VOLUME 10
03/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Setembro > Dezembro 2014
ISSN 0870-1571

A Patologia Infecciosa no Dealbar do Novo Milénio

/095

/093 Emergências de Saúde Pública em Portugal – da deteção à resposta

/104 Estudo transversal dos doentes infetados por VIH seguidos em ambulatório no Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta

/113 Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — II parte

/122 O diagnóstico de Infeção do Trato Urinário

/131 Múltiplos abcessos cerebrais por Nocardia exalbida em doente imunocompetente

/137 The WAAAR declaration against antibiotic resistance

http://spdimc.org/
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 10, N.º 3, Setembro > Dezembro de 2014 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Ângela Andrade

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
-

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros
/ ISSN 0870-1571

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º 8/99 de Junho de 1999.
Reservados todos os direitos, de acordo com a lei. Copyright SPDI.
Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Dra. M. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Secretário - Prof. Doutor António Sarmento
Tesoureiro - Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Vogal - Dr. António Ludgero Vasconcelos

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dra. Célia Oliveira
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Secretário - Dr. Nuno Marques

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof.ª Doutora Maria Teresa Marques
Vice-Presidente - Dra. Ana Cláudia Miranda
Vogal - Dra. Cristina Toscano

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Prof. Catedrático Jubilado

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Faculdade de Medicina da Universidade de Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Emília Valadas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Germano do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Prof. Dra. Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof. Doutor Henrique Lecour
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Prof. Catedrático Jubilado

Dr. Joaquim Oliveira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof. Doutora Lurdes Santos
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

Prof. Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI
Setembro > Dezembro de 2014 / Vol. 10 > N.º 3

EDITORIAL / *EDITORIAL*

093 Emergências de Saúde Pública em Portugal – da deteção à resposta
/ Prof. Cristina Abreu Santos

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

095 A patologia infecciosa no dealbar do Novo Milénio
/ Henrique Lecour

104 Estudo transversal dos doentes infetados por VIH seguidos em ambulatório no Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta
/ A. C. Guerra / M. J. Aleixo / A. Gomes / H. Santos / J. Botas / M. Coelho / R. Pazos / M. J. Aguas

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

113 Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — II parte
/ J. David de Morais

122 O diagnóstico de Infeção do Trato Urinário
/ C. Barbosa / A. Pinho / S. Nicola / V. Bettencourt / O. Amaral / A.Garrido

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

131 Múltiplos abcessos cerebrais por Nocardia exalbida em doente imunocompetente
/ T. Fonseca / N. Pereira / A. M. Fernandes / A. Neto / M. Mota / F. R. Vieira

137 The WAAAR declaration against antibiotic resistance
/ Jean Carlet

IN MEMORIAM

141 Prof. Doutor Fernando Cerqueira Magro
/ F. Carvalho Araújo

144 Agenda / *Notebook*

145 Fórum

146 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Emergências de Saúde Pública em Portugal – da deteção à resposta

/ Cristina Abreu Santos
Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e à Gestão de Emergências em Saúde Pública da Direção-Geral da Saúde - Coordenadora
(cristinas@dgs.pt)

A Direção-Geral da Saúde (DGS), no âmbito das suas competências, tem como atribuição a coordenação do Sistema de Emergências de Saúde Pública em Portugal – assegurando a deteção precoce de eventos com impacto em saúde pública, a sua monitorização constante, a avaliação do risco que tais ameaças representam e a resposta adequada e atempada às mesmas. Cada uma destas "etapas" é um desafio, tendo em conta a diversidade de agentes infeciosos, a crescente mobilidade de pessoas e a rapidez necessária na tomada de decisão.

A preparação e a resposta às emergências de saúde pública, sendo essenciais, exigem a colaboração de diferentes parceiros, a nível local, regional e nacional. No setor da saúde é importante a existência de forte normativo de âmbito clínico e organizacional, a adoção das melhores práticas de vigilância epidemiológica, diagnóstico laboratorial e gestão clínica. As atividades de informação e comunicação, não só com o público como com os profissionais de saúde, revelam-se fundamentais. Em cada crise, a relevância do "passado" (o saber adquirido), o recurso a especialistas em cada matéria e a utilização da tecnologia geradora de informação são mais-valias essenciais na avaliação do risco. Mas há que inovar, sempre, significando isto estar preparado para a mudança, para o desconhecido, para os "sobressaltos" gerados por cada crise de saúde pública.

Como gerimos em Portugal estas emergências? Estarão as estruturas preparadas para a resposta?

Longa é a *história* da Saúde Pública em Portugal. Longa e reconhecida. Da gestão de surtos diversos reza essa *história*, feita pela competência de profissionais e autoridades de saúde. Repare-se nos surtos recentes.

Em 2012, o alerta chegou na tarde de 3 de outubro, diretamente para o telemóvel do Diretor-Geral da Saúde: a informação de casos de dengue confirmados laboratorialmente, na Ilha da Madeira. Do "lado de cá" do Oceano, a Autoridade de Saúde Nacional tomava as medidas iniciais – mobilizar uma *task force* constituída por especialistas, emitir as primeiras orientações clínicas, ativar a Linha de Saúde 24 para aconselhamento e encaminhamento e, simultaneamente, informar o País, a Europa e a OMS sobre a situação, através de um Comunicado. O impacto desta notícia não se fez esperar. No próprio dia os *media* avisaram o Mundo! A DGS despertou em agitação na manhã seguinte – a greve de transportes dificultava o acesso às instalações, os jornalistas ligavam incessantemente e as organizações internacionais (Comissão Europeia e Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças) inquiriam sobre a situação. A preocupação ultrapassava o nível regional. Foi necessário implementar ações diversas nos tempos seguintes. Em março de 2013, o surto foi considerado controlado com o balanço de 2187 casos de dengue. Salienta-se o trabalho desenvolvido a nível da Região Autónoma, que culminou com o desenvolvimento de um novo sistema de vigilância da doença. A nível nacional, o reforço da vigilância de mosquitos

invasores foi encarado como prioridade, com a publicação de nova regulamentação – Plataforma de Especialistas em Entomologia Médica e Saúde Pública[1], pelo Despacho Conjunto n.º 16352/2012, de 24 de dezembro. A Saúde aliou-se ao Ensino Superior, à Ciência. A articulação entre diferentes setores foi nota de relevo na gestão do surto - Saúde, Educação, Ambiente, Agricultura, Segurança, Aviação e Turismo são alguns dos parceiros exemplarmente envolvidos.

Modelo expressivo de intersetorialidade é o surto de Ébola a decorrer na África Ocidental. A Organização Mundial da Saúde (OMS) noticiou, a 25 de março de 2014, os primeiros casos de Ébola na Guiné-Conacri – 49 casos da doença, incluindo 29 óbitos. Doença que se expandiu a outros 2 países, Libéria e Serra Leoa, e atingiu mais 5 (Mali, Senegal, Nigéria, Espanha e Estados Unidos da América). Em dezembro de 2014 o surto contava mais de 18.000 casos e quase 7.000 óbitos - um evento que, ao abrigo do Regulamento Sanitário Internacional, foi considerado uma "Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional"[2]. Foi classificado como "evento extraordinário", considerando a dimensão, a duração, o local, os padrões de transmissão na comunidade e em serviços de saúde, bem como a possibilidade de disseminação da doença a nível internacional pelo que foi necessária a intensificação dos esforços e colaboração a nível mundial. As Nações Unidas assumiram um papel preponderante na organização da Missão UNMEER (*United Nations Mission for Ebola Emergency Response*) e a OMS procedeu à implementação de um *Roadmap* no sentido de conter a epidemia e mitigar as consequências negativas a nível humanitário, social, económico e político dos países afetados, bem como a sua recuperação a longo prazo.

Apesar da experiência portuguesa adquirida a propósito duma doença semelhante, a epidemia de Marburgo em Angola, também uma febre hemorrágica, em 2005, foi necessário implementar no nosso País um Plano Estratégico de Contingência e Resposta a esta doença. Foi criado um Dispositivo de Coordenação que inclui várias Instituições do Ministério da Saúde e uma Comissão Interministerial para debate e tomada de decisão[3]. A aposta foi feita na atualização permanente de Orientações técnicas, dirigidas aos serviços de saúde, sobre gestão de casos e vigilância de contactos, procedimentos laboratoriais, utilização de equipamentos de proteção individual, descontaminação e gestão de resíduos, acesso a terapêuticas experimentais e na divulgação de procedimentos vários para portos e aeroportos, entre outras. Promoveu-se a divulgação de materiais informativos. Foi assegurada a participação nas várias audioconferências e reuniões internacionais sobre o Ébola, bem como a atenção às redes de alerta internacionais. Não existem, até ao momento, casos de Ébola em Portugal. A deteção precoce de eventuais casos de doença e garantir a resposta pronta do País são os nossos desafios.

Situação diferente foi o surto da Doença dos Legionários, em Vila Franca de Xira. A pressão sobre os serviços de saúde aconteceu num período limitado de tempo. Registaram-se, até à data, 375 casos de pneumonia provocada pela bactéria *Legionella pneumophila,* quase todos tratados em regime de internamento hospitalar. Verificaram-se 12 óbitos. A gestão dos serviços de saúde, incluindo o tratamento e encaminhamento dos doentes, assegurou a rapidez da resposta ao nível do Serviço Nacional de Saúde. A complementaridade da atuação dos representantes autárquicos e das entidades ambientais, para a investigação e identificação de possíveis fontes de infeção, foram determinantes para a celeridade do controlo do surto em duas semanas. Assistiram-se a múltiplas reuniões interministeriais, conferências de imprensa, debates públicos. O acesso aos dados e a informação atempada contribuíram para a gestão eficaz do surto.

Os exemplos acima descritos impõem reflexão, sobretudo no que se refere à necessidade de manter uma estrutura permanente de resposta a emergências de saúde pública em Portugal, aliada ao reconhecimento da nossa integração numa dimensão internacional (e, necessariamente, intersetorial). Com vista ao alcance de mais conhecimento, maior segurança e melhor resposta aos desafios. Muitos inesperados, como se sabe.

Lisboa, dezembro de 2014

1 http://www.dgs.pt/pagina.aspx?f=1&lws=1&mcna=0&lnc=&mid=5005&codigoms=0&codigono=683368347243AAAAAAAAAAA

2 http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/

3 http://www.ebola.dgs.pt/plano-de-resposta.aspx

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

A patologia infecciosa no dealbar do Novo Milénio

Infectious diseases in the New Millennium

/ Henrique Lecour

Professor catedrático jubilado da Faculdade de Medicina do Porto. Professor convidado da Universidade Católica, Porto. Vice-presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosa e Microbiologia Clínica.

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
e-mail: henrique.lecour@netcabo.pt

Artigo recebido em
12/10/2014
Artigo aceite para publicação em
24/10/2014

/ Resumo

É revisto o estado actual da patologia infecciosa, importante causa de morbilidade e de mortalidade a nível mundial, embora a sua incidência e tipo de doença varie conforme o nível de desenvolvimento sócio- económico da região em que essa patologia ocorre, o que logo traduz a sua dependência a essas condicionantes. São referidos os factores que favorecem a recorrência da patologia infecciosa, bem como a eclosão de novas doenças ou de novos surtos. É salientado o risco de esgotamento do arsenal antibiótico presentemente disponível em face da crescente incidência das resistências microbianas e discutida a estratégia a seguir para obstar a essa ameaça, assim como a relevância das infecções associadas à prestação de cuidados de saúde. São igualmente debatidas a influência das alterações climáticas e as repercussões da globalização na incidência e difusão das doenças infecciosas. Finalmente é chamada a atenção para as consequências da grave crise económico-social que tem afectado em particular os países do sul da Europa e a sua repercussão no âmbito da patologia infecciosa, já que uma austeridade demasiada pode contribuir para a sua recorrência ou agravamento.

Palavras-chave: globalização, doenças infecciosas, doenças emergentes

/ Abstract

The current situation of the discipline of Infectious Diseases is reviewed, an important cause of morbidity and mortality worldwide, although its incidence and type of disease varies according to the socio-economic development of the region in which these diseases occur, which reflect their close relation to these conditions. The factors that favour the recurrence of infectious diseases, as well as new diseases or new epidemics, are focused. It is pointed out the growing development of antimicrobial resistance and discussed the strategy to be followed in order to prevent this threat, as well as the relevance of health care associated infections. The influence of climate changes and the impact of globalization on the incidence and spread of the infectious diseases are also highlighted. Finally, attention is called to the consequences of the present economic and social crisis, with particular incidence on the southern European countries, and its repercussions on Infectious Diseases, since too much austerity can contribute to the recurrence or even worsening of these pathologies.

Key-words: *globalization; infectious diseases; emergent diseases*

Com o desenvolvimento da moderna quimioterapia anti-infecciosa, muito em particular com a introdução dos antibacterianos fundamentalmente ocorrida entre as décadas de 50 e 80 do século passado, muitos julgaram que a ameaça da patologia infecciosa tinha sido vencida, ilusão que cedo se desvaneceu. MacFarlane Burnet, notável imunologista australiano, Nobel da Medicina, afirmava em 1962 *"One can think of the middle of the XX century as one of the most important social revolutions in History, the virtual elimination of infectious diseases as a significant factor in social life"* [1], o que traduzia bem o cepticismo que se vivia quanto ao futuro da especialidade.

Essa mudança do paradigma da patologia infecciosa, particularmente observada nos países do Mundo Ocidental, foi resultado de múltiplos factores que se foram sucedendo a partir da segunda metade do século XX, particularmente a melhoria das condições habitacionais, do abastecimento de água potável e do saneamento básico, medidas resultantes da reconstrução das cidades destruídas durante a II Guerra Mundial, melhor nutrição das populações e maior segurança alimentar, associadas à disponibilidade de novas vacinas e à sua implantação em programas de imunização universal na infância.

Naturalmente que o despontar dos antibióticos, levando a que muitos doentes com quadros infecciosos agudos, marcados por febres altas ou mesmo por evolução fatal, de que as pneumonias ou a febre tifóide eram situações do quotidiano, ficassem apiréticos ao fim de dois a três dias e a convalescença logo se iniciasse, explica que esses novos fármacos fossem considerados como medicamentos maravilhosos que, à medida que novas moléculas se iam disponibilizando, iriam dominar todo o espectro das doenças bacterianas. Era então a época de ouro dos antibióticos.

Mas dois obstáculos foram pouco a pouco surgindo, o primeiro a crescente eclosão das resistências bacterianas, fenómeno de importância preocupante, agravado pelo facto da investigação na procura de novas moléculas ter sido nas últimas décadas algo abandonada pela indústria farmacêutica e substituída pelo investimento nas áreas cardiovascular, neurológica e oncológica, patologias mais comuns na sociedade ocidental. A título de exemplo, refira-se que nesse lapso poucos antibacterianos foram introduzidos no arsenal terapêutico, a maioria deles não sendo mais do que meras alterações do antibiótico original e não verdadeiramente novas moléculas que se distinguissem por diferentes mecanismos de actuação. Um segundo obstáculo foi a crescente importância que as infecções hoje designadas por oportunistas foram assumindo na patologia humana, de que, entre tantos outros, são exemplo as infecções fúngicas sistémicas, fruto de vários condicionalismos, muitos deles em resultado da evolução da prática médica, cada vez mais agressiva e invasiva, e do envelhecimento das populações ocidentais, com a consequente imunosenescência.

A importância da patologia infecciosa como causa de morte pode ser evidenciada por a nível mundial as principais causas de etiologia infecciosa terem sido em 2012 responsáveis por mais de 7 milhões de óbitos, o que corresponde nesse ano a cerca de 12,5% do total de óbitos [2]; de realçar contudo, que muitas patologias infecciosas, como as meningites, as doenças tropicais, com excepção da malária, as infecções associadas à prestação de cuidados de saúde e tantas outras doenças não estão incluídas nesse total, pelo que esse número é bem mais elevado. Naturalmente que a sua importância assume particular relevo no mundo subdesenvolvido, mas situação idêntica sucederia à população europeia e norte-americana se ela fosse submetida às condições vividas no Terceiro Mundo, pois é aí que as doenças infecciosas continuam a ser uma causa grande de morbilidade e de mortalidade, com particular incidência nas crianças, e consequente redução da esperança de vida, justificada por muitas doenças que no Mundo desenvolvido são hoje pouco frequentes ou mesmo praticamente inexistentes. A falta de condições de vida condignas, a desnutrição, a ausência de cuidados sanitários adequados, acrescidas de práticas e crenças infundadas, a que se associa ainda a patologia tropical prevalente nessas regiões, explicam que a tuberculose, a malária, a SIDA, em nefasta parceria, o sarampo, as gastroenterites infantis, as infecções respiratórias, as meningites, o tétano umbilical e outras doenças, sejam as grandes causas de mortalidade e prova evidente da associação entre a patologia infecciosa e a pobreza.

A erradicação da varíola declarada em 1980 pela OMS, três anos após o registo do último caso na Somália, constitui até agora o único exemplo de erradicação de uma doença infecciosa, só possível mercê de um plano bem estruturado e executado, apesar das dificuldades que foi necessário enfrentar. A erradicação de uma doença infecciosa só é possível para as patologias de evolução aguda, sem existência de portadores crónicos do agente e em que que o reservatório natural seja apenas o homem, e para a qual exista uma imunização de administração fácil e baixo custo de produção. Essa vitória logo levou a OMS a encarar a erradicação de outras doenças, perfilando-se de imediato a poliomielite e de seguida o sarampo, causas de mortalidade e de graves sequelas particularmente na criança. Esse desiderato tem contudo enfrentado graves obstáculos, levando a que a meta temporal que tinha sido prevista para a poliomielite esteja já largamente ultrapassada. Vejam-se, em relação a essa doença, os alarmantes surtos que presentemente estão a ocorrer no Médio Oriente e em certas regiões de África, favorecidos pelos conflitos e pela instabilidade que aí se observam, com risco para as próprias equipas de vacinação. Quanto ao sarampo, se nessas regiões e por idênticas razões se registam surtos da doença, deve no entanto referir-se o seu reaparecimento em países da União Europeia e nos Estados Unidos, embora por razões de diferente natureza, desde a falsa noção que o sarampo deixou de existir até justificações de índole religiosa ou filosófica, ou falsos conceitos sobre os riscos da vacinação, que levam certas seitas ou grupos a

recusar a vacinação das suas crianças, e que a título de exemplo se pode mencionar o recente surto observado na Holanda no designado cinturão calvinista, com notificação de mais de 1200 casos [3]. Em oposição com essa situação, em Portugal, fruto de um Plano Nacional de Vacinação bem delineado e executado, o sarampo está controlado, apenas com registo de casos esporádicos [4], na sua maioria registados em imigrantes ou em turistas estrangeiros, em acentuado contraste com o verificado em Espanha, país onde só em 2011 foram notificados 2138 casos. [5]

Vários são os factores que contribuem para a eclosão e disseminação da patologia infecciosa, desde logo a Interrupção de medidas sanitárias, de que a suspensão ou o abandono dos programas de vacinação é exemplo. Para além da já citada recorrência da poliomielite e do sarampo no momento actual, refira-se o recrudescimento da difteria registado nos novos estados que resultaram da desintegração da União Soviética, em que apenas em dois anos, entre 1994 e 1995, foram notificados cerca de 100 000 casos, consequência da suspensão dos programas de imunização [6].

A capacidade de mutação dos agentes microbianos, bem como a sua adaptação às condições do meio e a troca de informação genética entre espécies diferentes, constituem mecanismos fundamentais para a eclosão das resistências, hoje uma das grandes preocupações à escala mundial, fazendo mesmo temer, a nível bacteriano, o esgotamento do arsenal antibiótico. Os exemplos de infecções por *Enterobacteriaceas* produtoras de carbopenemases, de *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina ou de ribotipos de *Clostridium difficile* mais virulentos e com maior capacidade de recorrência, são entre tantas outras, situações causadoras de grave apreensão, já que são escassas as opções terapêuticas.

O abuso e o uso inadequado dos antibióticos na patologia humana e animal, bem como o seu emprego na produção animal e vegetal, constituem uma grave ameaça que deve ser encarada com urgência, já que a pressão selectiva resultado de uma antibioterapia intensa é um mecanismo importante para a eclosão das resistências. Recorde-se a propósito que nos Estados Unidos cerca de 79% do consumo anual de antibióticos é usado como promotor do crescimento animal, apenas 19% sendo destinado ao uso terapêutico humano [7]. A importância que este tema assume em Saúde Pública, e com objectivo de contribuir para uma melhor utilização dos antibióticos e seu menor consumo, levou a que a União Europeia assinale anualmente em 18 de Novembro o Dia dos Antibióticos, sob o lema "Antibióticos a mais, saúde a menos".

Fenómeno semelhante sucede com a patologia vírica – veja-se o aparecimento das resistências do vírus da imunodeficiência humana —, e igualmente com as doenças fúngicas e parasitárias, de que podem ser exemplo as resistências aos antipalúdicos e dos vectores aos insecticidas, assim obstando à luta contra as doenças por eles transmitidas.

Como é sabido, são vários os factores que favorecem o aparecimento das infecções hospitalares, hoje melhor designadas por infecções associadas aos cuidados de saúde, já que podem ocorrer em qualquer local em que sejam prestados esses cuidados e não apenas no internamento hospitalar, apesar de ser aí que as infecções têm maior incidência e estão melhor estudados os seus custos humanos, sociais e económicos. A importância deste tema pode ser apreciada pelo elevado número de organizações e instituições internacionais e nacionais que a ele se dedicam, de que são exemplo a *World Alliance for Patient Safety*, sob a égide da OMS, ou a *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*.

Embora a comparação entre países seja dificultada por falta de uniformidade nos inquéritos realizados, óbice que a União Europeia tenta ultrapassar, o último inquérito nacional realizado pela Direcção-Geral da Saúde e que incidiu em 103 hospitais nacionais, abrangendo um total de 11 258 doentes internados nas diversas áreas médico-cirúrgicas, revelou uma taxa de 10,6% [8], conquanto se julgue que esse valor seja inferior à taxa real de infecção hospitalar. De qualquer modo o valor obtido é já muito superior à média dos países da União Europeia, que é de 6,1%. A prescrição de antimicrobianos e o seu uso na profilaxia da infecção são também em Portugal superiores à média europeia, o que indicia má prática médica [8].

Em marcado contraste com a situação vivida entre nós, um estudo realizado em 2011 nos Estados Unidos e que incidiu em 183 hospitais, situados em vários estados americanos, abrangendo um total de 11 290 doentes, revelou que 1 em cada 25 doentes teve pelo menos uma infecção hospitalar, o que traduz uma prevalência de 4% [9].

Apesar de se aceitar que um terço das infecções hospitalares pode ser evitado, o que não está cabalmente demonstrado, grande parte das medidas e atitudes preventivas são de baixo custo, desde logo sendo exemplo maior a higienização das mãos. Refira-se ainda que no campo da prevenção é fundamental a interiorização pelos profissionais de saúde da importância dessas práticas, o que naturalmente implica uma política persistente na sua formação.

De citar ainda, neste âmbito, os grandes avanços da Microbiologia que tornam hoje possível a identificação da origem de surtos de infecção nosocomial através de métodos de epidemiologia molecular e genómica, contribuindo desse modo para a sua contenção.

A situação vivida entre nós e o marcado contraste especialmente com os países do norte e centro da Europa levou a que a Direcção Geral da Saúde instituísse em 2013 o Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), juntando no mesmo programa esses dois vectores fundamentais para a consecução dos objectivos pretendidos. Naturalmente que um dos pilares fundamentais para combater o abuso e o mau uso da terapêutica antibiótica é a sua indicação

criteriosa, para a que devem ser estabelecidas normas de prescrição, abrangendo não apenas as suas indicações, como também a duração do tratamento, restrições ao uso indiscriminado de alguns antibióticos, o ajustamento da prescrição logo que viável e a franca redução da profilaxia antibiótica, limitada às indicações definidas e apenas por curto período. Obviamente que os objectivos pretendidos implicam também uma campanha de educação da população, este ano já ensaiada.

As alterações climáticas e dos ecossistemas constituem igualmente factores de relevo na patologia infecciosa, já que o aquecimento global leva a uma maior sobrevivência e incremento da actividade dos vectores e dos reservatórios dos agentes microbianos, tendo como consequência uma mais alargada sazonalidade das doenças e a introdução de certas afecções em regiões até então indemnes. Cite-se a propósito a eclosão da Febre do Nilo Ocidental em Nova Iorque no verão de 1999, doença até então desconhecida no continente americano, e a sua pronta disseminação, primeiro nos Estados Unidos e depois em todo esse continente, e também no sul da Europa. Outros exemplos podem ser citados como a ocorrência de epidemias de dengue no hemisfério norte, quer em Cabo Verde em 2009 [10], quer na ilha da Madeira em 2012-2013, com mais de dois mil casos prováveis [11], e mais recentemente de casos esporádicos da doença na Europa Mediterrânica [12,13].

Também é disto exemplo a Febre Chikungunya, patologia endémica no Índico e que no verão de 2007 pela primeira vez eclodiu na Europa, na província italiana de Ravena, tendo-se aí registado 197 casos, num surto favorecido pela introdução do mosquito *Aedes albopictus* no sul da Europa [14]. A extensão que esta doença está presentemente a assumir nas Caraíbas, logo se alargando ao continente americano e afectando diversos estados dos Estados Unidos, verdadeira epidemia com milhares de casos e uma progressiva extensão, dado que o vector está disseminado por todo esse continente, é um dos problemas de Saúde Pública com que autoridades sanitárias regionais presentemente se debatem, com grave prejuízo na actividade turística da região [15].

Casos de malária autóctone, doença eliminada da área da União Europeia em 1975 e que até meados do século passado assolava ainda algumas regiões do nosso País, voltaram recentemente a ser registados na Grécia e na Roménia [16]. Ainda no âmbito da malária, uma das principais causas de morte infantil nos países africanos, se por um lado se anuncia a eficácia de uma vacina que pode vir a atenuar a incidência da doença nessas áreas, por outro lado o registo de novas resistências a fármacos em que se depositavam grandes esperanças, como é o caso da artemisina, vem levantar novas preocupações a considerar nos protocolos de prevenção e tratamento da doença. Por tudo isto, pode seguramente afirmar-se que um Mundo mais quente será um Mundo mais doente.

A circunstância da OMS ter dedicado em 2014 o Dia Mundial da Saúde, que se comemora a 7 de Abril, às doenças transmitidas por vectores, sob o lema "*Small bite, big threat*", traduz igualmente a importância desta patologia, já que é rápida a propagação de uma doença transmitida por um vector desde que reunidas as condições locais propícias ao seu desenvolvimento.

Alterações tecnológicas na produção industrial alimentar podem também contribuir para o surgimento de novas doenças, de que é exemplo notório a doença das vacas loucas, pois a disseminação dessa encefalopatia espongiforme foi justificada pela utilização de rações de farinha de ossos e de carne de herbívoros na alimentação do gado bovino, com o objectivo de aumentar a produção leiteira e de carne, usando processos industriais de menor custo que não permitiam a necessária esterilização [17].

São também situações do quotidiano a ocorrência de surtos de toxi-infecções alimentares com gravidade diversa, em resultado da falência dos mecanismos de esterilização no decurso do processamento da cadeia alimentar ou da sua contaminação ulterior, mesmo em países de elevado padrão sanitário, e que hoje, num Mundo globalizado, rapidamente se disseminam.

Entre tantos outros, *L. monocytogenes* e *E. coli* enterotoxigénica são dos agentes mais frequentemente causadores de situações graves de toxi-infecção alimentar. O crescente consumo da chamada comida exótica, quer nos países tropicais, quer no Mundo Ocidental, muitas vezes importada sem a segurança adequada, é razão acrescida desses surtos.

A importância desta patologia pode ser bem evidenciada pela instituição da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), que atende particularmente à segurança alimentar em todas as fases da cadeia alimentar, desde a produção até ao consumo.

Outro campo em que a patologia infecciosa volta a revelar-se por doenças que as gerações mais novas consideravam já do passado, são as infecções sexualmente transmissíveis, de que, para além da infecção por VIH, são exemplo o retorno da sífilis, não obstante a penicilina continuar a ser o fármaco de primeira opção, a blenorragia, agora com a ameaça de resistência ao tratamento antibiótico disponível [18], e o linfogranuloma venéreo, doença que tinha praticamente desaparecido da prática quotidiana [19].

A par da globalização de pessoas e bens hoje observada, os fenómenos migratórios, especialmente oriundos de países do chamado Terceiro Mundo, na sua grande maioria situados nas regiões tropicais, e a rapidez das viagens intercontinentais, acarretam consigo a introdução de certas patologias prevalentes nessas regiões. Cite-se neste domínio, a introdução da Doença de Chagas em Espanha e noutros países europeus, nos Estados Unidos e mesmo no Japão e na Austrália, resultado da imigração proveniente de países da América Latina onde a doença é endémica, o mesmo também se registando com outras afecções[20].

Cerca de dois terços das novas doenças víricas são zoonoses patogénicas para o Homem. O facto de nas últimas décadas se ter

disseminado na sociedade ocidental o hábito de ter como companhia animais exóticos, na sua maioria provenientes das regiões tropicais e que frequentemente são portadores de agentes microbianos que podem causar doença humana, contribui naturalmente para a sua transmissão ao Homem. Exemplo desse potencial risco foi a ocorrência em 2003 de um surto de varíola do macaco que causou 81 casos de doença humana em seis estados do interior dos Estados Unidos, país que até então desconhecia essa patologia, e que resultou da contaminação por cães da pradaria vendidos em lojas de animais exóticos onde tinham sido contagiados por convívio com pequenos roedores importados da África Ocidental e portadores do vírus [21]. De salientar que mais de 200 000 animais exóticos são anualmente importados nos Estados Unidos, desde roedores e répteis a peixes e aves. O incidente relatado fez com que seja presentemente mais rigoroso o controlo das autoridades sanitárias americanas sobre a importação de animais exóticos, eventuais portadores de agentes patogénicos.

