Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

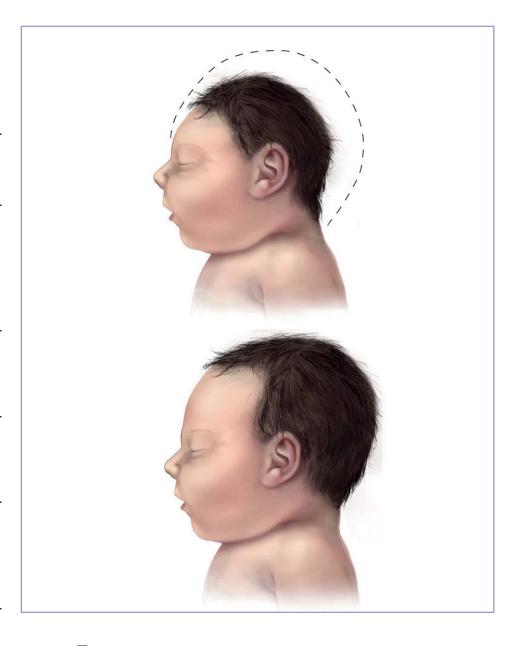
Janeiro > Abril 2016

ISSN 0870 -1571

Infeção por vírus Zika Uma nova doença de importação

/008

- /015 Clostridium difficile
 - A história de um bacilo difícil
- /024 Leucoencefalopatia multifocal progressiva em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana: estudo retrospetivo
- /031 Atualização da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares
- /039 Toxoplasmose cerebral —
 casuística de 14 anos de um
 serviço de doenças infecciosas
- /044 Ledipasvir-sofosbuvir no tratamento da trombocitopenia grave secundária à infeção crónica por vírus da hepatite C





Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Há mais de 25 anos que a Gilead, investiga e desenvolve medicamentos inovadores em áreas de importante necessidade médica como a Infeção pelo VIH/SIDA, Hepatites Virais Crónicas, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares e, mais recentemente, na área da Hemato-Oncologia.

Trabalhamos diariamente para melhorar a esperança e a qualidade de vida dos doentes afetados por estas patologias.

Em todas as nossas atividades, privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvemos e apoiamos projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, na educação para a saúde, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Na Gilead, acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam.



Artium 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@gillead.com.

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

Data de preparação: janeiro 2016 [000/PT/14-10/IN/1768

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 12, N.º 1, Janeiro > Abril de 2016 | Publicação Quadrimestral | 3.º 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

/ Direto

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão

Papelmunde

/ Créditos fotográficos

-

/ Depósito legal

246017/06

/ISSN 0870-1571

/ISSN 2183-67IX (edição digital)

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

/ Direção

Presidente – Prof.^a Dra. M. Helena Ramos Vice-Presidente – Prof. Doutor Henrique

Secretário - Prof. Doutor António

Sarmento

Tesoureiro - Prof.ª 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

Vogal - Dra. Cristina Toscano

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Diretor 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.ª Doutora Cidália Pina Vaz

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof.^a 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.^a 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 Ocidenta

Prof.^a 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.^a 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)

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)

01/RPDIJaneiro > Abril 2016 / Vol. 12 > N.º 1



EDITORIAL / EDITORIAL

005 Resistências bacterianas aos antibióticos– a tempestade perfeita

/ Prof. Doutor Saraiva da Cunha

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

008 Infeção por vírus Zika – Uma nova doença de importação

/ Margarida Beato Prata / Nuno Marques / Líbia Zé-Zé / Maria João Alves / Conceição Ventura / Saraiva da Cunha

015 Clostridium difficile – A história de um bacilo difícil

/ R. Serras Jorge / R.M. Santos / A. Carvalho

024 Leucoencefalopatia multifocal progressiva em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana: estudo retrospetivo

/S. M. Santos / J. Alves / S. Peres / F. Borges / K. Mansinho

031 Atualização da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares

/ D. Póvoas / J. Machado / F. Maltez

039 Toxoplasmose cerebral — casuística de 14 anos de um serviço de doenças infecciosas

/ R. Jorge / C. Ventura / J. Saraiva da Cunha / António Meliço-Silvestre

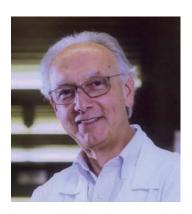
CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

044 Ledipasvir-sofosbuvir no tratamento da trombocitopenia grave secundária à infeção crónica por vírus da hepatite C

/ A. S. Serafim / A. Cardoso / M. F. Campante

- 050 Agenda / Notebook
- 051 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL



/ Prof. Doutor Saraiva da Cunha (Editor da RPDI)

Resistências bacterianas aos antibióticos — a tempestade perfeita

Os antibióticos constituem uma classe de medicamentos que revolucionou a prática da medicina desde os anos 40 do século passado. Infeções com uma elevadíssima taxa de mortalidade passaram a ser facilmente tratadas e viram o seu prognóstico transformar-se radicalmente. As sucessivas vitórias sobre as doenças infeciosas (para as quais contribuiu também, de forma notável, o progresso na vacinação) levou a que alguns, deslumbrados, proclamassem solenemente, passados cerca de 20 anos, o fim das doenças infeciosas.

A realidade, no entanto, é muito distinta e passados cerca de 80 anos do início da terapêutica antibiótica vivemos hoje um período de grande apreensão sobre o seu futuro. Alguns, mais descrentes, anunciam mesmo o apocalipse com a chegada da era pós-antibiótica, em que as infeções reclamariam, impunemente, a vida de inúmeros doentes sem opções terapêuticas válidas.

A história da terapêutica antibiótica ensinou-nos que, para cada antibiótico descoberto, a sua utilização na prática clínica desencadeou, SEMPRE, mais cedo ou mais tarde, o desenvolvimento de resistências. A indústria farmacêutica conhece muito bem esta realidade, que tem contribuído de forma marcante para o desinvestimento na investigação de novos antibióticos. Os custos enormes do desenvolvimento de um novo antibiótico só são comportáveis se o seu uso for possível durante muitos anos.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América estima que neste país mais de dois milhões de pessoas adquirem anualmente uma infeção resistente aos antibióticos, e que 23.000 morrerão como resultado dessa infeção. Na Europa, estima-se que 25.000 pessoas por ano possam morrer devido a infeções por bactérias resistentes. A previsão (assustadora) é que este número aumente para 390.000 no ano de 2050.

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos e utilizados na prática clínica. Contudo, calcula-se que em 20 a 50% dos casos sejam prescritos de modo inapropriado. Em Portugal o consumo de antibióticos na comunidade no ano de 2014 coloca-nos no meio da tabela dos países europeus (com 20,32 doses diárias definidas por 1000 habitantes), muito abaixo de países como a Grécia (com 34), França (com 29) ou Itália (com 27,8). Nesse mesmo ano, e reportando-nos agora ao consumo nos hospitais públicos, Portugal fica ainda melhor colocado no panorama europeu (com 1,56 doses diárias definidas por 1000 habitantes), pois só cinco (Bulgária, Noruega, Polónia, Hungria e Holanda) dos 23 países que comunicaram dados ao Centro Europeu de Controlo de Doenças (ECDC) tiveram menor consumo que o nosso.

A preocupante situação atual encontra justificações não apenas na utilização pouco criteriosa de antibióticos em medicina humana, mas, também, em medicina veterinária e na agropecuária. Curiosamente, muitos dos mecanismos de resistência aos antibióticos que encontramos em humanos foram previamente descritos em bactérias isoladas de animais, a quem tinham sido administrados de forma intensiva antibióticos com intuitos meramente preventivos ou mesmo terapêuticos. O último relatório da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) e do ECDC, constatou que houve um aumento na resistência aos antibióticos utilizados contra as duas doenças de origem animal mais frequente entre os humanos, a campilobacteriose e a salmonelose; contudo, mais preocupante foi a deteção de resistência ao antibiótico colistina em bactérias como *Salmonella* e *Escherichia coli* em aves na União Europeia. Este antibiótico, a colistina, é uma terapêutica de último recurso, para além do qual apenas se vislumbra um grande buraco negro.

Um novo mecanismo de resistência à colistina baseado no gene (transportado num plasmídeo) mcr-1 foi recentemente encontrado em Enterobacteriaceae isoladas em alimentos, animais e humanos na China. A presença em Portugal deste gene é conhecida desde 2011, quando foi identificado em Salmonella typhimurium proveniente de produtos alimentares. O consumo elevado de colistina na agropecuária e o explosivo aumento da sua utilização em humanos, como consequência da resistência crescente dos bacilos Gram negativo aos antibióticos mais comuns, faz temer o pior. A vigilância laboratorial da resistência à colistina em humanos é, por isso, uma prioridade, pois terão de ser desencadeadas medidas excecionais de controlo de infeção se quisermos preservar a vida útil deste antibiótico. Este assunto mereceu especial destaque no último congresso europeu de doenças infeciosas e microbiologia clínica, recentemente realizado em Amesterdão, na Holanda.

A generalidade dos hospitais públicos portugueses está a viver um período de grande pressão que resulta da combinação letal entre restrições económico-financeiras e cuidados de saúde cada vez mais complexos para fazer face à mudança na tipologia dos doentes internados, nos quais se acumulam os fatores de risco para a ocorrência de infeções por bactérias resistentes aos antibióticos: doentes idosos, acamados com multipatologias, imunodeprimidos (VIH/sida, transplantados, doentes oncológicos), longas e delicadas intervenções cirúrgicas, técnicas de diagnóstico e terapêutica cada vez mais invasivas. Este panorama dos cuidados de saúde em ambiente hospitalar tem um preço (para além do económico): predisposição aumentada para a ocorrência de infeção nosocomial, geralmente por microrganismos multirresistentes.

A necessidade incessante de libertar leitos para admissão de novos doentes que, entretanto, se vão acumulando em condições sub-humanas nos Serviços de Urgência hospitalares, leva a que sejam dadas altas clínicas a doentes colonizados ou infetados por bactérias multirresistentes, que são muitas vezes encaminhados para a rede de cuidados continuados ou para outras unidades assistenciais a idosos. Aqui, por carências em recursos humanos e em equipamentos e, também, por notória falta de preparação de muitos profissionais, estes doentes servem de fonte de disseminação para outros utentes destas instituições que, ou ficam também colonizados ou sofrem mesmo infeções que os trazem de regresso aos hospitais, já que os antibióticos eficazes para o tratamento destas infeções por bactérias multirresistentes apenas estão disponíveis por via parenteral e exclusivamente em ambiente hospitalar.

Estamos, pois, perante uma tempestade perfeita, que consiste num ciclo vicioso difícil de interromper: o uso inapropriado de antibióticos contribuiu para o aumento das resistências bacterianas, que por sua vez obriga ao uso de antibióticos cada vez mais potentes que induzem, eles próprios, novos mecanismos de resistências; estes

doentes colonizados ou infetados por bactérias multirresistentes circulam continuamente, numa espiral perpetuadora e amplificadora do problema, entre os hospitais e as diferentes unidades de apoio existentes na comunidade. Este ciclo só se interrompe, muitas vezes, após o falecimento dos doentes. O número de mortes por infeção nosocomial, verificado em doentes internados no ano de 2013, foi 4.606, quase oito vezes mais que o resultante dos acidentes de viação. Se as estradas portuguesas são locais perigosos que dizer dos hospitais!

