9
Febre	513	96,8
Esplenomegalia	503	94,9
Aumento dos linfonodos	456	86
Cílios longos	397	74,9
Cabelos secos	391	73,8
Aumento do volume abdominal	385	72,6
Perda de peso	370	69,8
Astenia	350	66,0
Anorexia	328	61,9
Fonte: Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37: 300-4.		



▲ **Figura 68.2** Leishmaniose americana visceral pela *Leishmania (L) chagasi* com hepatoesplenomegalia. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

manifestações clínicas, a resposta ao tratamento, a evolução e o prognóstico estão associados à condição imunológica do paciente.

Como a LV não é incluída entre a relação de doenças definidoras de SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), pouca informação é disponível sobre a real prevalência dessa condição nos sistemas de notificação da síndrome. Estima-se que 1 a 9% dos pacientes com SIDA no sul da Europa desenvolverão LV. Estudos mostram que 43 a 77% dos pacientes co-infectados tiveram doença definidora de SIDA antes do desenvolvimento de LV, e que a contagem de células CD4 costuma ser  $< 200/\text{mm}^3$  em 77 a 90% desses pacientes.

A idade de apresentação da LV costuma ser diferente entre indivíduos infectados ou não pelo HIV: enquanto a co-infecção costuma ocorrer em adultos jovens, em imunocompetentes, a LV costuma acometer mais comumente crianças pequenas. Alguns estudos têm descrito menor frequência de esplenomegalia na população co-infectada; a esplenomegalia na LV é devida principalmente à proliferação de macrófagos e tem sido sugerido que pacientes com SIDA podem falhar em apresentar tal resposta imune. Muitos pacientes com LV e SIDA apresentam febre de origem obscura. A apresentação clínica clássica da LV é também a manifestação mais comum na co-infecção com HIV.

## DIAGNÓSTICO

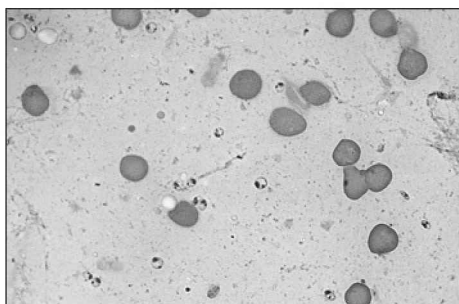
A leishmaniose visceral deve ser investigada em pacientes com história de febre prolongada e hepatoesplenomegalia, principalmente se procedente de áreas endêmicas. O diagnóstico de LV se baseia em critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico laboratorial é dividido em três grupos de exames: testes gerais, imunológicos e parasitológicos.

Entre os exames gerais, estão a velocidade de eritrossedimentação (VHS) elevada e hemoglobina em geral abaixo de 10 g%, com morfologia de anemia normocítica e normocrômica. O leucograma evidencia leucopenia com neutropenia, ausência de eosinófilos, linfocitose e monocitose. As plaquetas geralmente estão abaixo de 150.000 células/mm<sup>3</sup>, podendo chegar a menos de 40.000 células/mm<sup>3</sup> nos casos graves. Os testes de coagulação estão normais ou com discreta alteração. As transaminases costumam estar elevadas, assim como as bilirrubinas. A atividade protrombínica varia entre 60 e 80%. As proteínas plasmáticas mostram alterações marcantes, vistas na eletroforese de proteínas, onde há uma acentuada queda nos níveis de albumina, com elevação policlonal das frações gama, permanecendo normais as curvas das frações  $\alpha$  e  $\beta$ .

As provas imunológicas são importantes e muito características no calazar. Os níveis séricos das imunoglobulinas (Ig) estão elevados, sobretudo IgG e IgM. Níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$  são vistos durante o período da doença. Os testes sorológicos são úteis no diagnóstico de LV: teste de aglutinação direta (DAT) com títulos  $\geq 1/3.200$ , assim como imunofluorescência indireta com títulos  $\geq 1/400$ , são altamente sugestivos de calazar; em titulações menores, deve-se afastar reação cruzada com outras doenças, como Chagas, tuberculose, hanseníase, leishmaniose cutânea e histoplasmoses. Os testes ELISA (enzyme linked *immunosorbent assay*), principalmente nas versões Fast-ELISA e Dot-ELISA, são bastante sensíveis. Testes específicos, como os que utilizam o antígeno rK39, também estão aprovados para o diagnóstico da LV. Os exames que utilizam técnicas moleculares que permitem a detecção de DNA através de PCR surgem como esperança para substituírem os métodos invasivos com maior sensibilidade e especificidade. A sensibilidade dos estudos sorológicos costuma ser significativamente menor em indivíduos infectados pelo HIV do que em indivíduos sem HIV (próximo a 50% *versus* 80%, respectivamente).

A reação de Montenegro (intradermo-reação) costuma ser negativa na fase aguda da doença, assim como em pacientes com SIDA, já que depende de resposta imune celular. O teste não costuma ser utilizado como recurso diagnóstico na LV (ver Capítulo 69, "Leishmaniose tegumentar americana").

O diagnóstico parasitológico é realizado a partir da demonstração do parasito em vários elementos do sistema fagocítico mononuclear, por meio de métodos diretos ou isolamento por cultivo (Figura 68.3). Recomenda-se aspirado de medula óssea ou obtenção de creme leucocitário do sangue periférico. Pode ser realizada também punção-biópsia de órgãos como baço, fígado e linfonodos. O exame direto consiste na visualização das formas amastigota do parasita obtido de tecido afetado. A sensibilidade do método no sangue periférico, aspirado de medula e aspirado esplênico é de 30, 70 e 95%, respectivamente. A punção-



▲ **Figura 68.3** Espécies de *Leishmania*. Fonte: Mandell GL. Atlas de doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 1998.

biópsia de baço está associada a risco de sangramento, o que limita sua realização; alguns serviços, no entanto, acumularam experiência com esse procedimento, e o indicam para pacientes com plaquetas  $> 40.000$  células/mm<sup>3</sup> e tempo de protrombina  $\leq 5$  segundos (atividade  $\geq 60\%$ ).

O mesmo material biológico utilizado para exame direto deve ser também aproveitado para cultivo por meio da inoculação em meios de cultura ou em animais de laboratório; a sensibilidade de tal cultivo é de cerca de 60%. O meio de cultura mais apropriado é o de NNN; em geral, a positividade é observada em 5 a 15 dias, e as culturas devem ser guardadas até 30 dias de inoculação. O isolamento *in vivo* é feito preferencialmente em hamsters, que, após 3 a 6 meses da inoculação, exibem sinais sugestivos de LV, sendo o parasito facilmente demonstrado no fígado e no baço do animal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A leishmaniose visceral pode ser confundida com diversas patologias que cursam com febre e hepatoesplenomegalia. É importante diferenciar LV de malária, febre tifóide, salmonelose de curso prolongado e esquistossomose mansônica. Considerar também, no diagnóstico diferencial, doenças como brucelose, histoplasmose, doença de Chagas aguda, tuberculose miliar, mononucleose infecciosa, leucemias e linfomas.

## TRATAMENTO

### ANTIMONIAIS

A terapêutica de escolha para LV é a administração parenteral de antimoniais pentavalentes (Sb<sup>v</sup>). Seu uso para calazar vem desde 1915, sendo ainda desconhecido seu exato mecanismo de ação. Atualmente estão disponíveis dois sais anti-

moniais: o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime® Rhodia, Brasil) em ampolas de 5 mL com 85 mg/mL de Sb<sup>v</sup> (8,5%), e o estibogluconato de sódio (Pentostan® Wellcome, Inglaterra) em frasco de 60 mL, contendo 100 mg/mL de Sb<sup>v</sup> (10%). A excreção é principalmente renal (80% em 6 h). A dose recomendada é de 20 mg/kg/dia durante 30 dias, IM ou IV. Para pacientes refratários ou co-infectados com o HIV, é recomendado 10 mg/kg, de 8/8 horas, durante 10 dias, mantendo após 20 mg/kg/dia, via IM ou IV, por mais 15 dias. Em caso de co-infecção pelo HIV, é recomendada profilaxia secundária com dose quinzenal de 20 mg/kg, por período indeterminado. Estudos africanos têm comparado a eficácia de antimoniais genéricos com as formulações comerciais, com resultados equivalentes.

Como os antimoniais são substâncias de depósito, observa-se a presença de efeitos colaterais, sobretudo após a segunda semana de tratamento. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam mialgia ou artralgia. As enzimas hepáticas podem se alterar, chegando de 3 a 5 vezes os valores normais. No sistema cardiovascular, pode haver distúrbios da repolarização, com achatamento ou inversão da onda T e aumento no espaço QT, podendo levar a arritmias graves (principalmente após 30 dias de tratamento), tendo sido relatados casos de morte súbita (Quadro 68.1).

## PAROMOMICINA E PENTAMIDINA

Paromomicina é um antimicrobiano aminoglicosídeo que, por razões desconhecidas, possui substancial efeito contra protozoários. Um estudo mostrou que paromomicina na dose de 16 mg/kg/dia, por 21 dias, curou 89% dos pacientes indianos (n=27) com LV, em uma região com elevada resistência aos antimoniais (o grupo tratado concomitante com antimoniais teve taxa de cura de 69%).

Embora a paromomicina tenha sido testada junto com antiamoniais, a eficácia dessas substâncias em combinação (18 mg/kg/dia de paromomicina mais 20 mg/kg/dia de antiamoniais, por 21 dias) foi de 94%, o que não é muito maior do que a eficácia de paromomicina em monoterapia. Atualmente, paromomicina está sendo testada em estudo de fase III na Índia.

Pentamidina (4 mg/kg/dose, 3x/semana, durante 11 semanas) é também indicada como opção terapêutica, embora seu uso seja limitado devido à considerável toxicidade (hipoglicemia e diabetes tardio, nefrotoxicidade e hipotensão).

### Quadro 68.1 TRATAMENTO DO CALAZAR

Terapêutica de primeira linha	Antimonial pentavalente (Sb <sup>v</sup> ) 20 mg/kg/dia, por 30 dias
Terapêutica alternativa	Anfotericina B, dose total de 20 a 30 mg/kg Anfotericina lipossomal, dose total de 15 mg/kg Pentamidina 4 mg/kg, 3x/semana, por 11 semanas

Em uma tentativa de avaliar a eficácia da terapia com doses menores, administrouse, em um estudo, 2 mg/kg/dose de pentamidina em dias alternados, totalizando 30 dias (15 injeções), em combinação com alopurinol (15 mg/kg/dia, por 30 dias). A combinação demonstrou eficácia de 91%, sendo que pentamidina em dose plena (4 mg/kg/dose, em dias alternados, por 30 dias) curou 74% dos pacientes.

## MILTEFOSINE

Em estudo indiano de fase III, miltefosine (2,5 mg/kg/dia, VO, por 28 dias) foi comparada com anfotericina B (1 mg/kg, em dias alternados) em aproximadamente cem pacientes. Ao final da terapia, a taxa de cura foi de 100% em ambos os grupos; a taxa de cura após 6 meses foi de 94 e 97%, respectivamente. Náuseas, vômitos e intolerância gastrointestinal foram os principais efeitos adversos. A conclusão é que miltefosine foi efetiva e bem tolerada em pacientes com mais de 12 anos de idade e com LV indiana. Recomenda-se acompanhar mensalmente os pacientes após o tratamento eficaz durante 6 meses, já que podem ocorrer recidivas, principalmente entre o 4º e o 6º mês.

## ANFOTERICINA B

Anfotericina B na dose total de 20 a 30 mg/kg tem mostrado excelentes resultados como substância de segunda linha. A dose diária máxima não deve exceder 50 mg/dia. Nefrotoxicidade, febre, calafrios, flebite, cefaléia, anorexia e convulsões estão entre os principais limitantes dessa substância.

## ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

Formulações lipídicas de anfotericina B possuem também excelente atividade anti-*Leishmania*, podendo ser empregados nos casos refratários aos antimoniais. Por razões farmacocinéticas desconhecidas, não são particularmente ativas contra a leishmaniose cutânea ou de mucosas. Também são medicamentos de alto custo. Doses totais de 15 mg/kg de anfotericina B lipossomal divididas em cinco tomadas curaram ao menos 97% dos casos de doença indiana visceral. Cursos mais curtos têm também sido empregados, com menor custo: taxas de cura após 7,5 mg/kg e 3,75 mg/kg (divididas em cinco tomadas) foram de 93 e 89%, respectivamente. Em um estudo prévio, uma única injeção de 5 mg/kg resultou em cura de 91% em 46 pacientes. Essa substância é indicada pelo Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento da LV em gestantes.

## COMPLICAÇÕES

Se não-tratada, a LV resulta em pacientes gravemente enfermos, sendo comum dispnéia aos mínimos esforços, sopro sistólico em múltiplos focos e insuficiência cardíaca de alto débito (em consequência a níveis de hemoglobina que costumam chegar a 5 a 6g%). Pancitopenia periférica é regra nesses pacientes; tal condição, principalmente se neutrófilos < 1.500 células/mm³, apresenta boa resposta com



a utilização de rHGM-GSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos recombinante humano), reduzindo significativamente o número de infecções bacterianas ou virais associadas a esses pacientes durante a hospitalização. O óbito de pacientes com LV costuma ocorrer como consequência de infecções bacterianas, em geral nosocomiais, e/ou sangramento.

## PREVENÇÃO

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Inclui o controle de vetores, que pode ser atingido pela borrifação com inseticidas residuais de casas, currais, galinheiros, estábulos, entre outros.

O uso de mosquiteiros finos e/ou impregnados com piretróides sintéticos fornece boa proteção pessoal. Devem ser implantados programas de vigilância epidemiológica, por meio do treinamento de comunidades de área endêmica, a fim de reconhecer a doença, seu vetor e reservatórios.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

É atingida por meio do diagnóstico precoce dos casos suspeitos de LV, permitindo a instituição de tratamento adequado e impedindo a evolução da doença para casos mais graves.

### PREVENÇÃO TERCIÁRIA

Visa à readequação do paciente e à minimização das incapacidades que surgem como consequência da evolução clínica da LV.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose Visceral (Calazar). Veronense R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Berman J. Current therapy approaches to leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 397-401.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV – Brasília: Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Jerônimo SMB, Teixeira MJ, et al. Natural history of *Leishmania chagasi* infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up. Clin Infect Dis 2000; 30: 608-9.

Life-cycle of *leishmania*. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm>.

Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial da Saúde. Manual de controle da leishmaniose visceral. Brasília; 1997.

Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37: 300-4.

Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: a comparative study. *Medicine* 2001; 80: 54-73.

Silva AR, Viana GMC, Varonil C, et al. Leishmaniose Visceral (Calazar) na ilha de São Luis, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30: 359-68.

# 69

## LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

JORGE AUGUSTO DE OLIVEIRA GUERRA  
SINÉSIO TALHARI  
MARCILENE GOMES PAES  
MARIA DAS GRAÇAS VALE BARBOSA

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As leishmanioses são doenças infecto-contagiosas de caráter crônico, causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que se apresentam com largo espectro de manifestações clínicas. São divididas, de modo geral, em formas tegumentares e viscerais. Essa doença representa um problema de saúde pública em vários países, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a sexta doença endêmica mais importante. Estima-se que, anualmente, 350 milhões de pessoas em 88 países estejam expostas à infecção.

No Brasil, de acordo com dados de 2003 (Ministério da Saúde), a leishmaniose tegumentar americana (LTA) foi registrada nas 27 unidades federadas. Foram verificados, em média, 33 mil casos anuais, com maior número de notificações nas regiões Norte e Sudeste, principalmente em regiões de florestas. A região Sul apresenta o menor número de registros, com cerca de mil casos por ano.

Um aspecto epidemiológico que tem chamado a atenção é a ocorrência da doença em áreas de colonização antiga. Nestas, tem-se discutido a possível adaptação dos vetores e parasitas a reservatórios e ambientes modificados, com característica endêmico-epidêmica, observando-se diferentes padrões de transmissão. O grupo mais acometido é o de adultos, na faixa etária produtiva. Muitos desses indivíduos desenvolvem atividades agrícolas, como manejo florestal e desmatamentos desordenados, em especial em áreas de invasão na periferia das cidades da região amazônica. A ocorrência em crianças está relacionada à transmissão peri e intradomiciliar. Nas proximidades das florestas, as crianças entram em contato com os vetores em seu ambiente natural; nas áreas antigas de transmissão, os vetores se adaptam aos novos ambientes, nas proximidades dos domicílios.