A recente epidemia de Doença de Ébola, a maior até agora registada na história dessa doença identificada em 1976, a sua elevada mortalidade e a sua preocupante extensão aos países vizinhos da Guiné-Conakri, onde foram relatados os primeiros casos, veio causar enorme preocupação a nível mundial. A epidemia tem rapidamente alastrado, favorecida pelas condições de vida dessas populações, pelos seus escassos recursos sanitários e pelas suas tradições e costumes. Margaret Chain, actual directora da OMS, disse muito recentemente que a expansão da epidemia nos países africanos se explicava por uma única palavra: pobreza [22]. Sendo naturalmente possível a ocorrência de casos isolados da doença nos países ocidentais, nunca poderá surgir neles uma semelhante epidemia por não existirem as condições favorecedoras para a transmissão e expansão da doença, cuja disseminação implica o contacto íntimo com sangue ou outras secreções dos doentes.

A investigação dos países ocidentais tem que necessariamente atender a esta e a tantas outras doenças infecciosas tropicais, designadas por doenças negligenciadas, pois o investimento na procura de fármacos e antídotos para essas afecções é diminuto por não ser economicamente rentável. Poderá não o ser imediatamente, mas ao poupar vidas num Terceiro Mundo que começa a revelar algum desenvolvimento estruturado, esse investimento irá certamente ser benéfico a médio prazo, para além das questões éticas que se levantam.

Outro exemplo do dinamismo da patologia infecciosa pode ser referido com a gripe. O esperado aparecimento de uma nova pandemia, dada a frequente ocorrência de mutações do vírus, a sua fácil transmissão e o incremento das viagens intercontinentais, desse modo favorecendo uma rápida disseminação da doença, só veio a surgir na Primavera de 2009, com a eclosão da gripe provocada pela estirpe H1N1 variante Califórnia. A menor virulência dessa estirpe, a pronta disponibilidade de uma vacina eficaz, e de fármacos e meios para o tratamento da doença e das suas eventuais complicações, impediram que a pandemia viesse a assumir a gravidade e a mortalidade das três pandemias ocorridas no decurso do século XX, particularmente a da chamada "pneumónica", que assolou o Mundo entre 1918 e 1920 e se julga ter sido responsável por entre 20 a 40 milhões de mortes, bem superior ao causado pela Grande Guerra, e com a particularidade de maior incidência nos grupos etários jovens. Mencione-se, a título de mera curiosidade, que nos anos 90 do século passado foi possível recuperar o vírus causador dessa pandemia, isolado de tecido pulmonar do cadáver de uma mulher vítima da doença, enterrada numa vala comum numa povoação do Alasca, tecido conservado pelas baixas temperaturas locais, e a partir desse fragmento reconstituir o vírus e entender porque essa estirpe foi causadora da elevada mortalidade que marcou essa terrível pandemia [23].

Mas no âmbito da gripe novos desafios surgiram com a ocorrência de epidemias causadas por vírus da gripe aviária. Embora o Homem seja raramente afectado por essas estirpes, estão relatados surtos com atingimento humano, quer pelo vírus H5N1, estes marcados por elevada mortalidade [24], quer pelo vírus H7N7, que em 2003 afectou aviários na Holanda, contaminando igualmente o pessoal que aí trabalhava, e se estendeu depois à Bélgica e à Alemanha, tendo apenas provocado a morte de um veterinário que não assumiu medidas de protecção, já que o surto foi caracterizado por manifestações clínicas de menor gravidade [25]. Em Abril de 2013 eclodiu numa província chinesa uma nova epidemia, causada por uma outra estirpe identificada como H7N9, esta responsável por elevada mortalidade humana [26].

De realçar que a contenção destas epidemias, que têm particular incidência em países asiáticos de baixo rendimento, obriga ao abate maciço das aves nos locais de produção, o que acarreta outras consequências: por um lado a sua repercussão económica dado que a produção aviária é uma componente importante na exportação de produtos alimentares, por outro lado, as aves de capoeira são a principal fonte de proteínas na alimentação dessas populações de baixo nível económico.

O facto da contaminação humana não ter mais sérias consequências, apesar de a infecção assumir muitas vezes grave evolução e mortalidade, deve-se à fraca adaptação dessas estirpes ao Homem, como se comprova pelos poucos relatos de casos secundários humanos. Se uma eventual mutação dessas estirpes vier a ocorrer, possibilitando uma adaptação à mucosa respiratória humana, a sua disseminação poderá facilmente ocorrer e certamente que novas epidemias poderão surgir.

Por tudo isso se justifica a permanente atenção da OMS através dos Centros Mundiais e Nacionais de Vigilância da Gripe e do Centro de Vigilância da Gripe Animal.

Foi também na Ásia que se registou a primeira epidemia do novo milénio, surgida em Novembro de 2002, na província chinesa de Guandong e causada por uma nova estirpe de coronavírus,

agentes até então essencialmente reconhecidos como causadores do vulgar resfriado. Denominada SARS, acrónimo de "*severe adult respiratory syndrome*", designação reveladora da gravidade que o quadro de uma pneumonia atípica assumia, a epidemia afectou fundamentalmente países asiáticos, embora tivessem sido também registados casos no Ocidente, na sua maioria consequência de contaminação ocorrida naqueles países; uma excepção a essa situação foi a ocorrência de um surto em Toronto, fruto de nessa cidade canadiana haver uma grande colónia chinesa [27]. Um outro aspecto da epidemia, e por desconhecimento dos riscos de contágio dessa nova doença, foi o registo de casos contaminados nos próprios hospitais, inclusive com atingimento de profissionais de saúde, facto que se explica por nessa fase inicial não serem tomadas as medidas de protecção e isolamento adequadas [28]. A epidemia de SARS afectou mais de oito mil pessoas, com uma taxa de mortalidade de cerca de 9,5% [27]. Um ano depois a epidemia foi considerada extinta, para o que muito contribuíram as medidas de saúde públicas então assumidas, embora nada obste à sua possível recorrência.

Dez anos mais tarde, em 2012, surgiu no Médio Oriente um novo síndrome respiratório agudo também causado por uma estirpe diferente de coronavírus, denominada MERS- CoV, acrónimo de "*Middle East respiratory syndrome -Corona virus*". A investigação desta nova entidade, fundamentalmente localizada na Arábia Saudita e nos países da região, revelou ser o camelo o animal hospedeiro do agente e o morcego o seu provável reservatório. Para além do contágio inter-humano, foi também já referida a eventual transmissão do camelo ao homem [29]. Até 23 de Julho de 2014, a OMS tinha registado 837 casos confirmados laboratorialmente e uma mortalidade de 34,8%, com particular incidência em idosos ou em doentes com co-morbilidades [30]. Têm sido também referidos casos de evolução mais benigna, admitindo-se mesmo a existência de formas subclínicas. Embora o surto incida fundamentalmente nos países do Médio Oriente, têm sido notificados casos em países ocidentais e em África, mas cujo contágio na sua quase totalidade se verificou nos países onde grassa o surto, principalmente na Arábia Saudita.

A capacidade de alguns agentes microbianos serem também agentes oncogénicos levanta várias e importantes questões, não apenas na investigação dos mecanismos patogénicos que levam à cancerização, como ainda na possibilidade da prevenção desses tumores através da terapêutica antimicrobiana ou da imunização vacinal. São disso exemplo os vírus das hepatites B e C, reconhecidos como agentes importantes na patogenia do carcinoma hepático primário, o vírus Epstein-Barr, responsável pelo linfoma de Burkit e pelo carcinoma naso-faríngeo, do vírus Herpes 8, causador do sarcoma de Kaposi, e de certas estirpes do vírus papiloma humano, responsáveis pelo carcinoma do colo do útero e por outros tumores, particularmente da área génito-anal, a que acresce ainda o papel oncogénico do *Helicobacter pylori* e do *Schistosoma haematobium,* como agentes que respectivamente contribuem para a génese do carcinoma gástrico e do carcinoma vesical, o que constitui no seu todo exemplo suficiente da relação íntima entre certos agentes microbianos e a etiopatogenia do cancro [31]. Mas o papel das doenças microbianas estende-se ainda à patogenia de outras afecções de natureza diversa, como é o caso da artrite de Lyme [32].

Vários agentes microbianos podem ser usados quer em situações de guerra biológica, quer com objectivos de bioterrorismo, de um e outro uso havendo exemplos diversos. São múltiplas as razões que explicam o interesse do seu emprego nessas situações, desde a facilidade e baixo custo de produção até causarem elevada morbilidade e mortalidade, para além da sua disseminação poder ser fonte de uma epidemia, logo aumentando a sua repercussão, e assim favorecer a instalação de um pânico generalizado na comunidade em que ocorre o ataque. Embora se considerem ser cerca de quatro dezenas os agentes com interesse neste domínio, divididos em três categorias de acordo com o seu grau de patogenicidade e virulência, e facilidade de produção, dispersão e capacidade de contágio, na categoria de maior gravidade estão incluídos, entre outros, o agente do carbúnculo e os vírus das febres hemorrágicas, como o vírus Ébola. Refira-se, neste âmbito, que os Estados Unidos, marcados pelo atentado terrorista de Setembro de 2001 e logo no mês seguinte pelo surto de bioterrorismo doméstico causado pelo envio por via postal de esporos de carbúnculo, que contaminaram 22 pessoas, causando a morte a cinco delas [33], têm feito grande investimento quer na formação de pessoal e no apetrechamento de hospitais, quer na procura de métodos de diagnóstico fiáveis e rápidos, e de antídotos para os agentes passíveis de serem usados como arma biológica. A comprovar essa preocupação, os Estados Unidos incluíram recentemente na sua Reserva Estratégica Nacional um anticorpo monoclonal neutralizador das toxinas do carbúnculo, ordenando ainda a criação de uma reserva de 65 000 doses [34].

Naturalmente que uma perspectiva global da patologia infecciosa, neste início de um novo milénio, não poderia deixar de fora a tuberculose e a SIDA, pela enorme relevância que assumem nesta área.

A tuberculose é ainda hoje a doença infecciosa responsável por maior número de mortes, sendo em 2012 causadora no Mundo de 1,3 milhões de óbitos [35]. A sua importância como causa de morte, afectando especialmente gente na plenitude da vida, justifica bem ter sido denominada "peste branca" até meados do século passado, quando surgiram os primeiros fármacos com actividade anti-bacilar.

A comprovar a relação entre tuberculose e pobreza, ainda hoje 80% dos casos são registados em 22 países de baixo nível sócio-económico [35]. Dois particulares aspectos tornam ainda mais marcada a gravidade da tuberculose como problema de Saúde Pública: por um lado a sua parceria com a SIDA, sendo a mais frequente infecção definidora do estádio final da infecção por VIH; por outro lado a eclosão de estirpes resistentes aos tuberculostáticos de 1ª linha, designadas pela sigla de MDRTB, e

de estirpes extensivamente multi-resistentes, designadas pela sigla XMDRTB.

Em 2012 foram notificados no Mundo 8,6 milhões de novos casos de tuberculose [35]. Cerca de 450 000 dos novos casos de tuberculose são MDRTB, sendo 9,6% deles XMDRTB, situação notificada já em 92 países, o que levanta sérias preocupações pela possibilidade crescente de assumirem um aspecto epidémico [35]. De recordar, a propósito, que passados os anos sessenta do século passado, pouco ou nenhum investimento foi feito na procura de novos tuberculostáticos, só muito recentemente tendo surgido dois fármacos promissores para o tratamento das formas resistentes, com o interesse de implicarem menor duração do tratamento da doença, tradicionalmente longo.

Portugal mantém ainda uma incidência média da infecção, que em 2011 foi de 23,9 casos /10^5 habitantes, ainda distante do objectivo pretendido de 20 casos /10^5, que marca a passagem para país de incidência baixa [36]. Repare-se a diferença com a Holanda, em que a taxa é de 6,0/10^5 ou com a Dinamarca, que é de 6,9/10^5, países onde parte desses casos corresponde a imigrantes oriundos de países do Terceiro Mundo em que a tuberculose tem elevada incidência [36]. A Espanha, país vizinho, está já incluída no grupo dos países de baixa prevalência, pois apresenta um valor de 14,7/10^5 [36]. Todo este panorama torna-nos pois, no país da Europa Ocidental com a mais elevada taxa de tuberculose. Refira-se, contudo, que os países da Europa de Leste, como os países bálticos agora pertencentes à União Europeia, apresentam taxas muito mais altas, aliás a exemplo do que também se verifica nos países da ex-União Soviética, como a Ucrânia e a Federação Russa, onde as prevalências atingem valores ainda mais elevados, respectivamente de 94,4/10^5 e de 111,7/10^5 [35].

A SIDA foi na verdade a doença infecciosa que mais marcou o último quartel do século XX. A sua expansão nos países ocidentais, a sua evolução fatal a curto prazo alcançado o estádio final da infecção, as imagens dramáticas que correram mundo e o conhecimento de figuras notórias do mundo social afectadas pela doença explicam a relevância que a doença logo assumiu. Para essa rápida disseminação no Mundo Ocidental muito concorreram certas determinantes sociais observadas a partir dos anos sessenta, particularmente a liberdade sexual e o crescente consumo de drogas sem a assunção de medidas preventivas. Recordem-se, a propósito, os preconceitos que então surgiram nos países ocidentais, onde a infecção era então fortemente conotada com esses comportamentos de risco e ainda mal conhecidos os meios de contágio, sendo por isso geradores de intolerância e de estigmas, que hoje lembramos, alguns com um certo sorriso, mas outros que infelizmente ainda prevalecem por ignorância ou outras razões, embora já com menor relevância.

É interessante referir que o conhecimento da importância assumida pela infecção na África sub-sariana só começou a ser conhecido cerca de dois anos e meio após os primeiros casos americanos relatados em Julho de 1981 na Califórnia, apesar de no continente africano viverem mais de dois terços dos infectados. A evidenciar também a relação da infecção com o baixo nível sócio-económico das comunidades, cerca de 90% dos casos está nos países do Terceiro Mundo, onde a esperança de vida dos infectados é bem diferente da actualmente registada nos países ocidentais, em que a disponibilidade dos novos fármacos e de cuidados de saúde adequados veio transformar a infecção numa doença crónica, com uma esperança de vida quase igual à da população não infectada.

Apesar da busca de uma vacina preventiva da infecção não dever ter êxito nos tempos mais próximos, merecem ser realçados os grandes avanços na terapêutica hoje disponível, com fármacos pertencentes a sete classes diferentes, apenas um de uso parentérico mas de uso restrito, todos os restantes com a comodidade da administração por via oral. De uma mão bem cheia de comprimidos ou cápsulas, como era prática na década de noventa, o tratamento está hoje limitado a um ou dois comprimidos diários, para além de uma marcada redução dos seus efeitos adversos.

O recente fracasso do caso da chamada "bebé Mississippi" levanta novos desafios quanto à possibilidade de uma cura para a infecção [37]. Por seu lado, a indicação de um início precoce da terapêutica anti-retrovírica, e mesmo do seu uso como preventivo em indivíduos com comportamentos de risco, são actualmente temas de amplo debate, embora seja cada vez maior a tendência para o início precoce do tratamento quando a imunidade não está ainda muito afectada.

Outros aspectos a ter em atenção na luta contra a infecção são o atraso no diagnóstico, hoje ainda frequente, levando a que muitos doentes só iniciem a terapêutica tardiamente, com evidente prejuízo para o seu prognóstico, e por outro lado o aumento da incidência da infecção nos grupos etários de mais idade, não apenas como resultado de uma mais longa sobrevivência ou mesmo de um diagnóstico tardio, mas sim pela aquisição da infecção nessa fase da vida. Insiste-se por isso que as campanhas de prevenção não devem ter apenas como alvo as populações jovens, mas serem também dirigidas aos seniores, já que o prolongamento da vida activa e uma actividade sexual mantida, associados às alterações dos comportamentos sociais que hoje vivemos, propiciam condições para que a aquisição da infecção também suceda nesse escalão etário, contrariando-se assim, o conceito de que a SIDA é uma doença das gerações jovens, infelizmente ainda por muitos aceite.

O grande investimento no domínio da terapêutica da infecção por VIH, surgido a partir dos anos 90 do século passado, veio abrir novas portas na busca de fármacos eficazes no tratamento de outras doenças víricas. São disso exemplo os medicamentos recentemente disponibilizados para a terapêutica da Hepatite C e a próxima introdução de outros fármacos para a doença, actuando em alvos diversos do vírus, que pela primeira vez permitem alcançar taxas de cura superiores a 90%, para além de

dispensarem a prescrição associada de interferão, assim libertando os doentes dos seus efeitos adversos, e não menos importante, poder encarar-se a eliminação da doença a médio prazo [38]. Também o conhecimento da importância do genótipo III do vírus da Hepatite E no Mundo Ocidental e da sua eventual ocorrência em doentes transplantados, é mais uma prova notória dos avanços da ciência médica no campo da virologia [39, 40].

A terminar esta revisão do que é hoje a patologia infecciosa, devem referir-se as consequências da crise económica e financeira que particularmente se abateu sobre os países do sul da Europa, em especial na Grécia e em Portugal, países com economias mais débeis, e a sua repercussão nos cuidados de saúde das populações, conhecida que é a relação entre a patologia infecciosa e a pobreza. A diminuição da qualidade de vida, o desemprego, as carências alimentares, mesmo a fome, a menor procura de cuidados de saúde por aumento dos custos ao seu acesso, bem como o menor investimento nesta área, quer em recursos humanos, quer em investimento tecnológico ou em fármacos inovadores, são factores que seguramente têm marcadas consequências na saúde das populações. Os grupos sociais mais vulneráveis, de que são exemplo os desempregados, os sem abrigo e os imigrantes, estes muitas vezes vindos de regiões com particular incidência de certas patologias e em situação de ilegalidade, são os grupos que mais prontamente renunciam aos cuidados de saúde pelo seu maior custo ou por dificuldades de acesso. Com o natural objectivo de uma contenção dos custos e de redução de desperdícios compreende-se que os cuidados de saúde devam ser racionalizados, mas nunca racionados por constrangimentos cegos e indiscriminados, tornando-se pois, imperativo que se estabeleçam políticas de saúde e sociais que atenuem as graves consequências da crise que hoje Portugal enfrenta, já que uma austeridade excessiva também mata [41]. Por isso mesmo, as medidas assumidas e as suas consequências devem ser sempre avaliadas por uma entidade ou instituição não dependente de quem as estabelece.

A importância que, a nível mundial, presentemente se reconhece às doenças infecciosas, levou a que a União Europeia criasse em Abril de 2004 o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), com a missão de proteger a Europa contra as doenças infecciosas. Num Mundo globalizado, em que a patologia infecciosa não tem fronteiras, o ECDC tem necessariamente de estar atento ao que neste domínio se passa em qualquer parte do Globo. A vigilância epidemiológica tem de ser activa, já que a patologia infecciosa se caracteriza por um grande dinamismo, sendo por isso inevitável o aparecimento de novos agentes patogénicos ou o seu reaparecimento, pelo que se deve sempre esperar o inesperado, favorecido pela interacção agentes microbianos, hospedeiros e meio ambiente. Sabendo-se que apenas uma minoria das espécies microbianas existentes está identificada [42], pode compreender-se bem a ameaça que os agentes microbianos podem significar, apenas se podendo questionar onde, quando e como irá eclodir e desenvolver-se o próximo surto.

Por tudo isso a luta contra as doenças infecciosas deve ser global e abranger não apenas a redução das resistências microbianas, mas também o reforço dos sistemas de vigilância epidemiológica e laboratorial, a procura de novos antibióticos e de novas vacinas, a generalização dos protocolos de imunização e a prevenção das doenças zoonóticas.

Com esta síntese, naturalmente incompleta, do que é hoje a patologia infecciosa, pretendeu-se mostrar a sua actualidade e pujança. Assim se tenha conseguido.

/ Bibliografia

1 - Burnet M, *Natural history of infectious disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 1962

2 - The top 10 causes of death, 2012. World Health Organization. Updated May 2014

3 - Knol MJ, Urbanus AT, Swart EM *et al*, Large ongoing measles outbreak in a religious community in the Netherlands since May 2013. Eurosurveillance 2013; 18(36): 1-6

4 - Doenças de declaração obrigatória. Estatísticas. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa

5 - Annual epidemiological report, 2013.- European Centre for Disease Prevention and Control, 2013

6 - Vitec CR, Wharton M., Diphtheria in the Former Soviet Union: Recurrence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4): 539 -50

7 - Holls A; Ahmed Z, Preserving Antibiotics, Rationally, *N Eng J Med* 2013; 369 (26): 2474-76

8 - Pina E, Paiva JA, Nogueira P, Silva MG, Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses, Inquérito 2012. Direcção-Geral da Saúde, Lisboa, 2013

9 - Magill S, Edwards J, Bamberg W *et al.*, Multistate Point- Prevalence Survey of Health-Care Associated Infections. *N Eng J Med*, 2014; 370(13):1198 -208

10 - Dengue fever, Cape Verde, Weekly Epid Rec 2009; 84 (45): 469

11 - Dengue outbreak in Madeira, Portugal, Mission report. March 2013. European Centre for Disease Prevention and Control

12 - Marchand E, Prat C, Jeannin C, *et al*, Autochthonous case of dengue in France, October 2013. Eurosurveillance 2013; 18 (50):pii 20661

13 - Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D. *et al,* Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. Eurosurveillance 2007; 12 (36): pii 3260

14 - Angelini R, Finarelli AC, Angelini P *et al.*- An outbreak of Chikungunya fever in the province of Ravena, Italy, Eurosurveillance 2013; 18 (50):pii 20661

15 - Staples JE, Fischer M, Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do, N Engl J Med 2014; 371(10): 887-89

16 - Andriopoulos P, Economopoulos A , Spanakos G, Assimakopoulos G, Autochthonous Plasmodium vivax malaria in Greece, *Inter.J Infect Dis*, 2013; 17(2): e125-e128

17 - Macknight C- Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. Clin Infect Dis 2001; 32(12):1726-31.

18 - Lewis DA, Global resistance of Neisseria gonorrhoeae. When theory becomes reality. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1): 62-67

19 - Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A -Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. Eurosurveiilance 2009; 14(48):7pii 19428

20 - Coura JC, Viñas PA, Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*, 2010; 465(7301): S 6-7

21 - Update: Multistate Outbreak of Monkeypox, Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, Wisconsin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(27): 642-46

22 - Chain M, Ebola virus disease in West Africa, No early end to the outbreak. *N Engl J Med* .org, August 20, 2014

23 - Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV *et al.*- Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*, 2005; 310(5745): 77-80

24 - Peiris JS, Jong MD, Guan Y, Avian influenza virus (H5N1): a threat to Human health. *Clin Microb Rev* 2007; 20(2): 243-67

25 - Holle M, Meijer A, Koopmans M *et al*, Human to human transmission oif influenza A7N7, The Netherlands, 2003. Eurosurveillance, 2005;10(12); pii 584

26 - Nicoll A, Danielsson N.- A novel reassortant avian influenza A (H7N9) virus in China, what are the implications for Europe, Eurosurveillance, 2013; 18(15): pii 20452

27 - Peiris J, Yuen K, Osterhaus A *et al.* The severe acute respiratory syndrome. *N Eng. J Med.* 2003; 349(25): 2431-41

28 - Booth C, Matukas L, Tomlinson G *et al.*, Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA, 2003; 289 (21): 2801-09

29 - Azhar EI, Kafrawy SA, Farraj SA *et al.*-Brief report: evidence for camel-to-human transmission of MERS Coronavirus. N Eng J Med 2014; 370(26): 2499-505

30 - Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), update, 23 July 2014. WHO World Health Organization

31 - Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J.- Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6(6):387- 400.

32 - Shapiro ED- Clinical practice. Lyme disease. *N Engl J Med* 2014; 370(18): 1724-31

33 - Kalamas AG- Anthrax. Anesthesiol Clin North America 2004; 22(3): 533-40

34 - Hicks C, Sweeney D, Cui X *et al*, An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users. Intensive Cara Med 2012; 38(7):1092-1104

35 - Global tuberculosis report 2013, WHO World Health Organization, 2013

36 - Surveillance Report, Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2013. ECDC European Centre for Prevention and Control et WHO World Health Organization, 2013

37 - Ledford H, HIV rebound dashes hope of " Mississippi baby" cure. Nature News 10.1038/ nature.2014.15535

38 - Chung RT, Baumert TF- Curing chronic Hepatitis C, The arc of a medical triumph. *N Eng J Med*, 2014; 370(17):1573-76

39 - Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F *et al*, Hepatitis E. The Lancet, 2012; 379 (9843): 2477-88

40 - Kamar N, Isopet J, Tripon S, Ribavirin for chronic Hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Eng J Med*, 2014; 370(12):1111-20

41 - Kentikelenis A, Karanikolas M, Reevesv A *et al*, Greece´s health crisis: from austerity to denialism. *Lancet*, 2014; 383 (9918):748-53

42 - Fauci A, Morens D. The 200 th Anniversary Article: The perpetual challenge of infectious diseases. *N EngJ Med* 2012; 366(5): 454-61

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Estudo transversal dos doentes infetados por VIH seguidos em ambulatório no Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta

Cross-sectional study of HIV-infected patients followed in the outpatient clinic at Infectious Diseases Department of Garcia de Orta Hospital

/ A. C. Guerra / M. J. Aleixo / A. Gomes / H. Santos / J. Botas / M. Coelho / R. Pazos / M. J. Aguas

Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Ana Catarina Guerra
Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta
Rua Torrado da Silva
2801-951 Almada
telef.: 212727163
e-mail: anacatguerra@gmail.com

Artigo recebido em
03/08/2014
Artigo aceite para publicação em
29/10/2014

/ Resumo

Introdução: À semelhança da dinâmica mundial, desde a década de 80 as características epidemiológicas da infeção por VIH em Portugal acompanharam transformações sociais e a evolução científica. **Objetivos:** Caracterizar os doentes com infeção por VIH em quatro momentos no tempo, compará-los entre si e com estatísticas nacionais. **Métodos**: Estudo transversal que incluiu os doentes seguidos no ambulatório do Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta no dia 1 de julho de 1995, 2000, 2005 e 2010. Foram recolhidos dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e relativos à terapêutica antirretroviral. **Resultados**: A evolução das principais características epidemiológicas nomeadamente idade, género, naturalidade e vias de transmissão assemelhou-se à tendência nacional da mesma época. A proporção de doentes medicados com terapêutica antirretroviral foi crescente, refletindo-se na taxa de supressão virológica, situação imunológica e na ocorrência de infeções oportunistas. A prevalência de eventos de toxicidade relacionados com a TAR foi crescente, atingindo cerca de 30% em 2005; em 2010 verifica-se uma tendência decrescente desta percentagem, possivelmente pela melhoria do perfil de segurança e tolerabilidade dos esquemas farmacológicos. Excetuando o ano de 1995, verifica-se o predomínio de referenciações a partir dos cuidados de saúde primários, mas um número ainda elevado de casos referenciados a partir de cuidados de saúde secundários. **Conclusão**: Salienta-se a importância de conhecer a epidemiologia local da infeção por VIH para estabelecer programas de prevenção e de rastreio precoce mais adequados e particularmente dirigidos a indivíduos mais vulneráveis.

Palavras-chave: infeção por VIH, evolução epidemiológica, estudo transversal.

/ Abstract

Introduction: *Since the 80s the epidemiological characteristics of HIV infection in Portugal followed social and scientific evolution.* **Objectives:** *To characterize patients with HIV infection in four time periods, comparing them and with national statistics.* **Methods:** *Cross-sectional study that includes patients followed in the outpatient clinic of the Infectious Diseases Department of Garcia de Orta Hospital in the years 1995, 2000, 2005 and 2010. Epidemiological, clinical, laboratory and treatment exposure data were collected.* **Results:** *The evolution of the main epidemiological characteristics including age, gender, origin and risk of transmission was according to the national trend, in the same time periods. The proportion of patients receiving antiretroviral therapy increased, reflecting a high virologic suppression rate, better immunological status and decrease of prevalence of opportunistic infections. The prevalence of toxicity events related to antiretroviral therapy has been increasing, reaching 30% in 2005; in 2010 there is a downward trend in this percentage, possibly by improving safety profile and tolerability of therapeutic regimens. Except for 1995, there is a predominance of medical referral from primary care. Nevertheless a high number of cases were still referred from secondary care.* **Conclusion:** *We emphasize the importance of knowing the local epidemiology of HIV infection to establish prevention and early detection programs more suitable and targeting particularly the most vulnerable people.*

Key-words:*HIV infection, epidemiological evolution, cross-sectional study.*

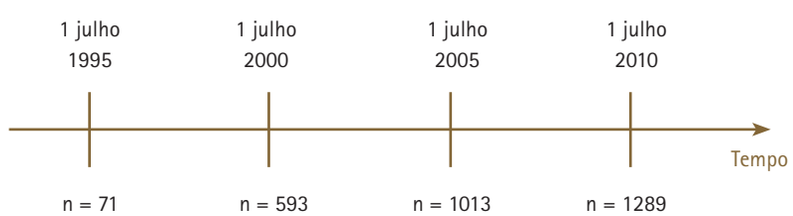
/ Introdução e objetivos

O primeiro caso de infeção por VIH em Portugal foi descrito em 1983. À semelhança do que aconteceu em todo o mundo, nos anos seguintes o número de casos teve um crescimento muito acentuado, não só pelo aumento da transmissão, mas também pela maior sensibilidade clínica para a doença e pelo desenvolvimento de melhores técnicas laboratoriais de diagnóstico.