Em jeito de conclusão, podemos dizer que a resistência aos antibióticos é hoje uma realidade dificilmente reversível, universalizada pelo fenómeno da globalização. Tudo devemos fazer para prolongar pelo maior espaço de tempo possível a vida ativa dos antibióticos existentes, esperando que todo o esforço de investigação atual nos possa trazer novos e inovadores antibióticos. Se, como todos esperamos, assim suceder, não tenhamos dúvidas que novamente se iniciará uma corrida contra o tempo até que surjam novos mecanismos de resistência. Enquanto a espécie humana conviver intimamente com a flora microbiana no planeta terra, e até se encontrar um equilíbrio existencial entre as duas (como foi já parcialmente conseguido pelos constituintes do microbioma humano), vamos continuar a assistir à confrontação eterna entre os antibióticos e as bactérias.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Infeção por vírus Zika — Uma nova doença de importação

Zika virus
infection
A new imported
disease

- / Margarida Beato Prata¹ / Nuno Marques¹
- / Líbia Zé-Zé^{2,3} / Maria João Alves²
- / Conceição Ventura¹ / Saraiva da Cunha¹
- ¹ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
- ² Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Águas de Moura, Portugal
- ³ BioISI Instituto de Biossistemas e Ciências Integrativas, Lisboa, Portugal

Patrocínios

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Margarida Beato Prata email: margaridabprata@gmail.com

Artigo recebido em 29/01/2016

Artigo aceite para publicação em 08/02/2016

/ Resumo

Introdução: O vírus Zika pertence ao género dos flavivirus e até recentemente desempenhou um papel discreto entre os arbovírus. Aliás, até 2007, encontrava-se restringido a áreas específicas da África e Ásia. Contudo, desde então e, sobretudo desde 2015, a sua dispersão geográfica tem sido mais expressiva, com a conquista de territórios nas Américas, atingindo um largo número de pessoas e demonstrando capacidade para provocar doença grave e, alegadamente, malformações fetais. Os autores descrevem dois casos de doença por vírus Zika importada do Brasil. O facto deste vírus se encontrar estabelecido em diversas regiões do globo, e sobretudo a sua implantação no Brasil e em Cabo Verde, fazem com que seja necessário estar alerta para esta patologia. Além disso, uma vez que na Ilha da Madeira se encontra estabelecido um dos vetores da doença, há também que vigiar a possibilidade da introdução deste vírus em território nacional, à semelhança do que aconteceu com o vírus Dengue, outra arbovirose, no passado recente. De reforçar ainda a importância que as medidas de proteção individual contra a picada de mosquitos para os viajantes, nomeadamente das grávidas, adquirem neste contexto, já que constituem a única forma de prevenção aplicável para esta patologia. É de referir que os mosquitos vetores de Zika, Dengue e Chikungunya estão ativos durante todo o dia devendo as medidas de proteção ser tomadas sempre e não apenas nos períodos de crepúsculo.

Palavras-chave: Vírus Zika, Arbovírus, Doença de importação, Exantema febril

/Abstract

Zika virus belongs to the genus Flavivirus and until recently played a discreet role among the arboviruses. In fact, until 2007, it was restricted to specific areas of Africa and Asia. However, since then, and especially since 2015, its geographical dispersion has been more significant, with the conquest of territories in the Americas, and demonstrating capacity to cause serious illness and allegedly foetal malformations. The authors describe two cases of disease by Zika virus imported from Brazil. The fact that this virus is established in various regions of the world, and especially its spread in Brazil and Cape Verde, should bring some attention to this illness. In addition, since one of the disease' vectors is established in the island of Madeira, the introduction of this virus in national territory is also a possibility, as previously happened with another arbovirus, the Dengue virus. In this context, personal protection measures to prevent mosquito bites all day round for travellers visiting affected areas should also be reinforced, in particular for pregnant women, since Zika virus disease, as Dengue and Chikungunya are transmitted by daytime-biting mosquitoes.

Key-words: Zika virus; Arbovirus; Imported disease; Fever and rash

/ Introdução

O vírus Zika é um flavivírus, transmitido aos humanos através da picada de mosquitos do género *Aedes*. Isolado pela primeira vez em 1947, em primatas na floresta Zika no Uganda, este novo vírus recebeu, assim, a sua designação¹. Entre os anos de 1951 e 2007, manteve circulação entre humanos, com

aparecimento de casos esporádicos de doença, sempre com localização geográfica restrita em regiões da África e da Ásia (Figura 1). Contudo, no ano de 2007, o surto documentado de infeção por vírus Zika na ilha de Yap no oceano Pacífico foi a primeira manifestação de uma tentativa de globalização por parte deste arbovírus².

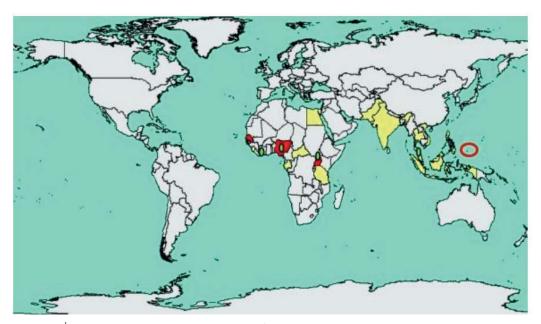


Figura 1 – Áreas com transmissão vírus Zika 1947 – 2007 (adaptado de Hayes EB. Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis. 2009;15(9);1347–50).

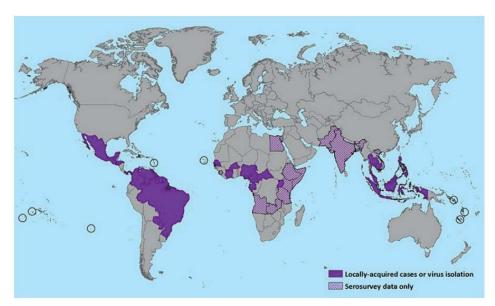


Figura 2 – Áreas com transmissão do vírus Zika, janeiro de 2016 (imagem obtida em http://www.cdc.gov/zika/geo/. Acedido a 18 janeiro 2016).

À semelhança do que assistimos para outros arbovírus, nomeadamente os vírus Dengue e Chikungunya, também o vírus Zika tem demonstrado um potencial de expansão a diversas áreas do globo (Figura 2), desde que o seu vetor aí esteja presente (Figura 3). A sua expansão para as Américas, inicialmente para a

ilha da Páscoa, ocorreu no ano de 2014 e, desde então, tem vindo a conquistar territórios naquele continente, havendo transmissão autóctone documentada em vários países, destacando-se o Brasil e a Venezuela, com os quais Portugal mantém relações migratórias importantes³.

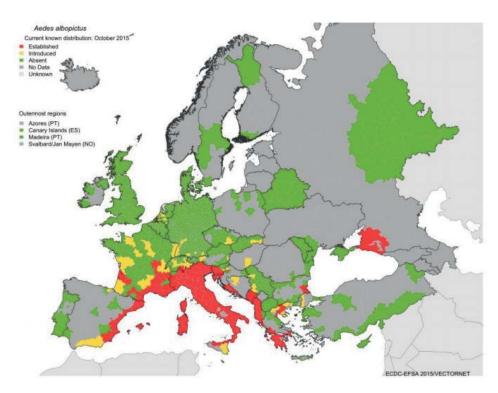


Figura 3 – Distribuição *Aedes albopictus* na Europa (imagem obtida em ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx. Acedido a 18 janeiro 2016).

Já no ano de 2015, também se verificou introdução e dispersão da doença no arquipélago de Cabo Verde⁴, território igualmente importante do ponto de vista da sua relação histórica com o nosso País.

Apesar de surpreendente pela cadência avassaladora que tem demonstrado, esta epidemia de Zika pode não constituir uma completa surpresa pois haveria já relatos da emergência do Zika após surtos de Chikungunya⁵. E é efetivamente após a introdução e circulação deste vírus na Ásia e nas Américas que assistimos agora ao despontar do vírus Zika.

As manifestações mais comuns da doença provocada por vírus Zika são febre, exantema (predominantemente maculopapular), cefaleia, artralgias, mialgias, astenia e sufusão conjuntival, que podem ocorrer entre 3 a 12 dias após a picada do mosquito infetante. Estas queixas são muito semelhantes às apresentadas no contexto de outras arboviroses, havendo a ressaltar aqui a maior frequência do exantema e a presença de sufusão conjuntival, dados clínicos que, em países de baixos rendimentos e nos quais existe a circulação de outros arbovírus, é muitas vezes orientadora do raciocínio clínico. Contudo, apenas através da avaliação laboratorial – quer por técnicas de serologia, quer por técnicas de biologia molecular – se pode alcançar um diagnóstico de certeza. Estima-se que apenas uma em cada quatro pessoas infetadas desenvolva sintomas e, até muito recentemente, a infeção era considerada benigna, com uma duração máxima de sete dias. Relatos mais recentes, associam o vírus Zika a complicações neurológicas como a síndrome de Guillian-Barré^{6,7}, também a malformações fetais em mulheres infetadas durante a gravidez⁷ e encontram-se já descritos casos em que a infeção por vírus Zika possa ter contribuído para o óbito dos doentes^{8,9}.

A expansão geográfica galopante, o potencial para desencadear formas de doença complicada e o facto de Portugal, país onde o vetor transmissor da doença se encontra estabelecido na Ilha da Madeira¹⁰, possuir tão íntimas relações com muitos dos países onde existe transmissão do vírus, coloca um desafio importante à comunidade médica do nosso país. O reconhecimento da importância desta nova doença de importação e a ideia de que, à semelhança do que aconteceu com o vírus do Dengue na Madeira, também o Zika possa circular de forma autóctone em Portugal são alertas a ser tidos em consideração.

/ Casos Clínicos

Os autores descrevem dois casos de infeção por vírus Zika, ambos importados do Brasil.

Caso 1 – Mulher de 62 anos, de nacionalidade brasileira, residente em Portugal há quinze anos, viajou para o Brasil para visitar amigos e familiares de 23 de outubro a 22 de novembro de 2015. Nesta viagem, permaneceu em dois estados brasileiros: Rio de Janeiro e Espírito Santo, sempre em ambiente urbano. Esta foi a segunda viagem da doente para o Brasil depois de emigrar para



Figura 4 - Caso 1 - Exantema morbiliforme.

Portugal, sendo que a primeira se realizou há 10 anos. Trata-se de uma senhora com antecedentes de lúpus eritematoso sistémico (sob cloroquina) e de cardiomiopatia dilatada, acompanhada em consulta de cardiologia.

No dia do regresso a Portugal, ainda durante a viagem, a doente desenvolve queixas de febre, acompanhada de calafrio, mialgias e artralgias ligeiras. No dia seguinte, nota aparecimento de exantema morbiliforme generalizado, com atingimento preferencial dos membros superiores (Figura 4) e inferiores e de sufusão conjuntival ligeira.

Manteve febre, com picos bidiários de 38°C durante oito dias e o exantema manteve-se do segundo ao sexto dia de doença. Manteve queixas frustes de cansaço, mialgias e artralgias discretas na semana subsequente à resolução da febre, sem outra sintomatologia associada.