Os principais animais silvestres reconhecidos como reservatórios da leishmaniose são *Choloepus didactylus* (preguiça-de-dois-dedos), *Tamandua tetradactyla* (tamanduá-mirim), *Cuniculus paca* (paca), *Dasyprocta azarae* (cutia parda), *Proechimys* spp. (saiúas) e *Didelphis marsupialis* (gambá), sendo este último um dos reservatórios mais importantes, pois tem o hábito de transitar nas proximidades do domicílio humano, estabelecendo um elo entre o ciclo silvestre e o peridomíliar.

Entre os vetores de maior importância, destacam-se *Lutzomyia intermedia*, *Lutzomyia whitmani* e *Lutzomyia pessoai* na transmissão da *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Lutzomyia umbratilis* é a mais importante para a *Leishmania* (*V.*) *guyanaensis*, e *Lutzomyia flaviscutellata*, para a *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*.

No ambiente de domicílio e peridomicílio, os cães têm papel crescente na cadeia de transmissão da LTA, particularmente nas áreas antigas, como nas regiões Nordeste e Sudeste. Casos de LTA também têm sido demonstrados entre equinos, que também seriam reservatórios.

## ETIOLOGIA

Os agentes etiológicos da LTA humana são protozoários do gênero *Leishmania*, existindo pelo menos 11 espécies: *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, *L. (V.) guyanaensis*, *L. (V.) peruviana*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shwai*, *L. (V.) naiffi*, *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*, *L. (L.) mexicana* e *L. (L.) venezuelensis*. Cada espécie está relacionada a distintos aspectos clínicos ou evolutivos.

No Brasil, predomina a espécie *Leishmania* (*V.*) *braziliensis*, que se distribui por todos os Estados situados ao sul da calha do rio Amazonas. Ao norte da calha (Roraima, Amapá e regiões setentrionais do Pará e Amazonas), predomina a espécie *Leishmania* (*V.*) *guyanensis*. Entre as outras espécies, destaca-se *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*, cuja importância está relacionada com as formas difusas da doença.

Todas as leishmanias encontradas em mamíferos são protozoários do sistema fagocítico-mononuclear (SFM). São parasitas digenéticos, caracterizando-se por apresentarem duas formas em seu ciclo de vida: amastigota, com forma esférica, dotada de núcleo, cinetoplasto e blefaroplasto (parasito intracelular presente nos tecidos dos hospedeiros vertebrados); e promastigota, com formas alongadas apresentando flagelo, cinetoplasto e núcleo (presentes no intestino dos vetores). Reproduzem-se por divisão binária simples.

Para o ciclo de vida das leishmanias é fundamental que, uma vez inoculadas no hospedeiro, sob a forma promastigota, tais formas penetrem no macrófago e se transformem em formas amastigotas; essas são mais resistentes aos mecanismos imunes do hospedeiro. Duas proteínas de superfície parasitárias são importantes no acoplamento ao macrófago: a glicoproteína (gp63) e a lipofosfoglicose (LPG).

Entre os mecanismos de escape das leishmanias ao sistema de defesa do hospedeiro, podem ser citadas a evasão dos componentes citotóxicos do soro (não ativa complemento pela via alternada, fixa C3, mas é resistente à lise pelo soro humano); a estratégia de sobrevivência dentro do macrófago (inibição da oxidação e produção de substâncias que interagem com metabólitos oxidativos, inativação

de enzimas e alterações do pH); e a modulação da resposta celular (inibição da ativação de linfócitos T, ausência de produção de interleucina 3, Gama-interferon e indução da produção de interleucina 4 e fator de necrose tumoral).

A evolução da infecção para a doença depende basicamente da imunidade celular, ou seja: resposta tipo T *helper* 1, que confere resistência ao hospedeiro, e tipo T *helper* 2, que confere suscetibilidade. Esses mecanismos são observados na maioria em estudos *in vitro* e incluem principalmente resposta imune a cepas viscerotrópicas, como no caso da *L. (L.) chagasi*.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da LTA variam desde lesões cutâneas isoladas ou múltiplas até formas mucosas destrutivas e estigmatizantes, dependendo do agente etiológico e da imunidade desenvolvida pelo hospedeiro. O período de incubação médio é de um mês, com variações entre 14 e 180 dias. Clinicamente, são observadas três apresentações distintas: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea e leishmaniose difusa.

### LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Em geral, caracteriza-se por úlceras nas áreas expostas do corpo, tais como pernas, braços, rosto e tronco. O número de lesões pode ser variado, dependendo da intensidade de exposição do indivíduo aos transmissores da LTA. As úlceras apresentam bordas eritematosas e infiltradas, conferindo o aspecto de "úlceras em moldura"; o fundo é granuloso, observando-se exsudato fibrinoso, com ou sem crostas. É comum ocorrer linfadenopatia regional a partir das lesões cutâneas, que raramente ulceram, conferindo aspecto semelhante à esporotricose. Entre as outras formas de apresentação cutânea, observam-se os aspectos ectmóides, impetigóides, em placas, verrucosas e nodulares (Figuras 69.1 a 69.3).

### LEISHMANIOSE MUCOSA

O agente mais comum nesses casos é a *L. (V.) braziliensis*. Nessas formas, conhecidas como "espúndia", as lesões podem levar à destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca, faringe e laringe. As lesões mucosas podem ocorrer isoladamente, após a regressão das manifestações cutâneas, ou em concomitância com lesões cutâneas (daí a denominação leishmaniose mucocutânea).

As formas mucosas geralmente surgem após as lesões cutâneas não-tratadas, ou tratadas inadequadamente. Não há parâmetros para prever a ocorrência de lesões mucosas, que podem ocorrer entre 15 e 20% dos casos não-tratados; nos casos tratados, esse percentual pode cair para até 2%. O período de aparecimento da doença nas mucosas é, em média, de 5 anos; entretanto, existem casos que surgiram até 50 anos após a cicatrização da lesão cutânea.

Em 80% dos casos, o acometimento mucoso se localiza no septo nasal. Os sinais e sintomas mais comuns são desconforto e obstrução nasal, ulceração do septo nasal, coriza, dor, presença de secreção seropurulenta, eliminação de crostas e sangramento e odor fétido, quando associada à infecção bacteriana secundária.

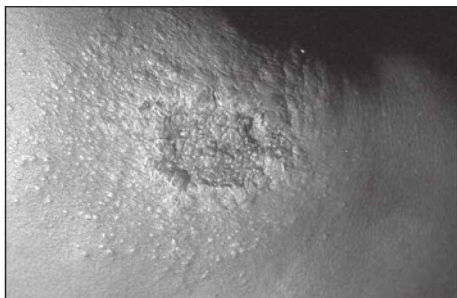


▲ **Figura 69.1** Leishmaniose tegumentar americana, forma clássica, ulcerada, com bordas infiltradas e fundo granuloso.



▲ **Figura 69.2** Leishmaniose tegumentar americana, forma típica, ulcerada, com bordas infiltradas, fundo granuloso e lesões adjacentes conhecidas como leishmanides.

A evolução das lesões mucosas é geralmente lenta; em um número menor de pacientes, pode haver evolução rápida, levando, em relativamente pouco tempo, à destruição do nariz e do lábio superior. A infiltração e o edema do nariz, associados à destruição do septo nasal, conferem o aspecto denominado "nariz de anta ou tapir", pela semelhança com o nariz desses animais. Com o tempo, se as



▲ **Figura 69.3** Leishmaniose tegumentar americana, forma verrucosa em membro inferior, aspecto mais observado em lesões antigas.

lesões não forem tratadas, pode ocorrer destruição de todo o nariz (Figuras 69.4 e 69.5).

#### LEISHMANIOSE DIFUSA

A ocorrência dessa forma da doença está relacionada a dois fatores: a espécie de *Leishmania* e o estado imune do indivíduo. No Brasil, o agente etiológico é a *L. (L.) amazonensis*. Os casos são raros e, clinicamente, observam-se pápulas, nódulos ou placas que, de forma progressiva, se disseminam por todo o tegumento cutâneo. Podem ocorrer ulcerações secundárias a traumas. No exame microscópico das lesões, há grande quantidade de parasitos. Essa forma clínica simula a lepra lepromatosa.

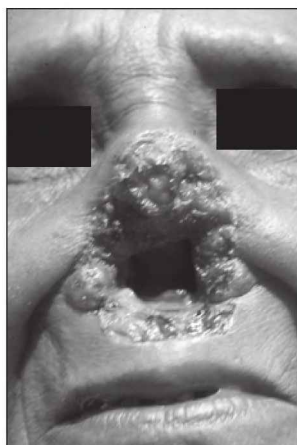
#### LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM PACIENTES COM SIDA

A LTA associada à síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) tem ocorrido com relativa frequência, como resultado da urbanização da primeira e interiorização da segunda. Os aspectos clínicos relacionados à co-infecção dependem dos níveis de linfócitos T CD4+. Em alguns casos, tem-se observado a visceralização de cepas cutâneas e a disseminação frequente. Os principais critérios para suspeição de casos são resistência ao tratamento, apresentações não-usuais (formas cutâneas disseminadas ou difusas), formas clínicas em pacientes cuja exposição ocorreu há mais de um ano, lesões mucosas fora de cavidade nasal, aparecimento de lesões cutâneas em pacientes com diagnóstico de lesão mucosa em atividade e formas clínicas com teste de Montenegro negativo.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

#### FORMAS CUTÂNEAS

Incluem úlceras de estase, úlceras associadas à anemia falciforme, ectima, piodermite, micobacteriose cutânea, paracoccidioidomicose, úlcera tropical, lesões



▲ **Figura 69.4** Leishmaniose tegumentar americana, forma mucosa com 27 anos de evolução. Observa-se destruição total do nariz.



▲ **Figura 69.5** Leishmaniose tegumentar americana, forma mucosa com queda da pirâmide nasal, caracterizando o aspecto de "nariz de tapir".

gomosas da sífilis terciária e carcinoma (basocelular ou espinocelular). Nas formas papulosas, nodulares, verrucosas ou em placa, o diagnóstico diferencial deve ser feito com a cromomicose, hanseníase e esporotricose. A histoplasmose é um diagnóstico diferencial importante, principalmente em doentes imunocomprometidos.



## FORMAS MUCOSAS

Incluem sífilis, paracoccidiodomicose, hanseníase, rinofima, neoplasias, histoplasmoses e neoplasias.

## FORMAS DIFUSAS

Devem ser consideradas a hanseníase virchowiana, a histoplasmoses disseminada e a paracoccidiodomicose.

## DIAGNÓSTICO

### ESCARIFICAÇÃO DAS LESÕES

É o método de eleição, por ser mais prático, rápido e de fácil execução. O material pode ser colhido com uma lanceta utilizada no diagnóstico da malária, fazendo-se um raspado na borda interna da lesão. Cora-se o material pelo GIEMSA ou Panótico; nesse último, pode-se corar em três minutos. A sensibilidade é alta em lesões recentes (até 90 dias), diminuindo com o tempo.

### CULTURA E ASPIRADO DE LESÃO

O aspirado pode ser feito direto no meio de cultura, criando-se uma pressão negativa no tubo de cultura, e aspirando-se com agulha de *vacutainer*. A sensibilidade varia entre 25 e 30%. NNN é o meio mais utilizado, observando-se aí o crescimento das formas promastigotas.

### HISTOPATOLOGIA

Ideal para lesões mais antigas, onde há dificuldade para se encontrar parasitos; a histopatologia pode dar diagnóstico de lesão compatível com LTA, mesmo na ausência de parasitos. Nesses casos, observam-se formações granulomatosas com ou sem necrose, granulomas envolvidos por uma quantidade abundante de plasmócitos e hiperplasia pseudo-epiteliomatosa.

### INOCULAÇÃO EM COBAIA (HAMSTER)

Mais utilizada no contexto de pesquisa, para isolamento de cepas; o diagnóstico é tardio, pois o animal tarda em manifestar as lesões de leishmaniose. Não se utiliza na rotina diagnóstica.

### TESTE DE MONTENEGRO

Inoculação intradérmica de extrato de promastigotas (0,1 mL), com leitura após 48 a 72 horas. O teste é considerado positivo se houver o desenvolvimento de pápula, nódulo ou ulceração  $\geq 5$  mm de diâmetro; devido à sua elevada sensibilidade ( $> 90\%$ ), é um teste de grande valor preditivo negativo. Na doença mucosa, costuma haver padrão de reação forte (enduração  $> 10$  mm, freqüentemente com necrose) em imunocompetentes residentes em áreas endêmicas. A maior utilidade do teste é, no entanto, para inquéritos populacionais. Resultados falso-ne-

gativos podem ocorrer nos primeiros 30 dias após início das lesões, nos casos de leishmaniose disseminada, leishmaniose difusa e em pacientes imunodeprimidos.

## SOROLOGIA

Os testes podem ser feitos por imunofluorescência indireta (IFI) ou teste imunoenzimático (ELISA), e expressam os níveis de anticorpos circulantes. São úteis principalmente nos pacientes com lesões extensas e múltiplas e naqueles com lesões mucosas. A positividade desses exames apresenta resultados controversos, dependendo da espécie em questão e do tempo de evolução da doença, sendo mais freqüente em presença de lesão mucosa. Têm baixa sensibilidade nas formas cutâneas, sensibilidade em torno de 70% em áreas de *L. (V.) braziliensis* e menor que 50% em áreas de *L. (V.) guyanensis*. Pode haver resultado falso-positivo em pacientes com doença de Chagas ou leishmaniose visceral.

## RESUMO DOS RECURSOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico das formas cutâneas: escarificação, aspirado de lesão, histopatologia, cultura e inoculação em cobaia, teste de Montenegro e sorologia.

Diagnóstico das formas mucosas: biópsia de mucosa, exame direto, punção aspirativa, histopatologia, aposição em lâmina, cultura, inoculação em cobaia, teste de Montenegro e sorologia.

## TRATAMENTO

Os antimoniais são considerados como medicamentos de primeira escolha para a LTA. No Brasil, a segunda opção é anfotericina B, e pentamidina é a terceira. Na abordagem do paciente, os seguintes aspectos devem ser inicialmente considerados: confirmação diagnóstica, procedência, faixa etária, doenças associadas, gravidez, infecção secundária e exames laboratoriais. Os *critérios de cura* são fundamentados na cura clínica das lesões. O controle deve ser mensal nos 3 meses pós-tratamento: caso não haja cicatrização das lesões após duas séries de tratamento, deve-se considerar falha terapêutica e iniciar medicamento de segunda linha. As substâncias utilizadas no tratamento das leishmanioses no Brasil (Ministério da Saúde, 2000) são listadas a seguir.

## MEDIDAS GERAIS

Deve-se tratar as infecções associadas, limpar e proteger contra miíases e usar mosquiteiros, principalmente na leishmaniose mucocutânea.

## ANTIMONIAIS

Antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) é, atualmente, o único medicamento desse grupo disponível no Brasil. Esse fármaco age por inibição das vias glicolíticas e  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos dos parasitas. É apresentado em frascos de 5 mL contendo 85 mg/mL do sal-base de antimônio (Sb<sup>v</sup>). As aplicações

podem ser feitas por via IM (5 mL por segmento muscular) ou IV, em aplicação única, lenta (3 a 5 minutos), com agulha fina, sem diluição. Deve-se recomendar ao doente repouso e abstinência de álcool.

Na leishmaniose cutânea, a dose recomendada é de 10 a 20 mg/kg/dia de Sb<sup>v</sup>, durante 20 dias. Deve haver seguimento mensal, por 90 dias; se não houver cicatrização, a substância deve ser repetida na mesma dose, por 30 dias. Na leishmaniose mucocutânea, a dose recomendada é de 20 mg/kg/dia de Sb<sup>v</sup>, durante 30 dias, ou até a cura clínica.

Os principais efeitos colaterais desse medicamento incluem: artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, astenia, febre, plenitude gástrica, epigastralgia, prurido, cefaléia, tonturas, insônia, nervosismo, choque pirogênico e alterações cardíacas (essas últimas costumam ocorrer com o uso de doses elevadas, com tratamentos prolongados e em pessoas com mais de 50 anos). Contra-indicações ao uso incluem gravidez, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, tuberculose, malária e doença de Chagas; em casos extremos, tratar e monitorizar o paciente, preferencialmente em ambiente hospitalar.