Segundo dados do último relatório nacional [1] existiam, no fim de 2012, 42580 casos de infeção por VIH em Portugal, dos quais 17372 em estádio de sida. Os principais distritos afetados são Lisboa, com 16745 casos reportados até 2012, Porto com 8637 e Setúbal com 5168.

Ao longo dos 30 anos de história da infeção, as características epidemiológicas e clínicas modificaram-se na sequência de alterações sociais, transformação da rede de cuidados de saúde e dos sistemas de notificação, das campanhas de prevenção junto da comunidade, do desenvolvimento de novos fármacos, do maior conhecimento científico e da experiência clínica. O paradigma de uma doença inevitavelmente fatal que atingia consumidores de drogas por via endovenosa (UDVE) e homossexuais masculinos (HMS) tornou-se numa doença crónica, passível de atingir todos os estratos sociais, com um compromisso

FIGURA 1 : DESENHO DO ESTUDO



Número de doentes incluídos em cada momento

cada vez menor da qualidade ou da esperança média de vida.[1,2]

Este trabalho teve como objetivo caracterizar os doentes seguidos no ambulatório do Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta em quatro momentos no tempo, comparando aspetos epidemiológicos e clínicos entre si e com estatísticas nacionais.[1]

/ Métodos

Seleção da amostra

Estudo transversal que inclui todos os doentes em seguimento ativo no Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta, em regime de ambulatório, nos dias 1 de julho dos anos 1995, 2000, 2005 e 2010. Excluíram-se os doentes que faleceram ou abandonaram a consulta nos 6 meses prévios à data definida.

Colheita de dados

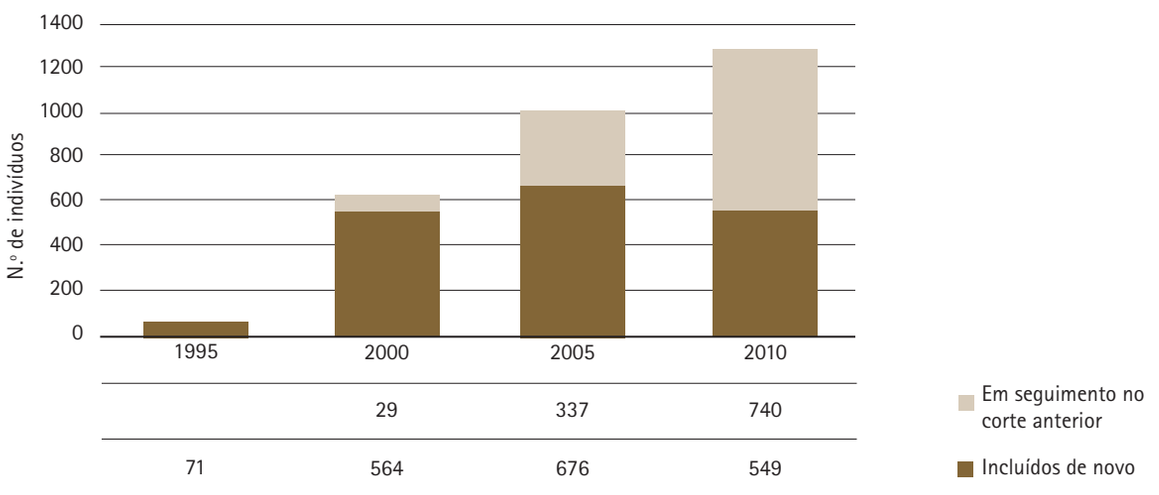
Foram revistos os processos clínicos e fichas individuais dos doentes e recolhidos dados demográficos (data de nascimento, género, nacionalidade), epidemiológicos (vias de transmissão, origem da referenciação, tempo conhecido de exposição à doença, tempo de seguimento), situação clínica (estádio clínico, infeções oportunistas definidoras de sida), laboratoriais (tipo de vírus, contagem de células T-CD4+, células T-CD4+ nadir, carga viral de VIH) e relacionados com a terapêutica antirretroviral (efeitos adversos).

As vias de transmissão consideradas foram: UDVE, heterossexual (HTS), HMS, transfusão de sangue ou hemoderivados e vertical. Nos casos em que havia mais do que um fator de risco para a infeção, assumiu-se a via de transmissão mais eficaz pela ordem UDVE, risco HMS, risco HTS. Os casos de transmissão vertical ou por transfusão de sangue e hemoderivados foram excecionais e não acumularam outros fatores de risco.

Relativamente à referenciação, definiu-se a proveniência de cuidados de saúde primários (CS-1) quando o diagnóstico foi feito por médicos assistentes particulares, em Centros de Saúde, Centros de Aconselhamento e Deteção Precoce de VIH (CAD), Centro de Atendimento a Toxicodependentes (CAT), Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP), serviços de Saúde Ocupacional, serviços de saúde de estabelecimentos prisionais, instituições de cariz social ou serviços de sangue. Definiu-se a proveniência de cuidados de saúde secundários (CS-2) quando os casos foram diagnosticados diretamente no próprio serviço de Infecciologia, noutros serviços de especialidade intra-hospital ou no serviço de urgência (SU).

O estádio clínico foi classificado em três categorias: portador assintomático (A), sintomático não-sida (B) e sida (C), segundo o sistema de classificação revisto dos CDC de 1993, assim como as doenças definidoras de sida. Com o intuito de avaliar as doenças definidoras de sida mais prevalentes em cada época, foram analisadas as que ocorreram entre períodos de corte sucessivos (ex: analisaram-se as doenças definidoras de sida que ocorreram nos indivíduos seleccionados a 1 julho de 2000 no período entre 2 julho de 1995 e 30 de junho de 2000). Considerou-se supressão virológica a quantificação do ácido ribonucleico (ARN) do VIH inferior ao limite de deteção da técnica de biologia molecular na análise prévia à data de seleção dos doentes.

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA NOS QUATRO CORTES DE TEMPO



Com base na ficha clínica do doente, foram identificados os eventos de toxicidade à terapêutica antirretroviral (TAR) e caracterizados por sistema de órgão (sintomas, sinais, alterações laboratoriais). Assim definiu-se toxicidade neuropsiquiátrica, toxicidade cutânea, toxicidade gastrintestinal (GI), toxicidade hepática e vias biliares, toxicidade renal e vias urinárias, toxicidade metabólica.

/ Análise estatística

A análise dos resultados foi feita através dos programas Excel 2010 e SPSS versão 21.

TABELA I: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA (ASPETOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS)

	1995 (n=71)	2000 (n=593)	2005 (n=1013)	2010 (n=1289)
Género				
Feminino (F)	18 (25,4%)	146 (24,6%)	317 (31,3%)	443 (34,4%)
Masculino (M)	53 (74,6%)	447 (75,4%)	696 (68,7%)	846 (65,6%)
Razão M/F	2,9	3,1	2,2	1,9
Idade (anos)				
Média (em anos)	33,7 (18-65)	36,8 (9-77)	40,2 (17-86)	43,9 (19-91)
<30	30 (42,3)	151 (25,5%)	107 (10,6%)	60 (4,6%)
30-45	30 (42,3)	336 (56,7%)	657 (64,9%)	746 (57,9%)
>45	11 (15,4%)	106 (17,8%)	249 (24,5%)	483 (37,5%)
Idade média no diagnóstico (anos)				
	32,4 (15-63)	33,3 (5-77)	34,2 (12-85)	35,2 (4-85)
Tempo médio de seguimento (anos)				
	0,4 (0-2)	1,9 (0-14)	4,2 (0-14)	6,9 (0-17)
Nacionalidade				
Portuguesa	59 (83,1%)	513 (86,5%)	827 (81,6%)	1003 (77,8%)
Africana	11 (15,5%)	75 (12,6%)	169 (16,7%)	254 (19,7%)
Outra	1 (1,4%)	5 (0,9%)	17 (1,7%)	32 (2,5%)
Risco de transmissão				
UDEV	30 (42,3%)	300 (50,6%)	443 (43,6%)	445 (34,5%)
HTS	26 (36,6%)	223 (37,6%)	455 (44,9%)	670 (52,0%)
HMS	13 (18,3%)	67 (11,3%)	110 (10,8%)	165 (12,8%)
Outro	2 (2,8%)	3 (0,5%)	5 (0,5%)	8 (0,7%)

TABELA II: DADOS RELATIVOS AO TIPO DE REFERENCIAÇÃO

Referenciação				
	1995 (n=71)	**2000 (n=593)**	**2005 (n=1013)**	**2010 (n=1289)**
Cuidados de Saúde Primários				
Total	**37 (52,1%)**	**335 (56,5%)**	**625 (61,7%)**	**744 (57,7%)**
Médico família	31 (83,8%)	257 (76,7%)	484 (77,4%)	576 (77,4%)
CAD	-	-	3 (0,5%)	27 (3,6%)
CAT	3 (8,1%)	42 (12,5%)	85 (13,6%)	82 (11,0%)
Estabelecimento prisional	2 (5,4%)	22 (6,6%)	26 (4,2%)	23 (3,1%)
Outros	1 (2,7%)	14 (4,2%)	27 (4,3%)	36 (4,9%)
Cuidados de Saúde Secundários				
Total	33 (46,5%)	222 (37,4%)	346 (34,2%)	492 (38,2%)
Serviços intra-hospitalares	25 (75,7%)	175 (78,8%)	268 (77,5%)	386 (78,5%)
SU	3 (9,1%)	23 (10,4%)	22 (6,3%)	31 (6,3%)
Outros hospitais	5 (15,2%)	24 (10,8%)	56 (16,2%)	75 (15,2%)
Sem registo				
	1 (1,4%)	36 (6,1%)	42 (4,1%)	53 (4,1%)

/ Resultados

Caracterização da amostra

Foram identificados 71 indivíduos em 1995, 593 em 2000, 1013 em 2005 e 1289 em 2010.

Os indivíduos do sexo masculino predominaram em todos os anos analisados, ainda que numa proporção progressivamente menor: 74,6% em 1995 *vs* 65,6% em 2010.

A idade média aumentou entre grupos sucessivos, assim como a idade média no momento do diagnóstico. O tempo médio de seguimento também aumentou, sobretudo entre 2000 e 2005, o que implica um maior número de indivíduos em 2005 e 2010 incluídos em anos prévios (ver tabela I e gráfico I).

A maioria dos doentes é de nacionalidade portuguesa (ver tabela I). Ao longo do tempo, verifica-se uma tendência crescente na proporção de doentes com origem em países africanos, que em 2010 atinge uma proporção de 19,7%.

Relativamente à via de transmissão da infeção (ver tabela I), salientava-se a UDVE em 1995 e 2000, em 2005 a proporção de casos transmitidos por via HTS e UDVE é semelhante (44,9% *versus* 43,6%) e em 2010 predomina a transmissão HTS. A proporção de casos transmitidos por via HMS manteve-se estável em 2000, 2005 e 2010.

Na tabela II observa-se o predomínio de referenciações a partir dos CS-1, sobretudo diagnosticados pelo médico de família. De entre os casos referenciados a partir dos CS-2, destacam-se os diagnósticos estabelecidos em serviços de especialidade do próprio hospital, nomeadamente nos serviços de Medicina Interna, Dermatologia, Hematologia e Neurologia. A percentagem de diagnósticos de infeção por VIH no SU diminuiu ao longo do tempo, situando abaixo dos 10% nos anos mais recentes.

/ Dados clínicos

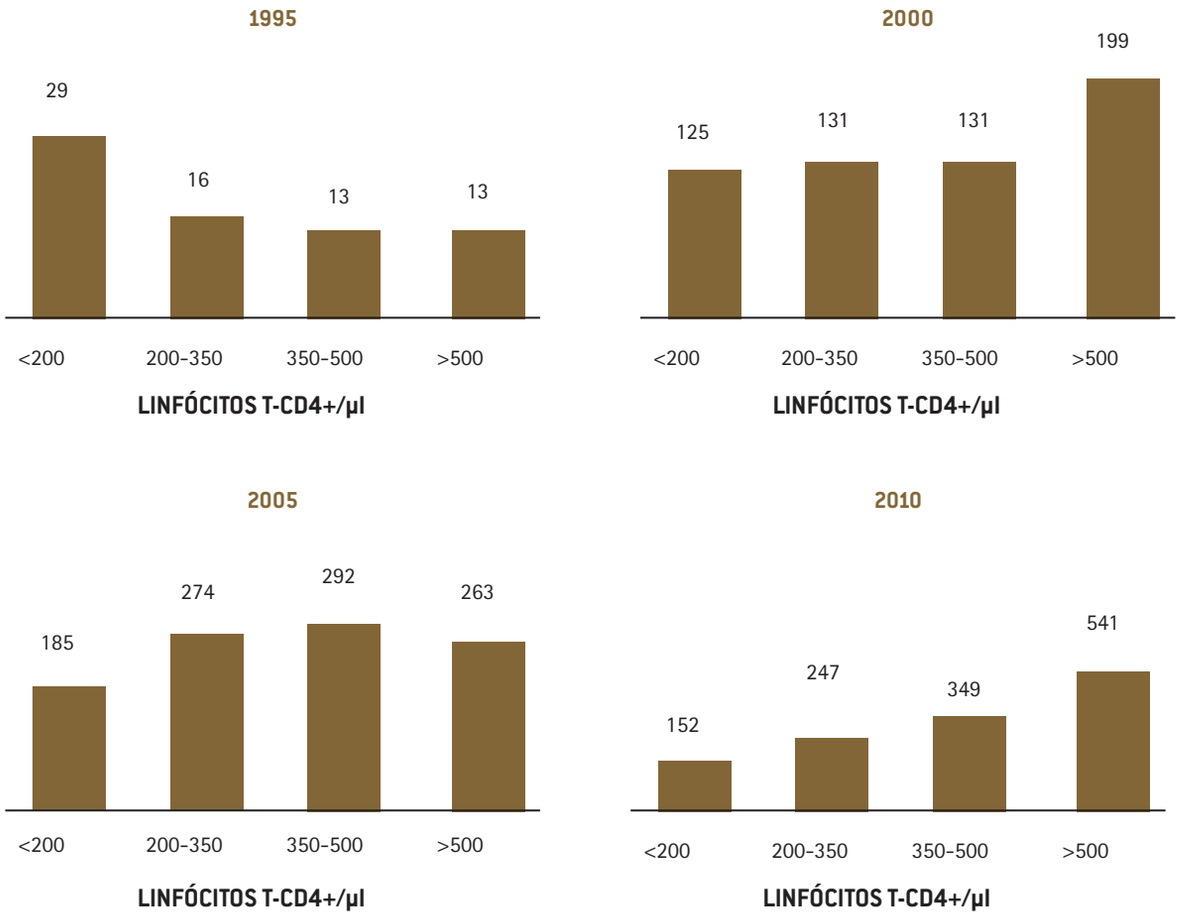
VIH-1 predominou em todos os anos, numa proporção sempre superior a 95% (ver tabela III).

Conforme esperado, a proporção de doentes medicados com TAR aumentou de 1995 para 2010, assim como a proporção de doentes com supressão virológica. Em 2010, a taxa de supressão virológica era 93,1%.

TABELA III: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA RELATIVAMENTE À INFEÇÃO POR VIH					
		1995 (n=71)	**2000 (n=593)**	**2005 (n=1013)**	**2010 (n=1289)**
Tipo de vírus	VIH-1	68 (95,8%)	573 (96,6%)	982 (96,9%)	1240 (96,2%)
	VIH-2	3 (4,2%)	19 (3,2%)	24 (2,4%)	34 (2,6%)
	VIH1+2	-	1 (0,2%)	7 (0,7%)	15 (1,2%)
TAR					
Com TAR		48 (67,6%)	364 (61,4%)	755 (74,5%)	1126 (87,3%)
Supressão virológica		-	231 (63,5%)	682 (90,3%)	1048 (93,1%)
Toxicidade (causas mais frequentes)		**19,7%**	**28,2%**	**31,8%**	**27,9%**
		GI (7%)	GI (5,9%)	Metabólica (7,0%)	Metabólica (5,9%)
		Hematológica (2,8%)	Metabólica (4,0%)	GI (4,6%)	GI (3,7%)
		Cutânea (1,4%)	Hematológica (2,7%)	Cutânea (4,0%)	Hematológica (3,5%)
		Metabólica (1,4%)	Cutânea (2,7%)	Hematológica (2,9%)	Cutânea (2,9%)
		+1 Causa (2,8%)	+1 Causa (7,6%)	+1 Causa (6,9%)	+1 Causa (6,2%)
		Outras (4,3%)	Outras (5,3%)	Outras (6,4%)	Outras (5,7%)
Estádio Clínico					
A		38 (49,3%)	314 (53%)	573 (56,6%)	751 (58,3%)
B		10 (14,1%)	60 (10,1%)	96 (9,5%)	133 10,3%)
C		23 (32,4%)	219 (36,9%)	344 (34%)	405 (31,4%)
Doenças definidoras de sida (DDS) que ocorreram entre períodos sucessivos					
Total		**29,6%**	**28,2%**	**21,1%**	**14,1%**
		TB[a] (12,7%)	TB[a] (13,8%)	TB[a] (9,0%)	TB[a] (3,6%)
		Toxoplasmose[b] (2,8%)	Pneumocistose[c] (4,2%)	Pneumocistose[c] (1,5%)	Pneumocistose[c] (2,0%)
		Pneumocistose[c] (1,4%)	Toxoplasmose[b] (1,0%)	Toxoplasmose[b] (1,5%)	Toxoplasmose[b] (1,1%)
		SK[d] (1,4%)	Candidíase[f] (1,0%)	SK[d] (0,9%)	SK[d] (0,6%)
		CMV[e] (1,4%)	SK[d] (0,7%)	Candidíase[f] (0,9%)	Candidíase[f] (0,6%)
		+1 DDS[g] (5,6%)	+1 DDS[g] (7,3%)	+1 DDS[g] (4,0%)	+1 DDS[g] (3,3%)
		+2 DDS[h] (2,8%)	+2 DDS[h] (2,2%)	+2 DDS[h] (1,1%)	+2 DDS[h] (0,2%)

a. TB = tuberculose pulmonar e extrapulmonar; b. Toxoplasmose cebrebral; c. Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; d. SK = sarcoma de Kaposi; e. CMV = infeção por Citomegalovírus exceto a nível do fígado, baço ou ganglionar; f. Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar; g = indivíduo com mais do que 1 DDS no período de tempo referido; h = indivíduo com mais do que 2 DDS no período referido.

FIGURA 2: GRÁFICOS RELATIVOS À SITUAÇÃO IMUNOLÓGICA NOS QUATRO MOMENTOS DE CANTOS



A proporção de eventos relacionados com a toxicidade à TAR aumentou significativamente entre 1995 e 2000, manteve-se na ordem dos 30% entre 2000 e 2005 e apresentou uma tendência decrescente em 2010. O tipo de toxicidade mais frequente em cada ano pode ser analisado na tabela III. Salienta-se, em todos os anos, a toxicidade gastrintestinal, e ainda a toxicidade metabólica.

A situação imunológica (ver figura 2) foi mais favorável em 2010, com uma contagem de linfócitos T-CD_4^+> 500cél/uL em 541 doentes (42,0%). Analisando a forma dos gráficos, observa-se uma simetria entre o que se refere a 1995 e o de 2010. Se no ano 1995, 29 doentes (40,8%) tinham uma contagem de linfócitos T-CD_4^+ <200cél/uL, em 2010 isto verificava-se em 11,8%.

Constata-se uma proporção crescente de doentes portadores assintomáticos desde 2000 e uma redução do número de casos de sida (ver tabela III). Relativamente às doenças definidoras de sida, verifica-se que em igual período de tempo, a frequência da ocorrência destas entidades clínicas diminuiu mais de 50% entre 1995 e 2010. A tuberculose pulmonar e extra-pulmonar foi preponderante em todos os anos, ainda que a prevalência tenha decrescido significativamente nos últimos anos. Destaca-se ainda a redução da percentagem de indivíduos que, no período referido, teve mais do que 1 doença definidora de sida.

Na data de realização deste artigo, o destino dos doentes selecionados em cada ano encontra-se documentado na tabela IV.

/ Discussão

Nesta amostra sobressai uma grande variação entre o número total de doentes selecionados nos diferentes anos, o que provavelmente se relaciona com a expansão da epidemia, as elevadas taxas

TABELA IV: DESTINO DOS DOENTES SELECIONADOS

	1995 (n=71)	2000 (n=593)	2005 (n=1013)	2010 (n=1289)
Em seguimento	32 (45,1%)	352 (59,4%)	812 (80,2%)	1232 (95,6%)
Abandonos	16 (22,5%)	119 (20,1%)	105 (10,4%)	31 (2,4%)
Falecidos	23 (32,4%)	122 (20,6%)	96 (9,5%)	26 (2,0%)

de mortalidade e reduzidas percentagens de adesão ao seguimento em ambulatório e TAR nos primeiros anos, a facilitação do acesso aos cuidados de saúde, a melhoria das condições de tratamento e monitorização da infeção nos anos mais recentes. Esta interpretação é corroborada pelo aumento progressivo do tempo médio de seguimento (ver tabela I).

Uma vez que se pretendia analisar as características epidemiológicas e relacionados com a infeção VIH nas quatro épocas, não foram excluídos indivíduos em seguimento ativo já incluídos em períodos prévios, tendo-se actualizado o valor das variáveis em cada momento (ex: contagem de células T-CD_4^+; carga viral; doenças definidoras de sida; outros).

As características demográficas e epidemiológicas da amostra (particularmente os dados relativos ao ano de 2010) assemelham-se às da população de infetados por VIH em Portugal descritas no mais recente relatório do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge[1]. Segundo este documento, a maioria da população é do género masculino, verificando-se uma razão homens/mulheres em decrescendo, quantificada em 2,4 em 2012. A idade mediana tem vindo a aumentar (41 anos em 2012), assim como a idade média na altura do diagnóstico, que em 82,6% dos casos se encontra na faixa etária dos 20-49 anos. A proporção de diagnósticos referentes a indivíduos com origem fora de Portugal tem vindo a aumentar a nível nacional, contabilizando-se 13,4% naturais de África Subsariana em 2012, consideravelmente inferior à estimada nesta amostra que era de 19,7% em 2010.

Em dezembro de 2012, a nível nacional, contavam 43,5% infetados por via HTS, 37,8% por UDVE e 13,8% por via HMS. A distribuição do risco para a infeção neste trabalho respeita esta ordem, verificando-se contudo, em 2010, uma maior percentagem de transmissão por via HTS (52,0%), em detrimento da via UDVE (34,5%), possivelmente em relação com a maior proporção de população africana.

Relativamente ao estádio clínico, o maior número de casos nacionais em estádio A foi diagnosticado em 2000 e o maior número de casos de sida em 1999. O número de casos em estádio A mantém-se estacionário desde 2001, e o estádio B não sofre oscilações significativas desde 1996. Na amostra analisada verifica-se a tendência descrita a nível nacional para o estádio B, ainda que o número de infetados por VIH em estádio A se mantenha sempre crescente até 2010. A redução dos casos de sida no país só ocorre depois de 2002, tendência corroborada pelos dados aqui apresentados e traduzida na redução dos casos de sida no corte de 2005.

A diminuição da percentagem de doenças definidoras de sida nos anos mais recentes está de acordo com a estatística nacional, assim como a distribuição das entidades mais frequentes. Ressalva-se a progressiva diminuição da percentagem de indivíduos que, em igual período de tempo, desenvolveu mais do que 1 doença definidora de sida, o que pode traduzir o impacto do diagnóstico em estádios mais precoces de infeção.

A referenciação à consulta de Infecciologia foi preferencialmente feita através dos CS-1 em todos os anos, sobretudo do médico de família. Ainda assim, a proporção de casos referenciados a partir de CS-2, previsivelmente mais tardios [3], é elevada e aumenta de 2005 (34,2%) para 2010 (38,2%). Tendo em conta que o diagnóstico em estádios precoces da infeção tem impacto no prognóstico da doença e na sua transmissibilidade, estes dados reforçam a necessidade de promover o *rastreio oportunista* [4] junto da população em geral e dos profissionais de saúde, por exemplo através de formações regulares e serviço de consultoria nos centros de saúde.

Outra forma de ampliar o rastreio da infeção por VIH a uma parcela da população com pouco contacto com os cuidados de saúde é, por exemplo, oferecer o diagnóstico gratuitamente a todos os indivíduos que recorrem ao SU por qualquer causa. Em 3 cidades dos EUA, entre janeiro de 2005 e março de 2006, foi disponibilizado este rastreio, encontrando-se 1% de seropositivos para VIH, dos quais 88% foram imediatamente integrados em cuidados de saúde especializados.[5]

Conforme esperado, a proporção de doentes sob TAR e com supressão virológica foi aumentando, de forma mais acentuada entre os anos 2000 e 2005, atingindo taxas de 93,1% em 2010. Esta variação foi consequência da evolução do conhecimento científico nomeadamente

pelo aparecimento de uma grande variedade de fármacos no fim da década de 90 com perfis de eficácia, segurança, tolerabilidade e posologia cada vez mais favoráveis.

Constata-se, nesta amostra, um aumento significativo de eventos de toxicidade relacionados com a TAR entre 1995 e 2000, talvez por haver mais doentes medicados e pela experiência cumulativa que permitiu reconhecer toxicidades inicialmente desconhecidas. Em 2010 observa-se uma tendência decrescente destes eventos, presumivelmente relacionada com a melhoria do perfil de segurança e tolerabilidade dos esquemas terapêuticos mais recentes.

Em conclusão, analisando a evolução do perfil imunológico dos doentes mais recentes, as taxas de supressão virológica e a prevalência de doenças definidoras de sida, conclui-se que houve uma melhoria crescente da resposta dos cuidados de saúde a nível do controlo da infeção VIH. Contudo, deste trabalho salienta-se a necessidade de melhorar o acesso ao rastreio da infeção em estádios mais precoces e na redução de efeitos adversos da TAR.

Na impossibilidade de analisar todos os doentes seguidos em ambulatório desde 1995, optou-se por um estudo transversal que permitisse retratar e comparar o perfil epidemiológico, a evolução da infeção por VIH e a sua monitorização em quatro momentos distintos. Ficam limitados a visualização da evolução contínua das variáveis em causa e o estabelecimento de relações causais.

Alguns tópicos que poderiam ser explorados em trabalhos subsequentes são os esquemas antirretrovirais instituídos em cada época, o perfil de toxicidade e o perfil de resistências associado. Por outro lado, seria muito importante averiguar detalhadamente o destino dos doentes que deixaram de ser seguidos neste serviço: causas de morte, motivos de transferência, razões e consequências dos abandonos.

A replicação deste estudo noutros centros de seguimento de infeção por VIH poderia revelar particularidades próprias de cada região, identificar aspetos positivos e negativos na deteção e monitorização dos doentes, individualizar alguns procedimentos (ex: métodos de rastreio mais adaptados ao nível de cuidados de saúde de cada região) e uniformizar outros (ex: homogeneizar o acesso aos fármacos antirretrovirais).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu o objetivo de controlar os novos casos de infeção por VIH e mortes por sida até 2030. Os resultados a nível de estádio clínico, situação imunológica, supressão virológica parecem estar a evoluir de forma favorável, mas é fundamental continuar a insistir em programas de prevenção e de rastreio precoce eficazes e ajustados à realidade local, particularmente dirigidos às populações mais vulneráveis.

/ Bibliografia

1 - Documento n.º 144: Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2012. Departamento de Doenças Infecciosas, Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica, Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas. Instituto Nacional de Sáude Doutor Ricardo Jorge.

2 - Fernando Maltez e Ramalho de Almeida. *História de Doenças Infecciosas.* 2014.

3 - C. Gonçalves e R. Correia de Abreu. Evolução da infeção por HIV na população portuguesa: estudo epidemiológico de uma coorte do Hospital de Matosinhos. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2012;8:13-19.

4 - CDC. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. MMWR 2006; 55(RR14):1-17.

5 - Glynn M, Rhodes P. Estimated HIV prevalence in the United States at the end of 2003 [Abstract T1-B1101]. Presented at the 2005 National HIV Prevention Conference, Atlanta, Georgia, June 12-15, 2005.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — II parte

Malaria in Portugal: past, present and future prospects — part II

/ J. David de Morais

Especialista em Medicina Tropical, Infecciologia e Medicina Interna; mestrado em Saúde Pública Tropical; doutoramento e agregação em Parasitologia (aposentado).

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Telefone: 266751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

Artigo recebido em
17/03/2014
Artigo aceite para publicação em
06/04/2014

/ Resumo

O autor analisa neste trabalho as estatísticas oficiais respeitantes a mais de um século de ocorrência de malária em Portugal (1902 a 2012), apurando os seguintes parâmetros: malária indígena, malária importada, distribuição por anos, sexos, idades, meses e distritos. No final, examina a hipotética eventualidade de reintrodução da malária no País.

Palavras-chave: malária indígena, malária importada, Portugal, *Plasmodium, Anopheles.*

/ Abstract

In this article the author analyses official statistics relating to over a century of occurrence of malaria in Portugal (1902-2012), determining the following parameters: indigenous malaria, imported malaria, distribution by year, sex, age, months and region. The author also analyses the possibility of reappearance of malaria in the country.