Laboratorialmente, não se verificou leucopenia ou trombocitopenia. Não ocorreu elevação da enzimologia hepática. Do estudo serológico realizado, destaca-se, na serologia para arbovírus por imunofluorescência indireta, a deteção de IgG (título de 131 072) para Dengue e IgG para vírus Zika com título de 262 144 e IgM negativa. O estudo serológico para doença de Chagas foi negativo. A pesquisa de vírus Zika na urina por técnica de PCR obteve resultado positivo.

A doente recebeu terapêutica sintomática, tendo recuperado completamente e sem complicações no decurso da doença.

Caso 2 – Homem de 57 anos, de nacionalidade portuguesa, sem antecedentes patológicos relevantes, realizou viagem de turismo ao Brasil – Cidade do Rio de Janeiro, onde permaneceu durante 10 dias, tendo regressado a Portugal no dia 6 de dezembro de 2015.

Adoeceu no dia seguinte ao regresso, apresentando queixas de astenia e mialgias generalizadas. Referia ainda arrepios e tremores generalizados, mas não quantificou a temperatura. Negava artralgias, dor retro-ocular ou cefaleias. Refere manutenção da febre durante cinco dias e do exantema durante quatro.

Na avaliação laboratorial inicial, detetada trombocitopenia (126 G/L), sem leucopenia e sem alteração da enzimologia hepática. O estudo serológico revelou IgG e IgM negativa para todos os arbovírus numa primeira amostra e IgM no limiar da positividade para Dengue e Zika na segunda amostra, mantendo IgG negativa para ambos os vírus. A pesquisa de vírus do Dengue por PCR no sangue total foi negativa, mas a PCR para vírus Zika na urina foi positiva.

Recebeu apenas terapêutica sintomática e recuperou de forma integral das queixas apresentadas..

/ Discussão

No nosso tempo, encontramo-nos cada vez mais vulneráveis à introdução e dispersão de novos agentes infeciosos. Muito à custa dos novos fluxos migratórios, da massificação das viagens e do estabelecimento de uma economia de mercado verdadeiramente global, que originam um fluxo de pessoas e bens com uma intensidade provavelmente nunca antes vista.

A globalização parece ser também uma das capacidades dos arbovírus e, em particular, aqueles transmitidos por mosquitos do género Aedes. Neste género, o mosquito urbano Aedes aegypti não é o único capaz de atuar como vetor transmissor de doença. Também outras espécies como o Aedes albopictus (presente em muitos dos países do sul Europeu), o Aedes polynesiensis e o Aedes hensilli (responsável pela transmissão do vírus Zika na ilha de Yap) possuem essa capacidade^{2,11}.

Aliás, o surto de Dengue na Ilha da Madeira¹² com início em outubro de 2012 é, de resto, ilustrativo desta situação de vulnerabilidade em que nos colocamos.

Quanto ao vírus Zika, a sua presença em solo europeu já se tem vindo a manifestar sob a forma de doença de importação. O primeiro caso a ser descrito foi o de um alemão após uma viagem recente à Tailândia¹³. Mais recentemente, também foi documentada infeção num viajante italiano regressado de Salvador da Baía, Brasil¹⁴ e num viajante finlandês após viagem às Maldivas¹⁵.

Os casos clínicos descritos neste artigo, ilustram isto mesmo e fazem parte dos prenúncios de uma nova patologia de importação que vai crescer entre nós, dada a expressão que a infeção por vírus Zika alcançou no Brasil. Não apenas os emigrantes portugueses no Brasil, mas também os imigrantes brasileiros em Portugal e o elevado número de turistas que visitam aquele país (estamos em ano de jogos olímpicos) merecem, a partir de agora, que se considere esta hipótese diagnóstica.

Da análise filogenética do vírus Zika apuraram-se duas linhagens com origens geográficas diferentes, uma Africana e outra Asiática¹¹, havendo agora evidência crescente de que foi a linhagem Asiática aquela que se propagou inicialmente para a Micronésia, depois para a Polinésia e agora para as Américas. Aliás, o vírus Zika introduzido no Brasil pertence à linhagem asiática e não à africana como inicialmente se supunha. A teoria que ganha cada vez mais força é a da introdução daquele vírus no Brasil, não durante o Campeonato do Mundo que decorreu naquele país em 2014, mas sim através da participação, numa competição de canoagem em agosto daquele ano, de vários desportistas e respetivas comitivas oriundas de regiões onde era reconhecida a circulação do vírus Zika, nomeadamente a Polinésia Francesa, as Ilhas Cook e a Ilha da Páscoa¹⁶.

Em linha com o descrito atrás, após sequenciação parcial do gene NS5 do vírus detetado em ambos os doentes, pode constatar-se uma semelhança significativa com o vírus em circulação no Brasil e outras sequências virais classificadas como pertencentes à linhagem Asiática.

Do ponto de vista clínico, os casos descritos encontram-se em linha com o que se encontrava descrito até ao surto na Polinésia Francesa. Os casos esporádicos de doença conhecidos até 2007 e aqueles registados no surto desse ano em Yap (no qual se estima que aproximadamente 73% da população da ilha com mais de três anos de idade tenha sido infetada pelo vírus), em que a sintomatologia apresentada pelos doentes foi sempre de índole benigna, não se tendo registado hospitalizações, manifestações hemorrágicas ou casos de morte entre os acometidos¹⁷.

Todavia, assistimos hoje a um grande sobressalto em relação à eventual associação entre a infeção por Zika e casos de doença grave.

Estes relatos tiveram início no surto da Polinésia Francesa em 2013, no qual foram detetadas algumas complicações neurológicas⁶, e continuam-se agora no Brasil onde o aumento exponencial de casos de microcefalia contemporâneo com a epidemia de Zika⁷, deixa muitas questões por responder. Até agora, não se conhecia qualquer relação entre os flavivírus e a indução de malformações fetais. Os dados oficiais do Ministério da Saúde brasileiro apontavam para uma taxa de incidência anual de microcefalia de 5,7 por 100 000 nados vivos em 2014. No ano passado, esta taxa situava-se nos 99,7 casos de microcefalia por 100 000 nascimentos. E os municípios onde este aumento mais se tem sentido são, de facto, os mesmos em que o Zika tem tido maior expressão – Recife e Salvador da Baia. Um dado curioso é que as mães das crianças muitas vezes não manifestam sintomas

compatíveis com infeção prévia¹⁸. Além dos casos de microcefalia, emergem agora também relatos de outras complicações associadas à infeção por vírus Zika, nomeadamente a deteção de calcificações cerebrais e a presença de lesões oculares, nomeadamente a nível da mácula, com aumento da pigmentação e perda do reflexo foveal¹⁹.

Outro dado interessante resulta do facto de os casos graves de doença estarem associados à circulação da linhagem asiática e a alterações estruturais a nível das proteínas do envelope viral à semelhança do que sucedeu com outros arbovírus, nomeadamente o vírus do Nilo Ocidental e o vírus Kunjin²⁰.

A trombocitopenia apresentada pelo doente do sexo masculino, bem como os dados serológicos iniciais, poderiam fazer pensar na presença do vírus do Dengue, mas essa hipótese foi posteriormente descartada através de testes de biologia molecular. Aliás, a deteção inicial de IgM positiva para Dengue é comum nos casos de infeção por Zika¹⁷.

Uma das dificuldades do diagnóstico serológico, além do facto de ser mais demorado e muitas vezes retrospetivo, são reações cruzadas entre os flavivírus. Contudo, não são de esperar reações cruzadas com outros vírus, nomeadamente com os alfavírus, dos quais faz parte o vírus Chikungunya. A deteção de anticorpos por métodos ELISA ou IFA poderá depois ser confirmada através da deteção de anticorpos neutralizantes¹¹.

A análise da resposta serológica dos doentes apresentados é ilustrativa de duas particularidades relevantes. No primeiro caso, a presença de uma IgG fortemente positiva para Dengue na primeira amostra revela um provável contacto com este vírus no passado e a magnitude da resposta imunitária estabelecida após um contacto com um vírus semelhante. No segundo caso, a ausência de IgG para Arbovírus não é estranha num indivíduo sem exposição prévia a arbovírus, mas a deteção simultânea de IgM para Dengue e Zika vai ao encontro do referido atrás em relação à resposta serológica inicial.

A forma mais rápida de diagnóstico dos arbovírus é através de técnicas de biologia molecular. Porém, o curto intervalo de tempo em que os vírus se encontram no sangue e na urina faz com que um elevado índice de suspeição seja determinante na abordagem destes casos.

À semelhança de outras arboviroses, teoricamente, é possível a aquisição da infeção através de hemoderivados, mas até agora nenhum caso de doença conhecido teve esta origem²¹. Igualmente reconhecido era o risco de transmissão perinatal a crianças filhas de mães virémicas no momento do parto²². Têm também surgido relatos de transmissão da doença por via sexual^{23, 24}.

O manejo destes doentes passa apenas por terapêutica sintomática e medidas de suporte. No campo da prevenção, não existem métodos disponíveis para imunização passiva ou de quimioprofilaxia. Assim sendo, é de superior importância a adoção de medidas de proteção individual contra a picada de mosquitos durante todo o dia, no que se refere ao uso de roupas adequadas e à aplicação de repelente, bem como o desenvolvimento de esforços a nível das comunidades e das autoridades oficiais dos países envolvidos para controlo do vetor e dos seus criadouros. É de referir que os mosquitos vetores de Zika, Dengue e Chikungunya estão ativos durante todo o dia, por oposição a mosquitos do género *Culex*, transmissores do vírus do Nilo Ocidental, preferencialmente ativos ao amanhecer e anoitecer.

Em suma, os casos apresentados ilustram uma realidade emergente no contexto da Medicina do Viajante. Em todo o caso, e atendendo às determinantes geográficas referidas (nomeadamente a presença de epidemias declaradas no Brasil e em Cabo Verde), ao facto de estarmos inseridos numa região temperada do globo e conhecendo a distribuição do vetor competente, não é demasiado alarmista considerar que a transmissão autóctone de vírus Zika na Europa poderá vir a suceder.

/ Bibliografia

- 1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):509–520.
- 2. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: A previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. J Gen Virol. Epub 2015 December 18. doi: 10.1099/jqv.0.000381.
- 3. World Health Organization. Zika virus outbreaks in the Americas. Weekly Epidemiological Record. 2015;90(45):609–10.
- 4. Attar N. ZIKA virus circulates in new regions. Nat Rev Microbiol. 2016; 14, 62.

- 5. Fauci A, Morens D. Zika Virus in the Americas
 Yet Another Arbovirus Threat. N Engl J Med.
 Epub 2016 January 13. DOI: 10.1056/
 NEJMp1600297.
- 6. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014;19(9):pii=20720.
- 7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
- 8. Ministério da Saúde (Brasil). Informe epidemiológico nº 08 semana epidemiológica 01/2016 (03 a 09/01/2016). Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil.
- 9. Camacho E, Paternina-Gomez M, Blanco PJ, Osorio JE, Aliota MT. Detection of autochthonous Zika virus transmission in Sincelejo, Colombia [letter]. Emerg Infect Dis. 2016 May [date cited]. http://dx.doi. org/10.3201/eid2205.160023.
- 10. Osório H, Amaro F, Zé-Zé L, Pardal S, Mendes L, Ventim R et al. Mosquito species distribution in mainland Portugal 2005-2008. *J Am Mosq Control Assoc*. 2010;28;187-193.