### ANFOTERICINA B

Esse medicamento atua por inibição do ergosterol ou episterol da membrana plasmática do parasito. Na leishmaniose cutânea ou mucocutânea, a dose recomendada é de 1 mg/kg, 3x/semana, sem ultrapassar 50 mg, por infusão; anfotericina B deve ser administrada em solução glicosada a 5%, por via IV, lento (em 4 a 6 horas); a dose total é de 15 a 25 mg/kg. Sugere-se iniciar com metade da dose preconizada, aumentando-se posteriormente até um máximo de 50 mg/dia.

Os principais efeitos colaterais desse medicamento incluem flebite, artralgia, mialgia, vômitos, prurido, febre, astenia, cefaléia, tontura, choque pirogênico, hipotensão, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Gravidez é contra-indicação ao uso de anfotericina B desoxicolato (nesses casos, preferir anfotericina B lipossomal). Se for necessário tratar pacientes com diabetes melito, cardiopatias ou nefropatias, deve-se manter um rigoroso monitoramento.

### PENTAMIDINA

O isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), liofilizado com 300 mg do sal, une-se ao DNA do cinetoplasto do parasito e inibe a atividade da timidilato sintetase. A dose recomendada na leishmaniose cutânea ou mucocutânea é de 4 mg/kg, 3x/semana, durante período de 5 a 25 semanas, por via IV ou IM, profundo. No Amazonas, tem sido utilizada para leishmaniose cutânea uma aplicação IM, a cada 3 dias, em séries de três doses; para a doença mucocutânea, uma aplicação às 2<sup>as</sup>, 4<sup>as</sup> e 6<sup>as</sup>-feiras, IM, profundo, com um total de 10 doses. Se necessário, repete-se o esquema após 45 a 60 ou 90 dias.

Os principais efeitos colaterais desse medicamento incluem hipotensão, náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, lipotímia, síncope, dor e induração no local da aplicação (abscesso frio ou estéril). Deve-se orientar o paciente a alimentar-se

bem antes da sua aplicação, a fim de se evitar hipoglicemia. Contra-indicações ao uso incluem gravidez, diabetes melito, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e crianças com peso < 8 kg; em casos extremos, tratar e monitorizar o paciente.

## OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Entre as outras substâncias utilizadas no tratamento das leishmanioses, destacam-se:

- ▶ Miotefosine: medicamento para uso oral ainda não-disponível no Brasil, apresenta boa tolerabilidade e eficácia, sendo indicado no tratamento da leishmaniose visceral; estudos recentes indicam que pode ser eficaz na LTA;
- ▶ Aminosidina: medicamento ainda não-disponível no Brasil, tem boa eficácia no tratamento das leishmanioses; pode ser utilizado em gestantes;
- ▶ Outras opções: alopurinol, cetoconazol, itraconazol, nifurtimox, rifampicina, mefloquina, paromomicina, cloroquina e azitromicina, até o momento, não ofereceram eficácia terapêutica consistente para serem indicadas como medicamentos específicos no tratamento das leishmanioses.

## COMPLICAÇÕES

Infeções secundárias, porta de entrada para erisipelas, miíases nas formas cutâneas e destruição de tecidos da face nas formas mucosas.

## PREVENÇÃO

Há necessidade de estratégias adequadas em cada região ou foco com medidas educativas e administrativas, fornecimento de insumos para diagnóstico complementar, investigação de focos, recebimento de notificação, orientação terapêutica padronizada, fornecimento de medicação e apoio de aplicação e investigação epidemiológica.

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Deve-se tentar reduzir o contato com o homem. Nas áreas de transmissão intensa e moderada da doença (média acima de 2,4 casos por município), recomenda-se aplicações de inseticidas dentro e fora das casas, assim como nos abrigos de animais próximos às residências, duas vezes ao ano. A construção das casas deve ser feita longe da orla das florestas (> 2 mil metros); nessas condições, as casas devem ter telas e só devem ser habitadas 3 meses após sua construção.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Diagnóstico precoce, tratamento e notificação de casos para evitar ou minimizar as formas mucosas.

### PREVENÇÃO TERCIÁRIA

Prevenção contra infecções secundárias e miíases, principalmente nas formas mucosas.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Campbell-Lendrum D, Dujardin JP, Martinez E, Feliciangeli MD, Perez JH, Silans LNMP, et al. Domestic and peridomestic transmission of American Cutaneous Leishmaniasis: changing epidemiological patterns present new control opportunities. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2001; 96: 159-62.

Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose tegumentar americana. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Fundação Nacional de Saúde. Guia de controle da leishmaniose tegumentar americana. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

Guerra JAO, Talhari S, Paes MG, Garrido M, Talhari JM. Clinical and diagnostic aspects of American tegumentary leishmaniosis in soldiers simultaneously exposed to the infection in the Amazon Region. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36: 587-90.

Lainson R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 77: 169-96.

# 70

## MALÁRIA

MARÍLIA MARIA DOS SANTOS SEVERO

### CONCEITO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A malária, ou paludismo, é uma doença infecciosa, parasitária, febril e sistêmica causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Trata-se de condição endêmica em cem países do mundo tropical e subtropical. A Organização Mundial da Saúde estima que, em todo o mundo, 400 milhões de pessoas adoeçam e 1 a 2 milhões morram de malária a cada ano. No Brasil, o número de casos anuais está em torno de 600 mil, 99% deles provenientes da Amazônia Legal.

A transmissão da doença é intermitente em alguns Estados da região extra-amazônica, com casos autóctones esporádicos; 92% dos casos registrados nessas regiões são oriundos da região endêmica brasileira e da África. Destacam-se os municípios localizados às margens do lago da usina hidrelétrica de Itaipu, áreas cobertas pela Mata Atlântica nos Estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia e região Centro-Oeste, nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul. No Rio Grande do Sul, os últimos casos autóctones de malária ocorreram na região de Santa Rosa, em 1957. Atualmente, na região Sul do Brasil, os Estados de Santa Catarina e Paraná ainda possuem focos de transmissão autóctone.

### ETIOLOGIA

Os parasitas que causam a malária pertencem ao gênero *Plasmodium*. Quatro espécies infectam naturalmente o homem: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*, sendo que esse último não ocorre no Brasil. A doença humana é adquirida pela picada do mosquito *Anopheles*; nas Américas, a espécie transmissora mais importante é o *Anopheles darlingi*. As outras vias de transmissão da malária, como a transfusão de sangue e o uso de agulhas e seringas contaminadas, são responsáveis por algumas dezenas de casos. A transmissão perinatal é rara.

Na espécie humana, o parasita faz seu ciclo assexuado. O ciclo esquizogônico eritrocítico determina a intermitência da febre. Ao concluir essa fase do ciclo, os parasitas rompem milhares de hemácias, levando à hemólise, que causa rápida

elevação da temperatura corporal. *P. vivax* e *P. ovale* têm ciclo eritrocítico de 48 horas, produzindo a febre terço benigna. Já *P. falciparum* tem ciclo de 36 a 48 horas, produzindo a febre terço maligna, assim chamada pela maior gravidade, e *P. malariae* tem ciclo de 72 horas, produzindo a febre quartã. Considerando os casos de malária com diagnóstico etiológico definido laboratorialmente, pode-se dizer que há, no Brasil, um sensível predomínio do *P. vivax* em relação ao *P. falciparum*, e que menos de 5% são casos de malária mista (*P. vivax* e *P. falciparum*) e por *P. malariae*.

Até a década de 1980, houve equivalência relativa entre as espécies parasitárias (*P. vivax* e *P. falciparum*). A partir de então, nota-se um distanciamento no número de registro das duas espécies, que culminou com a predominância do *Plasmodium vivax*, responsável por 80% dos casos notificados em 2001 no Brasil.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação da malária é de 7 a 38 dias e varia de acordo com o parasita envolvido: o período médio de incubação é de 14 dias para o *P. vivax*, 10 dias para o *P. falciparum* e 30 dias para o *P. malariae*. Durante o período de incubação, os parasitas estão-se multiplicando no organismo, primeiramente no fígado e posteriormente nos eritrócitos. Os sintomas têm início com o acesso malárico, que se caracteriza por calafrio, febre alta e sudorese. A intermitência dessa febre tem relação com a espécie de *Plasmodium* e o número de gerações de parasitas em multiplicação no paciente.

Outros sinais e sintomas estão presentes, em maior ou menor intensidade, na dependência do tempo de evolução da doença e da condição imune do paciente. Mal-estar geral, mialgias, artralgias, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, icterícia e hepatomegalia são achados comuns na malária por qualquer *Plasmodium*. Não é possível diferenciar clinicamente o tipo de malária nos primeiros dias de doença. Posteriormente, com o agravamento do quadro clínico e o surgimento de complicações mais frequentemente determinadas por uma ou outra espécie, o diagnóstico clínico inicial pode ser mais acurado.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM VIVAX*

A febre terço benigna, pelo *Plasmodium vivax*, não costuma apresentar complicações graves. Quando a infecção evolui sem tratamento, o paciente tem anemia, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, palidez e prostração intensa. Tanto a malária por *P. vivax* como a malária por *P. falciparum* não-tratadas podem ser autolimitadas e sem complicações em pacientes imunes; podem, no entanto, haver curso arrastado ao longo de anos. Isso, porém, não ocorre em crianças pequenas, adultos não-imunes e gestantes; em tais pacientes, a infecção é sempre considerada grave, mesmo quando causada por *P. vivax*.

### MALÁRIA GRAVE

É a doença complicada e com potencial letal. A infecção primária, seja por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, costuma estar associada com alta parasitemia, sendo considerada doença grave.

Nas infecções por *P. falciparum*, a evolução para o óbito pode ser rápida; episódios graves podem ocorrer mesmo em indivíduos já imunes. Nesses casos, a complicação mais freqüente é o coma decorrente da encefalite malárica. No coma palúdico, o paciente apresenta inicialmente agitação psicomotora, evoluindo rapidamente para delírio, convulsão, sinais de hipertensão intracraniana e rigidez de descerebração. A letalidade é alta. Quando o paciente se recupera, podem persistir seqüelas, como focos convulsivos, surdez e parestesias. Outras complicações graves são descritas ao longo da evolução da doença, e cursam de forma isolada ou associada: insuficiência renal, edema agudo do pulmão, acidemia, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia e choque.

## DIAGNÓSTICO

A pesquisa dos parasitas em esfregaço ou gota espessa de sangue periférico é o método mais utilizado. A leitura dessas lâminas deve ser feita por profissional treinado, capaz de identificar a espécie de *Plasmodium* (Figuras 70.1 e 70.2).

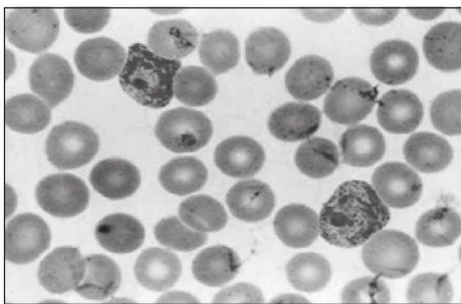
O QBC (*quantitative buffy coat*) emprega a fluorescência de um corante especial que adere ao DNA e RNA nuclear dos parasitas. Esse método é pouco utilizado na prática, por exigir material sofisticado.

O Parasight-F é um teste rápido desenvolvido para detectar infecções por *Plasmodium falciparum*. A sua sensibilidade fica muito baixa em pacientes com reduzida parasitemia.

A pesquisa de antígenos do *P. vivax* e do *P. falciparum* pode ser feita por meio de testes rápidos, que são capazes de diferenciar a fase aguda da fase de convalescença. São testes promissores, mas, segundo a Fundação Nacional da Saúde (FUNASA), ainda não há estudos suficientes para recomendar seu uso no Brasil.

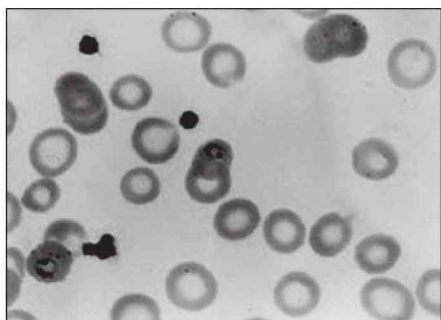
## DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTIMALÁRICOS

São exames úteis em investigações sorológicas. Embora várias técnicas estejam disponíveis, imunofluorescência indireta é a mais sensível.



▲ **Figura 70.1** Esfregaço do sangue periférico no diagnóstico de malária.





▲ **Figura 70.2** Hemácias infectadas pelo *Plasmodium falciparum*.

## EXAMES LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

Dependendo da gravidade do paciente com malária, alguns exames laboratoriais devem ser solicitados para controle geral do doente. Seus resultados, mesmo que inespecíficos, auxiliam no diagnóstico etiológico. A magnitude das alterações encontradas dependerá do tempo de evolução da doença, do grau de parasitemia e de condições outras, próprias de cada paciente.

- ▶ **Hemograma:** são achados comuns a presença de anemia, leucopenia com desvio para a esquerda e plaquetopenia. Nas formas graves de infecção, com alta parasitemia, observa-se leucocitose com desvio para a esquerda, constituindo um indicador de mau prognóstico.
- ▶ **Glicemia:** a dosagem de glicose no sangue está diminuída nos casos graves, servindo também como indicador de mau prognóstico.
- ▶ **Aminotransferases:** estas enzimas se elevam em praticamente todos os casos, podendo atingir 10 vezes os valores normais.
- ▶ **Bilirrubinas:** a dosagem sérica de bilirrubina conjugada e não-conjugada pode encontrar-se elevada.
- ▶ **Creatinina e uréia:** níveis séricos elevados são mais comumente observados em infecções por *Plasmodium falciparum*.
- ▶ **Tempo de protrombina:** nos casos mais graves, com alta parasitemia, o tempo de protrombina se encontra prolongado.
- ▶ **Radiograma de tórax:** infiltrado intersticial difuso resultante de edema pulmonar é o achado mais comum.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas doenças devem ser lembradas no diagnóstico diferencial de malária, dependendo da região de onde provém o paciente. Assim, febre tifóide, hepatites virais, leptospirose, febre amarela, encefalites virais, septicemias bacterianas e muitas arboviroses da região Amazônica podem ser pesquisadas nesses doentes. Consul-

tar as autoridades de saúde em nível local e regional ajuda a excluir ou incluir diagnósticos epidemiológicos.

## TRATAMENTO

Visa a combater todas as formas de parasitas circulantes no hospedeiro. O uso indiscriminado de vários medicamentos induziu à resistência dos parasitas. Como exemplo, citam-se as sulfonamidas, que precisaram ser excluídas do arsenal terapêutico contra a malária.

É prudente hospitalizar os pacientes que apresentem algum sintoma que dificulte o uso de medicação por via oral, como vômitos ou diarreia intensa, especialmente os primoinfectados. É indicada a hospitalização sempre que o paciente apresentar alta parasitemia ou qualquer sinal de complicação. As gestantes com malária por *Plasmodium falciparum* também devem ser hospitalizadas, para permitir um melhor controle da evolução da doença. Gestantes, especialmente primigestas, têm 10 vezes mais risco de contrair malária que não-gestantes; em adição, aquelas que a contraem têm maior tendência para desenvolver malária grave. Por isso, é comumente recomendado a gestantes em áreas endêmicas o uso de profilaxia. Se infectada, a gestante deve saber que a maioria das medicações são seguras para uso e devem ser usadas.

Os esquemas descritos a seguir são preconizados pela FUNASA para tratamento dos pacientes com malária no Brasil.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM VIVAX*

Cloroquina associada à primaquina é a combinação de escolha. A apresentação comercial da cloroquina é de comprimidos e ampolas com 150 mg de substância-base. A dose recomendada é 10 mg/kg de peso no primeiro dia e 5 mg/kg de peso no 2º e 3º dia. A administração deve ser feita em dose única diária, VO ou IV. Quando utilizada por via intravenosa, esse fármaco deve ser diluído em solução fisiológica, em volume aproximado de 500 mL e infundido lentamente (em torno de 4 horas).