Key-words: *indigenous malaria, imported malaria, Portugal, Plasmodium, Anopheles.*

/ Discussão

Importa acentuar *ab initio* que o conhecimento pretérito que temos das doenças endémicas é bastante mais escasso do que o que dispomos relativamente às epidemias, que deixaram traços incisivos nos anais da História: "(...) *Mesmo para os períodos mais próximos de nós, a mortalidade da peste é melhor conhecida que a da malária.* (...)"[29]

Relativamente a Portugal, a malária deve ter acompanhado todo o transcurso dos oito séculos de existência do nosso País como nação independente. É um facto que não existem registos estatísticos antes de 1902, mas nos nossos autores medievais e renascentistas deparamos, com regularidade, com descrições de surtos de febres intermitentes ou sezões. Por exemplo, nas 700 "curas" (casos clínicos) das "*Centúrias de Curas Medicinais*", de Amato Lusitano (1511-1568), as febres terçãs benignas, terçãs malignas e quartãs – ainda

que não se reportando o médico luso-hebreu apenas a Portugal, mas também a vários países da Europa – constituem, de longe, o grupo nosológico com maior expressão quantitativa. Historicamente, sabe-se que algumas regiões do País ficaram praticamente despovoadas na sequência de verdadeiras epidemias palúdicas: "(...) *The Portuguese (...) had imported so many African slaves into Portugal by the late fifteenth century that their falciparum malaria ignited a series of epidemics so intense that the Tagus valley was almost depopulated.* (...)"[8]

E muito embora o sezonismo fosse considerado uma doença de cariz rural, decorrente de condições naturais ou relacionadas com a agricultura (*vide infra*), o facto é que nas nossas pesquisas encontrámos referências também a surtos epidémicos urbanos, *v. g.*:

– "(...) *Na epidemia de sezões que tem reinado em Lisboa, Almada e Caparica nos annos de 1785-86 fui obrigado em alguns casos a dar huma oitava de quina de hora em hora* (...)."[30]

– "(...) *Em 1940 aparece mesmo uma pequena epidemia (...) perto do Campo Grande [Lisboa] que se estendia desde Telheiras até à zona onde neste momento nos encontramos [Instituto Ricardo Jorge].* (...)"[5] – nessa altura, as autoridades sanitárias desenvolveram campanhas de sensibilização para a necessidade de combate aos mosquitos, mas sem explicitarem a questão da periculosidade da malária (para não 'alarmar' os turistas e a classe estrangeira abastada que se instalara na região de Estoril-Cascais – ver Fig. 9).

Podemos dizer que, outrora, o sezonismo em Portugal estava fundamentalmente relacionado com condições naturais e ambientais: existência de pântanos, lagoas, margens alagadiças de rios, pegos remanescentes no Verão, etc. Assim acontecia, por exemplo, no distrito da Guarda onde eram "(...) *muito sezonaticas algumas povoações da raia hespanhola, sôbre tudo o concelho do Sabugal, por effeito, segundo se crê, das inundações do Coa.* (...)". Quanto aos "charcos do leito do rio Douro", "(...) *os da Barca d'-Alva e os do Pinhão são os mais terriveis por seus perniciosos effeitos* (...)"[31]: dizia J. M. da Matta, em relação ao Alto Douro que "(...) *é um canto do paiz que mais parece região da costa d'Africa com as suas carneiradas permanentes.* (...)"[32] – "*Carneirada: epidemia de impaludismo; febre palustre.*"[6] No sul do País, no distrito de Portalegre afirmava-se que "(...) *No Crato até os gatos têm sezões.* (...)"[33] Em Alcoutim era raro encontrar-se um sexagenário, tantas eram as febres palustres.[31] Em Juromenha existia um grande pântano, o "*pego podre*", nas margens do rio Guadiana, e a situação era paradigmática:[34] "(...) *São endemicas as febres intermittentes e outras molestias paludicas, todas com tendencia para tomarem caracter grave. Assevera-nos J. M. Pitta Simões [médico] que até nos gatos e ovelhas são frequentes as [febres] intermittentes terçãs [do ponto de vista epidemiológico, é incorrecta esta afirmação, visto aqueles animais serem refractários aos plasmódios humanos da malária] (...). Não se encontra um octagenário, o termo médio da vida por certo não excede vinte annos, o número de óbitos vence o dos nascimentos, e a população estaria hoje extincta se não foram os indivíduos que para alli têm concorrido d'outras povoações. (...) Este estado de degeneração do povo de Juromenha é tambem attestado pelos recrutamentos: não tem sido possivel apurar-se alli um só recruta. (...) Taes estragos causou elle [o paludismo] aos destacamentos estacionados em Juromenha, que em 1850 foram estes por ordem superior removidos d'alli para melhor localidade.* (...)"[31] Encontram-se ainda referências a outras localidades do País onde a elevada incidência das sezões era problemática, *v. g.* em Alpedrinha,[35] Castelo de Vide,[36] etc.

Fig. 9 – Campanha de sensibilização para a luta contra os mosquitos (c. 1940).

Com o progressivo incremento da agricultura, acresceram condições de origem antropogénica, que contribuíram ainda mais para o agravamento da endemia palúdica. Se bem que os malariologistas portugueses valorizem apenas as consequências advindas da cultura do arroz, o facto é que, por exemplo, a maceração do linho[37] desde há muito criara habitats que, em grande escala, amplificaram a endemia sezonática, como aconteceu no distrito de Vila Real, especialmente ao longo do rio Tâmega.[31] Quanto às implicações da cultura do arroz, largamente analisadas por vários autores, resumiremos aqui o essencial. A presença do arroz em Portugal encontra-se documentada no nosso País desde D. Dinis (admite-se que este cereal tenha sido trazido para a Europa pelos Árabes), mas a sua exploração com fins industriais só terá começado, entre nós, a meio do século XVIII, sofrendo a sua implementação vicissitudes várias, com avanços e recuos em função dos protestos das populações residentes junto dos arrozais e das medidas (ora restritivas, ora fomentadoras) dos sucessivos Governos – chegaram a ser destruídos campos orizícolas considerados violadores das normas regulamentares. O "*Relatório sobre a Cultura do Arroz em Portugal*", de 1860, grosso de 552 páginas, concluía, de forma inequívoca: "(...) *Os arrozaes, como os verdadeiros pantanos, são eminentemente insalubres, e causa de doença e morte para os que d'elles vivem perto. (...) A cultura dos arrozaes deve ser substituída por outras culturas regadas, que não prejudiquem a saúde dos homens.* (...)"[38] Os trabalhadores rurais (as grandes vítimas, a par

dos moradores das povoações próximas dos arrozais) mantinham então uma atitude dúbia: "(...) *Mesmo depois de saberem as causas das sezões não vão protestar contra uma cultura da qual depende o seu ganha-pão.* (...)"[39] E aos rurícolas locais acresciam "os ranchos" que vinham de outras regiões: "(...) *Os ranchos, que podem incluir famílias e até aldeias inteiras, vivem em barracas sem redes ou em abrigos toscos junto aos arrozais. Os trabalhadores são quási todos infestados com a malária.* (...)"[39] E como "(...) *a cultura do arroz é de todas a mais absorvente em mão de obra* (...)",[40] cerca 90.000 trabalhadores migrantes, principalmente dos distritos de Coimbra, Viseu, Aveiro, Santarém, Évora e Faro, iam trabalhar para os campos orizícolas do Vale do Sado todos os anos, e cerca de 80% contraíam malária durante a sua estadia, difundindo-a depois, no regresso às suas terras de origem.[26,40]

Na sequência de um estudo aprofundado, feito em 1933, sobre a situação da malária em Portugal – no distrito de Setúbal, em Alcácer do Sal registou-se um índice esplénico de 95,45%, e em Palmela um índice parasitário de 33,96%[41] – e com a criação do "Instituto de Malariologia", em Águas de Moura (1938), iniciou-se uma campanha de erradicação da malária, sendo que as diversas medidas postas em prática (pulverizações com DDT, administração de fármacos anti-palúdicos às populações, irrigação intermitente dos arrozais, utilização de redes mosqueteiras, melhoria das habitações, introdução no meio hídrico de peixes larvívoros do género *Gambusia,* etc.)[40,42] permitiram um decréscimo notório da incidência sezonática e a extinção de casos indígenas no final da década de 1950.

Mortalidade por anos: como se vê na Fig.1 (nota importante: para as Figs 1 a 8, ver o número anterior da RPDI), os dados estatísticos de que dispomos mostram logo em 1902 um valor extremamente elevado de óbitos por malária, seguido de um decréscimo (nos anos de 1914 e 1915, presumivelmente muitos casos foram interpretados como gripe pneumónica)[43] e um pico em 1918 (desorganização dos serviços sanitários na sequência da I Grande Guerra). Verificou-se, subsequentemente, um abrandamento de falecimentos, mas em 1941-1943 registou-se um novo pico – o valor mais alto de sempre ocorreu em 1942: 765 óbitos registados, mas sofrendo, por certo, de sub-notificação – resultante do aumento da cultura do arroz, da grande escassez de medicamentos anti-palúdicos face às dificuldades de abastecimento aquando da II Grande Guerra e da penúria alimentar desse período, geradora de uma maior susceptibilidade às infecções, como aliás já sucedera na I Grande Guerra aquando da concomitante epidemia de gripe pneumónica.[43] Depois, a partir de 1947 houve um decréscimo progressivo e sustentado, e em 1959 já não se registou nenhum falecimento por malária considerada indígena. Desde então, os casos diagnosticados são considerados de importação, convindo no entanto sublinhar que se verificaram algumas reintroduções: "(...) *Till now [1978] only some cases of malaria of introduction have been detected; the last case was detected in the South Coastal Region in the area of Aljustrel in 1975. It was a child in the blood of whom plasmodia, probably* P. falciparum, *were found. Radical treatment with chloroquine and primaquine was given without delay (...) and spraying insecticides in the houses and animal shelters.* (...)"[26]

No que respeita aos óbitos por malária de importação, ocorreu um pequeno pico em 1973-1975, que guarda por certo relação com o afluxo de "retornados" das ex-colónias (Fig. 8 - ver revista anterior). Todavia, assistiu-se a um crescendo de óbitos a partir de 1993, que viria a conhecer o seu ápice em 1999 e se estendeu até 2003. Estamos agora em terreno o seu tanto delicado: se tomarmos o período de 1990-2012, o de maior expressão, teremos um total de 131 óbitos, repartidos como segue: 106 (80,9% – LC: 73,3-87,6) residentes no Continente, 3 (2,3% – LC: 0,8-6,5) nas Ilhas dos Açores e da Madeira, 5 (3,8% – LC: 1,7-8,6) em "outras residências e residência ignorada" e 17 (13,0% – LC: 8,3-19,8) eram "estrangeiros". A importância da malária importada no período de 1990-2003 decorre, obviamente, do afluxo de imigrantes que, na sequência da atribuição a Portugal de importantes fundos monetários vindos da "União Europeia", atraiu um elevado número de trabalhadores precários, oriundos de países tropicais, e que se empregaram na construção civil, auto-estradas, barragem do Alqueva, "*Expo 98*", etc. Assim, o grosso dos óbitos por paludismo de 1990 a 2003 corresponde a estes imigrantes. Ora, o que aconteceu nas estatísticas oficiais para se verificar esta transferência de "estrangeiros" *versus* "residentes no Continente" é simples de equacionar: quando um médico preenche um boletim de "*Declaração obrigatória de doenças transmissíveis*" (e nós preenchemos várias centenas) remete-o, directamente, ao "*Delegado de Saúde do Concelho de .....*". As "autoridades de saúde", se for caso disso, deverão efectuar então um inquérito epidemiológico para recolha de dados relevantes (Decreto-Lei n.º 336/1993, de 29 de Setembro), sendo que, no caso da malária, importa apurar a *nacionalidade* do indivíduo, que *não consta do boletim de Declaração Obrigatória*: neste, no quesito "*A preencher pelo médico*" pede-se apenas a "*Morada*"! Compreende-se que localizar, por exemplo, num conjunto de edifícios em construção, numa talvez hipotética "morada", alguém que faculte informações sobre o indivíduo que faleceu (e que poderá até estar no País em situação irregular), nem sempre é fácil – caso se tenha empreendido essa diligência, o que se sabe que em geral não aconteceu. O facto de as autoridades sanitárias não terem, manifestamente, efectuado os necessários inquéritos epidemiológicos não autoriza travestirem-se *imigrantes* estrangeiros em *cidadãos portugueses*. Assim, os 106 óbitos dados oficialmente como residentes no Continente (onde a malária, recorde-se, já fora erradicada) correspondem, em boa verdade, na sua esmagadora maioria, a estrangeiros: com inquéritos epidemiológicos não efectuados, não identificados, com existência escamoteada pelos empregadores, etc.

Malária por sexos: posto que para a malária indígena não dispomos de dados respeitantes à morbilidade, mas tão-só à mortalidade, para os sexos, e também para os parâmetros seguintes, efectuaremos a comparação dos perfis evolutivos

cotejando os óbitos com os casos de declaração obrigatória – na verdade, têm evoluções paralelas. Especificamente em relação aos sexos, apurámos que, comparativamente com a malária indígena, na malária importada existe uma nítida supremacia do sexo masculino ($p<0,05$: diferença estatisticamente significativa), o que está de acordo com a ocupação profissional dos indivíduos incluídos neste grupo: mão-de-obra imigrante.

Malária por idades: aqui, mais uma vez a diferença é abissal entre a malária indígena (Fig. 2 - ver revista anterior) e a malária importada (Fig. 6 - ver revista anterior): no primeiro caso, as grandes vítimas eram as crianças menores de cinco anos (43,6%), enquanto na malária importada o grande peso recai entre os 25 e 54 anos de idade (61,5% – estamos de novo perante mão-de-obra imigrada, em pleno período activo para o trabalho físico).

Quanto às crianças: durante a gestação e enquanto usufruem do colostro materno (um verdadeiro concentrado de imunoglobulinas), elas desfrutam de uma considerável protecção contra infecções. Depois, as suas defesas imunológicas decaem rapidamente e têm de desenvolver o seu sistema imunitário, quer por via do próprio microbioma, quer pelo contacto com vírus, bactérias e parasitas exógenos, dos quais uns são benignos e outros são patogénicos. Assim, a elevadíssima mortalidade por malária em menores de cinco anos (Fig. 2 - ver revista anterior) guarda relação com a sua vulnerabilidade imunológica nesse período; depois, a mortalidade sezonática decresce, notoriamente, pela aquisição de uma "semi-imunidade" à infecção palúdica: "(...) *Children who are exposed to malaria and recover develop a considerable degree of immunity to the disease in later life.* (...)"[44]

Malária por meses: enquanto na malária indígena, como era corrente na Europa, o maior número de casos ocorria no Verão/Outono (Fig. 3 - ver revista anterior), na malária de importação, embora Janeiro se apresente como o mês de maior relevância quantitativa (período de maior incidência do paludismo nas regiões tropicais), os remanescentes casos distribuíam-se com alguma regularidade pelos restantes meses.

Malária por distritos: na malária indígena, o seu predomínio verificava-se nos distritos com características de ruralidade, isto é, vocacionados para a agricultura (Fig. 4 - ver revista anterior), enquanto na malária importada é bem manifesta a primazia das grandes cidades (Lisboa com quase 50%), onde a construção civil é mais importante e onde, pois, acorre a mão-de-obra alienígena não qualificada (Fig. 7 - ver revista anterior).

Ainda em relação à malária indígena e à sua distribuição por distritos, importa enfatizar a sua distribuição territorial (decénio 1936-1945). Efectuámos a inferência entre o número de óbitos no decénio de 1936-1945 e a população residente, reportada ao censo de 1940, obtendo as seguintes incidências anuais (Fig. 10):

– distritos hiperendémicos (mais de 10 óbitos por 100.000 habitantes/ano): Setúbal: 26,9 óbitos/100.000 hab./ano; Évora: 17,4; Beja: 15,5; Coimbra: 10,6.

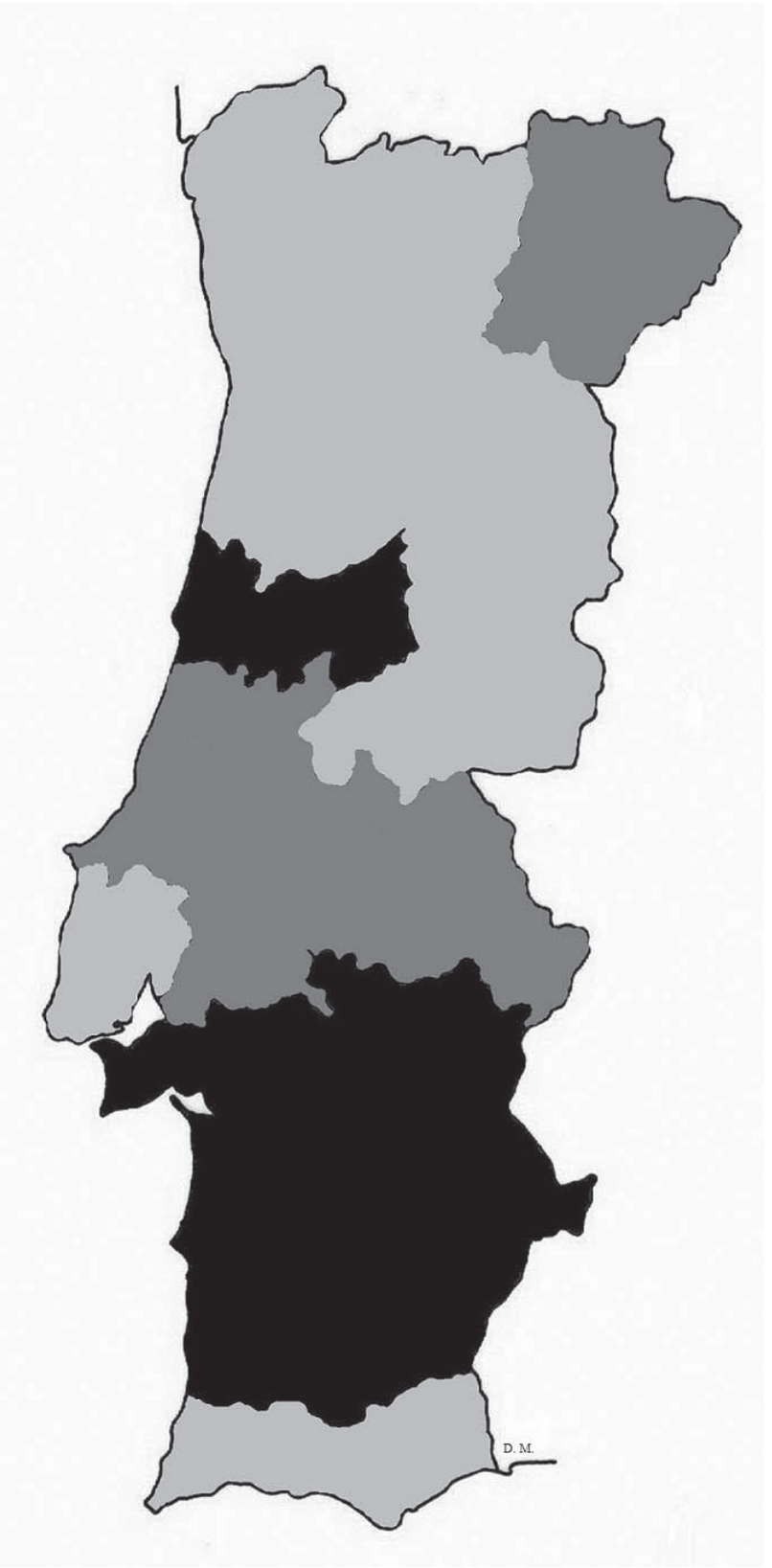


Fig. 10 – Incidência da malária indígena por distritos (a negro: distritos hiperendémicos; cinzento escuro: meso-endémicos; cinzento claro: hipo-endémicos).

– distritos meso-endémicos (5 a 10 óbitos/100.000 hab./ano): Leiria: 6,8; Bragança: 6,6; Santarém: 6,1; Portalegre: 5,2.

– distritos hipo-endémicos (menos de 5 óbitos/100.000 hab./ano): Faro: 3,5; Guarda: 2,8; Castelo Branco; 2,7; Vila Real: 2,7; Viseu: 1,9; Lisboa: 1,5; Aveiro: 1,0; Porto: 0,4; Braga: 0,4; Viana do Castelo: 0,3.

Na Fig. 10 é bem evidente que as áreas hiperendémicas correspondiam aos distritos vocacionados para a cultura do arroz, isto é, o Baixo Mondego e Setúbal, e também ao Alentejo. Aliás, se o distrito de Setúbal surge, na globalidade dos anos que analisámos, como o de maior incidência palúdica – o que guarda relação com a expansão da área votada à orizicultura nos anos 30, em especial na região de Águas de Moura –, o facto é que o Alentejo era, no início do século passado, a província que detinha a maior incidência palúdica: por ordem decrescente de importância no País (1902-1908) surgia em primeiro lugar Beja (44,2 óbitos/100.000 hab./ano), seguindo-se Évora (29,1), Portalegre (22,1), Santarém (16,6), etc.[45] Decorre daqui uma importante questão epidemiológica, qual seja o facto de o Alentejo, dado o seu clima xero-mediterrânico, ser, teoricamente, o território menos propenso à ocorrência de malária. Com efeito, face ao calor inclemente nos meses de Verão/Outono, à baixa humidade atmosférica e à fraca existência de coberto vegetal (trata-se de uma peneplanície cerealífera – "*O Alentejo não tem sombra senão a que vem do céu*", reza o cancioneiro tradicional alentejano), o índice de anofelismo é aqui bastante baixo, mas a incidência palúdica era, contudo, muito elevada. Em contraste, o Baixo Vouga tinha dos mais elevados índices de anofelismo no País – na região de Aveiro, "(...) *numa cavalariça com um só cavalo chegaram a ser contados 40.000 anopheles* (...)"[5] – e, todavia, a malária era ali praticamente inexistente (anofelismo *sine*-malária), muito embora "(...) *no delta do rio Vouga (...) grande parte dos terrenos [fosse] consagrada ao arroz.* (...)"[39] "De facto, (...) *the basin of the river Vouga was however the only region where there was no malaria in spite of its high anopheline density and with a large area of rice fields.* (...)"[26] Obviamente que, em termos de Ecologia dos vectores, o fenómeno é agora passível de explicação: as condições climáticas do Baixo Vouga permitem que os mosquitos se alimentem no exterior das habitações (são exofílicos) e, como tal, as fêmeas dos *Anopheles* fazem as suas refeições de sangue em animais (são zoofílicas – espécies preferidas por ordem decrescente: coelho, cavalo, burro e porco). Já no Alentejo, para conseguirem sobreviver à desidratação pelo tórrido calor do Verão, os mosquitos carecem de se refugiar em locais frescos, e as habitações alentejanas, ecologicamente adaptadas ao meio (construídas em taipa e pintadas de branco),[46] são os locais ideais de refúgio dos anofelídeos que, assim, deixam de ser exofílicos e passam a ser endofílicos, do mesmo passo que deixam de ser zoofílicos e passam a ser antropofílicos – e os alentejanos eram as vítimas óbvias desse antropofilismo. Demais, em zonas de elevada humidade (litoral) os anofelídeos alimentam-se menos vezes do que em zonas secas (Alentejo), onde se tornam particularmente activos na procura da sua refeição de sangue.

Curiosamente, no tempo em que, na sequência das "campanhas do trigo" do consulado salazarista, grandes ranchos de trabalhadores afluíam às ceifas no Alentejo (os chamados "ratinhos", vindos em especial das Beiras), eram eles os mais atingidos pela malária – dormia-se, então, na própria ceara em que se trabalhava. Em contrapartida, os alentejanos eram os menos importunados pelos mosquitos, conforme apurámos nos nossos trabalhos antropológicos de campo: defendiam-se colocando dentes de alho debaixo do corpo, sendo que os sulfitos desta liliácea têm um efeito repelente sobre os hemossugadores (mosquitos, carraças, piolhos, etc.) – no domínio do simbólico, aceita-se que o alho repele também os vampiros hemossugadores e as bruxas. Aliás, este conhecimento profilático era corrente em todo o Alentejo: "(...) *Não esqueciam [os trabalhadores rurais], se a dormida era no restolho, de à noite porem debaixo da travesseira uns dentes de alho, mezinha santa para afugentar os bichos que pudessem causar-lhes dano.* (...)"[47] A este propósito, traremos à colação o facto de na Suécia se ter efectuado um ensaio prático, recorrendo a militares em manobras no campo, tendo-se comprovado a eficácia – já do conhecimento empírico dos alentejanos – do efeito repelente do alho sobre as carraças.[48]

/ Prespectivas futuras:

Devemos começar por lembrar que os casos de malária autóctone têm-se sucedido na Europa, sendo que o surto epidémico de maior expressão foi certamente o da Grécia, em 2011.[49] Aliás, nos USA, por exemplo, algo de semelhante tem acontecido, com casos comprovadamente autóctones ocorridos na Califórnia, Florida, New Jersey, New York, Texas, etc.[50,51]

Face às alterações climáticas que estão a ocorrer à escala planetária, os estudos com modelos preditivos sobre a hipótese de reintrodução da malária na Europa têm mostrado a possibilidade de esta parasitose poder vir a tornar-se endémica no nosso Continente no final deste século.[52] Quanto ao nosso País, um estudo profundamente documentado, e com base num modelo potencial de risco de transmissão da malária, concluiu: "(...) *A possibilidade de ressurgência de malária endémica, na actualidade, em Portugal Continental é relativamente baixa, embora não se possa descurar a possibilidade da sua re-emergência sob a forma de focos autóctones esporádicos, sendo esta uma realidade recentemente verificada em alguns países do Sul da Europa.* (...)"[53] Nesse estudo considerou-se, fundamentalmente, a possível evolução da densidade de anofelídeos no País, mas a fiabilidade destas projecções no tempo (as variáveis que a determinam são múltiplas) é, não raramente, desmentida pelos factos, mandando a elementar prudência que se não subestime a enormíssima capacidade de multiplicação e adaptação dos mosquitos. Lembremos, a propósito, o que se passou no ano transacto no Algarve, durante o Verão: a região algarvia tem estado sob vigilância quanto à evolução das densidades de mosquitos, em

especial dado o risco de ocorrência de casos de infecções pelo vírus West-Nile,[54] nada fazendo prever um surto exponencial destes insectos. Todavia, foi o caso que, em Armação de Pêra e Alcantarilha, a simples "(...) *rotura numa conduta de água, e três descargas de águas tratadas e de cultivo estiveram na origem da "praga de mosquitos" no concelho de Silves.* (...)"[55] A TV mostrava, então, paredes e janelas literalmente negras de mosquitos. Acossados, os turistas debandaram, enquanto os proprietários de restaurantes e hotéis bradavam contra a "ruína do sector". Obviamente que nenhum modelo matemático, baseado em observações de satélite, previu este surto de mosquitos...

Assim, é certo que a densidade de anofelídeos entre nós é, hoje em dia, bastante baixa – melhoria das condições sanitárias e socioeconómicas, melhor maneio de águas em terras irrigadas (a irrigação dos arrozais passou a ser intermitente), utilização massiva (e abusiva, do ponto de vista ecológico) de pesticidas na agricultura, etc. –, sendo improvável a ocorrência de grandes surtos de doenças transmitidas por mosquitos. Contudo, outras componentes deverão ser tidas em conta, *v. g.* a actual crise económica e o regresso de indivíduos ao campo ou às suas povoações de origem (ainda que os casos de malária actualmente notificados em Portugal sejam quase exclusivamente urbanos e ligados a fluxos migratórios); o movimento crescente de turistas e migrantes, em especial da África Tropical e do Brasil; o conhecimento recente de que muitos indivíduos que chegam de regiões endémicas podem ter valores submicroscópicos de parasitémia malárica, só detectável por recurso a técnicas de biologia molecular, sendo que "(...) *submicroscopic infections only occasionally cause acute disease, but they are capable of infecting mosquitoes and contributing to transmission* [neste estudo, efectuado em Madrid, 71,2% dos indivíduos, na maioria imigrantes, eram assintomáticos] (...)",[56] etc., tornando-se o problema da possível reemergência palúdica deveras complexo, a começar pela discutida susceptibilidade *versus* resistência à infecção das várias espécies e estirpes de *Anopheles* aos plasmódios. Vejamos, pois, o essencial desta problemática, devendo-se, *ab initio*, dizer que existe muitíssimo pouca investigação neste domínio de tão candente importância em Malariologia. Foi nos idos de 1932 que se publicou na Inglaterra um trabalho experimental sobre *malarioterapia*, no decurso do qual se verificou – à margem do desiderato inicial da investigação – que o *Anopheles maculipennis* local se mostrou refractário à infecção pelo *P. falciparum* de uma estirpe da Índia, mas se mantinha susceptível a estirpes de plasmódios recolhidos em Roma (três estirpes) e na Sardenha (uma estirpe): "(...) *With one or other of four European strains of* P. falciparum, *the mosquitoes of some the bactches being infected to the extent of 100%.* (...)"[57] Posteriormente, P. G. Shute verificou também que estirpes de *P. falciparum* da Índia e da África Ocidental e Oriental não infectavam mosquitos *A. maculipennis atroparvus* de Inglaterra; todavia, estes eram susceptíveis à infecção quando picavam pacientes de Itália e da Roménia com abundante parasitémia de *P. falciparum*.[58] Um outro estudo, de 1975, concluía: "(...) *Experimentaly work [with volunteers] has confirmed the refractoriness of* Anopheles atroparvus *[from Italy] to tropical strains of* Plasmodium falciparum *[Kenya] to which* A. labranchiae *[from Italy] may also be refractory.* (...)"[59] Outrossim, numa outra investigação, o *A. atroparvus* da Itália revelou-se refractário a uma estirpe de *P. falciparum* da Nigéria, e, num outro ensaio, no Kenya, a mesma espécie de mosquitos e também o *A. labranchiae* italiano não mostraram, quando infectados pelo *P. falciparum*, propiciar a produção de oocistos.[60]

Em Portugal, em 1974, Almeida Roque, do "Instituto de Malariologia" de Águas de Moura (estudo não publicado mas referido na literatura médica)[26] tentou infectar *A. atroparvus* locais com *P. falciparum* de Angola, mas sem sucesso. Posteriormente, em 1989, H. Ribeiro e colaboradores escreviam: "(...) *Our results show that* atroparvus *from Portugal is in fact naturally resistant to African strains of* falciparum, *confirming early results by Roque for West Africa and extending them now to East Africa.* (...)"[61]

Aqui chegados, impõem-se alguns comentários:

a) os trabalhos referidos supra basearam-se em amostragens estatisticamente significativas e representativas? – não se nos afigura poder-se responder afirmativamente;

b) foram conduzidos em *Anopheles* exofílicos ou endofílicos?;

c) interessaram *Anopheles* zoofílicos ou antropofílicos?

d) foram utilizados nas investigações estirpes de *P. falciparum* da Índia e de quatro países africanos (Nigéria, Kenya, Angola e Moçambique): e qual o comportamento dos anofelídeos europeus a possível infecção por estirpes de *P. falciparum* oriundos de outras regiões tropicais endémicas (América do Sul e Central e Sudeste Asiático)?