- 11. loos S, Mallet HP, Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014; 44:302–307.
- 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue outbreak in Madeira, Portugal, March 2013. Stockholm: ECDC; 2014.
- 13. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(4):pii=20685.
- 14. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Günther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(23):pii=21153.
- 15. Korhonen E, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H, Raassina M, Vapalahti O. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(2):pii=30107.

- 16. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015: 21(10):1887.
- 17. Duffy M, Chen T, Hancock T, Powers M, Kool L, Lanciotti S, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2536–43.
- 18. Dyer O. Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects. *BMJ* 2015; 351-66883
- 19. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho V, Góis A, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet* 2016; 387:228.
- 20. Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8):1232–39.

- 21. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zizou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20771.
- 22. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13):pii=20751.
- 23. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:359–361.
- 24. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 880–882.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Clostridium difficile — A história de um bacilo difícil

Clostridium
difficile — The
history of a
difficult bacillus

/ R. Serras Jorge¹ / R.M. Santos¹ / A. Carvalho¹

¹ Serviço de Medicina Interna A, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Ana Rita dos Santos Serras Jorge Rua Feliciano Canelas, n.º 16 Atouguia 2350-471 Torres Novas Tlm: 963411254 ritasjorge@hotmail.com

Artigo recebido em 18/09/2015 Artigo aceite para publicação em

04/11/2015

/ Resumo

Introdução: O Clostridium difficile (CD) é um bacilo gram positivo, formador de esporos e produtor de exotoxinas, cuja transmissão é efetuada por via fecal-oral. Foi descoberto em 1935 e desde então é considerado o microorganismo mais frequentemente associado à diarreia devido a antibióticos. A sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos, a par com o aparecimento de estirpes mais virulentas e resistentes à antibioterapia. O principal fator de risco é a toma de antibióticos mas outros têm sido associados à infeção por CD. O seu espectro de manifestações é amplo, indo desde a diarreia ligeira ao megacólon tóxico e morte. O diagnóstico é efetuado com base na demonstração da presença de CD produtor de toxinas em doentes com clínica compatível. O tratamento baseia-se na terapêutica com metronidazol e/ou vancomicina. Contudo, a taxa de recorrências é elevada e o tratamento nestas circunstâncias não está bem estabelecido; novas terapêuticas têm sido recentemente estudadas. No presente artigo reveem-se aspetos relacionados com a sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da infecão por CD.

Palavras-chave: clostridium difficile, diarreia, antibióticos

/Abstract

Clostridium difficile (CD) is a gram-positive, spore forming and exotoxin producer microorganism, whose transmission is made by fecal-oral route. It was discovered in 1935 and since then is considered the microorganism most frequently associated with diarrhea due to antibiotics. Its incidence has increased in recent years, with the emergence of more virulent and resistant strains. The main risk factor is antibiotics use but others have been associated to CD infection. Its spectrum of manifestations

is broad, ranging from mild diarrhea to toxic megacolon and death. The diagnosis is made based on clinics and the demonstration of toxin forming CD. The mainstay of treatment metronidazole and/or vancomycin. However, recurrence rate is high, and treatment in these circumstances is not well established; new therapies are being studied. This article reviews aspects related to its epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of CD infection.

Key-words: clostridium difficile, diarrhea, antibiotics

/Introdução

O *Clostridium difficile* (CD) é o microrganismo mais comummente implicado na diarreia associada aos antibióticos. É um bacilo gram positivo, anaeróbio estrito, formador de esporos e produtor de exotoxinas. Foi assim designado pela dificuldade no seu isolamento e no crescimento em meios de cultura convencionais.

/ Patogenia

A flora intestinal é composta por cerca de 4000 espécies bacterianas que protegem o intestino da invasão por microrganismos patogénicos através da competição por nutrientes e pela sua ligação à parede intestinal.^{1,2} Os antibióticos alteram esta barreira e diminuem a resistência à colonização por patogénios intestinais.³

O CD transmite-se por via fecal-oral e pode existir em 2 formas: a esporulada e a vegetativa. A primeira é altamente resistente ao ácido, aos antibióticos e ao calor, sendo através desta que persiste fora do cólon. Uma vez dentro do organismo, quando expostos aos ácidos biliares, alguns esporos convertem-se na forma vegetativa (suscetível aos antibióticos), multiplicando-se e aderindo à mucosa do cólon lesada após o uso de antibióticos. Aí, produzem enzimas hidrolíticas e duas exotoxinas (A - enterotoxina e B citotoxina) que levam ao aparecimento de citocinas próinflamatórias no local, com aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos e monócitos. As toxinas rompem tight junctions intercelulares e ligam-se a recetores que facilitam o seu transporte intracelular, onde inativam vias reguladores mediadas por proteínas da família Rho que estão envolvidas no citoesqueleto e na transdução de sinal via GTP, através da glicosilação enzimática de um resíduo de treonina.4

Em conjunto, estes mecanismos conduzem a desarranjo e apoptose celular, ulceração da mucosa e diarreia. Uma terceira toxina patogénica, designada toxina binária, é produzida por algumas estirpes de CD e apresenta virulência acrescida, induzindo alterações conformacionais nas células capazes de

facilitar a ligação bacteriana.^{5,6} Os níveis de toxinas nas fezes correlacionam-se com a severidade da doença.⁷ A toxina B é cerca de dez vezes mais potente e é essencial para a virulência do CD, pelo que está presente em todas as estirpes toxicogénicas, ao contrário da toxina A que pode ou não estar presente.^{5,8,9} Algumas estirpes não produzem toxinas, podendo crescer em meios de cultura e infetar o indivíduo mas não provocam doença.¹⁰

/ Epidemiologia

O CD foi descoberto em 1935, pensando-se inicialmente que seria um gérmen comensal.11 Em 1978, foi identificado como o principal microrganismo causador da diarreia associada aos antibióticos, associando-se sobretudo ao uso de clindamicina. 12,13 Cerca de 10 anos mais tarde, entre 1989 e 1992, foi detetada uma nova estirpe de CD, altamente resistente à clindamicina, a "estirpe J", que foi responsável por um surto grave em quatro hospitais dos E.U.A.¹⁴ Em todo o mundo, a partir do início do século XXI, as infeções por CD têm-se tornado mais frequentes, graves, refratárias à terapêutica e com maiores taxas de recorrência. 12,15-19 O mesmo sucedeu relativamente à infeção nosocomial por CD, sendo os indivíduos acima dos 65 anos os mais afetados. 19 Esta situação deveu-se, em parte, ao aparecimento de uma nova estirpe, designada NAP1/BI/027, que é altamente virulenta e capaz de produzir exotoxinas em grande quantidade.20,21 Pensa-se que o uso disseminado das fluoroquinolonas possa estar associado ao seu aparecimento e que a resistência às mesmas seja um fator de virulência importante.^{3,22} Em 2005, nos Países Baixos, foi detetada uma outra estirpe hipervirulenta, designada ribótipo 078, capaz de causar doença tão grave como a NAP1/BI/027, mas atingindo doentes mais jovens e sendo mais frequente na comunidade do que esta última.23 Contudo, estudos recentes vieram questionar a importância dos ribótipos na gravidade da doenca.24

Em Portugal, a incidência da infeção por CD tem também vindo a aumentar.^{25,26} O uso disseminado de inibidores da bomba de

protões (IBP's) e a terapêutica antibiótica com uso crescente de carbapenemos podem ser alguns dos fatores associados a esta situação.²⁶

/ Fatores de risco

O principal fator de risco para o desenvolvimento de diarreia associada ao CD (DACD) é o uso de antibióticos, principalmente de clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas e penicilinas de espectro alargado.^{3,27,28} O uso de múltiplos antibióticos, a sua dose cumulativa e uma maior duração da terapêutica favorecem a infeção por CD.^{29,30} O uso de antibióticos profiláticos perioperatórios também foi associado ao desenvolvimento de DACD, pelo que o seu uso deve ser ponderado em caso de epidemias, em indivíduos vulneráveis.³¹ O risco de DACD é mais elevado no primeiro mês após o uso de antibiótico, mas mantém-se durante 3 meses.³²

Um estudo recente verificou que o uso de doxiciclina associada a ceftriaxone no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade reduziu o risco de DACD relativamente ao uso de outros antibióticos em associação com ceftriaxone.³³ Mais estudos serão necessários para confirmar esta observação.

Outros fatores identificados foram idade avançada, hospitalização prolongada, permanência em unidade de cuidados intensivos, presença de comorbilidades, procedimentos gastrointestinais não cirúrgicos, sonda nasogástrica, uso de antiácidos e IBP's e níveis séricos elevados de IL-8.^{28,29,34-37}

Contudo, a infeção por CD pode surgir na ausência destes fatores de risco, sobretudo nos casos adquiridos na comunidade.^{38,39} Esta observação coloca em causa a necessidade da toma prévia de antibioterapia para o aparecimento da infeção. O mecanismo fisiopatológico da doença nestas circunstâncias não está ainda totalmente estabelecido.

Os animais domésticos e a comida têm sido apontados como prováveis fontes de contaminação com CD na comunidade.⁴⁰

/ Manifestações Clínicas

O espectro das manifestações clínicas produzidas pelo CD é amplo.

Cerca de 20 a 50% dos doentes hospitalizados ou em unidades de cuidados continuados são portadores assintomáticos, sendo que 20% são infetados durante a permanência nestas instituições. ⁴¹ Internamento nos últimos 2 meses e uso de quimioterapia, IBP's, bloqueadores H2 e de anticorpos contra a toxina B são fatores de risco para a colonização por CD. ²⁸ O motivo pelo qual indivíduos expostos ao CD não desenvolvem doença é ainda desconhecido, podendo o estado imunológico do hospedeiro, como por exemplo o nível sérico de anticorpos antitoxina, desempenhar um papel importante. ⁴² Apesar de não desenvolverem qualquer sintoma ou sinal da doença, são potenciais transmissores e reservatórios da

bactéria e a sua importância epidemiológica é elevada.⁴³ Aparentemente, têm menor risco de desenvolver DACD.^{44,45} A colonização por estirpe altamente resistente à clindamicina é uma exceção, pois está associada a um maior risco de desenvolvimento de DACD.¹⁴

Uma das manifestações clínicas mais comuns da doença é a diarreia associada ao CD.⁴⁶ Trata-se habitualmente de diarreia ligeira a moderada, raramente sanguinolenta, acompanhada de dor abdominal em cólica, de intensidade ligeira, nos quadrantes inferiores do abdómen. O quadro clínico inicia-se durante ou alguns dias após a toma de antibiótico, podendo, ocasionalmente, ter início até 10 semanas após o término dessa terapêutica.⁴⁷ Tipicamente, os sintomas regridem com a suspensão do antibiótico.⁴⁸ O exame endoscópico não revela alterações significativas. ⁴⁹