A dose da primaquina é de 0,25 mg/kg/dia do 1º ao 14º dia. Esse fármaco tem apresentação comercial apenas em comprimidos de 15 mg e 5 mg. A administração é em dose única diária. Na tentativa de melhorar a aderência e reduzir o tempo de tratamento, primaquina poderá ser utilizada em dose dobrada do 1º ao 7º dia. É importante lembrar-se de que, a partir do quarto dia de tratamento, o paciente não deve mais apresentar febre, já que a cloroquina é responsável pela erradicação do ciclo eritrocítico. Caso a febre persista, o doente deve ser cuidadosamente reavaliado quanto ao diagnóstico etiológico e doenças associadas.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* NÃO-COMPLICADA

São pacientes que podem ser tratados em ambulatório ou que internam apenas porque tem alguma dificuldade leve para aceitação da medicação oral. Nesses casos, o esquema terapêutico de primeira escolha é o quinino, associado à tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina. Essa última fica reservada para os doentes

que necessitam de terapia intravenosa. O quinino é usado na dose de 30 mg/kg/dia, dividida em três ou quatro tomadas, não ultrapassando 2 g/dia. A dose intravenosa é a mesma. Quando utilizado por via intravenosa, o quinino deve ser diluído em soro glicosado 5% e administrado lentamente. A dose máxima de tetraciclina é de 1,5 g/dia, igualmente dividida em três doses. A dose máxima de doxiciclina é de 200 mg/dia, dividida em duas tomadas. A dose da clindamicina é de 20 mg/Kg/dia, dividida em duas ou quatro tomadas. A associação deve ser mantida por no mínimo 3 dias. No quarto dia de tratamento, o quinino é suspenso, mantendo-se o outro fármaco até completar uma semana. Pacientes tratados em área endêmica ou em trânsito para esta devem receber primaquina na dose de 45 mg, no sexto dia do esquema terapêutico. Essa medicação tem por objetivo erradicar os gametas.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* COMPLICADA

São casos em que a alta parasitemia ou as complicações manifestas definem risco à vida. Esses doentes necessitam de cuidados especiais e medicação específica que reduza rapidamente a parasitemia. Artemisinina associada com clindamicina é o esquema de primeira escolha nesses casos. A dose de artemisinina é de 1,2 mg/kg/dose, devendo ser administrada de forma repetida nas horas zero, 4, 12, 24 e 48 do início do tratamento. Clindamicina, nas doses usuais, é associada logo após o término do esquema com o artemisinina e durante mais 5 dias.

Na falta de artemisinina, a melhor opção é associar quinino à clindamicina, ambos administrados por via intravenosa, nas doses já referidas. A associação é mantida durante 3 a 4 dias, quando o quinino pode ser suspenso; a clindamicina dá continuidade ao esquema durante 7 dias.

É essencial lembrar-se de que, durante o tratamento, o controle parasitológico é muito importante para se observar a adequada resposta ao esquema instituído. Assim, espera-se que o número de parasitas seja drasticamente reduzido entre 48 a 72 horas.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM OVALE*

O tratamento é o mesmo usado para o *Plasmodium vivax*.

### MALÁRIA POR *PLASMODIUM MALARIAE*

O tratamento recomendado é apenas a cloroquina, nas doses preconizadas para o *Plasmodium vivax*. Primaquina não é indicada porque este parasita não possui forma exoeritrocítica secundária.

### SUBSTÂNCIAS ALTERNATIVAS

*Mefloquina* pode ser opção terapêutica tanto para malária por *P. vivax* como por *P. falciparum*. A dose recomendada é de 15 a 20 mg/kg, administrada em dose única, por via oral. A única apresentação existente é a oral em comprimidos de 250 mg de substância-base.

*Halofantrine* pode ser usado em malária por *P. vivax* ou *P. falciparum* não-complicada. Essa medicação ainda não está disponível no Brasil.

## TRATAMENTO DE SUPORTE

Pacientes com malária grave devem ser internados em unidades de terapia intensiva. Recomenda-se controle hidreletrolítico rigoroso e observação do risco de hiper-hidratação, que é causa comum de edema agudo de pulmão. A insuficiência respiratória é uma das complicações mais graves, bem como insuficiência renal, que deve ser tratada com diálise precoce. A glicemia deve ser monitorizada, uma vez que a hipoglicemia é muito comum nesses doentes. Os corticosteróides são contra-indicados no coma palúdico.

A reposição sangüínea por anemia só é justificada quando o hematócrito cair abaixo de 20%, e é preferível que seja realizada quando a parasitemia for negativa.

A FUNASA recomenda que, ao ser observada alguma anormalidade na resposta terapêutica ou situação imprevista, o profissional responsável entre em contato com um dos Centros de Referência para Tratamento da Malária, disponíveis em [www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br).

## COMPLICAÇÕES

As complicações na malária dependem da espécie de *Plasmodium*, do tempo de evolução da doença e de condições especiais do paciente. Podem ser observadas insuficiência renal e respiratória, choque, desidratação, hipoglicemia, coma, coagulação intravascular disseminada, anemia e septicemia por bactérias gram-negativas. Nas gestantes, a malária pode levar à morte fetal, ao abortamento, à prematuridade, à eclâmpsia, à morte materna e ao edema agudo de pulmão no período pós-parto imediato.

## PREVENÇÃO

Não há vacinas comercialmente disponíveis. Toda a pesquisa está voltada para sintetizar uma vacina eficaz para prevenção da infecção por *P. falciparum*. Programas coletivos de quimioprevenção não têm sido adotados, devido à resistência do *P. falciparum* à cloroquina e outros antimaláricos e à toxicidade e custo mais elevado de novas substâncias. Porém, em situações especiais, como missões militares, religiosas, diplomáticas e outras, em que haja deslocamento para áreas maláricas dos Continentes Africano e Asiático, recomenda-se entrar em contato com os setores responsáveis pelo controle da malária, nas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde e do Ministério da Saúde.

Medidas que diminuem o risco de contato com o vetor ganham importância na prevenção. Para o controle larvário, podem ser utilizados o ordenamento do meio (drenagem, aterro, modificação do fluxo da água, controle da vegetação aquática); os larvicidas químicos (em pequenas coleções de água); e o controle biológico (bactérias, peixes larvífagos e outros). Para o controle de mosquitos adultos, utiliza-se o controle químico, com aplicação intradomiciliar de inseticida de efeito residual e pulverização espacial de inseticida. O uso de repelentes nas áreas expostas da pele e de telas nas janelas e portas do domicílio, assim como evitar a permanência nas áreas de maior risco de transmissão da doença, devem ser observados.

## REFERÊNCIAS SUGERIDAS

Marques AC. Manual de terapêutica da malária. 6. ed. Brasília: Fundação Nacional da Saúde (FUNASA). 2001.

Rey L. Os plasmódios e a malária. In: Rey L. Parasitologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

Severo MMS, Severo V, Dossin TJ, Behar PRP. Semiologia de maláricos não-imunes ou parcialmente imunes. JBM 1994; 67: 157-61.

Severo V, Severo MMS, Behar PRP. Halofantrine: uma nova opção terapêutica na malária. F Med (BR) 1995; 110.

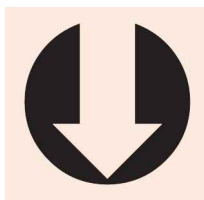
Severo V, Severo MMS, Dossin TJ, Behar PRP. Perfil laboratorial do paciente malárico. JBM 1994; 67: 141-54.

Severo V, Severo MMS, Dossin TJ, Edelweiss EL. Malária no Rio Grande do Sul: epidemiologia. Revista AMRIGS 1991; 35: 80-2.

Tauil PI. Malária: controle. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

## PARTE IV

# **CÓDIGO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID) PARA AS DOENÇAS INFECCIOSAS**



DOENÇAS INFECCIOSAS

# DOENÇAS INFECCIOSAS

## DOENÇAS INFECCIOSAS INTESTINAIS (A00-A09)

### A00 CÓLERA

- A00.0 Cólera devida a *Vibrio cholerae* O1, biótipo *cholerae*
- A00.1 Cólera devida a *Vibrio cholerae* O1, biótipo El Tor
- A00.9 Cólera não especificada

### A01 FEBRES TIFÓIDE E PARATIFÓIDE

- A01.0 Febre tifóide
- A01.1 Febre paratifóide A
- A01.2 Febre paratifóide B
- A01.3 Febre paratifóide C
- A01.4 Febre paratifóide não especificada

### A02 OUTRAS INFECÇÕES POR SALMONELA

- A02.0 Enterite por salmonela
- A02.1 Septicemia por salmonela
- A02.2 Infecções localizadas por salmonela
- A02.8 Outras infecções especificadas por salmonela
- A02.9 Infecção não especificada por salmonela

### A03 SHIGUELOSE

- A03.0 Shigelose devida a *Shigella dysenteriae*
- A03.1 Shigelose devida a *Shigella flexneri*
- A03.2 Shigelose devida a *Shigella boydii*
- A03.3 Shigelose devida a *Shigella sonnei*

- A03.8 Outras shigeloses
- A03.9 Shigelose não especificada

### A04 OUTRAS INFECÇÕES INTESTINAIS BACTERIANAS

- A04.0 Infecção por *Escherichia coli* enteropatogênica
- A04.1 Infecção por *Escherichia coli* enterotoxigênica
- A04.2 Infecção por *Escherichia coli* enteroinvasiva
- A04.3 Infecção por *Escherichia coli* enterohemorrágica
- A04.4 Outras infecções intestinais por *Escherichia coli*
- A04.5 Enterite por *Campylobacter*
- A04.6 Enterite devida a *Yersinia enterocolitica*
- A04.7 Enterocolite devida a *Clostridium difficile*
- A04.8 Outras infecções bacterianas intestinais especificadas
- A04.9 Infecção intestinal bacteriana não especificada

### A05 OUTRAS INTOXICAÇÕES ALIMENTARES BACTERIANAS

- A05.0 Intoxicação alimentar estafilocócica
- A05.1 Botulismo
- A05.2 Intoxicação alimentar devida a *Clostridium perfringens*
- A05.3 Intoxicação alimentar devida a *Vibrio parahaemolyticus*
- A05.4 Intoxicação alimentar devida a *Bacillus cereus*
- A05.8 Outras intoxicações alimentares bacterianas especificadas

A05.9 Intoxicação alimentar  
bacteriana não especificada

**A06 AMEBÍASE**

- A06.0 Disenteria amebiana aguda
- A06.1 Amebíase intestinal crônica
- A06.2 Colite amebiana não-disentérica
- A06.3 Amebona intestinal
- A06.4 Abscesso amebiano do fígado
- A06.5 Abscesso amebiano do pulmão
- A06.6 Abscesso amebiano do cérebro
- A06.7 Amebíase cutânea
- A06.8 Infecção amebiana de outras localizações
- A06.9 Amebíase não especificada

**A07 OUTRAS DOENÇAS  
INTESTINAIS POR  
PROTOZOÁRIOS**

- A07.0 Balantidíase
- A07.1 Giardíase
- A07.2 Criptosporidiose
- A07.3 Isosporíase
- A07.8 Outras doenças intestinais especificadas por protozoários
- A07.9 Doença intestinal não especificada por protozoários

**A08 INFECÇÕES INTESTINAIS  
VIRAIS, OUTRAS E AS  
NÃO ESPECIFICADAS**

- A08.0 Enterite por rotavírus
- A08.1 Gastroenteropatia aguda pelo agente de Norwalk
- A08.2 Enterite por adenovírus
- A08.3 Outras enterites virais
- A08.4 Infecção intestinal devida a vírus, não especificado
- A08.5 Outras infecções intestinais especificadas

**A09 DIARRÉIA E  
GASTREENTERITE  
DE ORIGEM INFECCIOSA  
PRESUMÍVEL**

**TUBERCULOSE (A15-A19)**

**A15 TUBERCULOSE RESPIRATÓRIA,  
COM CONFIRMAÇÃO  
BACTERIOLÓGICA E  
HISTOLÓGICA**

- A15.0 Tuberculose pulmonar, com confirmação por exame microscópico de expectoração, com ou sem cultura
- A15.1 Tuberculose pulmonar, com confirmação somente por cultura
- A15.2 Tuberculose pulmonar, com confirmação histológica
- A15.3 Tuberculose pulmonar, com confirmação por meio não especificado
- A15.4 Tuberculose dos gânglios intratorácicos, com confirmação bacteriológica e histológica
- A15.5 Tuberculose da laringe, da traquéia e dos brônquios, com confirmação bacteriológica e histológica
- A15.6 Pleurite tuberculosa, com confirmação bacteriológica e histológica
- A15.7 Tuberculose primária das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica
- A15.8 Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica
- A15.9 Tuberculose não especificada das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica

**A16 TUBERCULOSE DAS VIAS  
RESPIRATÓRIAS, SEM  
CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA  
OU HISTOLÓGICA**

- A16.0 Tuberculose pulmonar com exames bacteriológico e histológico negativos



- A16.1 Tuberculose pulmonar, sem realização de exame bacteriológico ou histológico
- A16.2 Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.3 Tuberculose dos gânglios intratorácicos, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.4 Tuberculose da laringe, da traquéia e dos brônquios, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.5 Pleurisia tuberculosa, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.7 Tuberculose respiratória primária, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.8 Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
- A16.9 Tuberculose respiratória, não especificada, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica

#### **A17 TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO**

- A17.0 Meningite tuberculosa
- A17.1 Tuberculoma meníngeo
- A17.8 Outras tuberculoses do sistema nervoso
- A17.9 Tuberculose não especificada do sistema nervoso

#### **A18 TUBERCULOSE DE OUTROS ÓRGÃOS**

- A18.0 Tuberculose óssea e das articulações
- A18.1 Tuberculose do aparelho geniturinário
- A18.2 Linfadenopatia tuberculosa periférica

- A18.3 Tuberculose do intestino, do peritônio e dos gânglios mesentéricos
- A18.4 Tuberculose da pele e do tecido subcutâneo
- A18.5 Tuberculose do olho
- A18.6 Tuberculose do ouvido
- A18.7 Tuberculose das supra-renais
- A18.8 Tuberculose dos outros órgãos especificados

#### **A19 TUBERCULOSE MILIAR**

- A19.0 Tuberculose miliar aguda de localização única e especificada
- A19.1 Tuberculose miliar aguda de múltiplas localizações
- A19.2 Tuberculose miliar aguda não especificada
- A19.8 Outras tuberculoses miliares
- A19.9 Tuberculose miliar não especificada

### **ALGUMAS DOENÇAS BACTERIANAS ZOONÓTICAS (A20-A28)**

#### **A20 PESTE**

- A20.0 Peste bubônica
- A20.1 Peste celolocutânea
- A20.2 Peste pneumônica
- A20.3 Peste meníngea
- A20.7 Peste septicêmica
- A20.8 Outras formas de peste
- A20.9 Peste, forma não especificada

#### **A21 TULAREMIA**

- A21.0 Tularemia ulceroglandular
- A21.1 Tularemia oculoglandular
- A21.2 Tularemia pulmonar
- A21.3 Tularemia gastrointestinal
- A21.7 Tularemia generalizada
- A21.8 Outras formas de tularemia
- A21.9 Tularemia, forma não especificada

#### **A22 CARBÚNCULO**

- A22.0 Carbúnculo cutâneo
- A22.1 Carbúnculo pulmonar

- A22.2 Carbúnculo gastrointestinal
- A22.7 Septicemia carbunculosa
- A22.8 Outras formas de carbúnculo
- A22.9 Carbúnculo, forma não especificada

### **A23 BRUCELOSE**

- A23.0 Brucelose por *Brucella melitensis*
- A23.1 Brucelose por *Brucella abortus*
- A23.2 Brucelose por *Brucella suis*
- A23.3 Brucelose por *Brucella canis*
- A23.8 Outras bruceloses
- A23.9 Brucelose não especificada

### **A24 MORMO E MELIOIDOSE**

- A24.0 Mormo
- A24.1 Melioidose aguda e fulminante
- A24.2 Melioidose subaguda e crônica
- A24.3 Outras melioidoses
- A24.4 Melioidose não especificada

### **A25 FEBRES TRANSMITIDAS POR MORDEDURA DE RATO**

- A25.0 Espirilose
- A25.1 Estreptobacilose
- A25.9 Febre transmitida por mordedura de rato, tipo não especificado

### **A26 ERISPELOÍDE**

- A26.0 Erisipelóide cutâneo
- A26.7 Septicemia por *Erysipelothrix*
- A26.8 Outras formas de erisipelóide
- A26.9 Erisipelóide não especificado