Ora, como os estudos referidos supra são omissos quanto a estas elementares premissas estatísticas e eco-epidemiológicas, inviabilizam, *ipso facto*, toda e qualquer análise devidamente fundamentada sobre o assunto.

Demais, a receptividade de anofelídeos à infecção por plasmódios também tem sido verificada. Marchant infectou *A. plumbeus* do sul de Inglaterra com *P. falciparum* de origem tropical.[62] Um estudo recente, de colaboração entre instituições científicas portuguesa e holandesa – o Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Lisboa, e a Radboud University Nijmegen Medical Centre (RUNMC), Netherlands –, levou ao seguinte resultado: "(...) *With the possibility to artificially infected mosquitoes with* P. falciparum *under controlled experimental conditions, we undertook a series of assessments to evaluate the true competence of Portuguese* A. atroparvus *to transmit* P. falciparum *with specimens reared at IHMT from field collected females.* Anopheles gambiae *and* A. stephensi *from IHMT colonies were also used for validation of procedures. Two strains of* P. falciparum *were tested, as well as several infection protocols. (...) A total of 1,857*

A. atroparvus, *75* A. gambiae *and 66* A. stephensi *were sent to Nijmegen. The prevalence of infection in control specimens (*A. stephensi *from RUNMC colony) was usually above 90% and* A. stephensi *from IHMT gave similar results, thus validating experimental procedures. Infection of* A. atroparvus *was successfully accomplished when mosquitoes were given 2 infective feeds with 'Amsterdam airport' strain of* P. falciparum, *NF54, 8 days apart, and were kept at 26°C with the exception of a 19h period, after the 2nd meal, during which they were kept at 21°C. The* infection prevalence *of 37 females that took blood meals under these conditions was 13.5%, with a mean of 14 (2-75) oocysts/ infected female. This study thus indicates at least a low-level of competence of this species for transmission of a tropical strain of* P. falciparum (...)."[63] – transcrição nossa *verbatim*.

Assim, *a generalização* – a partir dos poucos trabalhos publicados – relativamente à putativa não receptividade dos *Anopheles* europeus à infecção pelo *P. falciparum* afigura-se-nos espúria e, em termos de vigilância epidemiológica, quiçá não aconselhável. Fazemos notar que, já depois da sua erradicação, são vários os casos de infecção por *P. falciparum* considerados autóctones na Europa[64] (dois desses casos transmitidos, aliás, pelo *A. plumbeus*),[65] e isto sem tomar em consideração os múltiplos casos de 'malária de aeroporto'.[66]

Acresce que o que deixámos dito respeita apenas ao *P. falciparum*. Quanto ao *P. vivax*, quer de origem europeia quer tropical, infecta facilmente vários *Anopheles* da Europa: "(...) A. atroparvus, A. messeae *and* A. sacharovi *present in Europe can be* easily *infected with* P. vivax *from Africa, Asia and South America.* (...)"[67] Aliás, são muitos os casos autóctones de infecção malárica por esta espécie descritos no nosso Continente, enfatizando-se o surto palúdico ocorrido na Grécia em 2011, interessando simultaneamente vários locais daquele país:[68] "(...) *20 malaria cases were reported in Greece, affecting Greek citizens who did not have any reported history of travel to a country endemic for malaria. (...) In addition, 16 cases in migrant farm workers with unclear malaria importation status were notified.* (...)"[49]

Mas, em termos eco-epidemiológicos, ainda uma outra questão se nos põe: quando sabemos que, provavelmente em 2005, o mosquito *Aedes aegypti* chegou à Ilha da Madeira (onde nunca tinha existido), e rapidamente se disseminou originando mesmo, em 2012-2013, uma epidemia de dengue (foram então notificados 2168 casos);[69,70] que o mosquito *Aedes albopictus* se difundiu por vários países do mundo e se instalou no sul da Europa (onde não existia), determinando mesmo uma epidemia de Chikungunya na Itália, onde a doença era desconhecida;[71] que o *Aedes aegypti* foi localizado na Holanda em pneus importados da Florida, USA;[72] que na Austrália ocorreu um surto de encefalite japonesa (que nunca ali existira), apurando-se que tal adviera de mosquitos que tinham sido disseminados pelos ventos, de ilha em ilha, a partir da Nova Guiné,[73] etc., etc. – quando, dizíamos, sabemos tudo isto, questionamo-nos se, para além da atenção apenas focada nos *Anopheles* indígenas europeus, não se deverá equacionar também a possibilidade de introdução na Europa de *Anopheles* alienígenas, eventualmente susceptíveis a estirpes de *P. falciparum*? (não faltam viagens de barco e avião, com contentores oriundos de regiões endémicas, que transportam ou podem transportar mosquitos susceptíveis à infecção com plasmódios).

/ Conclusões

Foi extremamente pesado o tributo que outrora o nosso País pagou à malária: vejam-se as estatísticas oficiais (aliás, sub-notificadas) e o que já em 1860 os subscritores do "*Relatório sobre a Cultura do Arroz*" diziam, em jeito de conclusão, na última página do seu livro: "(...) *N'estas localidades [freguesias dos distritos de Leiria e Aveiro], que tomámos para exemplo, 16 hectolitros de arroz custaram uma vida!* (...)"[38] – e aquelas não eram as localidades de maior incidência palúdica. De notar que a situação na vizinha Espanha, ainda nas primeiras décadas do século passado, era também de grande acuidade: "(...) *In the first decades of the 20th century, malaria was a highly endemic disease in Spain. After the civil war (1936–1939), a large epidemic occurred; more than 293,000 cases and 1,278 deaths were reported.* (...)"[74]

O cotejo entre o período em que a malária era indígena no País (até final da década de 50 da centúria precedente) e aquele em que passou a ser de importação (o período subsequente) mostrou uma verdadeira mudança de paradigma epidemiológico, como se resume no Quadro I.

No presente, importa, pois, manter vigilância epidemiológica sobre a afluência de indivíduos infectados com paludismo, quer se trate de portugueses que agora procuram superar a crise que o País atravessa trabalhando em países tropicais, quer de imigrantes que demandam ou transitam por Portugal, sem esquecer, obviamente, o número crescente de turistas, nacionais e estrangeiros. A análise da Fig. 8 (ver revista anterior) mostra, à saciedade, que as autoridades responsáveis pela problemática da malária em Portugal souberam, em 1974-1975, lidar eficientemente com a entrada no País de um número muitíssimo elevado de pessoas – estimado em mais de 1 milhão, entre "retornados" e militares de torna viagem[26] –, enquanto nos anos 1983-2001, com um quantitativo incomparavelmente menor de imigrantes trabalhadores, a situação foi bastante menos lisonjeira.

Quanto ao futuro: face à globalização, às alterações climáticas em curso e à secundarização (ou mesmo ausência) de formação dos actuais médicos no domínio da patologia dita "tropical", impõe-se manter vigilância sobre a questão da resistência/receptividade dos *Anopheles* a estirpes de plasmódios, lembrando-nos que "(...) *a história da malária não acabou, mesmo nos países que actualmente a debelaram, e talvez nunca acabe.* (...)"[29] – até porque a vacina anti-malárica permanece uma miragem.

QUADRO I: PRINCIPAIS DIFERENÇAS DE IMPORTÂNCIA, EM PORTUGAL, ENTRE A MALÁRIA INDÍGENA E IMPORTADA

Parâmetros	Malária indígena	Malária importada
Sexos	Sem diferenças significativas	Mais importante no sexo masculino
Idade	Mais importante em < 5 anos – Fig. 2	Mais importante dos 25 aos 54 anos – Fig. 6
Épocas do ano	Mais importante no Verão e Outono – Fig. 3	Todo o ano
Sector profissional	Meio rural (sector primário) – Fig. 4	Meio urbano-industrial (sector secundário) – Fig. 7

/ BIBLIOGRAFIA

1 - Russel PF. Nation-wide malaria eradication projects. *An Inst Med Trop* 1952; 9(2): 331-338.

2 - Edington GM. Pathology of malaria in West Africa. *BMJ* 1967; 1: 715-718.

3 - McMichael T. *Human Frontiers, Environments and Disease. Past Patterns, Uncertain Futures.* Cambridge: University Press, 2003.

4 - Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111(4): 278-282.

5 - Cambournac FJC. O Instituto de Malariologia e as suas Realizações. In: *50 Anos da Fundação do Instituto de Malariologia e sua Projecção no Futuro.* Águas de Moura: Centro de Estudo de Zoonoses, 1990: 11-26.

6 - Morais A de MS. *Novo Dicionário Compacto da Língua Portuguesa*, vol.s I a V. Mem Martins: Editorial Confluência, 1994.

7 - Orth H, Jensen BO, Holtfreter MC et al. *Plasmodium knowlesi* infection imported to Germany, January 2013. *Euro Surveill* 2013 Oct 3; 18(40), pii: 20603.

8 - Desowitz R. *Tropical Diseases. From 50,000 BC to 2500 AD.* London: Flamingo, 1998.

9 - Matthews BE. *An Introduction to Parasitology.* Cambridge: University Press, 1998.

10 - Anuário Demográfico, 1935 a 1966. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1936 a 1967.

11 - Anuário Demográfico, 1929 a 1934. Lisboa: Direcção Geral de Estatística. Lisboa, 1930 a 1936.

12 - Anuário Estatístico de Portugal, 1902-1905, vol. 1. Lisboa: Ministério da Fazenda, Direcção Geral de Estatística e dos Próprios Nacionais, 1907, 1908.

13 - Anuário Estatístico de Portugal, 1906 e 1907, vol. 1. Lisboa: Ministério das Finanças, Direcção Geral de Estatística, 1913.

14 - Anuário Estatístico de Portugal, 1929 a 1934. Lisboa: Direcção Geral de Estatística, 1930 a 1935.

15 - Anuário Estatístico de Portugal, 1935 a 1945. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1936 a 1946.

16 - Anuário Estatístico, 1938. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde, 1940.

17 - Tabelas do Movimento Fisiológico da População de Portugal, 1901-1910. Lisboa: Arquivos do Instituto Central de Higiene, 1916.

18 - Tabelas Preliminares do Movimento Physiologico da População do Reino de Portugal, Annos 1902, 1903 e 1904. Lisboa: Inspecção Geral dos Serviços Sanitários, 1906.

19 - Estatística do Movimento Fisiológico da População de Portugal, 1913 a 1920. Lisboa: Arquivos do Instituto Central de Higiene, 1920 a 1926.

20 - Estatística do Movimento Fisiológico da População de Portugal, 1921 a 1925. Lisboa: Direcção Geral de Saúde, 1927 a 1929.

21 - Estatísticas Demográficas, 1967 a 1969. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1968 a 1970.

22 - Estatísticas da Saúde, 1969 a 2001. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1970 a 2002.

23 - http://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/publicacoes-estatisticas/por-nivel-de-informacao.aspx (consultado em Janeiro de 2014).

24 - Lacaine F. Les statistiques dans les articles médicaux: lecture critique. *Rev Praticien* 1983; 33 (21): 1107-1111.

25 - Anuário Estatístico, 1938. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde, 1940.

26 - Cambournac FJC. Serious threat of reintroduction of endemic malaria in Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infecc* 1978/79; 1(5): 387-400.

27 - Bruce-Chwatt LL, Julian de Zulueta. Malaria eradication in Portugal. *Trans R Soc Trop Med Hyg 1977; 71(3): 232-240.*

28 - Filipe AR. O Instituto de Malariologia de Águas de Moura e a luta contra a malária em Portugal. In: J. David de Morais, H. A. Fonseca, A. C. Leal, R. Valente de Matos, editores. *Congresso Comemorativo do V Centenário da Fundação do Hospital Real do Espírito Santo de Évora. Actas.* Évora: Hospital do Espírito Santo de Évora, 1996: 313-325.

29 - Sournia J-C, Ruffie J. *As epidemias na História do Homem.* Lisboa: Edições 70, 1986.

30 - Henriques de Paiva MJ. In: Guilherme Buchan. *Medicina Domestica, ou Tratado de Prevenir, e Curar Enfermidades* [...], Tomo II [tradução de Manoel Joaquim Henriques de Paiva]. Lisboa: Typografia da Academia Real das Sciencias de Lisboa, 1801: 34.

31 - Pinto JF de M. *Medicina Administrativa e Legislativa*, vol. I. Coimbra: Imprensa da Universidade, 1862.

32 - Matta JM da. Relatorio sôbre as febres intermittentes da Barca-d'-Alva, pelo cirurgião de brigada da 6ª divisão militar. *Gazeta Médica do Porto*, nº 252, 30 de Junho de 1852.

33 - Leite de Vasconcellos J. *Etnografia Portuguesa*, vol. IV. Lisboa: Imprensa Nacional, 1958: 473-474.

34 - David de Morais JA. *Ditos e Apodos Colectivos.* Estudo de Antropologia Social no Distrito de Évora. Lisboa: Edições Colibri, 2006.

35 - Ferreira de Mira M. *História da Medicina Portuguesa*. Lisboa: Empresa Nacional de Publicidade, 1947.

36 - Vieira RR. *Castelo de Vide: Alguns Números sobre uma Época de Guerra (1800-1812)*. Lisboa: Edições Colibri, 1993: 32.

37 - Abrantes JR. *Património Etnográfico Afectado pela Barragem do Torrão: Moinhos de Água, Engenhos de Linho, Pesqueiras, Barcas de Passagem*. Lisboa: IPPC, 1988: 117-123.

38 - Ribeiro MJ, Bettamio de Almeida S, Andrade Corvo J. *Relatório sobre a Cultura do Arroz em Portugal e sua Influência na Saúde Pública Apresentado a sua Excellência o Sr. Ministro dos Negócios do Reino pela Comissão Creada por Portaria de 16 de Maio de 1859*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1860.

39 - Hill RB, Landeiro F, Cambournac JC. A malária e a organização da luta anti-malárica em Portugal. *Clínica, Higiene e Hidrologia* 1938; 4(10): 363-365.

40 - Botelho de Macedo M. *O Problema do Alojamento dos Ranchos Migratórios nas Zonas Sezonáticas*. Lisboa: Ministério da Economia, Direcção Geral dos Serviços Agrícolas, 1940.

41 - Landeiro F, Cambounac FJC. *O Sezonismo em Portugal*. Divisão de Publicações e Biblioteca, Agência Geral das Colónias, 1935.

42 - Cambournac FJC. Sobre algumas medidas de Higiene e protecção anti-sezonática aos "Ranchos migratórios". *Clínica, Higiene e Hidrologia* 1938; 4(10): 369-378.

43 - David de Morais JA. Surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX: abordagem histórico-epidemiológica. III – Gripe pneumónica. *Medicina Interna* 2012; 19(2): 97-104. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol19/vol19_n2_2012_097_104.pdf

44 - Owen DF. *Man´s Environmental Predication. An Introduction to Human Ecology in Tropical Africa*. London: Oxford University Press, 1973: 147.

45 - Correia F da S. *Portugal Sanitário*. Direcção Geral de Saúde Pública, 1938.

46 - David de Morais JA. Antropo-Ecologia das construções tradicionais. In: *Excerpta Tropicalia II* (IV Curso de Enfermedades Tropicales y del Viajero, Instituto Carlos III, INSALUD, Madrid) 2000: 79-89.

47 - Transmontano MT. *Subsídios para a Monografia da Freguesia de Carreiras (Concelho de Portalegre)*. Portalegre: Edição da Junta Distrital de Portalegre, 1976: 92.

48 - Stjernberg L, Berglund J. Tick-exposure during conscription in a high endemic area. Munich: *VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases*, 1999 (P 345): 92.

49 - Danis K, Baka A, Lenglet A, Van Bortel W, Terzaki I, Tseroni M et al. Autocthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Eurosurveillanc*e 2011, 20 October, vol. 16, issue 42.

50 - Brook JH, Genese CA, Bloland PB, Zucker JR, Spitalny KC. Brief report: malaria probably locally acquired in New Jersey. *N Eng J Med* 1994; 331: 22-23.

51 - MMWR. Mosquito-transmitted malaria, Michigan, 1995. *JAMA* 1996; 275: 1871-1872.

52 - McMichael AJ, Haines A. Global climate change: the potential effects on health. *BMJ* 1997; 315: 805-809.

53 - Gomes EJC. *Risco Potencial de Transmissão de Malária em Portugal Continental*. Lisboa: Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, Universidade Nova de Lisboa, 2010 (dissertação de mestrado).

54 - Connell J, McKeown P, Garvey P, Cotter S et al. Two linked cases of West Nile virus (WNV) acquired by Irish tourists in the Algarve, Portugal. *Euro Surveillanc*e 2004; 8(32): pii=2517. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2517

55 - *Jornal de Notícias*, 14 de Agosto de 2013.

56 Ramirez-Olivencia G, Rubio JM, Rivas P, Subirats M, Herrero MD, Lago M et al. Imported submicroscopic malária in Madrid. *Malar J* 2012; 11: 324.

57 - James SP, Nicol WD, Shute PG. A study of induced malignant tertian malaria. *Proc R Soc Med* 1932; 25(8): 1153-1186.

58 - Shute PG. Failure to infect English specimens of *Anopheles maculipennis*, var. *atroparvus*, with certain strains of tropical origin. *J Trop Med Hyg* 1940; 43(13): 175-178.

59 - Zulueta J, Ramsdale CD, Coluzzi M. Receptivity to malaria in Europe. *Bull World Health Organ* 1975; 52: 109-111.

60 - Ramsdale CD, Coluzzi M. Studies on the infectivity of tropical African strains of *Plasmodium falciparum* to some southern European vectors of malaria. *Parassitologia* 1975; 17(1-3): 39-48.

61 - Ribeiro H, Batista JL, Ramos HC, Pires CA, Champalimaud JL, Costa JM et al. An attempt to infect *Anopheles atroparvus* from Portugal with African *Plasmodium falciparum*. *Rev Portuguesa Doenç Infecc* 1989; 12(2): 81-82.

62 - Marchant P. The experimental infection of *Anopheles plumbeus*, a British tree-hole mosquito, with tropical *Plasmodium falciparum* malaria. Unpublished research project report. London School of Hygiene and Tropical Medicine, 43 pp. Citado por Snow K. Distribution of *Anopheles* mosquitoes in the British Isles. *Eur Mosq Bull* 1998; 1: 9-13.

63 - Sousa CA, van Gemert G-J, Alves R, Sauerwein RW, do Rosário VE, Luty AJF. Could European mosquitoes allow malaria to re-emerge in Europe? Lisbon: *4th Congress of the European Society for Emerging Infections*, 30 September-3 October 2007: 36 (oral presentations of selected abstracts).

64 - Doudier B, Bogreau H, De Vries A, Poncon N, Stauffer W, Fontenille D. Possible autocthonous malaria from Marseille to Minneapolis. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13(8) : 1236-1238.

65 - Kruger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous Plasmodium falciparum malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health*, 2001; 6(12):983-985.

66 - Gallien S, Taieb F, Hamane S, De Castro N, Molina JM. Autochthonous falciparum malaria possibly transmitted by luggage-carried vector in Paris, France, February 2013. *Euro Surveill*. 2013 Oct 3;18(40). pii: 20600.

67 - Maier WA. Trends and Perspectives in Malaria Vector Research. In: *50 Anos da Fundação do Instituto de Malariologia e sua Projecção no Futuro*. Águas de Moura: Centro de Estudo de Zoonoses, 1990: 49-63.

68 - Spanakos G, Alifrangis M, Schousboe ML, Patsoula E, Tegos N, Hansson HH et al. Genotyping *Plasmodium vivax* isolates from the 2011 outbreak in Greece. *Malar J* 2013; 12: 463. doi:10.1186/1475-2875-12-463.

69 - Margarita Y, Grácio AJS, Lencastre I, Silva AC, Novo T, Sousa C et al. Mosquitos de Portugal: primeiro registo de *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, 1762 (Diptera, Cilicidae) na Ilha da Madeira. *Acta Parasit Portuguesa* 2006; 13(1-2): 59-61.

70 - Pires D, Marques MI. Febre de dengue : a propósito do surto na Madeira. *Infecção & Sépsis* 2013; 2(2): 5-10.

71 - Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autocthonuos cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis* 2013 Sep-Oct;11(5):274-84. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.07.006. Epub 2013 Aug 17.

72 - Brown JE, Scholte E-J, Dik M, Hartog WD, Beeuwkes J, Powell JR. *Aedes aegypti* mosquitoes imported into the Netherlands, 2010. *Emeg Infect Dis* 2011; 17(12): 2335-2337.

73 - Ritchie SA, Rochester W. Wind-Blown Mosquitoes and Introduction of Japanese Encephalitis into Australia. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5): 900-903.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

O diagnóstico de Infeção do Trato Urinário

The diagnosis of Urinary Tract Infection

/ C. Barbosa[1] / A. Pinho[1] / S. Nicola[1] / V. Bettencourt[1] / O. Amaral[2] / A. Garrido[1]

[1] Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Unidade de Viseu, Portugal

[2] Escola Superior de Saúde de Viseu, Portugal

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Cristiana Barbosa Silva
Lugar dos carvalhinhos, Rua nº1
4730-456 Vila de Prado, Braga
email: cristianamed@hotmail.com

Artigo recebido em
31/07/2014

Artigo aceite para publicação em
23/09/2014

/ Resumo

Introdução: As infeções do trato urinário (ITU) representam um dos principais motivos de prescrição antibiótica. A precisão diagnóstica é essencial para direcionar atitudes terapêuticas e reduzir resistências bacterianas.

Material e métodos: Estudo transversal retrospetivo de doentes com diagnóstico de ITU num serviço de Medicina Interna. Analisámos o diagnóstico segundo critérios da Direção-Geral de Saúde (DGS) e relacionamo-lo com variáveis clínicas e o tratamento. A amostra final englobou 159 doentes, 53,5% (85) do sexo feminino, com uma idade média de 80,4±11,6 anos.

Resultados: O diagnóstico de ITU foi concordante com critérios da DGS em 102 (64,2%) doentes. Realizada urocultura a 152 doentes (95,6%), sendo a respetiva positividade a variável associada à qualidade do diagnóstico ($p < 0,01$). Dos fatores de risco para ITU, 64,2% (102) eram algaliados (46 crónicos, 56 no internamento), 24,5% com internamento prévio e 5,7% imunodeprimidos. Os microrganismos mais isolados foram *Enterobactereaceae* (85,8%), sendo a *E. coli* predominante (49,2%). Isolados microrganismos multirresistentes em 17,5%. Prescrito antibiótico a 155 doentes (97,5%), sendo os mais prescritos penicilinas (35,4%) e cefalosporinas (32,3%). Em 42,3% das prescrições utilizaram-se antibióticos de largo espectro e vancomicina. Todas as bacteriúrias assintomáticas (19) foram tratadas com antibiótico.

Conclusões: Identificámos muitos diagnósticos não concordantes com os critérios da DGS, assim como um excesso na prescrição de antibióticos e de antibióticos de espectro alargado.

Palavras-chave: Infeção urinária, Diagnóstico, Resistência aos antibióticos

/ *Abstract*

Introduction: *Urinary tract infections (UTI) are a major cause for antibiotic prescription. Diagnostic accuracy is essential to direct therapeutic interventions and reduce bacterial resistance.*

Material and methods: *Retrospective cross-sectional study of patients with a diagnosis of UTI in an Internal Medicine ward. The diagnosis was analyzed according to the criteria from Direção Geral de Saúde (DGS) and related to clinical and treatment variables. The final sample comprised 159 patients (53,5% females), mean age of 80,4 ± 11,6 years.*

Results: *The diagnosis of UTI was consistent with the criteria from DGS in 102 (64,2%) patients. Urine culture was performed in 152 patients (95,6%). A positive urine culture was the variable associated with the quality of diagnosis (p <0.01). 64.2% (102) had a urinary catheter (46 chronic and 56 during hospitalization). Other risk factors were previous hospitalization (24,5%) and immunosuppression (5,7%).The most frequently isolated microorganisms were Enterobacteriaceae (85,8%) and E. coli was the most common (49,2%). Multiresistant microorganisms were isolated in 17,5%. Antibiotic was prescribed to 155 patients (97,5%). The most frequently prescribed were penicillins (35,4%) and cephalosporins (32,3%). In 42,3% of prescriptions, broad-spectrum antibiotics and vancomycin were used. All asymptomatic bacteriuria (19) were treated with antibiotic.*
Conclusions: *We identified a considerable number of diagnoses of UTI not consistent with the DGS criteria, as well as an excessive prescription of antibiotics (and especially broad-spectrum antibiotics).*

Keywords: Urinary Tract Infection, Diagnosis, Antibiotic Resistance

/ Introdução

As infeções do trato urinário (ITU) representam um dos principais diagnósticos de causa infeciosa nas admissões hospitalares (apenas atrás das infeções das vias respiratórias)[1]e, por conseguinte, um dos principais motivos de prescrição antibiótica. Em grupos de risco (sexo feminino, diabéticos, doentes algaliados cronicamente) a ITU é uma causa ainda mais frequente de internamento hospitalar. Nestes casos, há maior risco de complicações graves, como sépsis, e de mortalidade.

Um diagnóstico correto de ITU é essencial, por forma a evitar atitudes diagnósticas e/ou terapêuticas desnecessárias e não promover a resistência bacteriana. Apesar de estarem definidos critérios diagnósticos de ITU, estes não são, por vezes, corretamente utilizados. Embora outros critérios possam ser empregues, o "*gold standard*" para diagnóstico de ITU inclui a positividade da urocultura com sintomatologia associada[2].

Os agentes etiológicos mais frequentes incluem a *E. coli* (responsável por 70-95% dos casos) e outras estirpes de E*nterobacteriaceae* como *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* spp.[3]. Os dados existentes em Portugal, para ITU em ambulatório, são idênticos, revelando um predomínio de *E.coli* (>60%), seguida de *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. e *Klebsiella* spp.[4]

O tratamento antibiótico nem sempre é necessário, uma vez que em alguns casos a ITU tem um curso autolimitado. A presença de sintomatologia, por si só, não é critério para prescrição de antibiótico. Deve ser realizado estudo com recurso a meios complementares de diagnóstico (urocultura, análise sumária de urina ou "tira reagente" para pesquisa de esterase leucocitária e nitritos), que suporte tal atitude terapêutica. Contudo, alguns doentes são considerados de maior risco, pelo que exigem uma atitude mais atenta. No sexo feminino, a presença isolada de sintomatologia aumenta o risco de ITU para 50%[5]. Os doentes idosos, que são também o grupo de doentes mais frequentemente algaliados [10 a 29% são algaliados durante a hospitalização; 4,5 a 10% dos doentes residentes em lar são algaliados crónicos[6]], apresentam riscos acrescidos sendo a hospitalização mais comum, principalmente em idades superiores a 80 anos[6].

Nos doentes algaliados cronicamente, o diagnóstico de ITU obriga à realização de exame microbiológico de urina (após colheita asséptica). Estes são também os doentes com maior risco de desenvolver bacteriúria assintomática [a incidência aumenta 3 a 8% por dia após cateterização vesical, e aos 30 dias praticamente todos apresentarão bacteriúria assintomática[6]] e maioritariamente não necessitam de tratamento antibiótico (excetuando situações de intervenção urológica).

Assim, no que diz respeito ao tratamento da ITU, é importante que este seja direcionado a doentes que cumpram critérios de diagnóstico. As prescrições antibióticas desnecessárias apenas causam efeitos ecológicos adversos, ou seja, resistência e falência antibiótica, colonização e infeção por microrganismos multirresistentes.

Estudos recentes[7] revelaram uma taxa de resistência da *E. coli* à amoxicilina de 20%, e em percentagem similar ao trimetropim/sulfametoxazol. A resistência deste microrganismo a fluoroquinolonas, cefalosporinas e amoxicilina/ácido clavulânico é geralmente inferior a 10%, mas a resistência às fluoroquinolonas está em crescendo. Ainda mais grave, a resistência a

cefalosporinas de 3.ª geração e as estirpes multirresistentes (resistência combinada a 3 ou mais dos seguintes antibióticos: aminopenicilinas, cefalosporinas de 3.ª geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) continua a aumentar nas estirpes de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*.[8] Portanto, de acordo com as *guidelines* europeias e americanas, a fosfomicina, nitrofurantoína e pivmecilinamo são os antibióticos de primeira linha para tratamento da ITU.