Outra manifestação comum é a colite sem formação de pseudomembranas. Carateriza-se pela presença de cerca de 10 a 15 dejeções aquosas diárias, por vezes com vestígios hemáticos, associadas a dor abdominal, anorexia, febre baixa e leucocitose. O exame físico evidencia um abdómen distendido, difusamente doloroso à palpação. O exame endoscópico releva eritema da mucosa ou colite difusa, sem pseudomembranas.⁴⁸

A colite pseudomembranosa diz respeito a uma forma de colite mais grave que a anterior, com diarreia mais profusa, por vezes sanguinolenta, febre elevada, leucocitose marcada e hipoalbuminemia, devido à perda entérica de proteínas. A colonoscopia mostra a presença de placas amareladas, elevadas, com cerca de 1–2 cm de diâmetro, resultantes da deposição de muco, proteínas séricas e células inflamatórias sobre as ulcerações da mucosa provocadas pela disrupção do citoesqueleto das células da mucosa do cólon – a estas placas, dá-se o nome de pseudomembranas. Estas podem ser visualizadas em tomografia computorizada abdominal como espessamentos da mucosa do cólon.⁵⁰ Apesar de serem muito caraterísticas da doença, foram já descritos outros microrganismos formadores de pseudomembranas.⁵¹

A colite fulminante é a forma mais grave do espectro da DACD e pode complicar-se com megacólon tóxico, perfuração intestinal e morte. ⁵² As manifestações clínicas incluem dor abdominal intensa, diarreia, febre, distensão abdominal, hipovolémia, acidose lática e leucocitose. A diarreia pode ser menos abundante, ou estar ausente, em doentes com íleus paralítico. A incidência desta forma de DACD parece estar a aumentar. ⁵³

/ Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história clínica combinada com:

- Testes laboratoriais que confirmem a presença das toxinas do CD e de CD produtor de toxinas nas fezes;
- Exames endoscópicos ou análise histopatológica que demonstrem a presença de pseudomembranas. 19,54

Os exames laboratoriais podem ser divididos em testes para:

- Produtos do CD (glutamato desidrogenase (GDH), ácidos gordos aromáticos, toxinas A e/ou B);
- Métodos de cultura para deteção de CD produtor de toxinas (ensaio de citotoxicidade por cultura de células, cultura toxicogénica);
- Genes do CD (PCR).55

Apenas as fezes líquidas e semilíquidas devem ser utilizadas nos testes referidos. ⁵⁶ Como as toxinas sofrem degradação à temperatura ambiente e podem ser indetetáveis 2 horas após a colheita, devem ser armazenadas a 4°C se se previr um tempo superior entre a colheita e o processamento.

O ensaio de citotoxicidade por cultura de células é considerado o "gold standard" na deteção de CD toxicogénico, sendo bastante sensível; contudo, é laborioso e requer cerca de 2 dias.⁵⁷

Como tal, a maioria dos laboratórios utiliza atualmente ensaios imunoenzimáticos (EIE). O EIE para a deteção de GDH (enzima produzida constitutivamente pelo CD) é muito sensível e o seu resultado está disponível em cerca de uma hora. Contudo, não permite distinguir o CD toxicogénico do não toxicogénico, pelo que deve ser combinado com outros testes.⁵⁸ O EIE para a pesquisa de toxinas A e B apresenta uma elevada especificidade (99%), mas é pouco sensível e apresenta uma taxa elevada de falsos negativos, o que coloca em causa a sua utilização de forma isolada, sobretudo quando a suspeição clínica é elevada. ⁵⁹ Está disponível em poucas horas.

Os testes que utilizam a PCR em tempo real para deteção das toxinas A e B são altamente sensíveis e específicos, estando o seu resultado disponível em poucas horas.⁶⁰

Dadas as limitações dos métodos acima referidos, alguns algoritmos de diagnóstico em dois passos foram propostos até ao momento. A utilização de EIE para a GDH como teste de screening inicial, seguido de métodos de cultura nos casos positivos tem sido proposta. ^{19,58,61} Outra alternativa é a utilização de métodos imunoenzimáticos ou testes moleculares como passo inicial e nos casos positivos realizar um deles, diferente do usado no primeiro passo. Nos casos em que o teste inicial é negativo, nenhum outro deve ser efetuado.⁵⁵ O uso isolado de métodos de PCR pode ser superior à abordagem em dois passos. ⁶² Um estudo recente demonstrou que a presença de toxinas de CD nas fezes está associada a maior risco de mortalidade do que a positividade isolada da cultura toxicogénica, sugerindo que a pesquisa das toxinas de CD nas fezes deva ser sempre incluída nos algoritmos diagnósticos. ⁶³

O diagnóstico endoscópico está indicado quando a suspeita clínica é elevada e os métodos laboratoriais são negativos, ou quando é necessário um diagnóstico urgente. A presença de pseudomembranas é altamente sugestiva do diagnóstico.

Contudo, nalguns casos, sobretudo na infeção recorrente, estas podem estar ausentes. Na suspeita de formas mais graves de DACD, a realização de exames endoscópicos deve ser cuidadosamente ponderada devido ao risco de perfuração.

A abordagem diagnóstica é semelhante na infeção inicial e na recorrência. Deve ter-se em consideração que os testes laboratoriais podem permanecer positivos durante 6 semanas em cerca de 50% dos doentes.⁶⁴

/ Diagnóstico Diferencial

Apesar de menos frequente, outros microrganismos podem ser responsáveis por episódios de diarreia associada aos antibióticos, como por exemplo o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella oxytoca*, o *Clostridium perfringens* e a *Salmonella*. 51,65-67

Devem ainda ser consideradas causas não infecciosas de diarreia associada aos antibióticos, nomeadamente o uso dessa mesma terapêutica, capaz de provocar diarreia por mecanismos osmóticos. Nessa circunstância, os sintomas regridem com a suspensão do antibiótico, mas o diagnóstico diferencial pode ser difícil.

Outro diagnóstico a considerar é a síndrome do cólon irritável, que pode até desenvolver-se após uma infeção por CD, o que torna difícil distingui-la da recorrência da infeção. 68,69 O fato de, tal como acima referido, alguns testes usados no diagnóstico de DACD permanecerem positivos após terapêutica bem-sucedida, deve ser tomado em especial atenção na diferenciação destas situações clínicas.

/ Terapêutica

O tratamento está indicado em indivíduos com clínica compatível e teste diagnóstico positivo, não tendo lugar em indivíduos assintomáticos.⁷⁰ A terapêutica empírica pode ser iniciada se a suspeita clínica for elevada. Uma resposta favorável ao tratamento é definida pela redução da frequência das dejeções ou pela melhoria da consistência das mesmas, em conjunto com melhoria laboratorial e radiológica.⁷¹

A pedra angular da terapêutica é a suspensão do antibiótico em causa, sempre que possível.⁷² Numa minoria de doentes esta atitude pode resolver os sintomas por completo.⁷² A alternativa pode ser a substituição por um antibiótico menos implicado no aparecimento de DACD. A manutenção da terapêutica antibiótica está associada a prolongamento das queixas e a recorrência.¹⁹

A terapêutica antibiótica dirigida ao CD deve ser baseada na gravidade da doença (Tabela I). Doentes com leucocitose superior ou igual a 15 G/L, com albuminemia inferior a 3 g/dL, ou com níveis de creatinina superiores a 1,5 vezes o valor pré-mórbido, devem ser considerados como portadores de doença grave. ^{19,71} A presença de hipotensão, choque, ileus ou megacólon pressupõe

TABELA I - TERAPÊUTICA NA INFEÇÃO INICIAL

DOENÇA LIGEIRA A MODERADA

Metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia, durante 10 a 14 dias

DOENÇA GRAVE

Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias

DOENCA MUITO GRAVE OU COMPLICADA

Metronidazol, 500 mg e.v., 3 vezes por dia e vancomicina oral 500 mg a cada 6h durante 10 a 14 dias

doença muito grave ou complicada.¹⁹ Os critérios de gravidade não são consensuais e outros como a febre, tremores, elevação do lactato sérico, colite pseudomembranosa, distensão e espessamento cólico e ascite foram sugeridos. ⁵⁴ Recentemente, foi proposto um *score* baseado em cinco variáveis (idade, antibioterapia sistémica, leucócitos, albumina e temperatura – ATLAS) com o intuito de prever os doentes que melhor respondem à terapêutica, podendo identificar-se os mais graves aquando do diagnóstico.⁷³

Na DACD ligeira a moderada, a terapêutica de primeira linha é metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia, durante 10 a 14 dias. 19,54,71 A eficácia desta terapêutica com na doença ligeira a moderada é semelhante à da vancomina oral, mas é menos onerosa. 74 Teoricamente, apresenta menor risco de seleção de enterococos resistentes à vancomicina, apesar de estudos recentes terem contrariado essa observação. 75 A resposta ao tratamento com metronidazol pode ser tardia, ocorrendo apenas ao 3.º-5.º dia. 76

Na doença grave, a vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, é o tratamento de eleição. 19,54,71 Doses mais elevadas podem ser usadas, mas o seu benefício não está comprovado. 64

Na doença muito grave ou complicada, a terapêutica combinada com metronidazol, 500 mg e.v., 3 vezes por dia e vancomicina oral, 500 mg a cada 6h, parece ser a mais eficaz. 19,54 A vancomicina oral pode ser substituída por administração através de enema, na dose de 500 mg em 100 cc de soro fisiológico, a cada 4 a 6 horas. 54

Doentes com megacólon tóxico, perfuração intestinal, colite necrotizante ou quadro séptico grave sem resposta à terapêutica médica devem ser considerados para cirurgia.⁷⁷

O uso de vasopressores, a alteração do estado de consciência, a idade avançada e uma maior duração da terapêutica médica correlacionam-se com uma maior mortalidade associada à colectomia.^{54,78} Consequentemente, esta deve ser ponderada precocemente.⁵⁴

Em todas as formas de DACD, os fármacos que interfiram com a motilidade intestinal devem ser suspensos. 19,54,71

Em 20% dos casos, ocorre recorrência dos sintomas após a terapêutica inicial.⁷⁹ A maioria acontece nas primeiras 3 semanas, sendo rara após os 2 meses.⁴⁶ Esta pode dever-se a recidiva ou reinfeção por uma outra estirpe, sendo que a primeira é mais frequente.⁸⁰ A recorrência é definida pelo reaparecimento da diarreia associada ao CD nas primeiras 8 semanas após o episódio anterior em doentes que apresentaram resolução das queixas.⁸¹ Habitualmente as manifestações clínicas são mais graves do que na apresentação inicial.⁷⁹ O número de episódios prévios de DACD, a infeção na primavera, a exposição a outros antibióticos durante o tratamento e o sexo feminino são alguns dos fatores de risco para recorrência.⁷⁹ A produção mais elevada de anticorpos antitoxina A no episódio inicial de DACD associou-se a menor recorrência.⁸²

Contudo, visto que um ensaio de toxina positivo não exclui a presença de um portador assintomático, outras causas de diarreia devem ser excluídas, tal como acima referido.

Se a recorrência for ligeira, deve ser considerada uma estratégia conservadora (Tabela II). Na recorrência ligeira a moderada, pode optar-se por tratamento com metronidazol oral, 500 mg 3 vezes por dia. ¹⁹ Na recorrência grave, recomenda-se a administração de vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas. ¹⁹ Estas indicações são independentes do antibiótico utilizado no episódio inicial.