### **A27 LEPTOSPIROSE**

- A27.0 Leptospirose icterohemorrágica
- A27.8 Outras formas de leptospirose
- A27.9 Leptospirose não especificada

### **A28 OUTRAS DOENÇAS BACTERIANAS ZOONÓTICAS NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A28.0 Pasteurelose
- A28.1 Doença por arranhadura de gato
- A28.2 Yersiniose extra-intestinal

- A28.8 Outras doenças bacterianas zoonóticas especificadas, não classificadas em outra parte
- A28.9 Doença bacteriana zoonótica, não especificada

## **OUTRAS DOENÇAS BACTERIANAS (A30-A49)**

### **A30 HANSENÍASE (LEPRA)**

- A30.0 Hanseníase (lepra) indeterminada
- A30.1 Hanseníase (lepra) tuberculóide
- A30.2 Hanseníase (lepra) tuberculóide *borderline*
- A30.3 Hanseníase (lepra) dimorfa
- A30.4 Hanseníase (lepra) lepromatosa *borderline*
- A30.5 Hanseníase (lepra) lepromatosa
- A30.8 Outras formas de hanseníase (lepra)
- A30.9 Hanseníase (lepra) não especificada

### **A31 INFECÇÕES DEVIDAS A OUTRAS MICOBACTÉRIAS**

- A31.0 Infecção pulmonar micobacteriana
- A31.1 Infecção cutânea micobacteriana
- A31.8 Outras infecções micobacterianas
- A31.9 Infecção micobacteriana não especificada

### **A32 LISTERIOSE (LISTERÍASE)**

- A32.0 Listeriose cutânea
- A32.1 Meningite e meningoencefalite pos listéria
- A32.7 Septicemia listeriótica
- A32.8 Outras formas de listeriose
- A32.9 Listeriose não especificada

### **A33 TÉTANO DO RECÉM-NASCIDO (NEONATAL)**

### **A34 TÉTANO OBSTÉTRICO**

**A35 OUTROS TIPOS DE TÉTANO****A36 DIFTERIA**

- A36.0 Difteria faríngea
- A36.1 Difteria nasofaríngea
- A36.2 Difteria laríngea
- A36.3 Difteria cutânea
- A36.8 Outras formas de difteria
- A36.9 Difteria não especificada

**A37 COQUELUCHÉ**

- A37.0 Coqueluche por *Bordetella pertussis*
- A37.1 Coqueluche por *Bordetella parapertussis*
- A37.8 Coqueluche por outras espécies de *Bordetella*
- A37.9 Coqueluche não especificada

**A38 ESCARLATINA****A39 INFECÇÃO MENINGOCÓCICA**

- A39.0 Meningite meningocócica
- A39.1 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
- A39.2 Meningococemia aguda
- A39.3 Meningococemia crônica
- A39.4 Meningococemia não especificada
- A39.5 Cardite por meningococos
- A39.8 Outras infecções por meningococos
- A39.9 Infecção meningocócica não especificada

**A40 SEPTICEMIA ESTREPTOCÓCICA**

- A40.0 Septicemia por *Streptococcus* do grupo A
- A40.1 Septicemia por *Streptococcus* do grupo B
- A40.2 Septicemia por *Streptococcus* do grupo D
- A40.3 Septicemia por *Streptococcus pneumoniae*
- A40.8 Outras septicemias estreptocócicas
- A40.9 Septicemia estreptocócica não especificada

**A41 OUTRAS SEPTICEMIAS**

- A41.0 Septicemia por *Staphylococcus aureus*
- A41.1 Septicemia por outros estafilococos especificados
- A41.2 Septicemia por estafilococos não especificados
- A41.3 Septicemia por *Haemophilus influenzae*
- A41.4 Septicemia por anaeróbicos
- A41.5 Septicemia por outros microrganismos gram-negativos
- A41.8 Outras septicemias especificadas
- A41.9 Septicemia não especificada

**A42 ACTINOMICOSE**

- A42.0 Actinomicose pulmonar
- A42.1 Actinomicose abdominal
- A42.2 Actinomicose cervicofacial
- A42.7 Septicemia actinomicótica
- A42.8 Outras formas de actinomicose
- A42.9 Actinomicose não especificada

**A43 NOCARDIOSE**

- A43.0 Nocardiose pulmonar
- A43.1 Nocardiose cutânea
- A43.8 Outras formas de nocardiose
- A43.9 Nocardiose não especificada

**A44 BARTONELOSE**

- A44.0 Bartonelose sistêmica
- A44.1 Bartonelose cutânea e cutâneo-mucosa
- A44.8 Outras formas de bartonelose
- A44.9 Bartonelose não especificada

**A46 ERISPELA****A48 OUTRAS DOENÇAS BACTERIANAS NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A48.0 Gangrena gasosa
- A48.1 Doença dos legionários
- A48.2 Doença dos legionários não-pneumônica (febre de Pontiac)
- A48.3 Síndrome do choque tóxico
- A48.4 Febre purpúrica do Brasil
- A48.8 Outras doenças bacterianas especificadas

**A49 INFECÇÃO BACTERIANA DE LOCAL NÃO ESPECIFICADO**

- A49.0 Infecção estafilocócica não especificada
- A49.1 Infecção estreptocócica não especificada
- A49.2 Infecção por *Haemophilus influenzae* não especificada
- A49.3 Infecção por *Mycoplasma* não especificada
- A49.8 Outras infecções bacterianas de localização não especificada
- A49.9 Infecção bacteriana não especificada

**INFECÇÕES DE TRANSMISSÃO PREDOMINANTEMENTE SEXUAL (A50-A64)****A50 SÍFILIS CONGÊNITA**

- A50.0 Sífilis congênita precoce sintomática
- A50.1 Sífilis congênita precoce, forma latente
- A50.2 Sífilis congênita não especificada
- A50.3 Oculopatia sífilica congênita tardia
- A50.4 Neurosífilis congênita tardia (neurosífilis juvenil)
- A50.5 Outras formas tardias e sintomáticas da sífilis congênita
- A50.6 Sífilis congênita tardia latente
- A50.7 Sífilis congênita tardia não especificada
- A50.9 Sífilis congênita não especificada

**A51 SÍFILIS PRECOCE**

- A51.0 Sífilis genital primária
- A51.1 Sífilis anal primária
- A51.2 Sífilis primária de outras localizações
- A51.3 Sífilis secundária da pele e das mucosas
- A51.4 Outras formas de sífilis secundária
- A51.5 Sífilis precoce latente
- A51.9 Sífilis precoce não especificada

**A52 SÍFILIS TARDIA**

- A52.0 Sífilis cardiovascular
- A52.1 Neurosífilis sintomática
- A52.2 Neurosífilis assintomática
- A52.3 Neurosífilis não especificada
- A52.7 Outras formas de sífilis tardia sintomática
- A52.8 Sífilis tardia latente
- A52.9 Sífilis tardia não especificada

**A53 OUTRAS FORMAS DE SÍFILIS E AS NÃO ESPECIFICADAS**

- A53.0 Sífilis latente, não especificada se recente ou tardia
- A53.9 Sífilis não especificada

**A54 INFECÇÃO GONOCÓCICA**

- A54.0 Infecção gonocócica do trato geniturinário inferior, sem abscesso periuretral ou das glândulas acessórias
- A54.1 Infecção gonocócica do trato geniturinário inferior, com abscesso periuretral ou das glândulas acessórias
- A54.2 Pelviperitonite gonocócica e outras infecções geniturinárias gonocócicas
- A54.3 Infecção gonocócica do olho
- A54.4 Infecção gonocócica do sistema músculo-esquelético
- A54.5 Faringite gonocócica
- A54.6 Infecção gonocócica do ânus ou do reto
- A54.8 Outras infecções gonocócicas
- A54.9 Infecção gonocócica não especificada

**A55 LINFOGRANULOMA (VENÉREO) POR CLAMÍDIA****A56 OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR CLAMÍDIAS TRANSMITIDAS POR VIA SEXUAL**

- A56.0 Infecções por clamídias do trato geniturinário inferior
- A56.1 Infecção por clamídias, pelviperitonial e de outros órgãos geniturinários

- A56.2 Infecção por clamídias do trato geniturinário, localização não especificada
- A56.3 Infecção do ânus e do reto por clamídias
- A56.4 Infecção da faringe por clamídias
- A56.8 Infecção por clamídias transmitida por via sexual, de outras localizações

## **A57 CANCRO MOLE**

## **A58 GRANULOMA INGUINAL**

## **A59 TRICOMONÍASE**

- A59.0 Tricomoníase urogenital
- A59.8 Outras localizações de tricomoníase
- A59.9 Tricomoníase não especificada

## **A60 INFECÇÕES ANOGENITAIS PELO VÍRUS DO HERPES (HERPES SIMPLES)**

- A60.0 Infecção dos órgãos genitais e do trato geniturinário pelo vírus do herpes
- A60.1 Infecção da margem cutânea do ânus e do reto pelo vírus do herpes
- A60.9 Infecção anogenital não especificada pelo vírus do herpes

## **A63 OUTRAS DOENÇAS DE TRANSMISSÃO PREDOMINANTEMENTE SEXUAL, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A63.0 Verrugas anogenitais (venéreas)
- A63.8 Outras doenças especificadas de transmissão predominantemente sexual

## **A64 DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMITIDAS, NÃO ESPECIFICADAS**

# **OUTRAS DOENÇAS POR ESPIROQUETAS (A65-A69)**

## **A65 SÍFILIS NÃO-VENÉREA**

## **A66 BOUBA**

- A66.0 Lesões iniciais da boubá
- A66.1 Papilomas múltiplos e boubá plantar úmida (cravo de boubá)
- A66.2 Outras lesões cutâneas precoces da boubá
- A66.3 Hiperkeratose devida à boubá
- A66.4 Gomas e úlceras devidas à boubá
- A66.5 Gangosa
- A66.6 Lesões osteoarticulares devidas à boubá
- A66.7 Outras manifestações da boubá
- A66.8 Boubá latente
- A66.9 Boubá não especificada

## **A67 PINTA (CARATE)**

- A67.0 Lesões primárias da pinta
- A67.1 Lesões intermediárias da pinta
- A67.2 Lesões tardias da pinta
- A67.3 Lesões mistas da pinta
- A67.9 Pinta não especificada

## **A68 FEBRES RECORRENTES (BORRELIOSSES)**

- A68.0 Febre recorrente transmitida por piolhos
- A68.1 Febre recorrente transmitida por carrapatos
- A68.9 Febre recorrente não especificada

## **A69 OUTRAS INFECÇÕES POR ESPIROQUETAS**

- A69.0 Estomatite ulcerativa necrotizante
- A69.1 Outras infecções de Vincent
- A69.2 Doença de Lyme
- A69.8 Outras infecções especificadas por espiroquetas
- A69.9 Infecção por espiroqueta, não especificada

## OUTRAS DOENÇAS CAUSADAS POR CLAMÍDIAS (A70-A74)

### A70 INFECÇÕES CAUSADAS POR *CHLAMYDIA PSITTACI*

#### A71 Tracoma

A71.0 Fase inicial do tracoma

A71.1 Fase ativa do tracoma

A71.9 Tracoma não especificado

### A74 OUTRAS DOENÇAS CAUSADAS POR CLAMÍDIAS

A74.0 Conjuntivite causada por clamídias

A74.8 Outras doenças causadas por clamídias

A74.9 Infecção causada por clamídias não especificada

## RICKETTSIOSES (A75-A79)

### A75 TIFO EXANTEMÁTICO

A75.0 Tifo epidêmico transmitido por piolhos devido a *Rickettsia prowazekii*

A75.1 Tifo recrudescente (doença de Brill)

A75.2 Tifo por *Rickettsia typhi*

A75.3 Tifo por *Rickettsia tsutsugamuchi*

A75.9 Tifo não especificado

### A77 FEBRE MACULOSA (RICKETTSIOSES TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS)

A77.0 Febre maculosa por *Rickettsia rickettsii*

A77.1 Febre maculosa por *Rickettsia conorii*

A77.2 Febre maculosa devida a *Rickettsia siberica*

A77.3 Febre maculosa devida a *Rickettsia australis*

A77.8 Outras febres maculosas

A77.9 Febre maculosa não especificada

### A78 FEBRE Q

### A79 OUTRAS RICKETTSIOSES

A79.0 Febre das trincheiras

A79.1 Rickettsiose variceliforme devida a *Rickettsia akari*

A79.8 Outros tipos de rickettsioses especificadas

A79.9 Rickettsiose não especificada

## INFECÇÕES VIRAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (A80 – A89)

### A80 POLIOMIELITE AGUDA

A80.0 Poliomielite paralítica aguda, associada ao vírus vacinal

A80.1 Poliomielite paralítica aguda, vírus selvagem importado

A80.2 Poliomielite paralítica aguda, vírus selvagem indígena

A80.3 Poliomielites paralíticas agudas, outras e as não especificadas

A80.4 Poliomielite aguda não-paralítica

A80.9 Poliomielite aguda não especificada

### A81 INFECÇÕES POR VÍRUS LENTOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A81.0 Doença de Creutzfeldt-Jakob

A81.1 Panencefalite esclerosante subaguda

A81.2 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A81.8 Outras infecções por vírus lentos do sistema nervoso central

A81.9 Infecção não especificada do sistema nervoso central por vírus lentos

### A82 RAIVA

A82.0 Raiva silvestre

A82.1 Raiva urbana

A82.9 Raiva não especificada

### A83 ENCEFALITE POR VÍRUS TRANSMITIDOS POR MOSQUITOS

A83.0 Encefalite japonesa

A83.1 Encefalite equina ocidental

- A83.2 Encefalite eqüina oriental
- A83.4 Encefalite australiana
- A83.5 Encefalite da Califórnia
- A83.6 Doença pelo vírus de Rocio
- A83.8 Outras encefalites por vírus transmitido por mosquitos
- A83.9 Encefalite não especificada por vírus transmitido por mosquitos

#### **A84 ENCEFALITE POR VÍRUS TRANSMITIDO POR CARRAPATOS**

- A84.0 Encefalite da taiga
- A84.1 Encefalite da Europa Central transmitida por carrapatos
- A84.8 Outras encefalites por vírus transmitidas por carrapatos
- A84.9 Encefalite não especificada por vírus transmitida por carrapatos

#### **A85 OUTRAS ENCEFALITES VIRAIS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A85.0 Encefalite por enterovírus
- A85.1 Encefalite por adenovírus
- A85.2 Encefalite por vírus transmitido por artrópodes, não especificada
- A85.8 Outras encefalites virais especificadas

#### **A86 ENCEFALITE VIRAL, NÃO ESPECIFICADA**

#### **A87 MENINGITE VIRAL**

- A87.0 Meningite por enterovírus
- A87.1 Meningite por adenovírus
- A87.2 Coriomeningite linfocitária
- A87.8 Outras meningites virais
- A87.9 Meningite viral não especificada

#### **A88 OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NÃO CLASSIFICADA EM OUTRA PARTE**

- A88.0 Febre exantemática por enterovírus

- A88.1 Vertigem epidêmica
- A88.8 Outras infecções virais especificadas do sistema nervoso central

#### **A89 INFECÇÕES VIRAIS NÃO ESPECIFICADAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

### **FEBRES POR ARBOVÍRUS E FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS (A90-A99)**

#### **A90 DENGUE**

#### **A91 FEBRE HEMORRÁGICA DEVIDA AO VÍRUS DO DENGUE**

#### **A92 OUTRAS FEBRES VIRAIS TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS**

- A92.0 Febre de Chikungunya
- A92.1 Febre de O'nyong-nyong
- A92.2 Febre eqüina venezuelana
- A92.3 Febre por vírus West Nile
- A92.4 Febre do vale do Rift
- A92.8 Outras febres virais especificadas transmitidas por mosquitos
- A92.9 Febre viral transmitida por mosquitos, não especificada

#### **A93 OUTRAS FEBRES POR VÍRUS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODES NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A93.0 Febre de Oropouche
- A93.1 Febre por flebótomos
- A93.2 Febre do Colorado transmitida por carrapatos
- A93.8 Outras febres virais especificadas transmitidas por artrópodes

#### **A94 FEBRE VIRAL TRANSMITIDA POR ARTRÓPODES, NÃO ESPECIFICADA**

**A95 FEBRE AMARELA**

- A95.0 Febre amarela silvestre
- A95.1 Febre amarela urbana
- A95.9 Febre amarela não especificada