Com este estudo, pretendemos avaliar a qualidade do diagnóstico de ITU na prática clínica, bem como de alguns aspetos do seu tratamento.

/ Material e métodos

Estudo transversal de todos os doentes com o diagnóstico de alta de ITU no último semestre de 2012 num serviço de Medicina Interna. Foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico, independentemente de ser ou não o motivo da sua admissão e independentemente de ser o diagnóstico principal ou secundário.

Os dados foram obtidos a partir da consulta do processo clínico dos doentes. Como variáveis sociodemográficas considerou-se o sexo, a idade, a proveniência e o destino na alta. Como variáveis clínicas incluiu-se a demora média, mortalidade, diagnóstico de ITU na admissão, diagnóstico de outras infeções, evidência de disseminação hematogénea, algaliação e outros fatores de risco para ITU, meios complementares de diagnóstico realizados e tratamento efetuado. Definiu-se ITU segundo os critérios (Quadro 1) emanados pela Direção-Geral de Saúde (DGS)[9].

Embora integrem as normas emanadas pela DGS, no critério 2 para Infeção Urinária Sintomática, foram excluídas as alíneas f (*diagnóstico pelo médico de infeção urinária*) e g (*instituição de terapêutica antimicrobiana para o tratamento de infeção urinária*) por impossibilitarem uma averiguação objetiva do diagnóstico de ITU.

Como fatores de risco para ITU, pesquisou-se a presença de algaliação crónica, internamento hospitalar nos 28 dias prévios ao internamento atual e imunossupressão [definida como diagnóstico de neoplasia em tratamento de quimioterapia, neutropenia inferior a 500 ($0{,}5 \times 10^9$/L), medicação com corticoide em dose superior ao equivalente a 7,5 mg de prednisolona/dia durante um período superior a 15 dias e medicação com imunossupressores].

A população do estudo era constituída por 163 doentes, dos quais foram excluídos 4 por terem sido transferidos no início do internamento para outra unidade hospitalar. A amostra final englobou 159 doentes, 85 (53,5%) do sexo feminino e 74 (46,5%) do sexo masculino, com uma idade média de 80,4±11,6 anos. As características da amostra estão especificadas no Quadro 2.

A análise e processamento dos dados foi efetuada com a utilização do *Statistical Package for the Social Sciences* versão 22 (SPSS 22).

/ Resultados

Diagnóstico

No total da amostra, verificámos uma concordância do diagnóstico de ITU com os critérios diagnósticos da DGS em 64,2% dos doentes (102), sendo 67,1% nas mulheres e 60,8% nos homens (p=0,41). Dos doentes com diagnóstico de ITU correto, 81,4% eram sintomáticos (85,5% critério 1 e 14,5% critério 2) e 18,6% assintomáticos. O diagnóstico de ITU não foi concordante com os critérios da DGS em 35,8% dos casos.

Na presença de algaliação crónica (n=46), essa mesma concordância verificou-se em 67,4% dos doentes (n=31), enquanto nos doentes não algaliados o diagnóstico de ITU foi conforme com os critérios em 62,8% (p=0,59).

Nos doentes com diagnóstico concomitante de outra infeção (n=60), o diagnóstico de ITU foi correto em 62,1%. Nos casos de diagnóstico isolado de ITU, esse diagnóstico cumpriu os critérios em 65,3% (p=0,68).

Nos doentes com urocultura positiva (n=117), o diagnóstico cumpriu os critérios da DGS em 81,2% dos casos, enquanto nos doentes com urocultura negativa o diagnóstico apenas cumpriu os critérios em 20% (p<0,01).

Fatores de risco e outras condições clínicas

No que se refere à presença de fatores de risco para ITU, 46 doentes estavam algaliados cronicamente (28,9%), com maior preponderância no sexo masculino (37,8% *vs* 21,2%, p=0,02). Um total de 39 doentes (24,5%) tinha estado internado nos 28 dias prévios, ocorrência mais frequente no sexo feminino (27,1% *vs* 21,6%, p=0,43). Identificou-se situações classificáveis como imunossupressão em 9 doentes (5,7%). No global, 77 doentes (48,4%) apresentavam 1 ou mais fatores de risco. O diagnóstico de ITU foi conforme critérios em 49 (63,6%) doentes com fatores de risco e em 53 doentes (64,6%) sem fatores de risco (p=0,90).

Dos 113 doentes não algaliados cronicamente, 44 (38,9%) foram algaliados no Serviço de Urgência (SU): 24 mulheres e 20 homens, p=0,82. O motivo mais frequente para a realização deste procedimento foi a avaliação da diurese (20 doentes, 45,5%). Em 13 casos (29,6%) a consulta do processo não permitiu identificar a justificação para a decisão de algaliação. A retenção urinária motivou 7 procedimentos (15,9%) e 4 doentes foram algaliados para a realização de urocultura (9%).

Dos 69 doentes não algaliados cronicamente e não submetidos a este procedimento no SU, 12 (17,4%) foram algaliados na enfermaria (8 mulheres e 4 homens, p=0,63). O motivo mais frequente foi a retenção urinária (5 doentes).

No total, 102 doentes (64,2%) estiveram algaliados em algum momento do internamento. Destes, 53 tiveram alta com algália, 18 dos quais não estavam algaliados previamente ao internamento.

QUADRO I: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ITU SEGUNDO A DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
I. INFEÇÃO URINÁRIA SINTOMÁTICA	
Pelo menos um dos seguintes critérios	
❖ CRITÉRIO 1 - PELO MENOS 1 DOS SINAIS/SINTOMAS SEM OUTRA CAUSA RECONHECIDA	❖ CRITÉRIO 2 - PELO MENOS 2 DOS SINAIS/SINTOMAS SEM OUTRA CAUSA RECONHECIDA
Febre (>38º)	Febre (>38º)
Urgência na micção	Urgência na micção
Polaquiúria	Polaquiúria
Disúria	Disúria
Hiperestesia suprapúbica	Hiperestesia suprapúbica
e	*e*
Urocultura positiva*	Pelo menos *um* dos seguintes**
	a. "Tira reativa" positiva
	b. Piúria
	c. Gram positivo
	d. Pelo menos 2 uroculturas com o mesmo microrganismo
	e. Urocultura com um único microrganismo
II. BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA	
Pelo menos um dos seguintes critérios	
❖ CRITÉRIO 1 Teve um cateter urinário nos 7 dias anteriores à urocultura e tem uma urocultura positiva, isto é, tem ≥ 10^5 microrganismos/ml de urina com não mais de duas espécies de microrganismos. *E* *Não tem* febre (>38º) ou urgência na micção, polaquiúria, disúria ou hiperestesia suprapúbica.	
❖ CRITÉRIO 2 Não teve um cateter urinário nos 7 dias anteriores à primeira urocultura positiva e tem pelo menos duas uroculturas positivas, isto é com ≥ 10^5 microrganismos/ml de urina com isolamento repetido do mesmo microrganismo, mas não mais de dois tipos de microrganismos. *E* *Não tem* febre (>38º) ou urgência na micção, polaquiúria, disúria ou dor suprapúbica.	

*- ≥ 10^5 colónias por ml com um máximo de duas espécies de microrganismos.

** - a. "tira reativa" positiva para a esterase leucocitária e/ou nitritos; b. piúria (≥10 leucócitos/mm^3 ou ≥ 3 leucócitos por campo, com objetiva de grande ampliação (1000x), na urina não centrifugada); c. observação de microrganismos no Gram da urina não centrifugada; d. pelo menos duas uroculturas com o mesmo microrganismo (bactéria Gram negativo ou *Staphylococcus saprophyticus*) com ≥ 10^2 colónias/ml em urina colhida sem micção espontânea; e. urocultura com ≤ 10^5 colónias/ml de um único microrganismo (bactéria Gram negativo ou *Staphylococcus saprophyticus*), em doente com antibiótico eficaz dirigido para a infeção urinária.

QUADRO II: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
	85	53,5	74	46,5	159	100,0
IDADE (ANOS)						
< 70 anos	7	8,2	15	20,3	22	13,8
70-89 anos	61	71,8	48	64,9	109	68,6
≥90 anos	17	20,0	11	14,9	28	17,6
PROVENIÊNCIA						
Domicílio	49	57,6	41	55,4	90	56,6
Lar	32	37,6	30	40,5	62	39,0
UCCI	3	3,5	2	2,7	5	3,1
Outro hospital	1	1,2	1	1,4	2	1,3
DESTINO						
Domicílio	43	57,3	41	50,0	90	53,9
Lar	27	36,0	30	39,4	62	37,6
UCCI	4	5,3	2	9,1	5	7,1
Outro hospital	1	1,3	1	1,5	2	1,4
DIAS DE INTERNAMENTO						
≤ 10 dias	57	67,1	55	74,3	112	70,4
11-20 dias	21	24,7	13	17,6	34	21,4
≥21 dias	7	8,2	6	8,1	13	8,2
MORTALIDADE						
Óbitos	10	11,8	8	10,8	18	11,3

UCCI – Unidade de Cuidados Continuados Integrados

Em 60 doentes (37,7%) foi feito o diagnóstico concomitante de outra infeção havendo em 20 destes casos (33,3%) evidência de disseminação hematogénea. As infeções associadas mais frequentes foram traqueobronquite (38 doentes; 63,3,9%), pneumonia (15 doentes; 25%) e infeção de tecidos moles (3 doentes; 5%); em 4 doentes (6,7%) foram diagnosticadas outras infeções.

Meios complementares de diagnóstico

A urocultura foi o meio complementar de diagnóstico mais requisitado (95,6%, 152 doentes). Em 132 doentes (83%) foi realizada análise sumária de urina, e em 106 casos (66,7%) foi utilizada "tira reagente" (Combur Test®). A urocultura foi positiva em 117 doentes (77%). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre sexos, com um maior número de isolamentos no sexo feminino (60,7% vs39,3%, p=0,01).

Nos microrganismos isolados (120) houve um claro predomínio de *Enterobacteriaceae* (103 isolamentos, 85,8%). Individualmente, o agente etiológico mais frequente foi a *E. coli* (49,2%) seguido da *Klebsiella pneumoniae* (20,0%). Nestes microrganismos, um total de 18 isolamentos (15,0%) corresponderam a estirpes produtores de beta-lactamases de espetro alargado (*ESBL*). O Quadro 3 identifica os microrganismos isolados nas uroculturas.

Para além das estirpes produtoras de ESBL (n=18), foram isolados outros microrganismos multirresistentes (2 *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente e 1 *Acinetobacter baumannii*). A maioria dos isolamentos de microrganismos epidemiologicamente relevantes ocorreu em doentes com internamento prévio (57,1% vs. 42,9%, p<0,01). A maioria destes isolamentos aconteceu também em doentes sem algaliação crónica (61,9%).

Tratamento

Foi administrado tratamento antibiótico a 155 doentes (97,5%), num total de 189 prescrições. Os antibióticos mais prescritos foram as penicilinas (35,4%) e as cefalosporinas (32,3%). Foram usados carbapenemes em 10,6% das prescrições e quinolonas em 6,9%. O Quadro 4 mostra os antibióticos utilizados em toda a amostra.

Em 66% das prescrições, o antibiótico foi concordante com o teste de sensibilidade antibiótica. A via intravenosa foi utilizada em 139 doentes (89,7%), tendo-se verificado a passagem da via de administração, antes da alta, a via oral, em 31 casos (22,3%). Todos os doentes com bacteriúria assintomática (n=19) foram tratados com antibióticos, em esquemas que incluíram ceftriaxona, ceftazidima, amoxicilina/ácido clavulânico, ciprofloxacina, amicacina, vancomicina (3 doentes) e meropenemo (5 doentes).

Outras variáveis

A média de dias de internamento foi de 9,5 dias. A maioria dos doentes (56,6%) era proveniente de domicílio, enquanto 39% provinha de lar.

QUADRO III: RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS DAS UROCULTURAS

ISOLAMENTOS (N=120)	
E. coli	46 (38,4%)
E. coli ESBL+	13 (10,8%)
Klebsiella pneumoniae	19 (15,8%)
Klebsiella pneumoniae ESBL+	5 (4,2%)
Proteus mirabilis	12 (10,0%)
Enterococcus faecalis	10 (8,3%)
Pseudomonas aeruginosa	8 (6,7%)
Outros	7 (5,8%)

A taxa de mortalidade foi de 11,3%. (Tabela 1). A mortalidade nos doentes com diagnóstico não concordante com os critérios foi de 8,8% (n=5) e nos doentes com diagnóstico concordante (n=13) foi de 12,7% (p=0,45).Nos 46 doentes com algaliação crónica a mortalidade foi de 10,8% (n=5) e nos doentes sem algaliação crónica foi de 11,5% (p=0,91).

/ Discussão

O diagnóstico correto de qualquer patologia infeciosa é essencial para o estabelecimento de um tratamento adequado, melhorando o prognóstico do doente e diminuindo a possibilidade de efeitos adversos associados aos cuidados de saúde. Na prática clínica diária, as hipóteses diagnósticas iniciais devem ser validadas por critérios diagnósticos reconhecidos.

O propósito deste estudo foi avaliar a qualidade do diagnóstico de ITU num serviço de Medicina Interna. Verificámos que o diagnóstico de ITU não era concordante com os critérios diagnósticos da DGS num número significativo de casos (35,8%). Não haverá uma causa única para este facto. Poderá dever-se à valorização da presença isolada de sinais/sintomas, sem confirmação por um dos meios complementares de diagnóstico, apropriados (clínica infeciosa sem outra causa aparente interpretada como ITU). Poderá também resultar da valorização da febre e de outros sintomas em doentes com outras causas reconhecidas para os mesmos. Nos doentes com algaliação crónica, é certamente consequência da valorização de isolamentos microbiológicos que não correspondem a infeção mas sim a colonização.

QUADRO IV: ANTIBIÓTICOS PRESCRITOS

ANTIBIÓTICOS	PRESCRIÇÕES	
	n	%
Penicilinas (Amoxicilina/ácido clavulânico, Ampicilina, Piperacilina/tazobactam, Flucloxacilina)	67	35,4%
Cefalosporinas (Ceftriaxona, Cefoxitina, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefuroxima)	61	32,3%
Carbapenemos (Meropenemo, Ertapenemo)	20	10,6%
Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina)	13	6,9%
Aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina)	9	4,8%
Nitrofurantoína	5	2,6%
Outros (Vancomicina, Co-trimozaxol, Azitromicina)	14	7,4%

Das variáveis estudadas, a única que se associou com a qualidade do diagnóstico foi a positividade na urocultura. Nos doentes com urocultura positiva o diagnóstico foi correto em 81,2%, enquanto nos doentes com urocultura negativa o diagnóstico apenas foi correto em 20% (p<0,01). Uma vez que a urocultura é o meio complementar de diagnóstico *gold standard*, fazendo parte de todos os critérios para ITU sintomática ou para bacteriúria assintomática, esta associação não é de admirar. Contudo, reforça a importância da realização de urocultura em todos os doentes com hipótese diagnóstica de ITU, o que aconteceu em 95,6% da nossa amostra.

Encontrámos um número significativo de doentes (37,7%) com o diagnóstico simultâneo de outras infeções. Nestes casos, apenas verificámos a presença de evidência de disseminação hematogénea (isolamento do mesmo microrganismo na urina e no sangue) em 25% dos doentes. Embora a literatura seja escassa no que se refere ao risco de bacteriemia secundária a ITU (sendo assumido que o inverso, isto é, ITU adquirida por disseminação hematogénea, é pouco comum) estima-se que tal possa acontecer em 20-40% dos casos de ITU complicada.[10]

No que se refere aos fatores de risco para ITU podemos afirmar que há um excesso do recurso à algaliação. Em 159 doentes, 102 (64,2%) estiveram algaliados. Mesmo retirando os doentes com algaliação crónica (n=46), restam 56 doentes (54,9%) que foram algaliados durante o internamento. E destes, 32,1% (n=18) saíram do internamento ainda algaliados. Os motivos apurados para justificar estes procedimentos (os mais frequentes foram "avaliação da diurese" e "sem motivo apurado") confirmam a conclusão de outros estudos (7, 11, 12) de que há muitos procedimentos de algaliação evitáveis e que podem interferir na qualidade dos cuidados médicos (risco aumentado de ITU, e formas de maior gravidade, diagnósticos falsamente positivos).

Como seria expectável, a algaliação crónica foi mais frequente, de forma estatisticamente significativa, no sexo masculino (37,8% *vs* 21,2%, p=0,02). Este facto prende-se certamente com a patologia benigna e maligna da próstata. Não encontramos qualquer associação entre a presença de algaliação crónica ou outros fatores de risco com a qualidade do diagnóstico de ITU.

A urocultura foi realizada na quase totalidade dos doentes (95,6%), o que reflete uma atitude correta uma vez que é o método mais fidedigno para o diagnóstico e o único que aporta orientações para terapêutica antibiótica dirigida. O número de isolamentos foi estatisticamente superior no sexo feminino (60.7% *vs.* 39.3%, p<0,01). Apesar de o sexo feminino ser

reconhecidamente um fator de risco para ITU, na nossa amostra a discreta predominância de mulheres não é suficiente para justificar esta diferença. Da mesma forma, o diagnóstico de ITU cumpriu mais com os critérios da DGS no sexo feminino (67,1% *vs.*60,8%), mas uma vez mais esta divergência não teve significado estatístico e, assim, dificilmente explicará tal diferença.

Como esperado, houve um claro predomínio de *Enterobacteriaceae* nos agentes identificados, sendo a *E. coli* a mais frequente (49,2%). De destacar que 17,5% dos microrganismos isolados eram multirresistentes. Apesar de o isolamento de microrganismos multirresistentes não se ter associado à algaliação crónica, associou-se de forma estatisticamente significativa à existência de internamento nos 28 dias prévios. Para uma completa compreensão deste facto teria sido útil, indiscutivelmente, pesquisar a história prévia de exposição a antibióticos. Tratando-se de um estudo retrospetivo, não foi possível a obtenção de dados fiáveis para apreciar esta variável. Contudo, é fácil admitir que o internamento representa aqui a exposição prévia a antibióticos e a um ambiente rico em microrganismo epidemiologicamente relevantes.

Quase todos os doentes (155 doentes, 97,5%) receberam tratamento antibiótico, incluindo todas as bacteriúrias assintomáticas. Este é o ponto mais preocupante uma vez que não há indicação para tratar bacteriúria assintomática e, mais ainda, alguns destes doentes receberam antibioterapia de espetro alargado.

Os antibióticos mais prescritos foram penicilinas e cefalosporinas (67,4%). Houve recurso a antibióticos de largo espectro (carbapenemos, piperacilina/tazobactam e cefalosporinas de 3.ª geração) e outros antibióticos cuja utilização deve ser "resguardada" (vancomicina) em 42,3% das prescrições. Considerando que apenas 17,5% dos agentes isolados (n=21) eram multirresistentes, parece claro que houve uma prescrição excessiva de antibióticos de largo espectro.

Em apenas 66% das prescrições o antibiótico foi concordante com o TSA. Os casos em que isto não aconteceu (34% - em 22% o antibiótico utilizado não foi testado para o microrganismo isolado e em 12% o antibiótico utilizado não foi concordante com o TSA) podem ter sido consequência do atraso nos resultados microbiológicos (sendo o tratamento orientado por resposta clínica e analítica) ou por utilização indiscriminada de antibióticos.

Tratando-se de um hospital de agudos, e havendo uma crescente tendência para a invasão nas atitudes médicas, não surpreende que na maioria dos doentes o antibiótico tenha sido administrado via IV. Contudo, o facto de em apenas 31% dos casos ter sido feita a passagem a via oral corresponde a uma prática incorreta.

A média de dias de internamento, assim como a taxa de mortalidade, foi superior ao esperado (9,5 dias e 11,3% respetivamente)[13, 14]. Estes resultados devem-se, certamente, ao elevado número de comorbilidades dos doentes, assim como às complicações inerentes ao processo infecioso. Contudo, não podemos excluir que alguns desfechos menos favoráveis tenham resultado de erros no diagnóstico, na instituição do tratamento com antibiótico ou de complicações com procedimentos (nomeadamente algaliação).

Em suma, identificamos uma elevada percentagem de diagnósticos de ITU que não cumpriam os critérios emanados da DGS. Isto associou-se a outras atitudes incorretas na abordagem de doentes com ITU, nomeadamente um excessivo recurso à algaliação, a utilização demasiado frequente de antibióticos de largo espectro, o tratamento com antibiótico da bacteriúria assintomática e a escassa passagem do tratamento IV a via oral. No que se refere à algaliação, convém relembrar a sua importância na etiologia das ITU nosocomiais, uma das principais complicações associadas aos cuidados de saúde. As ITU são a segunda infeção associada aos cuidados de saúde mais frequente na Europa [8] e é reconhecido o risco que a algaliação (mesmo de curta duração) representa (estima-se que a mortalidade da ITU nosocomial associada a cateterização vesical seja 3 vezes superior).[15]

O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos é um problema atual e de grande impacto nos cuidados de saúde. Certamente que as atitudes incorretas e desnecessárias identificadas contribuem para o aumento das resistências e para outros efeitos adversos associados à prestação de cuidados de saúde. É fundamental que os profissionais de saúde façam uso rigoroso dos antibióticos, sendo os algoritmos diagnósticos uma ferramenta-chave. Torna-se assim imprescindível, definir com clareza os critérios diagnósticos de ITU, os critérios de internamento e a abordagem terapêutica adequada.

A maioria dos doentes admitidos nos serviços de medicina interna são doentes idosos, frequentemente com comorbilidades que em muito poderão dificultar a colheita de dados clínicos (demência, sequelas de doença vascular cerebral). Poderá haver indicação para rever os critérios de diagnóstico de ITU para esta população, uma vez que a clínica de apresentação (alteração do estado de consciência, náuseas, vómitos, recusa alimentar) é por vezes distinta dos sintomas incluídos nos critérios da DGS.

Outros desafios prendem-se com a prevenção das ITU (nomeadamente através da utilização de imunomoduladores), a avaliação da necessidade de terapêutica antibiótica e da sua duração em doentes com infeções não complicadas e a promoção de uma utilização judiciosa de antibióticos na suspeita de ITU.

/ BIBLIOGRAFIA

1 - Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(12):653-60.

2 - Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(21):361-7.

3 - European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2013.

4 - Mendo A, Antunes J, Costa MC, Pereira PM, Monteiro C, Gomes CF, et al. Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Rev Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde.* 2008;(5)2:216-23.

5 - National Prescribing Centre. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *MeReC bulletin.* 2006;17:3.

6 - Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. *The Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(5):286-309.

7 - Thomas M. Hooton MD. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028-37.

8 - European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC. 2013.

9 - Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção associada aos cuidados de Saúde. Critérios para definição de infecções nos cuidados de saúde de agudos (Vigilância epidemiológica das infecções associadas aos cuidados de saúde). Direção-Geral de Saúde 2009

10 - American Urological Association. Medical Student Curriculum: Adult UTI.

11 - Dória MC, Barros F, Vicente AV, Araújo JL. Incidência da infecção do tracto urinário em doentes com cateter vesical numa enfermaria de medicina. Medicina Interna. 2007;14:12-5.

12 - Caramujo N, Carvalho M, Caria H. Prevalência da algaliação sem indicação; Um Factor de Risco Evitável. Acta Med Port 2011;24(S2):517-22.

13 - Macvane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. J Hosp Med 2014; 9(4):232-8.

14 - Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010. J Infect 2013;67(4):282-7.

15 - Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality Associated with Nosocomial Urinary-Tract Infection. N Engl J Med. 1982;307(11):637-42.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Múltiplos abcessos cerebrais por Nocardia exalbida em doente imunocompetente

Multiple brain abscesses due to Nocardia exalbida in an immunocompetent patient

/ T. Fonseca[1] / N. Pereira[2]
/ A. M. Fernandes[1] / A. Neto[1] / M. Mota[2]
/ F. R. Vieira[3]

1 Interno do Internato da Formação Específica de Medicina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho
2 Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho
3 Chefe de Serviço de Medina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho

Unidade de Doenças Infecciosas - Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho

Correspondência:
Tatiana Fonseca
Rua Cidade de La Guardia, nº 255, 2º esquerdo
4490-401 Póvoa de Varzim
Telemóvel. : 914202078
Email: tatifonseca_84@hotmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
04/09/2014
Artigo aceite para publicação em
17/10/2014

/ Resumo

Introdução: A nocardiose é uma doença rara causada por bactérias do género *Nocardia*, que ocorre geralmente em doentes imunodeprimidos e cuja incidência tem vindo a aumentar.
A infecção é adquirida por inalação com posterior disseminação hematogénica, daí o pulmão ser o órgão mais frequentemente afectado, seguido da pele e do SNC.
A nocardiose do SNC pode ocorrer como lesão craniana isolada ou como componente de infeção disseminada.
Os abcessos intracranianos provocados por *Nocardia* são extremamente raros, ocorrendo geralmente em imunocomprometidos e sendo uma emergência médica; contudo são extremamente raros em imunocompetentes.
Caso clínico: Caso de doente imunocompetente no qual *Nocardia* causou abcessos cerebrais múltiplos com infecção pulmonar associada.
Fez tratamento com antibioterapia endovenosa e oral com melhoria clínica progressiva.
Discussão: Os abcessos intracranianos por *Nocardia* são raros (1 a 2% de todos os abcessos cerebrais) e geralmente ocorrem em doentes imunocomprometidos, sendo uma emergência médica.
Relativamente à infecção do SNC por *Nocardia*, manifesta-se de forma inespecífica e insidiosa podendo mimetizar outras patologias. Como tal o diagnóstico requer um elevado nível de suspeição, uma vez que as infecções do SNC por *Nocardia* estão associadas a elevada morbilidade e mortalidade.

Palavras-chave: Abcessos cerebrais, Imunocompetente, *Nocardia*

Abstract

Introduction: *Nocardiosis is a rare disease caused by infection with Nocardia spp. that generally occurs in immunocompromised patients and the incidence is increasing.*
The infection is usually acquired by inhalation, since then the lung is the organ most commonly involved followed by the skin and the central nervous system However, nocardiosis of the central nervous system (CNS) may occur as an

isolated intracranial lesion or as a part of disseminated infection.
***Nocardia** intracranial abscesses are rare and generally occur in immunocompromised patients as an acute medical emergency, but they are extremely rare in immunocompetent hosts.*
Case report: *We describe an immunocompetent patient in whom **Nocardia** had caused multiple cerebral abscesses and pulmonary infection.*
Intravenous and oral therapy resulted in a progressively improvement.
Discussion: ***Nocardia** intracranial abscesses are rare (only 1% to 2% of all cerebral abscesses) and generally occur in immunocompromised patients as an acute medical emergency.*
The clinical manifestations of nocardiosis are insidious and non-specific and might mimic other conditions.
The diagnosis requires a high clinical index of suspicion, because CNS nocardial infection is associated with high morbidity and mortality

Keywords: *Brain abscess, Immunocompetent, **Nocardia***

/ Introdução

A nocardiose é uma doença rara causada por diferentes espécies de *Nocardia*, que são bacilos Gram positivos, com distribuição mundial. São encontradas no solo onde permitem a degradação de matéria orgânica.[1,2,3]

Nocardia asteroides é o microorganismo que infecta mais frequentemente os humanos, seguido de *Nocardia brasilliensis, Nocardia farcinica* e *Nocardia nova*.[1]

A infeção por *Nocardia* ocorre geralmente em imunodeprimidos (mais de 60%), tais como: doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos ou medula óssea, Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), doentes medicados cronicamente com corticóides ou imunomoduladores. [1,2]

A incidência de infecções por *Nocardia* tem vindo a aumentar e isto pode ser devido a um aumento do número de doentes que recebem terapêutica imunossupressora, melhoria dos métodos complementares de diagnóstico ou elevada proporção de doentes idosos.[4]

A infeção é adquirida por inalação com posterior disseminação hematogénica, daí o pulmão ser o órgão mais frequentemente afectado (40% dos casos), seguido da pele e do sistema nervoso central.[1,2,3]

A infecção pulmonar primária pode ser subclínica e mais de 40% das infecções do sistema nervoso central aparecem isoladamente.[4]

Formas disseminadas de nocardiose têm sido descritas em imunodeprimidos, enquanto as formas cutâneas são mais frequentes em doentes imunocompetentes.[1]

Contudo, as lesões cutâneas podem ser as primeiras manifestações de doença sistémica, sendo necessário por isso excluir doença sistémica em qualquer lesão cutânea por *Nocardia*.[1]

Mais de 2/3 dos doentes com infeção do sistema nervoso central não tem qualquer fator de risco para o seu desenvolvimento.[4]

A Nocardiose do sistema nervoso central pode ocorrer como lesão craniana isolada ou como componente de infeção disseminada.[2]

Sabe-se também que *Nocardia* tem um especial tropismo pelo cérebro, com envolvimento cerebral em mais de 45% dos doentes com infecção sistémica.[4]

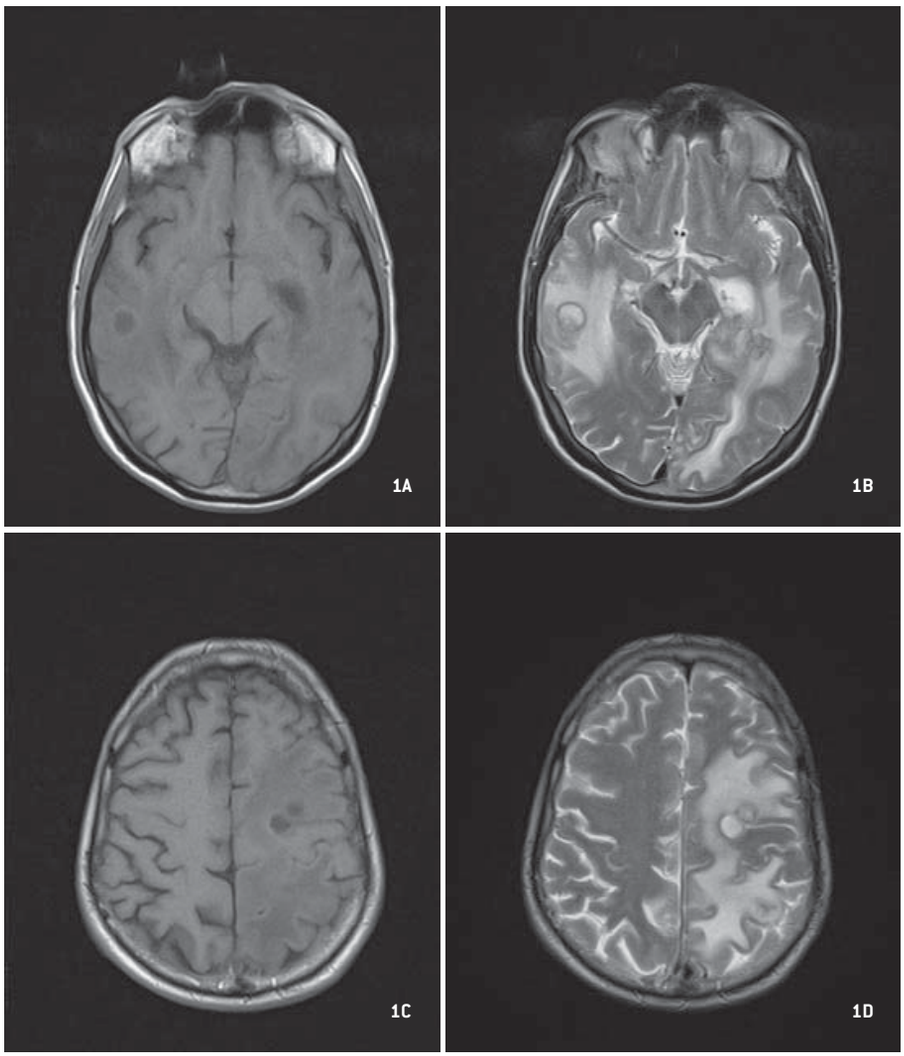
Os abcessos intracranianos por *Nocardia* são extremamente raros, ocorrendo geralmente em imunodeprimidos, e são uma emergência médica.[2]

De seguida apresentamos um caso clínico de um doente imunocompetente no qual *Nocardia* causou abcessos cerebrais múltiplos com infecção pulmonar associada.