Outra terapêutica a considerar na recorrência é a fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia, durante 10 dias. Trata-se de um antibiótico macrocíclico que, ao contrário do metronidazol e da vancomicina, é bactericida.⁸³ Esta terapêutica mostrou ser superior à vancomicina em termos de recorrência nas estirpes não NAP1.^{84,85}

A estratégia terapêutica nas recidivas subsequentes não está bem definida. O esquema mais aceite utiliza a vancomicina num regime de pulsos, em doses variáveis. 19,86,87 Um dos regimes propostos pressupõe o tratamento habitual com vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, seguido de 125 mg 2 vezes por dia, durante uma semana, 125 mg por dia na semana seguinte e

TABELA II - TERAPÊUTICA NA RECORRÊNCIA

RECORRÊNCIA LIGEIRA A MODERADA

Estratégia conservadora Metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia

RECORRÊNCIA GRAVE

Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas Fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia

RECORRÊNCIAS SUBSEQUENTES

Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, seguido de 125 mg 2 vezes por dia, durante uma semana, 125 mg por dia na semana seguinte e depois 125 mg a cada 2-3 dias, durante 2 a 8 semanas

Fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia

Rifaximina, 400 mg 2 vezes por dia, durante 2 semanas, após um curso de vancomicina oral

Transplante de fezes

Anticorpos monoclonais

depois 125 mg a cada 2-3 dias, durante 2 a 8 semanas, na tentativa de eliminar todas as formas esporuladas presentes no organismo.¹⁹ A terapêutica com fidaxomicina é também uma opção nas recidivas subsequentes.⁷¹ Outra estratégia proposta é o uso de rifaximina, 400 mg 2 vezes por dia, durante 2 semanas, após um curso de vancomicina oral.⁸⁸ O metronidazol não deve ser utilizado após a primeira recorrência devido à sua neurotoxicidade.⁸⁹

Outra alternativa na recorrência é o transplante de fezes, capaz de restaurar a flora do cólon. ^{90,91} Esta terapêutica tem sido usada nos doentes com doença grave e recorrente, quando ocorre falência da terapêutica convencional. Vários estudos têm demonstrado a eficácia desta técnica nos doentes acima referidos. ⁹¹⁻⁹³ Contudo,

são poucos os estudos randomizados e controlados e a sua recomendação à luz da evidência atual carece de maior sustentação. A administração das fezes pode ser efetuada por enema, através de sonda nasogástrica, colonoscópio, ou por via oral. 91,93,95,96

O uso de anticorpos monoclonais contras as toxinas A e/ou B do CD em conjunto com a terapêutica antibiótica *standard* encontra-se em estudo. Resultados preliminares sugerem uma diminuição da recorrência da DACD. ⁹⁷

O uso de probióticos na prevenção ou tratamento da DACD não está estabelecido e é controverso, pelo que não está recomendado.⁹⁸⁻¹⁰¹ Além disso, foram descritos casos de fungémia em doentes imunocomprometidos.^{102,103}

/ Bibliografia

- 1. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of C. difficile infection. The American journal of gastroenterology 2013;108:177-85.
- 2. Nord CE, Kager L, Heimdahl A. Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. The American journal of medicine 1984;76:99–106.
- 3. Pepin J, Saheb N, Coulombe M, al e. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile–associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254–60.
- 4. Just I, Selzer J, Wilm M, von Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K. Glucosylation of Rho proteins by Clostridium difficile toxin B. Nature 1995;375:500–3.
- 5. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. Gut and liver 2014;8:1-6.
- 6. Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, et al. Clostridium difficile toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. PLoS pathogens 2009;5:e1000626.
- 7. Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with Clostridium

- difficile-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. Journal of clinical microbiology 2006;44:353-8.
- 8. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile. Nature 2009;458:1176-9.
- 9. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. The Journal of clinical investigation 1995;95:2004-11.
- 10. McFarland LV, Elmer GW, Stamm WE, Mulligan ME. Correlation of immunoblot type, enterotoxin production, and cytotoxin production with clinical

- manifestations of Clostridium difficile infection in a cohort of hospitalized patients. Infection and immunity 1991;59:2456-62.
- 11. Hall I, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe Bacillus difficilis. Am J Dis Child 1935:49:390.
- 12. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Annals of internal medicine 2006;145:758-64.
- 13. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology 1978;75:778-82.
- 14. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of Clostridium difficile in four hospitals. The New England journal of medicine 1999:341:1645-51.
- 15. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infection control and hospital epidemiology 2005;26:273–80.
- 16. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2004;171:466-72.
- 17. Correia L, Monteiro R, Alfaro T, Simão A, Carvalho A, Nascimento Costa J. Doença associada ao Clostridium difficile ⊠aumento dramático da incidência em doentes internados. Rev Port Med Int 2012;19:61-8.
- 18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, et al. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2006;12 Suppl 6:2-18.
- 19. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infection control and hospital epidemiology 2010;31:431–55.
- 20. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005;366:1079-84.

- 21. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. The New England journal of medicine 2005:353:2433-41.
- 22. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. The New England journal of medicine 2005;353:2442-9.
- 23. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, al e. Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. 2008;47::1162-70.
- 24. Walk S, Micic D, Jain R, al e. Clostridium difficile ribotype does not predict severe infection. Clin Infect Dis 2012;55:1661-8.
- 25. Bispo M. Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao clostridium difficile em Portugal. GE J Port Gastrenterol 2012;2012:276-7.
- 26. Silva J, Veloso N, Godinho R, et al. Diarreia associada ao Clostridium difficile Casuística de 8 anos GE J Port Gastrentero 2012;19:284-9.
- 27. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2003;51:1339-50.
- 28. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. The New England journal of medicine 2011;365:1693–703.
- 29. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. The Journal of hospital infection 1998;40:1–15.
- 30. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:42–8.
- 31. Carignan A, Allard C, Pepin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. Clin Infect Dis 2008;46:1838-43.
- 32. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2012;67:742–8.
- 33. Doernberg SB, Winston LG, Deck DH, Chambers HF. Does doxycycline protect against development of Clostridium difficile infection? Clin Infect Dis 2012;55:615-20.
- 34. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea.

- Infection control and hospital epidemiology 2002;23:653-9.
- 35. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficileassociated disease. Jama 2005;294:2989-95.
- 36. Jiang ZD, DuPont HL, Garey K, et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with Clostridium difficile diarrhea. The American journal of gastroenterology 2006;101:1112-6.
- 37. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA internal medicine 2015:175:784–91.
- 38. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk-four states. MMWR Morb Mortal Wkly Rep MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54(47):1201–5.
- 39. Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for community-associated Clostridium difficile-Connecticut, 2006. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2008;57:340-3.
- 40. Gould LH, Limbago B. Clostridium difficile in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? Clin Infect Dis 2010;51:577–82.
- 41. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. The New England journal of medicine 1989;320:204–10.
- 42. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. The New England journal of medicine 2000;342:390-7.
- 43. Riggs M, Sethi A, Zabarsky T, Eckstein E, Jump R, Donskey C. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007:45:992-8.
- 44. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by Clostridium difficile and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet 1998;351:633–6.
- 45. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. Clostridium difficile colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 1994;18:181-7.
- 46. Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile infection: a comprehensive review. Critical reviews in microbiology 2011;37:178–87.
- 47. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. The Medical clinics of North America 1982;66:655-64.

- 48. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of Clostridium difficile diarrhea and colitis. Current topics in microbiology and immunology 2000;250:109-25.
- 49. Sunenshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleveland Clinic journal of medicine 2006;73:187-97.
- 50. Ash L, Baker ME, O'Malley CM, Jr., Gordon SM, Delaney CP, Obuchowski NA. Colonic abnormalities on CT in adult hospitalized patients with Clostridium difficile colitis: prevalence and significance of findings. AJR American journal of roentgenology 2006;186:1393–400.
- 51. Hovius SE, Rietra PJ. Salmonella colitis clinically presenting as a pseudomembranous colitis. The Netherlands journal of surgery 1982;34:81-2.
- 52. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe Clostridium difficile colitis. Diseases of the colon and rectum 1995;38:350-4.
- 53. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Annals of surgery 2002;235:363–72.
- 54. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2009;15:1067–79.
- 55. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2009;15:1053-66.
- 56. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J, Jr. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infection control and hospital epidemiology 1995;16:459-77.
- 57. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. The American journal of gastroenterology 1997;92:739-50.
- 58. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and

- cytotoxin. Journal of clinical microbiology 2006;44:1145-9.
- 59. Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection. Journal of clinical microbiology 2010;48:606–8.
- 60. Belanger SD, Boissinot M, Clairoux N, Picard FJ, Bergeron MG. Rapid detection of Clostridium difficile in feces by real-time PCR. Journal of clinical microbiology 2003;41:730-4.
- 61. Reller ME, Lema CA, Perl TM, et al. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for detection of toxigenic Clostridium difficile.

 Journal of clinical microbiology 2007;45:3601-5.
- 62. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. Journal of clinical microbiology 2010;48:889-93.
- 63. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection. The Lancet Infectious diseases 2013;13:936-45.
- 64. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated Clostridium difficile colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. The American journal of medicine 1989;86:15-9.
- 65. Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, et al. Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-lukD. Journal of clinical microbiology 1999;37:4012-9.
- 66. Hogenauer C, Langner C, Beubler E, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. The New England journal of medicine 2006;355:2418-26.
- 67. Sparks SG, Carman RJ, Sarker MR, McClane BA. Genotyping of enterotoxigenic Clostridium perfringens fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. Journal of clinical microbiology 2001;39:883-8.
- 68. Piche T, Vanbiervliet G, Pipau FG, et al. Low risk of irritable bowel syndrome after Clostridium difficile infection. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 2007;21:727–31.
- 69. Sethi S, Garey KW, Arora V, et al. Increased rate of irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders after Clostridium difficile infection. The Journal of hospital infection 2011;77:172-3.
- 70. Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. The

- Cochrane database of systematic reviews 2007:CD004610.
- 71. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2014;20 Suppl 2:1–26.
- 72. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. The Lancet Infectious diseases 2005;5:549-57.
- 73. Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. BMC infectious diseases 2013;13:148.
- 74. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-7.
- 75. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. Antimicrobial agents and chemotherapy 2008:52:2403-6.
- 76. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. The Journal of antimicrobial chemotherapy 1995;36:673-9.
- 77. Miller MA. Clinical management of Clostridium difficile-associated disease. Clin Infect Dis 2007;45 Suppl 2:S122-8.
- 78. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, Baril DT, Ozao JJ, Divino CM. Predictors of mortality after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis. Archives of surgery 2008;143:150-4; discussion 5.
- 79. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997;24:324-33.
- 80. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse versus reinfection: surveillance of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:1003-6.
- 81. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. The

- American journal of gastroenterology 2013;108:478-98; quiz 99.
- 82. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet 2001;357:189-93.
- 83. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2012;54:568-74.
- 84. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S154-61.
- 85. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. The New England journal of medicine 2011;364:422–31.
- 86. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of Clostridium difficile-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006;42:758-64.
- 87. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. The American journal of gastroenterology 2002:97:1769-75.
- 88. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 2007;44:846–8.