**A96 FEBRE HEMORRÁGICA POR ARENAVÍRUS**

- A96.0 Febre hemorrágica de Junin
- A96.1 Febre hemorrágica de Machupo
- A96.2 Febre de Lassa
- A96.8 Outras febres hemorrágicas por arenavírus
- A96.9 Febre hemorrágica por arenavírus, não especificada

**A98 OUTRAS FEBRES HEMORRÁGICAS POR VÍRUS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- A98.0 Febre hemorrágica da Criméia-Congo
- A98.1 Febre hemorrágica de Omsk
- A98.2 Doença de floresta de Kyasanur
- A98.3 Doença de Marburg
- A98.4 Doença pelo vírus Ebola
- A98.5 Febre hemorrágica com síndrome renal
- A98.8 Outras febres hemorrágicas especificadas por vírus

**A99 FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS NÃO ESPECIFICADAS****INFECÇÕES VIRAIS CARACTERIZADAS POR LESÕES DA PELE E MUCOSAS (B00-B09)****B00 INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HERPES (HERPES SIMPLES)**

- B00.0 Eczema herpético
- B00.1 Dermatite vesicular devido ao vírus do herpes
- B00.2 Gengivostomatite e faringoamigdalite devida ao vírus do herpes
- B00.3 Meningite devida ao vírus do herpes

- B00.4 Encefalite devida ao vírus do herpes
- B00.5 Afecções oculares devidas ao vírus do herpes
- B00.7 Doença disseminada devida ao vírus do herpes
- B00.8 Outras formas de infecção devida ao vírus do herpes
- B00.9 Infecção não especificada devida ao vírus do herpes

**B01 VARICELA (CATAPORA)**

- B01.0 Meningite por varicela
- B01.1 Encefalite por varicela
- B01.2 Pneumopatia varicelosa
- B01.8 Varicela com outras complicações
- B01.9 Varicela sem complicação

**B02 HERPES ZOSTER (ZONA)**

- B02.0 Encefalite pelo vírus herpes zoster
- B02.1 Meningite pelo vírus do herpes zoster
- B02.2 Herpes zoster acompanhado de outras manifestações neurológicas
- B02.3 Herpes zoster oftálmico
- B02.7 Herpes zoster disseminado
- B02.8 Herpes zoster com outras complicações
- B02.9 Herpes zoster sem complicações

**B03 VARÍOLA****B04 VARÍOLA DOS MACACOS (MONKEYPOX)****B05 SARAMPO**

- B05.0 Sarampo complicado por encefalite
- B05.1 Sarampo complicado por meningite
- B05.2 Sarampo complicado por pneumonia
- B05.3 Sarampo complicado por otite média
- B05.4 Sarampo com complicações intestinais



- B05.8 Sarampo com outras complicações  
B05.9 Sarampo sem complicação

## **B06 RUBÉOLA**

- B06.0 Rubéola com complicações neurológicas  
B06.8 Rubéola com outras complicações  
B06.9 Rubéola sem complicação

## **B07 VERRUGAS DE ORIGEM VIRAL**

## **B08 OUTRAS INFECÇÕES CARACTERIZADAS POR LESÕES DA PELE E DAS MEMBRANAS MUCOSAS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- B08.0 Outras infecções por ortopoxvírus  
B08.1 Molusco contagioso  
B08.2 Exantema súbito  
B08.3 Eritema infeccioso  
B08.4 Estomatite vesicular devida a enterovírus com enxatema  
B08.5 Faringite vesicular devida a enterovírus  
B08.8 Outras infecções virais especificadas caracterizadas por lesões da pele e das membranas mucosas

## **B09 INFECÇÃO VIRAL NÃO ESPECIFICADA CARACTERIZADA POR LESÕES DA PELE E MEMBRANAS MUCOSAS**

## **HEPATITE VIRAL (B15-B19)**

### **B15 HEPATITE AGUDA A**

- B15.0 Hepatite A com coma hepático  
B15.9 Hepatite A sem coma hepático

### **B16 HEPATITE AGUDA B**

- B16.0 Hepatite aguda B com agente Delta (co-infecção), com coma hepático  
B16.1 Hepatite aguda B com agente Delta (co-infecção), sem coma hepático

- B16.2 Hepatite aguda B sem agente Delta, com coma hepático  
B16.9 Hepatite aguda B sem agente Delta e sem coma hepático

## **B17 OUTRAS HEPATITES VIRAIS AGUDAS**

- B17.0 (Super) infecção delta aguda de portador de hepatite B  
B17.1 Hepatite aguda C  
B17.2 Hepatite aguda E  
B17.8 Outras hepatites virais agudas especificadas

## **B18 HEPATITE VIRAL CRÔNICA**

- B18.0 Hepatite viral crônica B com agente Delta  
B18.1 Hepatite crônica viral B sem agente Delta  
B18.2 Hepatite viral crônica C  
B18.8 Outras hepatites crônicas virais  
B18.9 Hepatite viral crônica não especificada

## **B19 HEPATITE VIRAL NÃO ESPECIFICADA**

- B19.0 Hepatite viral, não especificada, com coma  
B19.9 Hepatite viral, não especificada, sem coma

## **DOENÇAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) (B20-B24)**

### **B20 DOENÇA PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV), RESULTANDO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

- B20.0 Doença pelo HIV resultando em infecções micobacterianas  
B20.1 Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas  
B20.2 Doença pelo HIV resultando em doença citomegálica

- B20.3 Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais
- B20.4 Doença pelo HIV resultando em candidíase
- B20.5 Doença pelo HIV resultando em outras micoses
- B20.6 Doença pelo HIV resultando em pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- B20.7 Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas
- B20.8 Doença pelo HIV resultando em outras doenças infecciosas e parasitárias
- B20.9 Doença pelo HIV resultando em doença infecciosa ou parasitária não especificada

**B21 DOENÇA PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) RESULTANDO EM NEOPLASIAS MALIGNAS**

- B21.0 Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi
- B21.1 Doença pelo HIV resultando em linfoma de Burkitt
- B21.2 Doença pelo HIV resultando em outros tipos de linfoma não-Hodgkin
- B21.3 Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas dos tecidos linfático, hematopoético e correlatos
- B21.7 Doença pelo HIV resultando em múltiplas neoplasias malignas
- B21.8 Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas
- B21.9 Doença pelo HIV resultando em neoplasia maligna não especificada

**B22 DOENÇA PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) RESULTANDO EM OUTRAS DOENÇAS ESPECIFICADAS**

- B22.0 Doença pelo HIV resultando em encefalopatia

- B22.1 Doença pelo HIV resultando em pneumonite intersticial linfática
- B22.2 Doença pelo HIV resultando em síndrome de emaciação
- B22.7 Doença pelo HIV resultando em doenças múltiplas classificadas em outra parte

**B23 DOENÇA PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) RESULTANDO EM OUTRAS DOENÇAS**

- B23.0 Síndrome de infecção aguda pelo HIV
- B23.1 Doença pelo HIV resultando em linfadenopatias generalizadas (persistentes)
- B23.2 Doença pelo HIV resultando em anomalias hematológicas e imunológicas não classificadas em outra parte
- B23.8 Doença pelo HIV resultando em outras afecções especificadas

**B24 DOENÇA PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) NÃO ESPECIFICADA**

**OUTRAS DOENÇAS POR VÍRUS (B25-B34)**

**B25 DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS**

- B25.0 Pneumonite por citomegalovírus
- B25.1 Hepatite por citomegalovírus
- B25.2 Pâncreatite por citomegalovírus
- B25.8 Outras doenças por citomegalovírus
- B25.9 Doença não especificada por citomegalovírus

**B26 CAXUMBA (PAROTIDITE EPIDÊMICA)**

- B26.0 Orquite por caxumba (parotidite epidêmica)

- B26.1 Meningite por caxumba (parotidite epidêmica)
- B26.2 Encefalite por caxumba (parotidite epidêmica)
- B26.3 Pancreatite por caxumba (parotidite epidêmica)
- B26.8 Caxumba (parotidite epidêmica) com outras complicações
- B26.9 Caxumba (parotidite epidêmica) sem complicações

## **B27 MONONUCLEOSE INFECCIOSA**

- B27.0 Mononucleose pelo vírus do herpes gama (Mononucleose devido ao vírus Epstein-Barr)
- B27.1 Mononucleose por citomegalovírus
- B27.8 Outras mononucleoses infecciosas
- B27.9 Mononucleose infecciosa não especificada

## **B30 CONJUNTIVITE VIRAL**

- B30.0 Ceratoconjuntivite devida a adenovírus
- B30.1 Conjuntivite devida a adenovírus
- B30.2 Faringoconjuntivite viral
- B30.3 Conjuntivite hemorrágica aguda endêmica (por enterovírus)
- B30.8 Outras conjuntivites virais
- B30.9 Infecção viral não especificada

## **B33 OUTRAS DOENÇAS POR VÍRUS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- B33.0 Mialgia epidêmica
- B33.1 Doença de Ross River
- B33.2 Cardite viral
- B33.3 Infecção por retrovírus, não classificadas em outra parte
- B33.8 Outras doenças especificadas por vírus

## **B34 DOENÇAS POR VÍRUS, DE LOCALIZAÇÃO NÃO ESPECIFICADA**

- B34.0 Infecção por adenovírus, não especificada
- B34.1 Infecção por enterovírus, não especificada
- B34.2 Infecção por coronavírus, não especificada
- B34.3 Infecção por parvovírus, não especificada
- B34.4 Infecção por papovírus, não especificada
- B34.8 Outras infecções por vírus de localização não especificada
- B34.9 Infecção viral não especificada

## **MICOSES (B35-B49)**

### **B35 DERMATOFITOSE**

- B35.0 Tinha da barba e do couro cabeludo
- B35.1 Tinha das unhas
- B35.2 Tinha da mão
- B35.3 Tinha dos pés
- B35.4 Tinha do corpo
- B35.5 Tinha imbricada
- B35.6 Tinea cruris
- B35.8 Outras dermatofitoses
- B35.9 Dermatofitose não especificada

### **B36 OUTRAS MICOSES SUPERFICIAIS**

- B36.0 Pityriase versicolor
- B36.1 Tinha negra
- B36.2 Piedra branca
- B36.3 Piedra negra
- B36.8 Outras micoses superficiais especificadas
- B36.9 Micose superficial não especificada

### **B37 CANDIDÍASE**

- B37.0 Estomatite por Candida
- B37.1 Candidíase pulmonar
- B37.2 Candidíase da pele e das unhas
- B37.3 Candidíase da vulva e da vagina

- B37.4 Candidíase de outras localizações urogenitais  
 B37.5 Meningite por *Candida*  
 B37.6 Endocardite por *Candida*  
 B37.7 Septicemia por *Candida*  
 B37.8 Candidíase de outras localizações  
 B37.9 Candidíase não especificada

### **B38 COCCIDIOIDOMICOSE**

- B38.0 Coccidioidomicose pulmonar aguda  
 B38.1 Coccidioidomicose pulmonar crônica  
 B38.2 Coccidioidomicose pulmonar não especificada  
 B38.3 Coccidioidomicose cutânea  
 B38.4 Meningite por coccidioidomicose  
 B38.7 Coccidioidomicose disseminada  
 B38.8 Outras formas de coccidioidomicose  
 B38.9 Coccidioidomicose não especificada

### **B39 HISTOPLASMOSE**

- B39.0 Histoplasmose pulmonar aguda por *Histoplasma capsulatum*  
 B39.1 Histoplasmose pulmonar crônica por *Histoplasma capsulatum*  
 B39.2 Histoplasmose pulmonar não especificada por *Histoplasma capsulatum*  
 B39.3 Histoplasmose disseminada por *Histoplasma capsulatum*  
 B39.4 Histoplasmose não especificada por *Histoplasma capsulatum*  
 B39.5 Histoplasmose por *Histoplasma duboisii*  
 B39.9 Histoplasmose não especificada

### **B40 BLASTOMICOSE**

- B40.0 Blastomicose pulmonar aguda  
 B40.1 Blastomicose pulmonar crônica  
 B40.2 Blastomicose pulmonar não especificada

- B40.3 Blastomicose cutânea  
 B40.7 Blastomicose disseminada  
 B40.8 Outras formas de blastomicose  
 B40.9 Blastomicose não especificada

### **B41 PARACOCIDIOIDOMICOSE**

- B41.0 Paracoccidioidomicose pulmonar  
 B41.7 Paracoccidiodomicose disseminada  
 B41.8 Outras formas de paracoccidioidomicose  
 B41.9 Paracoccidioidomicose não especificada

### **B42 ESPOROTRICOSE**

- B42.0 Esporotricose pulmonar  
 B42.1 Esporotricose linfocutânea  
 B42.7 Esporotricose disseminada  
 B42.8 Outras formas de esporotricose  
 B42.9 Esporotricose não especificada

### **B43 CROMOMICOSE E ABSCESSO FEOMICÓTICO**

- B43.0 Cromomicose cutânea  
 B43.1 Abscesso cerebral feomicótico  
 B43.2 Abscesso e cisto feomicótico subcutâneos  
 B43.8 Outras formas de cromomicose  
 B43.9 Cromomicose não especificada

### **B44 ASPERGIOSE**

- B44.0 Aspergilose pulmonar invasiva  
 B44.1 Outras aspergiloses pulmonares  
 B44.2 Aspergilose amigdalana  
 B44.7 Aspergilose disseminada  
 B44.8 Outras formas de aspergilose  
 B44.9 Aspergilose não especificada

### **B45 CRIPTOCOCOSE**

- B45.0 Criptococose pulmonar  
 B45.1 Criptococose cerebral  
 B45.2 Criptococose cutânea  
 B45.3 Criptococose óssea  
 B45.7 Criptococose disseminada  
 B45.8 Outras formas de criptococose  
 B45.9 Criptococose não especificada

- B46 ZIGOMICOSE**  
 B46.0 Mucormicose pulmonar  
 B46.1 Mucormicose rinocerebral  
 B46.2 Mucormicose gastrointestinal  
 B46.3 Mucormicose cutânea  
 B46.4 Mucormicose disseminada  
 B46.5 Mucormicose não especificada  
 B46.8 Outras zigomicoses  
 B46.9 Zigomicose não especificada

- B47 MICETOMA**  
 B47.0 Eumicetoma  
 B47.1 Actinomicetoma  
 B47.9 Micetoma não especificado

- B48 OUTRAS MICOSES, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**  
 B48.0 Lobomicose  
 B48.1 Rinosporidiose  
 B48.2 Alesqueriose  
 B48.3 Geotricose  
 B48.4 Penicilose  
 B48.7 Micoses oportunistas  
 B48.8 Outras micoses especificadas

- B49 MICOSE NÃO ESPECIFICADA**

## DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS (B50-B64)

- B50 MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM***  
 B50.0 Malária por *Plasmodium falciparum* com complicações cerebrais  
 B50.1 Outras formas graves e complicadas de malária por *Plasmodium falciparum*  
 B50.9 Malária não especificada por *Plasmodium falciparum*

- B51 MALÁRIA POR *PLASMODIUM VIVAX***  
 B51.0 Malária por *Plasmodium vivax* com ruptura do baço  
 B51.8 Malária por *Plasmodium vivax* com outras complicações

- B51.9 Malária por *Plasmodium vivax* sem complicações

## **B52 MALÁRIA POR *PLASMODIUM MALARIAE***

- B52.0 Malária por *Plasmodium malariae* com nefropatia  
 B52.8 Malária por *Plasmodium malariae* com outras complicações  
 B52.9 Malária por *Plasmodium malariae* sem complicações

## **B53 OUTRAS FORMAS DE MALÁRIA CONFIRMADAS POR EXAMES PARASITOLÓGICOS**

- B53.0 Malária por *Plasmodium ovale*  
 B53.1 Malária por plasmódios de macacos  
 B53.8 Outras formas de malária com confirmação parasitológica, não classificadas em outra parte

## **B54 MALÁRIA NÃO ESPECIFICADA**

- B55 LEISHMANIOSE**  
 B55.0 Leishmaniose visceral  
 B55.1 Leishmaniose cutânea  
 B55.2 Leishmaniose cutâneo-mucosa  
 B55.9 Leishmaniose não especificada

- B56 TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA**  
 B56.0 Tripanossomíase por *Trypanosoma gambiense*  
 B56.1 Tripanossomíase por *Trypanosoma rhodesiense*  
 B56.9 Tripanossomíase africana não especificada