/ Caso clínico

Homem de 64 anos, ex-pedreiro, com antecedentes de silicose pulmonar e com internamento dois meses antes da vinda à urgência por pneumonia da comunidade. Durante o internamento realizou Tomografia Computorizada (TC) do tórax que revelou um derrame pleural esquerdo e padrão micronodular no parênquima de ambos os pulmões interpretado como pneumopatia inflamatória (silicose).

Um mês após alta voltou a recorrer ao Serviço de Urgência (SU) por queixas de tosse, febre, dispneia e hemoptises, tendo tido alta medicado com levofloxacina. Dois dias depois por manutenção e agravamento da sintomatologia (astenia, cefaleias, anorexia, hipersudorese) volta novamente ao Serviço de Urgência. Realizou Radiografia do Tórax mantendo o derrame pleural à esquerda. O estudo analítico revelou anemia normocítica e normocrómica e subida dos parâmetros inflamatórios. Foi internado e medicado com ciprofloxacina 500 mg 12/12h e piperacilina com tazobactam 4,5g 8/8h. As hemoculturas realizadas foram negativas, bem como as baciloscopias e os antigénios urinários para *Pneumococo* e *Legionella*. Teve alta 10 dias depois. Posteriormente, volta ao serviço de urgência por manter as mesmas queixas associadas a emagrecimento que não sabia quantificar. Dos exames complementares de diagnóstico destaca-se anemia normocítica e normocrómica com hemoglobina: 10,0 g/dL (N: 12-16g/dL) Trombocitose de 608000/µL (N: 150-440000), Leucocitose de 15350/µL (3600-11000) com predomínio de neutrófilos, Aminotransferase de aspartato (TGO) 81 U/L (N: 4-27), Aminotransferase de alanina (TGP) 65 U/L (N: 4-34), Desidrogenase de Lactato (DHL) 509 U/L (N: 135-214), Proteína C Reativa (PCR) 18,84 mg/dL (N: 0-0,5). Antigénios urinários negativos. Radiografia do Tórax: infiltrado algodonoso de focos múltiplos em todo o hemitórax esquerdo e na região apical direita, com nível hidroaéreo na base do pulmão direito e repuxamento da hemicúpula diafragmático e padrão reticulo, micro e macronodular disperso. Gasimetria arterial sem insuficiência respiratória. Lavado Broncoalveolar: bacteriológico negativo; pesquisa DNA de *Micobacterium tuberculosis* negativo; baciloscopias negativas. Fez toracocentese e foi diagnosticado empiema à esquerda em contexto de Pneumonia. O exame microbiológico do líquido pleural foi negativo. Cumpriu 17 dias de antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico 2,2g de 8/8h e.v. e clindamicina 600 mg 8/8h. Teve alta orientado para consulta de doenças infecciosas.



Legenda da figura 1 (A,B,C,D) – Múltiplas lesões parenquimatosas com morfologia arredondada, isoladas e também confluentes, com limites relativamente regulares, áreas centrais com hipossinal na ponderação T1, que reverte para hipersinal nas ponderações com TR elevado.

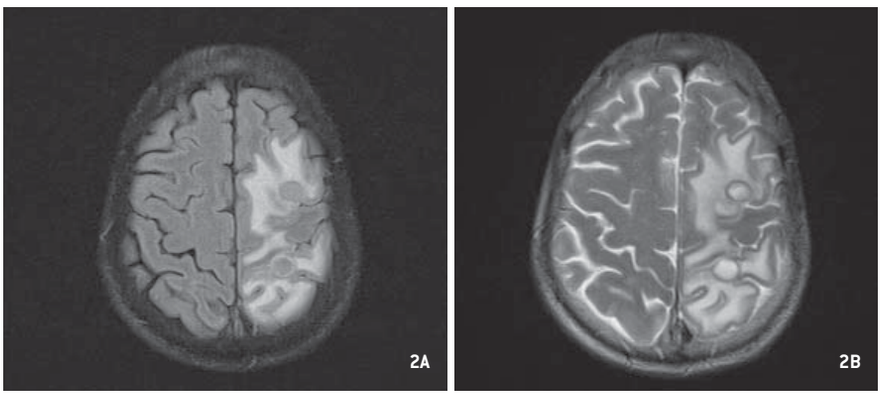
Um mês após alta inicia alterações do comportamento, hemiparesia direita e desequilíbrio da marcha, associada a astenia progressiva. Mantendo as queixas respiratórias. Ao exame objetivo doente consciente, orientado, raciocínio lentificado, força muscular diminuída bilateralmente com predomínio no membro superior direito. Emagrecido com mau estado geral. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular diminuído na base esquerda; sem outros ruídos adventícios.

Realizou TC cerebral tendo-se evidenciado múltiplas pequenas lesões nodulares captantes, dispersas pelo parênquima cerebral, supra e infratentoriais (hemisférios cerebelosos), predominantemente centradas na junção cortico-subcortical e profundas periventriculares, com extenso edema vasogénico.

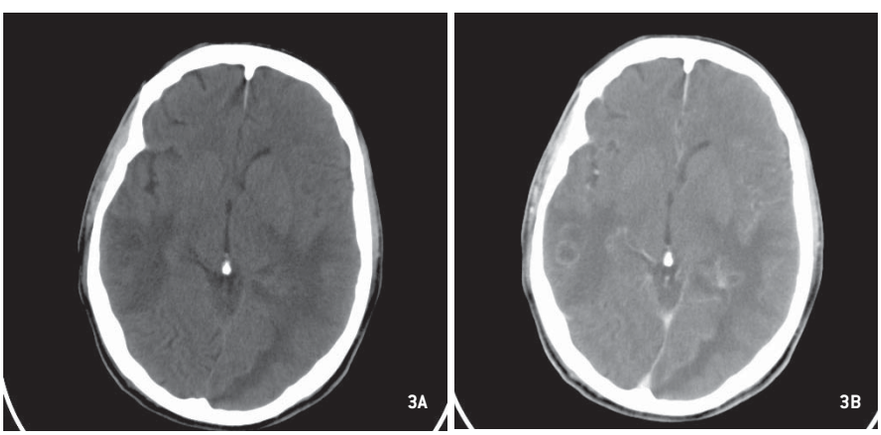
Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral revelou múltiplas lesões parenquimatosas arredondadas e dimensões variáveis (desde 5 mm até 2cm), isoladas e também confluentes, com limites regulares, áreas centrais com hipossinal na ponderação T1, que reverte para hipersinal nas ponderações com TR elevado e restrição em difusão. As lesões realçam perifericamente após administração endovenosa de contraste de forma nítida e relativamente regular. Presença de extenso edema vasogénico peri-lesional. Observam-se lesões localizadas na transição cortico-subcortical dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital esquerdos (contacto com a superfície pial) e também localizadas no lobo temporal direito e no hemisfério cerebeloso direito, onde se identificam lesões adjacentes ao IV ventrículo e ao pedúnculo cerebeloso médio e localizadas no vermis superior com ligeiro efeito de moldagem sobre o IV ventrículo à direita e a presença de lesão multiquística com morfologia tendencialmente irregular com localização temporal interna esquerda que condiciona aumento das dimensões do prolongamento temporal do ventrículo lateral (Figuras 1 e 2).

Foi considerada como hipótese diagnóstica a etiologia infecciosa (abcessos), considerando-se, contudo, como diagnóstico possível o de tuberculose. Iniciou terapêutica empírica com ceftriaxone 2g 12/12h, meropenem 2g de 8/8h, vancomicina 500 mg de 6/6h, isoniazida 300 mg dia, pirazinamida 2g dia, rifampicina 600 mg dia, etambutol 25 mg dia e piridoxina 50 mg dia.

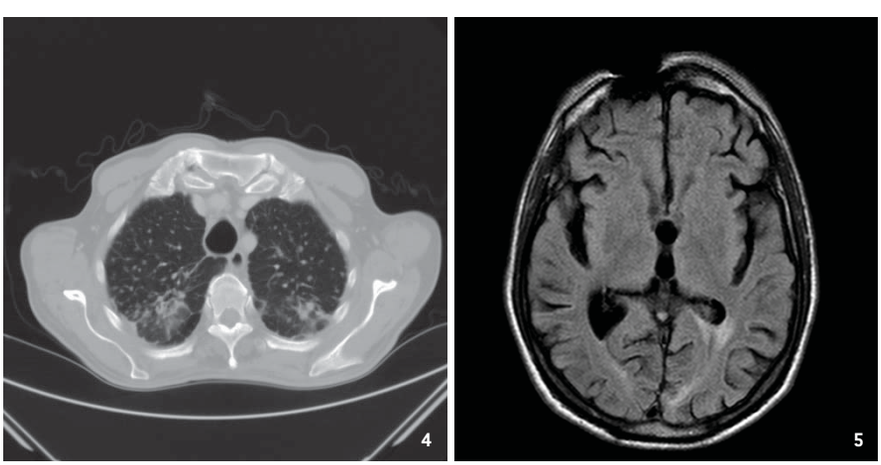
Realizou biopsia cerebral das lesões. O exame cultural evidenciou *Nocardia exalbida*, pelo que se manteve tratamento com ceftriaxone 2g de 12/12h ev, associando-se inicialmente cotrimoxazol 960 mg 2 comp de 8/8h p.o e posteriormente amicacina 1g /dia e.v, por resposta lenta ao antibiótico. A evolução clínica foi lenta mas progressiva, com resolução dos défices neurológicos e melhoria evidente do estado geral, com



Legenda da figura 2 (A e B) - Extenso edema vasogénico peri-lesional.



Legenda da figura 3 (A e B) – Melhoria radiológica em TC CE realizado à data de alta, revelando redução do edema parenquimatoso à sua periferia, com consequente menor efeito de massa sobre as estruturas vizinhas.



Legenda da figura 4 – Infiltrado pulmonar reticulo-micro-nodular bilateral, com algumas opacidades confluentes.

Legenda figura 5 - RMN CE realizada 17 meses após alta, com evidente melhoria das lesões.

aumento gradual do peso. Apresentou vários episódios de crises convulsivas parciais pelo qual foi medicado com valproato de sódio, mantendo níveis séricos terapêuticos.

Realizou ecocardiograma transtorácico que não mostrou alterações de relevo.

Repetiu TC cerebral: mantendo o número e a topografia dos abcessos previamente descritos, mas com menor intensidade de captação de contraste, já sem o aspeto em anel e com redução do edema parenquimatoso à sua periferia, com consequente menor efeito de massa sobre as estruturas vizinhas (Figura 3).

Realizou TC toraco-abdomino-pélvica que revelou infiltrado reticulo-micro-nodular bilateral, com algumas opacidades confluentes nos lobos superiores, segmentos posteriores, associado a derrame pleural esquerdo, com espessamento da pleural costal ipsilateral e uma pequena bolha de gás no seio da referida coleção pleural. Gânglios linfáticos mediastínicos (15 mm) alguns com calcificações associadas. Ateromatose calcificada da aorta torácica (crossa) e abdominal, com envolvimento dos ramos ilíacos e ectasia aneurismática (Figura 4).

Cumpriu 93 dias de Ceftriaxone 2g ev de 12/12h, 72 dias de Cotrimoxazol 960 mg p.o 2cp de 8/8h e 56 dias de Amicacina 1g ev dia. Teve evolução clínica favorável, com resolução dos défices neurológicos.

Foi posteriormente seguido em consulta de Doenças infeciosas tendo havido melhoria radiológica progressiva (Figura 5).

/ Discussão

A prevalência geográfica de *Nocardia* varia, sendo na Europa e nos EUA uma doença rara. [1]

Contudo, a identificação microbiológica pode aumentar o conhecimento relativamente à doença, fornecendo informações relevantes relativas à sua raridade e gravidade.[1]

Nocardia exalbida é uma espécie nova de *Nocardia* que foi pela primeira vez identificada em 2006, podendo causar infeção em imunocompetentes e em imunocomprometidos [5], havendo já alguns casos descritos na literatura. (Tabela I)

Relativamente à infeção do sistema nervoso central por *Nocardia*, manifesta-se de forma inespecifica e insidiosa mimetizando outras patologias, como neoplasias, vasculites ou acidentes vasculares cerebrais, podendo levar a um atraso no diagnóstico e no tratamento. Como tal, o diagnóstico requer um elevado nível de suspeição. [2,3,4,6]

Os abcessos intracranianos por *Nocardia* são raros (1 a 2% de todos os abcessos cerebrais) e geralmente ocorrem em doentes imunocomprometidos, constituindo uma emergência médica, pois um atraso no diagnóstico pode levar a complicações severas e a um pior prognóstico.[1,2 ,3,6,7]

A sulfonamida é o tratamento de escolha para a nocardiose, contudo a monoterapia está associada a elevada mortalidade e a recidivas, principalmente em doentes com abcessos cerebrais. Daí a associação trimetoprim/sulfametoxazol ser recomendável em doentes com nocardiose severa ou disseminada.[1,2] Em casos de intolerância ou resistência existem outras alternativas como amicacina, imipenem, cefalosporinas de 3ª geração, minociclina, amoxicilina-ácido clavulânico ou linezolide.[1,4]

Vários estudos demonstraram que se for identificada infeção por *Nocardia* extraneural, o doente estiver estável e o diâmetro dos abcessos for inferior a 2 cm, o tratamento empírico deve ser iniciado sem haver necessidade de se realizar aspiração cirúrgica.

TABELA I: CASOS DE INFEÇÃO POR NOCARDIA EXALBIDA RELATADOS NA LITERATURA DESDE 2006.

PATOLOGIA	ISOLAMENTO	GÉNERO	IDADE	ESTADO IMUNOLÓGICO	DOENÇA LOCALIZADA/ SISTÉMICA	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
Endoftalmite endógena por Nocardia	Nocardia exalbida	Masculino	56	Imunocompetente	Sem doença sistémica associada	9
Nocardiose pulmonar	Nocardia exalbida	Masculino	47	Imunodeprimido (VIH+)	Sem doença sistémica associada	10
Abcesso cerebral	Nocardia exalbida	Masculino	63	Imunodeprimido (Linfoma folicular)	Sem doença sistémica associada	11
Queratite por Nocardia	Nocardia exalbida	Feminino	38	Imunocompetente	Sem doença sistémica associada	12

Se as lesões forem superiores a 2,5 cm a aspiração cirúrgica está recomendada.[4]

A craniotomia e a excisão das lesões está reservada para lesões que aumentaram nas 2 semanas após início de antibioterapia ou que não diminuíram após 4 semanas. [2,4,8]

O tratamento endovenoso no caso de abcessos cerebrais deve ser mantido durante 3 a 6 semanas, e após melhoria clínica deve ser alterado para terapêutica oral. A duração do tratamento depende do *status* imunológico e do local de envolvimento, contudo são recomendados pelo menos 12 meses.[2,4]

As infeções do sistema nervoso central por *Nocardia* estão associadas a elevada morbilidade e mortalidade, sendo a mortalidade de 30% ao passo que noutros abcessos cerebrais bacterianos é de 10%.[2,4] Doente com lesões cerebrais múltiplas ou imunocomprometidos têm um pior prognóstico com taxa de mortalidade a rondar os 60%.[2,4]

/ Conclusão

Apesar da baixa incidência, a infeção por *Nocardia* deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesão cerebral, de forma a conseguir-se um diagnóstico e tratamento precoces.

/ BIBLIOGRAFIA

1 - Paramythiotou,E.; Papadomichelakis, E.; Vrioni,G.; Pappas,G.; Pantelaki, M.; Zerva, L.; et al. A life-threatening case of disseminated nocardiosis due to *Nocardia brasilie*nsis. Indian J Crit Care Med. 2012;16(4):234-7.

2 - Alijani N, Mahmoudzadeh S, Hedayat Yaghoobi M, Gerami shoar M, Jafari S. Multiple brain abscesses due to Nocardia in an immunocompetent patient. Arch Iran Med. 2013; 16(3): 192-194.

3 - Kennedy, KJ; Chung, KH; Bowden, FJ; Mews, PJ; Pik, JH; Fuller, JW; et al. A cluster of nocardial brain abscesses. Surg Neurol. 2007 ;68(1):43-9.

4 - Tamarit,M.; Poveda,P. ; Barón,M. ;Del Pozo,J. Four cases of nocardial brain abscess. Surg Neurol Int. 2012; 3: 88.

5 - Lida,S.; Kageyama,A.; Yazawa,K.; Uchiyama,N.; Toyohara,T.; Chohnabayashi,N.; et al. Nocardia exalbida sp. nov., isolated from Japanese patients with nocardiosis. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 2006; 56: 1193–1196.

6 - Ono, M; Kobayashi,Y; Shibata, T.; Maruyama, D.; Kim,SW.; Watanabe, T.; et al. Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma. Int J Hematol. 2008;88(1):95-100.

7 - Loeffler,JM; Bodmer,T; Zimmerli,W; Leib,SL. Nocardial brain abscess: observation of treatment strategies and outcome in Switzerland from 1992 to 1999. Infection 2001; 29(6):337-41.

8 - Eshraghi,SS; Heidarzadeh,S; Soodbakhsh,A; Pourmand,M; Ghasemi,A; Gramishoar,MM; et al. Pulmonary nocardiosis associated with cerebral abscess successfully treated by co-trimoxazole: a case report. Folia Microbiol (Praha). 2014;59(4):277-81.

9 - Milman T, Trubnik V, Shah M, McCormick SA, Finger PT. Isolated Nocardia exalbida endogenous endophthalmitis; Ocul Immunol Inflamm. 2011;19(4):237-9.

10 - Imai K, Koibuchi T, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, et al.; Pulmonary nocardiosis caused by Nocardia exalbida complicating Pneumocystis pneumonia in an HIV-infected patient. J Infect Chemother. 2011;17(4):547-51.

11 - Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K. Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma. Int J Hematol. 2008; 88(1):95-100.

12 - Mizota A, Haki K, Shiina C, Tanaka M, Nakazawa T, Yazawa K, Mikami Y; The first case of keratitis caused by Nocardia exalbida. Int Ophthalmol. 2007;27(5):333-6.

World Alliance Against Antibiotic Resistance
Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes
The WAAAR declaration against antibiotic resistance

Jean Carlet, on behalf of the members of the WAAAR
June 2014 jeancarlet@gmail.com

The increase in antibiotic resistant bacteria poses a major healthcare threat. In the face of an almost complete absence of new antimicrobial drugs in development, antibiotic resistance (ABR) has become one of the main public health problems of our time. Antibiotics are a unique class of medications because of their potential societal impact; use of an antibiotic in a single patient can select for ABR that can spread to other people, animals, and the environment, making an antibacterial used in one patient ineffective for many others. Bacterial resistance can evolve rapidly. As bacteria acquire resistance mechanisms, the altered bacterial genetic material coding for resistance mechanisms can be transmitted at times readily between bacteria, broadening the reach and extent of resistance. Treatment failures because of multidrug resistant (MDR) bacteria, once rare, notable, and limited to hospitals, now occur very commonly in hospitals and increasingly in the community as well. It is estimated that at a minimum 25000 patients in Europe and 23000 in the USA die each year from infections caused by resistant bacteria. The cost of antibiotic resistance is tremendous, whether measured as the personal and societal burden of illness, death rates, or healthcare costs.

Although it is a never-ended phenomenon, antibiotic resistance is directly related to the volume of antibiotics used. We are using increasing amounts of antibiotics in health care and agriculture, and discharging these active drugs into the environment. The impact of widespread antibiotic use is enormous, promoting the development and dissemination of antimicrobial resistance.

Safeguarding antibiotics will require a concerted effort by citizens, patients and prescribers. The primary goal of WAAAR is to raise awareness about the urgency and magnitude of the threat and to promote an international dialogue to assist in effective responses. The Alliance, in particular through this declaration, is dedicated to actively promoting antibiotic preservation and to raising awareness among antibiotic prescribers, politicians and policy-makers, patient safety and advocacy groups, the pharmaceutical industry, international health organizations, and the general population. Individual actions, no matter how well intended, are doomed to failure unless there is an international dialogue, a common sense of purpose, and broad consensus on how best to proceed.

We must change how antibiotics are used and adopt proactive strategies, similar to those used to save endangered species. Preservation of the efficacy of antibiotics and to stabilization of antibiotic-susceptible bacterial ecosystems should be global goals.

We urge all of you to participate in this crusade, in your own field of interest. The medical miracle of antibiotic therapy must be protected – this is a global priority and our duty. Please, help us to act NOW, by supporting this declaration, to promote wiser use of antibiotics in animal and human health, and the necessary accompanying political actions to support better education, integrated surveillance for public health action, and research.

WAAAR advocates for the following 10 actions

1. Promotion of awareness of all the stakeholders - including the general public - of the threat represented by antibiotic resistance

- Strong cooperation among international political, economic and public health organizations, which, all together, must take the lead of this action against antibiotic resistance.

2. Organization, in each country, ideally by Ministries of Health or regulatory bodies, of a financed national plan for the containment of antibiotic resistance, with the participation of all stakeholders, including patient advocacy groups

3. Continuous access to antibiotics of assured quality, especially in middle and low income countries

4. Integrated Surveillance of antibiotic resistance (ABR) and antibiotic use

- Standardized monitoring of antibiotic use and resistance at institution, regional, and country (comprehensive national data instead) level (through a Centers for Diseases Control and Prevention model) to allow comparative statistics (benchmarking), to be updated preferably in real-time and at least every 12 months. This will require adequate laboratory capacity using international standardized methods that may be facilitated by a centralized technologic coordinating infrastructure and information technology

5. Use of diagnostic tests

- Appropriate use of existing diagnostic tests and development and implementation of new rapid, cost-effective and accurate diagnostic tests, adapted to the local context, to aid in distinguishing bacterial and nonbacterial etiologies. Rapid diagnostics may help clinicians avoid unnecessary treatments, rapidly select appropriate targeted therapies and inform the duration of treatment

6. Antibiotic stewardship (prudent, controlled and monitored approaches to the use of antibiotics)

- In humans (hospitals, long term care facilities and primary care).
- In animals (animal husbandry, agriculture, aquaculture and animal health /veterinary setting), in a "one health" philosophy.
- Progressive elimination of the "over the counter" (i.e. available without a prescription) access to antibiotics (systemic and topicals) for humans or animals.
- Ban of the use of antibiotics as growth promotion in food animals, and exceptional use in prophylaxis.
- Rational use of metaphylaxis (Prophylaxis when some animals in the livestock are sick, or at high risk to be sick), and of animal treatment.
- Limitation of the use of critically important antibiotics in humans and animals (e.g., carbapenems)

7. Educational efforts for change

- Educational programs directed at children/teenagers on antibiotics, bacterial resistance, and infection control (e-Bug model)
- Development of large coordinated, effective information and awareness campaigns directed at the public on expectations about the rational/appropriate use of antibiotics.
- Continuous education and training programs in the curriculum for all health care professionals in all settings (veterinarians, medical, dental, nursing, pharmacy and allied health care schools) and continuing professional education programs, on the rational use of antibiotics, including indications, dosing and duration of therapy. Education of farmers

8. Containment of bacterial transmission and prevention of infection

- Promotion of universal hand hygiene and all infection control interventions that have been proven to reduce rates of resistance
- Relentless efforts to prevent transmission of MDR organisms in healthcare, food production and animal husbandry
- Programs to limit the contamination of drinking water with MDR bacteria, as well as contamination of the environment
- Promotion of the use of available vaccines, in humans and animals

9. Basic and applied research, and development of new antibiotics

- Increased support for basic and applied research aiming at curbing bacterial resistance in human and veterinary medicine.
- Use of the principles of orphan drugs for new antibiotics
- Incentives to stimulate research of new drugs (antibiotics and novel compounds) and vaccines via regulatory pathways that allow for fast track development.
- New economic business models to support the cost of innovation while safeguarding public health interests.