- 89. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. International journal of clinical pharmacology research 1999;19:83–8.
- 90. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent Clostridium difficile infection: results and methodology. Journal of clinical gastroenterology 2010;44:567–70.
- 91. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant Clostridium difficile infection with fecal bacteriotherapy. Annals of internal medicine 2008;148:632–3.
- 92. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. The American journal of qastroenterology 2000;95:3283-5.
- 93. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/ recurrent C. difficile-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. Journal of clinical gastroenterology 2010;44:562-6.
- 94. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. Annals of internal medicine 2015;162:630–8.
- 95. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. Clin Infect Dis 2003;36:580-5.
- 96. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing

- Clostridium difficile infection. Jama 2014;312:1772-8.
- 97. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. The New England journal of medicine 2010;362:197-205.
- 98. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013;382:1249-57.
- 99 Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine 2012;157:878-88.
- 100. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Jama 2012;307:1959-69.
- 101. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2008:CD004611.
- 102. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005;40:1625-
- 103. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with Saccharomyces cerevisiae after treatment with Saccharomyces boulardii. The American journal of medicine 1998;105:71–2.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: http://extranet.infarmed.pt/page.seram. frontoffice.seramhomepage; E-mail: formacovigilancia@infarmed.pt.

▼NOME DO MEDICAMENTO Triumeg COMPOSICÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÊUTICA Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊÙTICAS** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA--8*5701 em auglauer doente infetado pelo VIH. independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve sei utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH. Adultos e adolescentes (>40 kg). Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. Doses esquecidas: Caso o doente se esqueca de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. *Idosos (≥ 65 anos)*. Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. Compromisso renal: Não se recomenda a utilização em doentes com CICr < 50 ml/min. Compromisso hepático. Pode ser necessária uma redução da dose de abaçavir em doentes com compromisso hepático ligeiro (arau A de Child-Pugh). Uma vez que não é possível uma redução da dose com Triumeq, devem ser utilizadas formulações separadas de dolutearavir, abacavir e lamiyudina. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado e grave. População pediátrica: Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Transmissão do VIH: Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Reações de hipersensibilidade: Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas carac-terísticas comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram poten cialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeg nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersen-sibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado**. Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibillidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é ge-ralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade antes de interromperem abaçavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir). A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. *Descrição clínica das reações de hipersen-sibilidade* Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora** estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Quase todas as reações de hipersen sibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sinais e sintomas observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir incluiram sintomas respiratórios, gastrointestinais ou cons-titucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hiper**sensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite. Os sintomas rela-cionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser** potencialmente fatais. Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade tam-bém tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. <u>Peso e parâmetros metabólicos</u>; Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e alucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado. Doença hepática: A segurança e a eficácia não fo ram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subjacente significativa. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a TARC e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. Doentes com hepatite B ou C crónica: Risco acrescido de reações adversas hepáticas araves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudi na, que é ativa contra a hepatite B.O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lami-vudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfetados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da la mivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. Como o abacavir e a ribavirina partilham as mesmas vias de fosforilação, foi postulada uma possível interação intracelular entre estes dois medicamentos, que pode levar a uma redução dos metabolitos fosforilados intracelulares da ribavirina e, como potencial consequência, a uma possibilidade de reduzida resposta virológica sustentada para a hepatite C em doentes coinfetados com VHC e tra-

tados com peguinterferão mais ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes coinfetados com VIH/VHC e à receber TAR contendo abacavir podem estar em risco de uma taxa de resposta inferior à terapêutica com peguinterferão/fi-bavirina. Recomenda-se precaução quando medicamentos contendo abacavir e ribavirina são administrados concomitantemente. Síndrome de Reativação Imunológica: Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sinto mas de inflamação devem ser avaliados e auando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocor rência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o ínício do trata-mento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. <u>Disfunção mitocondrial</u>: Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos demonstraram causar lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afeções hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperlipasemia). Estes acontecimentos são ge-ralmente transitórios. Foram notificadas algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se as afeções neurológicas são transitórias ou perma-nentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigada auanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de TAR em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. <u>Enfarte do miocárdio</u> Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial gumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). Osteonecrose: Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. <u>Infeções oportunistas</u>: Triumeq não é uma cura para a infeção pelo VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. <u>Resistência ao medicamento</u>: Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. <u>Interações medi</u> <u>camentosas</u>: Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomi-tantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, irifampicina, tripanavir/ ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e erva de S. João, a útilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeg não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo catiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45-59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeg não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. EFEITOS INDESEJÁ-VEIS As reacões adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vómitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema mul-tiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos grayes. **Doencas do sangue e do sistema linfático**: *Pouco frequentes:* neutropenia gnemia. trombocitopenia *Muito raros:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário**: *Freque* hipersensibilidade *Pouco frequentes*: síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição**: *Frequentes*: anorexia *Pouco frequentes*: hipertrigliceridemia, hipergliceride *Muito raros*: acidose láctica Perturbações do foro psiquiátrico: Muito frequentes: insónia Frequentes: sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono Pouco frequentes: ideação suicida ou tentativa de suicidio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Multo frequentes*: cefa-leia *Frequentes*: tonturas, sonolência, letargia *Multo raros*: neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias,** torácicas e do mediastino: *Frequentes*: tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais**: *Multo frequentes*: náuseas, diarreia Frequentes: vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mai-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia Raros: pancreatite Afeções hepatobiliares: Pouco frequentes: hepatite **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia Muito raros: eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica **Afeções musculosque**léticas e dos tecidos conjuntivos: Frequentes: artralgia, afeções musculares Raras: rabdomiólise **Perturbações** gerais e alterações no local de administração: Muito frequentes: fadiga Frequentes: astenia, febre, mal-estar geral Exames complementares de diagnóstico: Frequentes: Aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST Raros: aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. *Pele Erupção cutânea (*normalmente maculopapular ou urticariano) *Trato gastrointestinal* **Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca *Trato respiratório* **Dispneia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória Diversos Febre, letargia, mal-estar geral, edema, linfoadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia Neurológicos/Psiquiátricos Cefaleia, parestesia Hematológicos Linfopenia Fígado/pâncreas Aumento dos testes da função hepática, hepatite, insuficiência hepática *Musculosqueléticos* Mialgia, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase *Urologia* Aumento da creatinina, insuficiência renal. <u>Alterações nos paramêtros químicos laboratoriais</u> Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. <u>População pediátrica</u> Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR** DA AIM ViiV Heolthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido DATA DA REVISÃO DO TEXTO janeiro de 2016. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare —Telf: +351 21 094 08 01.

Sujeito ao regime de avaliação prévia





forcaintrinseca

A única combinação de dose fixa baseada em dolutegravir

No estudo SINGLE, em doentes infetados pelo VIH-1 não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio, às 48, 96 e 144 semanas, Triumeq®† demonstrou:

- Eficácia estatisticamente superior a EFV/TDF/FTC1-3;
- Menor taxa de descontinuações devido a acontecimentos adversos vs. EFV/TDF/FTC1-3;
- Ausência de mutações de resistência aos INIs e INTRs1-3.

Triumeq® é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com idade superior a 12 anos e que pesem pelo

Antes de prescever Triumeq® deve ser realizado o teste de deteção do alelo HLA-B*5701. Triumeq® não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701.2

Na Europa, EFV/TDF/FTC não está indicado para utilização inicial em doentes não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio.4

†Nos estudos que suportam a utilização de Triumeq® foi utilizada a combinação de DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg Foi demonstrada a bioequivalência.²

EFV/TDF/FTC - efavirenz/tenofovir/emtricitabina

INIs - inibidores da integrase

INTRs - inibidores nucleósidos da transcriptase reversa

DTG - dolutegravir ABC - abacavir

3TC - Iamivudina



Referências:

- 1. Walmsley S, et al. N Engl J Med. 2013;369(19):1807-1818.
- 2. Resumo das características ao medicamento Atripla® agosto 2015.

 3. Walmsley S, et al. *JAIDS*. 2015;70(5):515-519.

 4. Resumo das características do medicamento Atripla® agosto 2015. . Resumo das características do medicamento Triumeq® - janeiro 2016. . Walmsley S, et al. *JAIDS*. 2015;70(5):515-519.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Leucoencefalopatia
multifocal progressiva
em doentes com infeção
por vírus da
imunodeficiência
humana: estudo
retrospetivo

Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients infected with human immunodeficiency virus: a retrospective study

/ S. M. Santos¹ / J. Alves² / S. Peres³ / F. Borges⁴ / K. Mansinho⁵

- ¹ Interna do Complementar de Medicina Interna
- ² Interno do complementar de Infeciologia
- ³ Assistente Hospitalar de Infeciologia
- ⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Infeciologia
- ⁵ Diretor do Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:

Sofia Marques Santos

Morada: Rua Da Junqueira, nº 126, 1349-019

Lisboa

Telefone: 210432577 Fax: 210432582

Email: sofiamsantos@yahoo.com

Artigo recebido em 17/12/2015

Artigo aceite para publicação em 12/02/2016

/ Resumo

Introdução: A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) está associada à presença de imunossupressão, nomeadamente na infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Objetivos: caraterizar a população internada num Serviço de Infeciologia com infeção por VIH e diagnóstico de LEMP.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospetivo sobre os doentes internados num serviço de Infeciologia com VIH e LEMP de janeiro de 2006 a julho de 2013. Resultados: Foi feito o diagnóstico de LEMP em 16 doentes, apresentando estes um valor médio de linfócitos T CD4+ de 101 células/uL. Dos sete doentes que já se encontravam sob terapêutica antirretroviral combinada apenas um tinha carga viral suprimida no sangue periférico. A presença de défices motores foi a forma de apresentação mais frequente (62,5%). Sete doentes (43,75%) faleceram no internamento em que foi feito o diagnóstico. À data da colheita de dados mantinham-se em seguimento três doentes (18,75%), com uma sobrevida média de 3,4 anos após o diagnóstico.

Conclusão: A LEMP é uma infeção oportunista rara, associada a estádios avançados da infeção por VIH, com múltiplas formas de apresentação e elevada taxa de mortalidade, tal como sugerido pelos resultados deste estudo.

Palavras-chave: Leucoencefalopatia multifocal progressiva, LEMP, Vírus da Imunodeficiência Humana, VIH, Vírus JC

/Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is associated with the presence of immunosuppression, in particular infection with human immunodeficiency virus (HIV).

Objectives: To characterize the population admitted in an infectious disease ward with HIV infection and diagnosis of PML.

Methods: A retrospective study was conducted of patients admitted in an infectious disease ward with HIV and PML from January 2006 to July 2013.

Results: The diagnosis of PML was made in 16 patients, having an average value of CD4+ cells of 101 cells/uL. Of the seven patients who were already on antiretroviral therapy, only one had suppressed viral load in peripheral blood. The presence of motor deficits was the most frequent form of presentation (62.5%). Seven patients (43.75%) died in the hospital when PML was diagnosed. At the time of data collection there were three patients (18.75%) in follow-up, with a median survival of 3.4 years after diagnosis.