- B57 DOENÇA DE CHAGAS**  
 B57.0 Forma aguda da doença de Chagas, com comprometimento cardíaco  
 B57.1 Forma aguda da doença de Chagas, sem comprometimento cardíaco  
 B57.2 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento cardíaco

- B57.3 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do aparelho digestivo
- B57.4 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do sistema nervoso
- B57.5 Doença de Chagas (crônica) com comprometimento de outros órgãos

#### **B58 TOXOPLASMOSE**

- B58.0 Oculopatia por *Toxoplasma*
- B58.1 Hepatite por *Toxoplasma*
- B58.2 Meningoencefalite por *Toxoplasma*
- B58.3 Toxoplasmose pulmonar
- B58.8 Toxoplasmose com comprometimento de outros órgãos
- B58.9 Toxoplasmose não especificada

#### **B59 PNEUMOCISTOSE**

#### **B60 OUTRAS DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**

- B60.0 Babesiose
- B60.1 Acanthamebíase
- B60.2 Naegleríase
- B60.8 Outras doenças especificadas devidas a protozoários

#### **B64 DOENÇA NÃO ESPECIFICADA DEVIDA A PROTOZOÁRIOS**

### **HELMENTÍASES (B65-B83)**

#### **B65 ESQUISTOSSOMOSE (BILHARZIOSE) (SCHISTOSOMÍASE)**

- B65.0 Esquistossomose devida ao *Schistosoma haematobium* (esquistossomose urinária)
- B65.1 Esquistossomose devida ao *Schistosoma mansoni* (esquistossomose intestinal)

- B65.2 Esquistossomose devida ao *Schistosoma japonicum* (esquistossomose asiática)
- B65.3 Dermatite por cercárias
- B65.8 Outras esquistossomoses
- B65.9 Esquistossomose não especificada

#### **B66 OUTRAS INFESTAÇÕES POR TREMATÓDEOS**

- B66.0 Opistorquíase
- B66.1 Clonorquíase
- B66.2 Dicrocelíase
- B66.3 Fasciolíase
- B66.4 Paragonimíase
- B66.5 Fasciolopsíase
- B66.8 Outras infestações por trematódeos especificados
- B66.9 Infecção não especificada por trematódeo

#### **B67 EQUINOCOCOSE**

- B67.0 Infestação hepática por *Echinococcus granulosus*
- B67.1 Infestação pulmonar por *Echinococcus granulosus*
- B67.2 Infestação óssea por *Echinococcus granulosus*
- B67.3 Infestações por *Echinococcus granulosus*, outras e de localizações múltiplas
- B67.4 Infestação não especificada por *Echinococcus granulosus*
- B67.5 Infestação hepática por *Echinococcus multilocularis*
- B67.6 Infecções por *Echinococcus multilocularis*, outras e de localizações múltiplas
- B67.7 Infestação não especificada por *Echinococcus multilocularis*
- B67.8 Infestação hepática não especificada, por *Echinococcus*
- B67.9 Infestações por *Echinococcus*, outras e as não especificadas

#### **B68 INFESTAÇÃO POR TAENIA**

- B68.0 Infestação por *Taenia solium*
- B68.1 Infestação por *Taenia saginata*

- B68.9 Infestação não especificada por *Taenia*
- B69 CISTICERCOSE**
- B69.0 Cisticercose do sistema nervoso central
- B69.1 Cisticercose do olho
- B69.8 Cisticercose de outras localizações
- B69.9 Cisticercose não especificada
- B70 DIFILOBOTRIÁSE E ESPARGANOSE**
- B70.0 Difilobotríase
- B70.1 Esparganose
- B71 OUTRAS INFECÇÕES POR CESTÓIDES**
- B71.0 Infestação por *Hymenolepis*
- B71.1 Infestação por *Dipylidium*
- B71.8 Outras infestações especificadas por cestóides
- B71.9 Infestação não especificada por cestóides
- B72 DRACONTÍASE**
- B73 ONCOCERCOSE**
- B74 FILARIOSE**
- B74.0 Filariose por *Wuchereria bancrofti*
- B74.1 Filariose por *Brugia malayi*
- B74.2 Filariose por *Brugia timori*
- B74.3 Loaíase
- B74.4 Mansonelose
- B74.8 Outras filarioses
- B74.9 Filariose não especificada
- B75 TRIQUINOSE**
- B76 ANCILOSTOMÍASE**
- B76.0 Ancilostomose
- B76.1 Necatoríase
- B76.8 Outras ancilostomíases
- B76.9 Ancilostomíase não especificada
- B77 ASCARIDÍASE**
- B77.0 Ascaridíase com complicações intestinais
- B77.8 Ascaridíase com outras complicações
- B77.9 Ascaridíase não especificada
- B78 ESTRONGILOIDÍASE**
- B78.0 Estrongiloidíase intestinal
- B78.1 Estrongiloidíase cutânea
- B78.7 Estrongiloidíase disseminada
- B78.9 Estrongiloidíase não especificada
- B79 TRICURIÁSE**
- B80 OXIURIÁSE**
- B81 OUTRAS HELMENTÍASES INTESTINAIS, NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE**
- B81.0 Anisakiase
- B81.1 Capilariase intestinal
- B81.2 Tricostrogilose
- B81.3 Angiostrongiloidose intestinal
- Angiostrongiloidose devida a *Parastrongylus costaricensis*
- B81.4 Helmintíases intestinais
- B81.8 Outras helmintíases intestinais especificadas
- B82 PARASITOSE INTESTINAL NÃO ESPECIFICADA**
- B82.0 Helmintíase intestinal não especificada
- B82.9 Parasitose intestinal não especificada
- B83 OUTRAS HELMINTÍASES**
- B83.0 Larva migrans visceral
- B83.1 Gnátostomíase
- B83.2 Angiostrongiloidose devida a *Parastrongylus cantonensis*
- B83.3 Singamose
- B83.4 Hirudiníase interna
- B83.8 Outras helmintíases especificadas
- B83.9 Helmintíase não especificada

## **PEDICULOSE, ACARIÁSE E OUTRAS INFESTAÇÕES (B85-B89)**

### **B85 PEDICULOSE E FTIRÍASE**

- B85.0 Pediculose devida a *Pediculus humanus capitis*
- B85.1 Pediculose devida a *Pediculus humanus corporis*
- B85.2 Pediculose não especificada
- B85.3 Ftíriase
- B85.4 Pediculose e ftíriase mista

### **B86 ESCABIOSE (SARNA)**

### **B87 MIÍASE**

- B87.0 Miíase cutânea
- B87.1 Miíase das feridas
- B87.2 Miíase ocular
- B87.3 Miíase nasofaríngea
- B87.4 Miíase auricular
- B87.8 Miíase de outras localizações
- B87.9 Miíase não especificada

### **B88 OUTRAS INFESTAÇÕES**

- B88.0 Outras acariases
- B88.1 Tungíase (infestação pela pulga da areia)
- B88.2 Outras infestações por artrópodos
- B88.3 Hirundiniase externa
- B88.8 Outras infestações especificadas
- B88.9 Infestação não especificada

### **B89 DOENÇA PARASITÁRIA NÃO ESPECIFICADA**

## **SEQÜELAS DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS (B90-B94)**

### **B90 SEQÜELAS DE TUBERCULOSE**

- B90.0 Seqüelas de tuberculose do sistema nervoso central
- B90.1 Seqüelas de tuberculose geniturinária
- B90.2 Seqüelas de tuberculose óssea e das articulações

- B90.8 Seqüelas de tuberculose de outros órgãos
- B90.9 Seqüelas de tuberculose das vias respiratórias e de órgãos não especificados

### **B91 SEQÜELAS DE POLIOMIELITE**

### **B92 SEQÜELAS DE HANSENÍASE**

### **B94 SEQÜELAS DE OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS E DAS NÃO ESPECIFICADAS**

- B94.0 Seqüelas de tracoma
- B94.1 Seqüelas de encefalite viral
- B94.2 Seqüelas de hepatite viral
- B94.8 Seqüelas de outras doenças infecciosas e parasitárias especificadas
- B94.9 Seqüelas de doença infecciosa ou parasitária não especificada

## **AGENTES DE INFECÇÕES BACTERIANAS, VIRAIS E OUTROS AGENTES INFECCIOSOS (B95-B97)**

### **B95 ESTREPTOCOCOS E ESTAFILOCOCOS COMO CAUSA DE DOENÇAS CLASSIFICADAS EM OUTROS CAPÍTULOS**

- B95.0 Estreptococo do grupo A
- B95.1 Estreptococo do grupo B
- B95.2 Estreptococo do grupo D
- B95.3 *Streptococcus pneumoniae*
- B95.4 Outros estreptococos
- B95.5 Estreptococo não especificado
- B95.6 *Staphylococcus aureus*
- B95.7 Outros estafilococos
- B95.8 Estafilococo não especificado

### **B96 OUTROS AGENTES BACTERIANOS, COMO CAUSA DE DOENÇAS CLASSIFICADAS EM OUTROS CAPÍTULOS**

- B96.0 *Mycoplasma pneumoniae*
- B96.1 *Klebsiella pneumoniae*
- B96.2 *Escherichia coli*



- B96.3 *Haemophilus influenzae*
- B96.4 *Proteus*
- B96.5 *Pseudomonas*
- B96.6 *Bacillus fragilis*
- B96.7 *Clostridium perfringens*
- B96.8 Outros agentes bacterianos especificados

## **B97 VÍRUS COMO CAUSA DE DOENÇAS CLASSIFICADAS EM OUTROS CAPÍTULOS**

- B97.0 Adenovírus
- B97.1 Enterovírus
- B97.2 Coronavírus
- B97.3 Retrovírus
- B97.4 Vírus sincicial respiratório
- B97.5 Reovírus
- B97.6 Parvovírus
- B97.7 Papilomavírus
- B97.8 Outros agentes virais

## **OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS (B99)**

### **B99 DOENÇAS INFECCIOSAS, OUTRAS E AS NÃO ESPECIFICADAS**

## **OUTROS SINAIS E SINTOMAS, LISTADOS EM ORDEM ALFABÉTICA, PARA FACILITAR A CONSULTA**

- ▶ Abdome agudo – R10.0
- ▶ Achados anormais de exames para diagnóstico por imagem de outras estruturas do corpo – R93
- ▶ Achados anormais de exames para diagnóstico por imagem do pulmão – R91
- ▶ Achados anormais no líquido cefalorraquidiano – R83
- ▶ Anormalidade das hemácias – R71
- ▶ Anormalidade dos leucócitos, não classificada em outra parte – R72
- ▶ Ascite – R18
- ▶ Aumento de volume dos gânglios linfáticos – R59
- ▶ Aumento de volume generalizado de gânglios linfáticos – R59.1
- ▶ Aumento de volume localizado de gânglios linfáticos – R59.0
- ▶ Aumento dos níveis de transaminases e da desidrogenase láctica (DHL) – R74.0
- ▶ Caquexia – R64
- ▶ Cefaléia – R51
- ▶ Choque cardiogênico – R57.0
- ▶ Choque hipovolêmico – R57.1
- ▶ Choque não especificado – R57.9
- ▶ Coma não especificado – R40.2
- ▶ Contato com abelhas, vespas e vespões – X23
- ▶ Contato com aranhas venenosas – X21
- ▶ Contato com e exposição à doença transmissível não especificada – Z20.9
- ▶ Contato com e exposição a doenças infecciosas intestinais – Z20.0
- ▶ Contato com e exposição a doenças transmissíveis – Z20
- ▶ Contato com e exposição à hepatite viral – Z20.5
- ▶ Contato com e exposição a infecções de transmissão predominantemente sexual – Z20.2
- ▶ Contato com e exposição a outras doenças transmissíveis – Z20.8
- ▶ Contato com e exposição à pediculose, acariase e outras infestações – Z20.7
- ▶ Contato com e exposição à raiva – Z20.3
- ▶ Contato com e exposição à rubéola – Z20.4
- ▶ Contato com e exposição à tuberculose – Z20.1
- ▶ Contato com e exposição ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) – Z20.6
- ▶ Contato com escorpiões – X22
- ▶ Contato com serpentes e lagartos venenosos – X20
- ▶ Convulsões, não classificadas em outra parte – R56

- ▶ Dispnéia – R06.0
- ▶ Disúria – R30.0
- ▶ Edema não classificado em outra parte – R60
- ▶ Esplenomegalia, não classificada em outra parte – R16.1
- ▶ Estado de infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) – Z21
- ▶ Evidência laboratorial do vírus da imunodeficiência humana (HIV) – Teste para HIV não conclusivo para crianças – Exclui: doença devida ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) – (B20-B24) e soropositividade assintomática ao HIV (Z21) – R75
- ▶ Exame especial de rastreamento (“screening”) de doenças infecciosas e parasitárias – Z11
- ▶ Exame especial de rastreamento de vírus da imunodeficiência humana (HIV) – Z11.4
- ▶ Exame geral e investigação de pessoas sem queixas ou diagnóstico relatado – Z00
- ▶ Exame sorológico falso-positivo para sífilis – R76.2
- ▶ Febre de origem desconhecida – R50
- ▶ Febre não especificada – R50.9
- ▶ Febre persistente – R50.1
- ▶ Halitose – R19.6
- ▶ Hemoptise – R04.2
- ▶ Hepatomegalia com esplenomegalia, não classificada em outra parte – R16.2
- ▶ Hepatomegalia e esplenomegalia, não classificadas em outra parte – R16
- ▶ Hipotermia não associada à baixa temperatura ambiental – R68.0
- ▶ Icterícia, não especificada – R17
- ▶ Imunoterapia profilática – Z29.1
- ▶ Náusea e vômitos – R11
- ▶ Necessidade de imunização associada contra combinações de doenças infecciosas – Z27
- ▶ Necessidade de imunização contra doenças virais únicas – Z25
- ▶ Necessidade de imunização contra uma única doença bacteriana – Z23
- ▶ Necessidade de imunização contra algumas doenças virais únicas – Z24
- ▶ Outras formas de choque – R57.8
- ▶ Portador de doença infecciosa – Z22
- ▶ Portador de doença infecciosa, não especificado – Z22.9
- ▶ Portador de hepatite viral – Z22.5
- ▶ Portador de infecção pelo vírus T-linfotrópico tipo 1 (HTLV-1) – Z22.6
- ▶ Secreção uretral – R36
- ▶ Tenesmo vesical – R30.1
- ▶ Tosse – R05
- ▶ Valor anormal da pressão arterial sem diagnóstico – R03
- ▶ Valor elevado da pressão arterial sem diagnóstico de hipertensão – R03.0

# ÍNDICE

## A

- Abscesso cerebral 273-279
- Abscesso pulmonar 151-164
  - antibioticoterapia 158-161
  - aspiração transtraqueal 156
  - broncoscopia 156
  - drenagem percutânea 161
  - radiograma de tórax 155
  - tomografia computadorizada e ecografia do tórax 155-156
- Abscessos hepáticos 225-231
  - amebianos 228-231
  - piogênicos 225-228
- AIDS. *Ver* HIV
- Antibióticos, uso 29-38
  - agente etiológico 34-35
  - coleta de espécime clínico para estudo microbiológico 35
  - colonização, infecção e doença 35
  - indutores de resistência 37
  - infecção adquirida na comunidade 35
  - infecção adquirida no hospital 35
  - pressão seletiva 37
  - via de administração 34
  - virulência *versus* resistência 36

## Artrite 182

- Artrites infecciosas 281-288
  - artrite microcristalina 284
  - artrite pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* 287
  - artrite reumatóide 285
  - artrite soronegativa 285
  - artrite tuberculosa 287
  - doença de Lyme 285

## B

- Bacteinúria assintomática 335-337
- Bronquite 123-127
  - aguda 123-124
  - crônica 124-127

## C

- Candidemia 317
- Candidose 74, 76-77, 339-342
  - e HIV 469-476
  - esofágica 471, 472, 475
  - orofaríngea 470-472, 474-475
  - vulvovaginal 471-473, 475-476
- Candidúria 331-333
- Cardite 182
- Celulite 60-62
- Celulite anaeróbica por clostrídio 62-63
- Celulite anaeróbica diversa 63
- Cervicites e vulvovaginites. *Ver* Vulvovaginites e cervicites
- Cisticercose 318
- Cistite 319-324
  - antibiotico profilaxia 324
  - métodos para coleta da urina 321
- Citomegalovirose 317, 505-513
  - doença do sistema nervoso central e periférico 507, 509-511
  - doença gastrointestinal 506, 508-510
  - pneumonite 506-507, 509-510
  - retinite 506, 508, 510
- Colangite 233-237
- Conjuntivites 299-304
  - agudas 300
  - alérgicas 302
  - bacterianas 299, 303
  - crônicas 300-301
  - de inclusão/tracoma 303
  - inflamatórias 299
  - molusco contagioso 304
  - pediculose 303-304
  - por herpes simples 303
  - por *Neisseria* spp. 303
  - primaveris/atópicas 302
  - tóxicas 303
  - virais 299, 302
- Coréia de Sydenham 182