10. Request for UNESCO to include the "concept of antibiotic" in the list of the intangible cultural heritage.

WAAAR is a group of 700 individuals from 55 different countries representing all the key stakeholders (physicians, veterinarians, microbiologists, surgeons, pharmacists, nurses, evolutionary biologists, ecologists, environmentalists, patient advocacy groups). The Alliance receives support from more than 140 learned societies or professional groups throughout the world. WAAAR is a nonprofit organization open to professionals and consumers worldwide. WAAAR receives no funding from the pharmaceutical industry

Supporting Individuals

Laurent Aaron (France), Mohamed Salah Abassi (Tunisia), Lilian Abbo (USA), Oladipo Aboderin (Nigeria), Edward Abraham (USA), Fekri Abroug (Tunisia), Jacques Acar (France), Wafa Achour (Tunisia), Javier Adachi (USA), Seif Al-Abri (Oman), Haifaa Al-Mousa (Kuwait), Antonio Albaya-Moreno (Spain), Corinne Alberti (France), Serge Alfandari (France), Amani Alnimr (Saudi Arabia), Celia Alpuche Aranda (Mexico), Francisco Alvarez de Lerma (Spain), Fatma Amer (Egypt), Antoine Andremont (France), François Angoulvant (France), Maryvonne Anguill (France), Massimo Antonelli (Italy), Eleni Antoniadou (Greece), Guillaume Arlet (France), Apostolos Armaganidis (Greece), Anne Arnera (France), Antonio Artigas (Spain), Claude Attali (France), Fréderic Auber (France), Jean-Pierre Aubert (France), Bernard Augereau (France), Martine Aupée (France), Olfa Bahri (Tunisia), Françoise Ballereau (France), Gérard Bapt (France), Fernando Baquero (Spain), Timothy Barkhan (Singapore), Ouahid Barouti (Morocco), Marie-Anne Barthelemy (France), Greg Barton (UK), Davide Bastoni (Italy), Michel Baussier (France), Luis Bavestrello (Chile), Birgit Beger (Belgium), Samuel Benenson (Israel), Fethi Bensalem (France), Guillaume Béraud (France), Frederique Bergheau (France), Gordon Bernard (USA), Philippe Berthelot (France), Xavier Bertrand (France), Frédérique Beuhorry-Sassus (France), Pascal Beuret (France), John Billington (USA), Jacques Birgé (France), Sandra Biscardi (France), Luis Blanch (Spain), Hervé Blanchard (France), Thomas Bleck (USA), Joseph Blondeau (Canada), François Blot (France), France Borgey (France), Alain Bousquet-Mélou (France), Jean Brami (France), Christophe Brard (France), Stéphane Bretagne (France), Cédric Bretonnière (France), Adrian Brink (South Africa), Sheldon Brown (USA), Catherine Bruant-Rodier (France), Christian Brun-Buisson (France), Fabrice Bruneel (France), Frederico Bruzzi de Carvalho (Brazil), Christophe Buhot (France), Huda Bukharie (Saudi Arabia), André Cabié (France), Thierry Calandra (Switzerland), Isabelle Caniaux (France), Manuela Caniça (Portugal), Rafael Canton (Spain), Philippe Carenco (France), Camille Carlet (France), Claude Carlet (France), Florian Carlet (France), Jean Carlet (France), Romain Carlet (France), Otto Cars (Sweden), Manuel Cassiano-Neves (Portugal), Bernard Castan (France), Vincent Castellan (France), France Cazenave-Roblot (France), Alain-Michel Ceretti (France), Jean-Charles Chakarian (France), Ludivine Chalumeau-Lemoine (France), John Chandy (USA), Bernard Chanfreau (France), Jean Chastre (France), Robert Chausset (France), Pascal Chavanet (France), William Cheadle (USA), Jean-Daniel Chiche (France), Christian Chidiac (France), Olivier Chosidow (France), Natalia Chueca (Spain), Jon Cohen (UK), Robert Cohen (France), Peter Collignon (Australia), Frédéric Collot (France), Patrick Coloby (France), John Conly (Canada), Cruz Cordero (Brazil), Catherine Cordonnier (France), Alejandra Corso (Argentina), Sara Cosgrove (USA), René Courcol (France), Steve Crane (USA), Donald Craven (USA), Adnida Crespin (France), Marces Cyrillo (Brazil), Pierre-Eric Danin (France), Jan De Waele (Belgium), Pierre Dellamonica (France), E. Patchen Dellinger (USA), Philip Dellinger (USA), Jean Delmont (France), Eric Denes (France), George Dimopoulos (Greece), Dimitri Drekonja (USA), Anahi Dreser Mansilla (Mexico), Pierre-Louis Druais (France), Sylvie Dufour-Pierrat (France), Catherine Dumartin (France), Martin Dünser (Austria), Michel Dupont (France), Ricardo Durlach (Argentina), Oliver Dyar (UK), Gabriela Echaniz (Mexico), Paul Edelstein (USA), Philippe Eggimann (Switzerland), Mohamed Elghonemi (Egypt), Naima Elmdaghri (Morocco), Rehab Elsaid (Egypt), Rehab Elsokari (Egypt), Dan Engelhard (Israel), Jacques Fabry (France), Christopher Farmer (USA), J. Fernandez (Spain), Simon Finfer (Australia), Patricia Finn (USA), Katrin Fjeldsted (Israel), Daniel Floret (France), Francesco Flozaro (Spain), Jacinthe Foegle (France), Xavier Forceville (France), Sandra Fournier (France), Irène Frachon (France), Alexander Friedrich (The Netherlands), Pascal Funuel (France), Didier Gaillard (France), Jacques Gaillat (France), Tatiana Galperine (France), Karine Gambarotto (France), Bernard Garo (France), Maité Garrouste-Orgeas (France), Petra Gastemeier (Germany), Jean-Yves Gauchot (France), Remy Gauzit (France), Gaëtan Gavazzi (France), Louise Gazagne (France), Julie Gerberding (USA), Abdul Ghafur (India), Evangelos Giamarellos-Bourboulis (Greece), Eleni Giamarellou (Greece), Marine Giard (France), Mark Gilchrist (UK), Jacques Gilquin (France), Fernando Gilsanz (Spain), Marek Gniadkowski (Poland), Charalambos Gogos (Greece), Don Goldman (USA), Florence Gordon (France), Thomas Gottlieb (Australia), Ian Gould (UK), Joao Gouveia (Portugal), Jennifer Grant (Canada), Lindsay Grason (Australia), Alix Greder (France), Hajo Grundman (The Netherlands), Eric Guaguere (France), Gwenaëlle Guéroult-Locher (France), Benoit Guery (France), Bertrand Guidet (France), Catherine Guignabert (France), Pradip Gupta (India), Sanjay Gupta (UK), Mohan Gurjar (India), Manuel Guzman (Venezuela), Joseph Hajjar (France), Noha Hammad (Egypt), Anette Hammerum (Denmark), Hakan Hanberger (Sweden), Regina Hanke (Germany), Stephan Harbarth (Switzerland), Anita Harel (France), Elisabeth Heisbourg (Austria), Isabelle Hermes (France), Jean-Pierre Hermet (France), Bernard Hirschel (Switzerland), Bruno Hoen (France), Aidan Hollis (Canada), Xiao Honghong (China), David Hooper (USA), Juan Pablo Horcajada (Spain), Bruno Housset (France), Waleria Hryniewicz (Poland), Li Yang Hsu (Singapore), Susan Huang (USA), James Hughes (USA), Jean-Louis Hunault (France), Lotte Jakobsen (Denmark), Nordiah Jalil (Malaysia), Hilde Jansens (Belgium), Vincent Jarlier (France), William Jarvis (USA), Dominique Jean (France), Matjaz Jereb (Slovenia), James Johnson (USA), Marie-Laure Joly-Guillou (France), Olivier Jonquet (France), Guillaume Kac (France), Deogracias Kaddu-Mulindwa (Uganda), Mitsuo Kaku (Japan), Badreddine Kilani (Tunisia), Eui-Chong Kim (South Korea), Dorothée Kinde Gazard (Benin), Keith Klugman (USA), Stacey Klutts (USA), Jan Kluytmans (The Netherlands), Marin Kollef (USA), Despoina Koulenti (Greece), Michael Kresken (Germany), François Lacoin (France), Jean-Patrick Lajonchère (France), Nathalie Landgraf (France), Gérard Larroussinie (France), Pierre-François Laterre (Belgium), Anne-Marie Lavenaire (France), Thierry Lavigne (France), Ramanan Laxminarayan (USA), Thi Anh Thu Le (Vietnam), Françoise Leblanc-Jouffre (France), Nam Yong Lee (South Korea), Olivier Lehiani (France), Hervé Lelouet (France), Frédérique Lemanach-Kergueris (France), Alain Lepape (France), Joel Leroy (France), Xavier Lescure (France), Mitchell Levy (USA), Gabriel Levy-Hara (Argentina), Ling Moi Lin (Singapore), Jeffrey Lipman (Australia), Joel Livartowski (France), David Looke (Australia), Fernando Luis Lopez Cardozo (Brazil), Francisco Lopez Medrano (Spain), Anne Lotthé (France), Jean Christophe Lucet (France), David Lupande (D. R. Congo), Jean-Yves Madec (France), Jean-Luc Mainardi (France), Sundaresan Maiylagan (Mauritius), Jordi Mancebo (Spain), Franck Mansour-Adeoti (France), Enrique Maravi (Spain), Bruno Marchou (France), Darcy Marciniuk (Canada), John Marshall (Canada), Claude Martin (France), David Martin (USA), Luis Martinez-Martinez (Spain), Alain Martinot (France), Emilio Maseda (Spain), Dimitrios Matamis (Greece), Sophie Matheron (France), Ricardo Matos (Portugal), Marie Matthews (UK), Thierry May (France), Thierry Mayet (France), John McGowan (USA), Shaheen Mehtar (South Africa), Jose Mario Meira Teles (Brazil), Marc Mendelson (South Africa), Christian Michelet (France), Albert Mifsud (UK), Magolia Mikaszewska-Sokolewicz (Poland), Jessica Minion (Canada), Christelle Miquel (France), Jean-Paul Mira (France), Jose Miro (Spain), Benoit Misset (France), Jean-Jacques Monot (France), Philippe Montravers (France), Joy Mootien (France), Rui Moreno (Portugal), Andrew Morris (USA), Gérard Moulin (France), Cécile Mourlan (France), Gilbert Mouthon (France), Wafaa Mowafy (Egypt), Elke Muhl (Germany), A. Muruganathan (India), Enani Mushira (Saudi Arabia), Babacar N'Doye (Senegal), Aburjania Nana (USA), Michael Niederman (USA), Gérard Nitenberg (France), Patrice Nordman (France), Assumpta Novira (Spain), Cyrille Nowak (France), Iruka Okeke (USA), Pedro Maria Olaechea (Spain), Abeer Omar (Kuwait), Steve Opal (USA), Carlos Ortiz Leyba (Spain), Bauke Oudega (The Netherlands), Eric Oziol (France), Bernard Page (France), Jose Arthur Paiva (Portugal), Lucy Palmer (USA), Mercedes Palomar-Martinez (Spain), Pierre Parneix (France), Didier Payen de la Garanderie (France), Eli Perencevich (USA), Trish Perl (USA), Christian Perronne (France), Georg Peters (Germany), Matthew Peters (Australia), Dominique Peyramond (France), François Philippart (France), Didier Pittet (Switzerland), Jean-François Pittet (USA), Patrick Plésiat (France), Mathias Pletz (Germany), Marie-Cécile Ploy (France), Florence Pospisil (France), Pascal Pouedras (France), Garyphallia Poulakou (Greece), Anny Poursinoff (France), Peter Pronovost (USA), Céline Pulcini (France), Massimo Puoti (Italy), Shanmugan Puvanendiram (Sri Lanka), Michael Quintel (Germany), Christian Rabaud (France), Claude Rambaud (France), Helena Ramos (Portugal), Ossama Rassla (Egypt), Josette Raymond (France), Bernard Regnier (France), Konrad Reinhart (Germany), Jordi Rello Condomines (Spain), Jean-Claude Revil (Reveil?), (France), Agnès Riché (France), Paul Richman (USA), Rosana Richmann (Brasil), Viviana Rodriguez (Argentina), Jesus Rodriguez-Bano (Spain), Olivier Romain (France), Karine Romand (France), Elisabeth Rossines (France), Monique Rothan-Tondeur (France), Jean-François Rousselot (France), Ethan Rubinstein (Canada), Vladimir Rudnov (Russia), Narender Saini (India), Dominique Salmon (France), Reinaldo Salomao (Brazil), Miguel Sanchez Garcia (Spain), Antonio Santos-Bouza (Spain), Marie-Caude Saux (France), Anne Savey (France), Lynora Saxinger (Canada), Benoit Schlemmer (France), Jean-Luc Schmit (France), Dietmar Schneider (Germany), Janet Schoemaker (USA), Sanjeev Singh (India), Jordi Sole-Violan (Spain), Sara Soto (France), Jean-Paul Stahl (France), Annabelle Stoclin (France), Alexis Tabah (Australia), Jean-Philippe Tabut (France), Paul Anamtharajah Tambyah (Singapore), Fabienne Tamion (France), Phillip Tarr (USA), Pierre Tattevin (France), Fred Tenover (USA), Nicolas Terzi (France), Marthe Than Lecompte (Switzerland), Jonathan Theodore (France), Didier Thevenin (France), Philippe Thevenot (France), Laurent Thiriet (France), Carol Thompson (USA), Joseph Thurn (USA), Glenn Tillotson (USA), Hanene Tiouiri (Tunisia), Antonio Torres (Spain), François Trémolières (France), Michel Troadec (France), Rabiatu Umar (Nigeria), Garance Upham (France), Carl Urban (USA), Jan Vaarten (-), Dominique Valla (France), Nathalie Van Der Mee-Marquet (France), Jos Van der Meer (The Netherlands), Tom Van Der Poll (The Netherlands), Jacques Vancel (France), Philippe Vanhems (France), Remi Varin (France), Emmanuelle Varon (France), David Vaughan (USA), Marc Veilly (France), K. Vijayakumar (India), Alvaro Villanueva (Columbia), Jean-Louis Vincent (Belgium), Virginie Vitrat (France), Andreas Voss (The Netherlands), Robert Wachter (USA), Tim Walsh (UK), Peter Wark (Australia), Grant Waterer (Australia), Henrik Caspar Wegener (Denmark), Pierre Weinbreck (France), Robert Weinstein (USA), Scott Weissman (USA), Jeanine Wiener-Kronish (USA), Alexander Wilmer (Belgium), Benjamin Wyplosz (France), Ibrahim Yacoub-Agha (France), Melanie Young (USA), Ibrahim Yusuf (Nigeria), Emile Zein (Lebanon), George Zhanel (Canada), Stephen Zinner (USA), Joséphine Zoungrana (Burkina Faso), Nadezhda Zubareva (Russia).

Supporting national and international agencies

Centers for Disease Control and prevention (CDC)

Supporting Medical Organisations

American College of Chest Physicians (ACCP) (Darcy Marciniuk), American Society of Microbiology (ASM) (Janet Schoemaker), American Thoracic Society (ATS) (Patricia Finn, Steve Crane), Analgesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI) (Massimo Antonelli), Andalusian Infectious Diseases Society (Jesus Gomes Mateos), Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC) (Ling Moi Lin), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) (Jose Mario Meira Teles), Association Française d'Urologie (AFU) (Patrick Coloby), Association Française de Chirurgie (Jean Pierre Arnaud), Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC) (Eric Guaguère, Jean-François Rousselot), Association of Physicians of India (Dr Muruganathan), Association Tunisienne de Réanimation (ATR) (Fekri Abroug), Association Vétérinaire Equine Française (AVEF) (Jean-Yves Gauchot), Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) (David Looke), Australian Society for Antimicrobials (ASA) (Thomas Gottlieb), Belgian Society of Intensive Care Medicine (SIZ) (Alexander Wilmer), Belgium Infection Control Society (BICS) (Hilde Jansens), Brazilian Society of Infectiology, British Infection Association (Albert Mifsud), British Society of Antimicrobial Chemotherapy (Nicholas Brown, Laura Piddock), Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques (Patrick Plésiat), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (Luis Blanch, Miguel Sanchez Garcia, Francisco Alvarez Lerma), Egyptian Society for Infection Control (ESIC) (Ossama Rasslan), European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (Manuel Cassiano-Neves), European Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (ESCMID) (Gunnar Kahlmeter, Murat Akova), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (Jean Daniel Chiche), Fédération Française de Pneumologie (Bruno Housset), Federation of European Microbiological Societies (FEMS) (Bauke Oudega), Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (Marc Mendelson), Federation Vétérinaire Européenne (FVE) (Christophe Buhot, Jan Vaarten), German Interdisciplinary Association of Intensive and Emergency Medicine (Dietmar Schneider, Michael Quintel, Elke Muhl), Hellenic Society of Antimicrobial Chemotherapy (Helen Giamarellou), Hellenic Society of Intensive Care (Antonios Mavrommatis), Ho Chi Minh City Infection Control Society (Thi Anh Thu Le), Indian Medical Association (Narendra Saini, K. Vijayakumar), Infection Control Association of Singapore (ICAS) (Ling Moi Lin), Instituto Latino-Americano de Sepsis (ILAS) (Reinaldo Salomao), International Society of Chemotherapy (Ian Gould), International Society of Infectious Diseases (ISID) (Jon Cohen, Keith Klugman), Israel Society for Infectious Diseases, Italian Society of Anesthesiology, Korean Society of Clinical Microbiology (Nam Yong Lee), Lebanese Association for Medical Diagnosis and Auto-Immune Diseases (Lambda) (Georges Khalil), Pan American Society of Infectious Diseases (Luis Bavestrello), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy) (Achim Hoerauf), Polish Society of Anesthesiology and Intensive Care (Magolia Mikaszewska-Sokolewicz), Portuguese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (Helena Ramos), Portuguese Society of Intensive Care (Joao Gouveia, Ricardo Matos), Saudi Society of Medical Microbiology and Infectious Diseases (Huda Bukharie), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinic (SEIMC) (Jose M Miro), Sociedad Española de Enfermedades Respiratorias (SEPAR) (Pilar de Lucas), Sociedad Española de Medecina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (Luis Blanch, Miguel Sanchez Garcia, Francisco Alvarez Lerma, Pedro Maria Olaechea), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) (Melanie Young), Sociedale Paulista de Infectiologia-Brazil (Rosana Richman), Société Belge de Microbiologie Clinique (BVIKM/SBIMC) (Camelia Rossi), Société de Pathologie Exotique (Jean Delmont), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (Christian Rabaud), Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Alain Didier), Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) (Djillali Annane), Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (Claude Ecoffey), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) (Philippe Berthelot), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (Bernard Augereau), Société Française de Dermatologie (SFD) (Olivier Chosidow), Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) (Geneviève Ruault), Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) (Ibrahim Yacoub), Société Française de Médecine Générale (SFMG) (Pascale Arnould), Société Française de Médicine Interne (SFMI) (Loic Guillevin), Société Française de Microbiologie (SFM) (René Courcol), Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (Marie-Claude Saux, Remi Varin), Société Française de Santé Publique (SFSP) (Pierre Lombrail), Société Libanaise de Médecine Interne (SLMI) (Emile Zein), Société Marocaine d'Hygiène Hospitalière (Ouahid Barouti), Société Marocaine de Maladies Infectieuses (SMMI), Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV) (Christophe Brard), Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse (STPI), Society of Critical Care Medicine (SCCM) (Chris Farmer, David Martin), Society of Infectious Diseases of Singapore (Paul Anantharaja Tambyah), Société Suisse d'Infectiologie (Bernard Hirschel), Spanish Society of Anesthesiology and Critical Care (Fernando Gilsanz, Emilio Maseda), Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (José Miro, Rafael Canton), Standing Committee of European Doctors (Katrin Fjeldsted, Birgit Beger), Surgical Infection Society (SIS) (William Cheadle), The Infectious Diseases Society of America (IDSA) (John Billington, David Relman), The Mexican Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (AMIMC) (Celia Alpuche Aranada), Thoracic Society of Australia and New Zealand (Matthew Peters, Peter Wark), United Kingdom Clinical Pharmacy Association (UKCPA) (Mark Borthwick), World Federation of Societies of Intensive Care and Critical Care Medicine (WFSICCM) (Jean-Louis Vincent).

Other Supporting Groups

Antibiolor (C. Rabaud), Antimicrobial Stewardship Working Group of the International Society of Chemotherapy (ISC) (Gabriel Levy Hara), Arab Alliance for a Prudent Use of Antimicrobials (Ar-Apua) (Fatma Amer), Association de Lutte contre les Infections Associées aux Soins (ALIAS), Association des Médecins Coordonnateurs en EHPAD, Association des Victimes d'Infection Nosocomiale (ADVIN), Association Le CISS (Claude Rambaud), Association Le LIEN (Madeleine Madoré), Association Phagespoir (Jérome Larché), Association pour la Chimiothérapie Anti-infectieuse (ACAI), Association pour la Recherche en Microbiologie Expérimentale (Marie-Laure Joly-Guillou), Austrian Antibiotic Stewardship Group (Elisabeth Heisbourg), CCLIN Ouest (Martine Aupée), Center for Infection Control and the APIC-Saudi chapter (Hanan Balkhy), Chaire Recherche Infirmière, AP-HP EHESP (France, Monique Rothan-Tondeur), Collège des Enseignants de Maladies Infectieuses (CMIT) (Christian Michelet), Collège National de Médecine Générale (CNMG), Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) (Pierre Louis Druais), Comité de Pilotage des Réseaux de Surveillance ATB et BMR Sud Est, Doctors Without Borders/Médecins Sans Frontières (Arlène Chua, Richard Murphy), Egyptian Patient Safety Association (EPSA) (Ossama Rassla), ESGAP working group (ESCMID) (Jordi Rello), Fédération des Spécialités Médicales (FSM), Fédération Française d'Infectiologie (FFI) (Christian Perrone), Fédération Française de Pneumologie (FFP) (Bruno Housset), Global Sepsis Alliance (Konrad Reinhart), Groupe de Pathologie Infectieuse en Pédiatrie (GPIP) (Robert Cohen), Groupo de Infecçao e Sepsis (Joao Jaime Sa), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis De la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Hellenic Sepsis Study Group (Gogos Charalambos, Evangelos Giamarelos-Bourboulis), Infection Control Directorate (Ministry of Health-Kuwait), Infection Prevention and Control African Network (IPCAN) (Shaheen Mehtar), Institut de Recherche en Médecine Générale (IRMG), Institut Maurice Rapin (IMR) (Christian Brun-Buisson), International Forum for Acute Care Trialists (InFACT) (John Marshal), International Sepsis Forum (Tom Van Der Poll), Le Forum des Bio-hygiénistes, Ligue Africaine des Associations pour la Sécurité des Patients (LIASEP), Medqual (F. Ballereau), National Committee for the Proper Use of Antimicrobials (Ministry of Health-Kuwait), Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie (ORIG) (Monique Rotha-Tondeur), Observatoire National d'Epidémiologie de la Resistance Bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) (Marie-Hélène Nicolas-Chanoine), Portuguese Intersectorial Alliance for the Preservation of the Antibiotics (APAPA) (Jose Arthur Paiva), Programme National de Lutte contre l'Infection Nosocomiale (PRONALIN), Sénégal (Babacar N'Doye), Réseau International pour la Planification et l'Amélioration de la Qualité des Soins en Afrique (RIPAQS) (Bernard Chanfreau), Réseau Sud-Est de Surveillance et de Prévention des Bactéries Multirésistantes aux Antibiotiques, South African Antibiotic Stewardship programme (Adrian Brink), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (Jesus Rodriguez-Bano), Safe Observer International (SOI) (Garance Upham), The Bekele Afessa Initiative to Improve Sepsis Care in Resource-Limited Areas (Joseph Christopher Farmer), The Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA), The Eastern Mediterranean Regional Network for Infection Control (EMRNI) (Ossama Rassla), The Gulf Cooperation council (GCC) (Hanan Balkhy).

IN MEMORIAM

Prof. Doutor Fernando Cerqueira Magro

/ Por F. Carvalho Araújo[1]

1 Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, ex-Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria (Lisboa) e médico especialista em Infecciologia, oficialmente certificado pela "ORDEM DOS MÉDICOS".

Chamem-lhe poesia, chamem-lhe exagero ou outra coisa qualquer, porém o que é certo, para mim, é que, à medida que vão partindo aqueles Amigos, da minha geração, que tanto admirei e estimei, experimento a sensação de que, também, morro aos poucos, envolvido numa onda de tortura e saudade.

Esta emoção, deveras cruel e inoportuna, não me coíbe, todavia, de aceitar, sem rebuço, o conceito filosófico do célebre pensador e dramaturgo Jéan de La Bruyère, ao citar que: "A morte desempenha um papel ideal, que é o de pôr fim à velhice"(sic).

Vem este exórdio a propósito do funesto decesso de mais um grande Amigo que perdi, e do qual usufruí o privilégio da sua reciprocidade afectiva e do seu tão agradável e assíduo convívio, tanto a nível profissional como, meramente, social, ao longo de abençoados e inesquecíveis 40 anos (ou mais) de vida muito activa e fatigante.

Refiro-me (como esta resumida nota "IN MEMORIAM" o exprime) ao Prof. Doutor Fernando Cerqueira Magro, emérito Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, que nos deixou, em data recente, após «doença prolongada», sempre muito sofrida e carinhosamente acompanhada por sua extremosa Esposa, Filhas e Filho, assim como por toda a demais Família.

Este ilustre e brilhante Mestre da Medicina Portuguesa foi um digno e eminente especialista em Medicina Interna e Infecciologia, tendo-nos legado, de forma superior, uma obra valiosa, tanto no que respeita ao ensino universitário dos seus imensos alunos (no período de pré-graduação), como no que concerne à prática clínica hospitalar (na fase de pós-graduação), nos Serviços de que foi Director, e onde «fez Escola», criando uma plêiade de discípulos de elevado mérito profissional e humano, elite esta que, actualmente, pontifica em diversos sectores das Ciências Médicas, sobretudo em várias regiões do Norte do País. Além de que não podemos esquecer que, no âmbito da sua forte e polifacetada cultura médica, ele foi um verdadeiro impulsionador das especialidades de Nefrologia e Geriatria em Portugal.

O Prof. Doutor Fernando Cerqueira Magro foi um Homem de grande saber e experiência, dotado de uma personalidade invulgar, em que abundavam muitos predicados que escasseiam nos dias de hoje. Eles são tantos que seria impossível referenciá-los a todos; irei, por conseguinte, limitar-me àqueles que, ao longo da nossa convivência, mais me impressionaram. Assim, estou a falar de um Homem bom; de grande cultura humanística; com uma refinada educação e delicadeza de trato; possuidor de um espírito de perseverança excepcional; de um discernimento subtil; de extrema calma perante quaisquer situações ambíguas ou incómodas; dotado, ainda, de uma tolerância infinita e de um sentido conciliador face a destemperos e a exageros de toda a ordem; com uma notável e energética determinação quanto aos compromissos assumidos no que se refere aos aspectos éticos da sua profissão de médico; tal como a sua enorme capacidade de trabalho, a sua afabilidade para com

todos os doentes; e, destacadamente, a sua inteligência sagaz e o seu raciocínio lúcido, assim como a sua notável e inusitada facilidade de expressão, com a qual deliciava, sem cansar, todos aqueles que beneficiaram, tantas vezes (como eu!), da audição das suas aulas e palestras (na Faculdade e no Hospital de S. João, no Porto) e nas prelecções e conferências proferidas em numerosos Congressos, Simpósios e outras reuniões médicas, de maior ou menor vulto, realizadas em anfiteatros, auditórios e salões, onde a lotação, facilmente, se esgotava.

O desaparecimento desta prodigiosa e histórica figura da Medicina Portuguesa, de quem fui grande admirador e dedicado amigo (sentimentos estes que serão conservados *ad vitam aeternam*) deixou-me profundamente consternado e sem ilusões.

É que... não há dúvida! Como sentenciou o Professor Doutor Alexandre Castro Caldas (distinto Neurologista e notável Psicólogo de Lisboa): "A morte é sempre imperfeita porque deixa restos da vida pendurados em nós, os que sobrevivemos"(sic).

6º Congresso

PANDEMIAS
NA ERA DA GLOBALIZAÇÃO

Medicina do Viajante
4º Simpósio Nacional

28 a 30
Maio 2015

Coimbra
Hotel Vila Galé

www.pandemias2015.com
geral@pandemias2015.com

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ VI Congresso sobre Pandemias na Era da Globalização
4.º Simpósio Nacional de Medicina do Viajante
Coimbra, Hotel Vila Galé
28 a 30 de Maio de 2015
www.pandemias2015.com
geral@pandemias2015.com

/ X Reunião Nacional de Co-infecção VIH/ Hepatites
19 e 20 de Junho de 2015
Organização: GEPCOI

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ CROI 2015
Seattle, WA, USA
February 23 to 26, 2015

/ British HIV Association 20th Annual Conference 2015 (BHIVA 2015)
Brighton, UK
April 21-24, 2015
http://www.bhiva.org/AnnualConference2015.aspx

/ European Association for the Study of the Liver 50th Annual Meeting 2015
Wien, Austria
April 22-25, 2015
http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

/ 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2015)
Copenhagen, Denmark
25 April 2015 - 28 April, 2015
http://2014.eccmid.org/eccmid_2015/#c11979

/ HIV Management 2015: New York Course
New York, United States
May 7, 2015 - May 8, 2015
http://www.newyorkcourse.com/

/ Hepatitis C Management: State of the Art 2015
New York, United States
May 8, 2015 - May 9, 2015
http://www.hep2015.com/

/ XVII Congreso Panamericano de Infectologia
Quito, Equador
15- 19 de Maio de 2015
http://www.apiecuador2015.org/

/ 14th Conference of the International Society of Travel Medicine
Quebec city, Canada
May 24-28, 2015
http://www.istm.org/cistm14

/ ICAAC 2015
San Diego, California
September 17 - 21, 2015
http://www.icaac.org/

/ The 15th European AIDS Conference
Barcelona, Spain
October 21 - 24, 2015
http://www.eacs-conference2015.com/

/ 17Th International Congress on Infectious Diseases
Hyderabad, India
March 2-5, 2016
http://www.isid.org/icid/

/ 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)
Istanbul, Turkey
9 - 12 April 2016
www.escmid.org/eccmid2016

A sua opinião é importante... ... participe!

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Forum
Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta
1700-187 Lisboa
Telefone/Fax: 217950462
E-mail: spdimc@gmail.com

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** concebeu este espaço para si. À semelhança de qualquer fórum, debateremos, responderemos e elucidaremos questões.
Acreditamos que este vai ser um espaço de interesse e debate para todo o tipo de leitores.
Sob o arbítrio do Conselho Redactorial da **RPDI**, publicaremos as respostas às questões que nos forem apresentadas pelos nossos leitores, independentemente de serem ou não assinantes da Revista.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

Modificações e Revisões
No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.
No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais
Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título
1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como Autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo
Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto
Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia
Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas
Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Fotografias
Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

7. Quadros e Gráficos
Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outro meio de divulgação médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correcções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que devem estar concluídas até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento a enviar como anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projecto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correcção – informações no site http://www.icmje.org/index.html.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte a página correspondente que figura em cada número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* ou o site da SPDIMC- http://spdimc.org

Confirmo que todos os pontos desta *checklist* foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

Na Gilead criamos e aplicamos conhecimentos biofarmacêuticos para desenvolver medicamentos inovadores focados em lacunas terapêuticas, nomeadamente no VIH/SIDA, Hepatites, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares.

Criando os padrões do futuro

Investigamos e desenvolvemos novos medicamentos ajustados às melhores expectativas e necessidades dos doentes, dos profissionais e dos sistemas de saúde.

Procuramos ampliar a eficácia terapêutica, melhorar os perfis de segurança, minimizar o aparecimento de resistências e desenvolver posologias mais cómodas para os doentes.

Em cada inovação terapêutica a Gilead pretende contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Em parceria com a comunidade

Em todas as atividades privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvendo e apoiando projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Porque acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam, a Gilead criou um programa para facilitar o acesso aos seus medicamentos nos países em vias de desenvolvimento.

Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
n.º 1 – 8.º A e B, 1050-094 Lisboa – Portugal
Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99
N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde 800 207 489
departamento.medico@gilead.com

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com

000/PT/13-03/IN/1046