Coriorretinites 311-318  
 candidemia 317  
 cisticercose 318  
 citomegalovírus 317  
 herpes zoster causando uveíte  
   posterior ou necrose retiniana 316  
 síndrome da histoplasmoze ocular 317  
 toxocaríase 317  
 toxoplasmoze 317  
 Criptococose 487-495  
   doença em SNC 492  
   doença pulmonar 494  
   hipertensão intracraniana 492-493

## D

Dengue 595-599  
   clássico 596-597  
   hemorrágico 597  
 Dermatofitoses 73-76  
 Diarréia aguda 189-201  
   colite hemorrágica 192  
   coprocultura 193-194  
   em idosos 192  
   em pacientes imunocomprometidos 192  
   exame parasitológico de fezes 193  
   pesquisa de leucócitos fecais 193  
   retossigmoidoscopia/colonoscopia 195  
   substâncias antidiarréicas 197  
   terapia de reidratação 196-197  
   testes específicos 195  
 Diarréia associada a antimicrobianos 203-207  
   colite sem formação de  
     pseudomembranas 205  
   diarréia sem colite 204  
   manifestações extracolônicas da  
     infecção por *C. difficile* 205-206  
 Doença de Chagas 751-757  
 Doença de Kawasaki 541, 544-545  
 Doença inflamatória pélvica 349-354  
 Doenças exantemáticas 537-546  
   doença de Kawasaki 541, 544-545  
   eczema herpético 543  
   enterovirose 541, 543  
   eritema infeccioso 538, 540, 542  
   eritema tóxico 541  
   erupções por substâncias 541  
   escarlatina 539-540, 542, 544  
   exantema súbito 541  
   febre tifóide 538, 540, 542, 544-545  
   meningococcemia 540, 542

miliária 541  
 mononucleose infecciosa 541, 545  
 queimaduras solares 541  
 rubéola 537, 539, 542, 544-546  
 sarampo 537, 539, 541-542, 544-545  
 sarampo atípico 539, 542  
 síndrome da pele escaldada  
   estafilocócica 540, 542  
 síndrome do choque tóxico  
   estafilocócico 540, 542  
 toxoplasmoze 541  
 varicela 538, 543, 544-546  
 varíola 543

## E

Eczema herpético 543  
 Encefalite herpética 267-271  
   anticorpos IgM e IgG no liquor 269  
   eletroencefalograma 268  
   exame do liquor 268  
   reação em cadeia da polimerase 269  
   ressonância nuclear magnética 268  
   tomografia computadorizada com  
     emissão de pósitrons 268  
 Endocardite infecciosa 167-180  
   cirurgia cardíaca, indicações 177  
   esplenomegalia 172  
   manifestações cardíacas 169  
   manifestações cutâneas 169-171  
   manifestações musculoesqueléticas 169  
   manifestações neurológicas 171  
   manifestações pulmonares 169  
   manifestações renais 169, 171  
 Endoftalmite 305-308  
   infecciosa endógena 306, 308  
   pós-operatória aguda 306, 307  
   pós-operatória tardia 306, 307  
   traumática 306, 307-308  
 Enterovirose 541, 543  
 Epididimite aguda 359-361  
 Erisipela 58-59  
 Eritema infeccioso 538, 540, 542  
 Eritema marginado 183  
 Eritema tóxico 541  
 Erupções por substâncias 541  
 Escabiose 745-746, 748-749  
 Escabiose crostosa 746  
 Escarlatina 539-540, 542, 544  
 Exantema súbito 541  
 Exantemas virais 537-546

## F

- Faringite aguda 81-85
- Fasciite necrosante 63-64
- Febre e doenças infecciosas 45-51
  - febre de origem obscura 48-51
  - febre hética ou séptica 47
  - febre intermitente 47
  - febre recorrente 47
  - febre remitente 47
  - febre sustentada ou contínua 47
- Febre reumática aguda 181-186
  - artrite 182
  - cardite 182
  - coréia de Sydenham 182
  - eritema marginado 183
  - nódulos subcutâneos 183
- Febre tifóide 538, 540, 542, 544-545

## G

- Gonorréia 701-705
- Gripe 531-535
  - quimioprofilaxia 535
  - vacinação 534

## H

- Hantavirose 601-606
- Herpes simples 303, 707-713
  - genital 708-709
  - orofacial 708
  - testes sorológicos 711
- Herpes zoster 316, 591-594
- Histoplasmose 317, 515-520
- HIV
  - critérios para definição de casos 393-402
    - critério CDC adaptado 394
    - critério excepcional óbito 395
    - critério Rio de Janeiro/Caracas 394-397
  - testes confirmatórios 397-402
  - testes de triagem 395, 397
  - epidemiologia da infecção 368-369
  - grau de imunodeficiência e manifestações clínicas 375-377
  - infecção primária 373
  - infecções oportunistas 469-520
    - candidose 469-476
    - citomegalovirose 505-513
    - criptococose 487-495
    - histoplasmose 515-520

- pneumocistose 498-503
- toxoplasmose 477-485
- outros exames 389-391
  - citologia anal 391
  - colpocitologia 390
  - derivado protéico purificado 390
  - exames bioquímicos 389
  - hemograma completo 389
  - radiograma de tórax 390
  - sorologia para citomegalovírus e herpes 390
  - sorologia para os vírus da hepatite 390
  - sorologia para sífilis 389-390
  - sorologia para toxoplasmose 390
- paciente infectado, acompanhamento 386-389
  - carga viral 386-387
  - contagem de células CD4 387-389
  - testes de resistência 389
- período de latência clínica 374-375
- profilaxia pós-exposição 523-528
- recomendações para o diagnóstico (Brasil) 383-385
- resistência do vírus, testagem 449-457
  - IPs 452-453
  - ITRNNs 452
  - ITRNs 450-451
- técnicas de cultura viral 382
  - amplificação do genoma viral 382
  - cultura de células monoclonais de sangue periférico 382
  - cultura quantitativa de células 382
  - cultura quantitativa de plasma 382
- testes de detecção de anticorpos virais 380-382
  - detecção do antígeno viral 382
  - ELISA 380
  - freqüência dos testes 382
  - imunofluorescência direta 381
  - resultados falso-negativos 381
  - resultados falso-positivos 381
  - resultados indeterminados 381
  - western blot 380-381
- testes diagnósticos 380
- testes sorológicos alternativos 383
  - kits domésticos 383
  - secreção vaginal 383
  - teste da saliva 383
  - teste da urina 383
  - testes rápidos 383

terapia anti-retroviral 405-448  
efeitos adversos 430-447  
  acidose láctica e toxicidade  
  mitocondrial 430-432  
  hepatotoxicidade 432-433  
  hiperglicemia 433  
  hiperlipidemia 434-435, 446-447  
  lipodistrofia 433-434  
  síndrome da reconstituição  
  imune 447-448

transmissão 369-372

transmissão vertical 459-468

acompanhamento pré-natal 461-464  
aconselhamento pré e pós-teste 460  
assistência ao parto 464, 465  
assistência ao recém-nascido 464,  
  466-467  
  anti-retrovirais 466  
  AZT 466-467  
  protocolos de proteção  
  neonatal 466  
centro obstétrico 464  
gestação e infecção 460-461  
gestantes sem pré-natal 465  
puerpério 464  
testagem na gestação 459-460

Hepatites virais 559-588

  hepatite A 559-560, 563, 569, 582-583  
  hepatite B 560-561, 563-564, 570-  
  573, 583-586  
  hepatite C 561-562, 564-566,  
  570-571, 573, 584, 586-588  
  hepatite D ou delta 561, 566, 584  
  hepatite E 561, 566-567, 584  
  hepatites agudas 567-568, 573-574  
  hepatites crônicas 568, 574-582

HPV 715-725

tratamento 720-724

  ácido tricloroacético 721-722  
  crioterapia com nitrogênio líquido  
  722-723  
  eletrocauterização,  
  eletrocoagulação ou  
  eletrofulguração 723  
  eletrocirurgia de alta frequência 723  
  exérese cirúrgica 723  
  imiquimod 5% em creme 722  
  interferon intralesional 723-724  
  podofilina 25% em solução  
  alcoólica ou em tintura de  
  benjoim 722

  podofilotoxina 0,15% creme 722  
  vaporização a *laser* 723

HTLV-I e HTLV-II 609-514

  leucemia 611, 613

  paraparesia espástica tropical 610-613

## I

Infecções cutâneas 55-58

Infecções oportunistas 469-520

## L

*Larva migrans* 747-749

Leishmaniose tegumentar americana 769-778

  diagnóstico 775-776

  cultura e aspirado de lesão 775

  escarificação das lesões 775

  histopatologia 775

  inoculação em cobaia 775

  sorologia 776

  teste de Montenegro 775-776

  e SIDA 773

  leishmaniose cutânea 771-774

  leishmaniose difusa 773, 775

  leishmaniose mucosa 771-775

Leishmaniose visceral 759-767

  e HIV 761-762

Leptospirose 669-677

  cultura 675

  forma anictérica 672

  forma icterica 672-673

  métodos moleculares 675

  testes sorológicos 674-675

## M

Malária 781-787

  diagnóstico 783-784

  grave 782-783

  por *Plasmodium falciparum*

    complicada 786

  por *Plasmodium falciparum*

    não-complicada 785-786

  por *Plasmodium malariae* 786

  por *Plasmodium ovale* 786

  por *Plasmodium vivax* 782, 785

Meningite crônica 257-265

Meningites agudas 239-255

  imunizações 253-254

  isolamento dos pacientes 253

  notificação compulsória 252

quimioprofilaxia 254-255  
 Meningococcemia 540, 542  
 Micoses cutâneas superficiais 73-79  
   candidoses 74, 76, 77  
   dermatofitoses 73-76  
   pitíriase versicolor 74, 76, 77  
   tinha do corpo 77  
   tinha do couro cabeludo 77  
   tinha do pé 77  
   tinha inguino-crural 77  
 Miíase 747-749  
 Miliária 541  
 Molusco contagioso 304  
 Mononucleose infecciosa 541, 545

## N

Nódulos subcutâneos 183

## O

Osteomielite 289-297  
   associada à doença vascular 290-291  
   hematogênica 290  
   por contigüidade 290  
 Otite média aguda 117-121

## P

Paracoccidiodomicose 679-686  
   forma progressiva 680-683  
   forma regressiva 680  
 Parasitoses intestinais 733-743  
   protozoários 734, 739-740  
   vermes chatos 734, 739  
   vermes cilíndricos 734, 738-739  
 Pediculose 303-304, 746-749  
 Pele e tecido celular subcutâneo,  
   infecções bacterianas 55-65  
 Peritonite primária 209-213  
 Peritonite secundária 215-223  
 Pielonefrite aguda 325-329  
 Pitíriase versicolor 74, 76, 77  
 Pneumocistose 498-503  
 Pneumonia adquirida na  
   comunidade 129-148  
   pacientes ambulatoriais 142  
   pacientes hospitalizados 143-146  
 Prostatite aguda 355-358  
 Psoríase 69

## Q

Queimaduras solares 541

## R

Resistência bacteriana na comunidade 39-43  
   agentes causadores de diarreia aguda 43  
     *Salmonella* 43  
     *Shigella* 43  
   agentes causadores de doenças  
     sexualmente transmissíveis 41  
     *Neisseria gonorrhoeae* 41  
   agentes causadores de infecções do  
     trato urinário 41-42  
     *Escherichia coli* 41-42  
     *Staphylococcus saprophyticus* 42  
   agentes causadores de infecções em  
     múltiplos sistemas 43  
     *Staphylococcus aureus* 43  
   agentes causadores de infecções  
     respiratórias e meningites 40-41  
     *Haemophilus influenzae* 40-41  
     *Moraxella catharralis* 41  
     *Neisseria meningitidis* 41  
     *Streptococcus pneumoniae* 40  
     *Streptococcus pyogenes* 41  
 Rinossinusite aguda 87-102  
   radiografia convencional dos seios da  
     face 90, 92  
   tomografia computadorizada dos seios  
     da face 92-93  
 Rinossinusite crônica 103-115  
   endoscopia nasal 110-111  
   radiografia convencional dos seios da  
     face 107, 109  
   tomografia computadorizada dos seios  
     da face 109-110  
 Rubéola 537, 539, 542, 544-546

## S

Sarampo 537, 539, 541-542, 544-545  
 Sarampo atípico 539, 542  
 SIDA. Ver HIV  
 Sífilis 687-700  
   congênita 693-695, 697-699  
   e HIV 700  
   latente 698-699  
   na gestação 698  
   neurossífilis 692-693, 698

primária 688-689, 696-698  
 reação de Jarisch-Herxheimer 698, 700  
 reações treponêmicas 696  
 secundária 689-690, 697-698  
 terciária 690-692, 697-698  
 testes não-treponêmicos 695-696  
 Síndrome de mononucleose infecciosa 547-557  
   citomegalovirose 551-552, 554, 556  
   infecção pelo EBV 548-551, 554-556  
   infecção pelo HHV-6 553-555  
   mononucleose EBV-negativa 549-550  
   toxoplasmose 552-557  
 Síndrome da pele escaldada  
   estafilocócica 540, 542  
 Síndrome do choque tóxico  
   estafilocócico 540, 542

## T

Tecido celular subcutâneo, infecções  
   bacterianas 55-65  
 Tinha do couro cabeludo 77  
 Tinha do corpo 77  
 Tinha inguino-crural 77  
 Tinha do pé 77  
 Toxocaríase 317  
 Toxoplasmose 317, 477-485, 541  
 Tricomoniase 344-345  
 Tuberculose extrapulmonar 657-667  
   disseminada 657-658  
   gânglios linfáticos 660  
   gastrointestinal 666-667  
   geniturinária 662-663  
   osteoarticular 663-665  
   pericárdica 660-661  
   peritoneal 661-662  
   pleural 659  
   sistema nervoso central 665-666  
 Tuberculose pulmonar 615-656  
   clássica 624-625  
   co-infecção tuberculose e HIV 648-651  
   controle de contatos 648  
   cultura para micobactérias 622-623  
   efeitos adversos dos medicamentos  
     641-645  
   artrite e artralgia 642  
   erupções cutâneas e outras reações  
     de hipersensibilidade 641  
   hepatotoxicidade 642  
   intolerância digestiva 641  
   neuropatia periférica 642

toxicidade e interações  
   medicamentosas 642-644  
 exame histopatológico 623-624  
 interações medicamentosas 655  
 microscopia do escarro 621  
 miliar 625-626  
 na criança 627-629  
 pneumonia tuberculosa 626-627  
 prova tuberculínica 621-622  
 quimioprofilaxia 646-648  
 radiograma do tórax 624-627  
 tratamento, esquemas 635-640  
   gestação 639-640  
   hepatopatas 640  
   insuficiência renal 638  
   vacinação com BCG 645-646  
 Tunguiose 747-749

## U

Unha, infecções 67-71  
   distrófica total 68  
   infecções parasitárias 69  
   paroníquia microbiana 69  
   proximal 68  
   psoríase 69  
   síndrome da unha verde 69  
   subungueal distal e lateral 67  
   subungueal proximal 67  
   superficial 67  
 Uretrites não-gonocócicas 727-731  
   diagnóstico 728-729  
   cultura 728  
   diferencial 72  
     síndrome de Reiter 729  
     uretrites gonocócicas 729  
   gram da secreção uretral 728  
   sedimento urinário da primeira  
     urina da manhã 729  
   testes para *C. trachomatis*  
     não-baseados em cultura 729

## V

Vaginose bacteriana 342-344  
 Varicela 538, 543, 544-546  
 Varíola 543  
 Vulvovaginites e cervicitis 339-347  
   candidose 339-342  
   cervicitis 345-347  
   tricomoniase 344-345  
   vaginose bacteriana 342-344