Conclusion: The PML is a rare opportunistic infection associated with advanced stages of HIV infection, with multiple forms of presentation and high mortality rate, as suggested by the results of this study.

Key-words: Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, Human Immunodeficiency Virus, HIV, JC Virus

/Introdução

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, causada por vírus John Cunningham (JC) pertencente à família Polyomaviridae. Foi isolado pela primeira vez em 1971, a partir da inoculação de células gliais com extratos obtidos a partir do cérebro de um doente com LEMP e linfoma de Hodgkin.² O modo de transmissão ainda não se encontra bem definido, acreditando-se serem as amígdalas o primeiro local a ser infetado, com posterior disseminação hematogénea para vários órgãos (rim, medula óssea, sistema linfático) onde o vírus permanece latente.^{3,4} Encontra-se presente de forma comum na população, registando-se o aumento da seroprevalência com a idade (podendo atingir em alguns estudos os 80%), causando raramente doença, sendo necessário um estado de imunossupressão celular para a sua ocorrência.^{3,4} Até 1984, apenas 230 casos de LEMP tinham sido documentados e encontravam-se associados a doenças mielo e linfoproliferativas.5 Existem ainda descrições de LEMP em doentes transplantados, com doenças reumatológicas sem terapêutica imunomodeladora associada (sendo o lúpus eritematoso sistémico o mais citado) e na presença de imunodeficiência primária como a linfopenia CD4 idiopática.6 Com o início da epidemia da síndroma de

imunodeficiência adquirida (SIDA) assistiu-se a um aumento exponencial do número de casos, com cerca de 5% dos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) a terem o diagnóstico de LEMP, com sobrevida média de seis meses.³ Após a introdução da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), verificou-se uma diminuição progressiva da sua incidência e mortalidade.³ Com o advento de novas terapêuticas imunosupressoras e imunomodeladoras, houve um novo aumento do número de casos de LEMP: em doentes sob tratamento com natalizumab (utilizado na esclerose múltipla e doença de Crohn moderada a grave), efalizumab (terapêutica da psoríase moderada a grave) e rituximab (usado em doenças linfoproliferativas e como segunda linha na artrite reumatóide).⁴

A apresentação clínica é variada e os défices neurológicos encontram-se relacionados com a localização das lesões.⁷ As manifestações mais usuais são a hemiparesia ou monoparesia (afeção dos lobos temporais ou frontais), défices visuais com hemianopsia (lobos occipitais), afasia (lobo temporal dominante), ataxia e dismetria (cerebelo).⁸ Também podem existir défices cognitivos associados.⁸ Os sintomas são progressivos, refletindo o aumento das lesões desmielinizantes ao longo do tempo. Na presença de lesões próximas do córtex

cerebral, os doentes podem apresentar convulsões.⁸ Não é habitual o envolvimento dos nervos ópticos ou medula espinal e a presença de cefaleias ou febre deve levantar a suspeita de outras etiologias.^{7,8} Encontram-se descritas diferenças na forma de apresentação da LEMP em relação ao mecanismo de imunossupressão subjacente: a maioria dos doentes com infeção por VIH apresenta-se com défices motores, enquanto que nos doentes sob terapêutica com natalizumab as alterações cognitivas e comportamentais são mais frequentes (pelo envolvimento dos lobos frontais).⁹

Nos exames de neuroimagem a LEMP apresenta-se com lesões multifocais e assimétricas de desmielinização da substância branca, que não seguem os territórios de vascularização cerebral, não desenvolvem edema (sem efeito de massa sobre as estruturas circundantes) nem realce após administração de contraste. ¹⁰ Na tomografia computorizada (TC) surgem como imagens hipodensas e na ressonância magnética nuclear (RMN) apresentam sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2. ⁷ As lesões localizam-se de forma preferencial na área periventricular e substância branca subcortical, podendo envolver o corpo caloso, tronco cerebral, tratos piramidais, cerebelo e com menor frequência, os gânglios da base e tálamo. ¹⁰

O diagnóstico diferencial nos doentes com infeção por VIH inclui a encefalopatia por VIH, o linfoma do sistema nervoso central e a toxoplasmose. 10,11 As lesões da encefalopatia por VIH são simétricas, pouco demarcadas das estruturas envolventes e associadas a alterações cognitivas. 10 O linfoma primário do sistema nervoso central tem envolvimento cortical, algum edema e realce da lesão com a administração de contraste, bem como sintomas constitucionais em cerca de 80% dos doentes (febre, sudorese e perda de peso). 10 Os doentes com toxoplasmose cerebral apresentam-se com febre, cefaleias, alteração do estado de consciência (não presente na LEMP) e défices neurológicos focais. 11 As lesões são múltiplas, com presença de edema e efeito de massa associado, bem como realce em anel em cerca de 90% dos casos. 11

O pilar do diagnóstico da LEMP assenta na deteção por *Polimerase Chain Reaction* (PCR) de vírus JC no líquor, podendo ser feito também com base em biopsia cerebral, em que a presença de desmielinização, astrócitos de forma bizarra e inclusões intranucleares dos oligodendrócitos é sugestivo da infeção por este vírus.⁸

Não existe terapêutica dirigida, sendo fundamental a diminuição da imunossupressão para controlar a doença. Preconiza-se assim iniciar TARVc nos doentes que ainda não o fizeram e alterá-la nos doentes não suprimidos.⁸ Aos que se encontram sob terapêutica e com doença controlada, muitas dúvidas persistem quanto à melhor abordagem.¹² Com a introdução da TARVc, existe uma recuperação do sistema imune, que em alguns casos pode ser deletéria ao desencadear a síndroma de resposta inflamatória sistémica (IRIS).⁷ Nesta situação, os doentes recém-diagnosticados

com LEMP podem ter uma resposta inflamatória local intensa, com agravamento da condição clínica, sendo geralmente uma situação transitória. Sempre que possível deve ser mantida a TARVo 7

O objetivo deste trabalho foi caraterizar a população internada num Serviço de Infeciologia com infeção por VIH e diagnóstico de LEMP.

/ Métodos

Foi realizado um estudo retrospetivo sobre os doentes internados no Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical do Hospital Egas Moniz, tendo sido incluídos os doentes com infeção por VIH cujo diagnóstico de LEMP foi realizado entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de julho de 2013.

Foram incluídos os doentes com diagnóstico considerado definitivo através de clínica e imagiologia sugestiva, com PCR positiva para vírus JC no líquor ou com a presença de tríade histopatológica clássica na biopsia cerebral (desmielinização multifocal, astrócitos bizarros e inclusões nucleares nos oligodentrócitos), tal como definido pela Associação Americana de Neurologia.¹²

Os dados foram recolhidos através da consulta do processo clínico de internamento, tendo sido consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade, duração do internamento, via provável de transmissão de VIH, data de diagnóstico da infeção por VIH, carga viral no sangue periférico, número de linfócitos T CD4+, presença prévia de doença definidora de SIDA, data do diagnóstico de LEMP, sintomas presentes, caraterísticas do líquor (proteínas, glicose, células), deteção por PCR de vírus JC no líquor, exames imagiológicos realizados e seus resultados, TARVc iniciada, data e causa do óbito.

Os dados foram analisados através do programa Microsoft® Excel® for Mac 2011.

/ Resultados

Dos 194 doentes internados com o diagnóstico de infeção por VIH entre janeiro de 2006 e julho de 2013, foi feito o diagnóstico de LEMP em 16, o que corresponde a 8,2% dos doentes com VIH neste período.

Destes 16 doentes, a maioria era do sexo masculino (n=14, 87,5%), com média de idade de 44,8 anos (mínima 26, máxima 69 anos). A duração média de internamento foi de 67,6 dias (mínimo 10, máximo 272 dias). A via de transmissão da infeção por VIH foi sexual em nove casos (oito heterossexual e uma homossexual) e através da utilização de drogas endovenosas nos restantes sete. O diagnóstico de LEMP ocorreu em média cerca de 6,3 anos após o diagnóstico de infeção por VIH (em cinco doentes estes diagnósticos foram contemporâneos e a LEMP foi a doença que permitiu chegar ao diagnóstico de infeção por VIH). Apresentavam uma carga viral VIH média de 153.770 cópias/mL no sangue

periférico (172 – 1.093.732 cópias/mL) e apenas um doente apresentava carga viral indetetável.

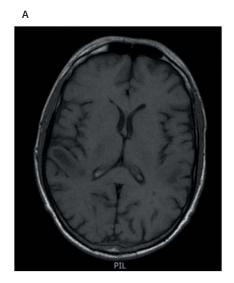
Em relação à contagem de linfócitos T CD4+, os valores encontrados situavam-se entre as três e as 248 células/uL (com valor médio de 101 células/uL) e apenas dois doentes apresentavam valores superiores a 200 células/uL. Seis doentes tinham o diagnóstico de SIDA (dois por tuberculose pulmonar, dois por sarcoma de Kaposi, um por pneumonia a P. jirovecii e um por candidose esofágica). Dos 16 doentes, apenas sete (43,8%) se encontravam sob TARVc e nenhum deles com início recente da mesma. Destes, seis doentes estavam em falência vírica e apenas um se encontrava com carga viral suprimida (embora com valores baixos de células T CD4+, 146 células/uL). Dos restantes doentes, cinco tinham diagnóstico recente de infeção por VIH e quatro tinham abandonado o seguimento médico. Em relação à forma de apresentação, as alterações motoras (hemiparesia, monoparesia, paresia facial) foram as mais comuns (presentes em 10 doentes, 62,5%), seguidas de alterações cognitivas (desorientação, depressão) em três casos (18,8%), alterações visuais (hemianopsia) em dois doentes e da linguagem (anomia) num doente.

Quanto ao diagnóstico, todos realizaram TC crânio-encefálica, tendo a maioria (n=14; 87,5%) complementado o estudo com RMN. Metade dos doentes apresentava lesões múltiplas na TC (n=8; 50%), sendo que a maioria se encontrava em localização supratentorial (n=13; 81,25%). As localizações mais frequentes das lesões foram a região frontal, com seis doentes a terem afeção apenas dos lobos frontais, quatro com envolvimento da região fronto-temporal e três da zona fronto-parietal. Houve ainda registo de envolvimento da região temporo-parietal (três casos), temporal (dois doentes), parietal e parieto-occipital (um doente

cada). Em todos os que tiverem lesões infratentoriais houve afeção dos hemisférios cerebelosos, com envolvimento concomitante dos pedúnculos cerebelosos em dois casos. Na figura pode-se observar as imagens obtidas a partir da RMN de um dos doentes internados.

Em todos os doentes foi realizada punção lombar, com a presença de exame citoquímico inespecífico: sem pleocitose (número médio de duas células/uL), com valor médio de proteínas de 40,3 mg/dL (valor máximo de 69 mg/dL), destacando-se apenas a presença de hipoglicorráquia em sete doentes (valor médio nestes doentes de 41,6 mg/dL). Em todas as amostras foi realizada técnica de PCR para deteção de vírus JC, que se revelou positiva em 11 doentes. Em quatro doentes, pela presença de marcado agravamento clínico, decidiu-se avançar para biopsia cerebral perante uma primeira avaliação negativa do líquor. Nestes quatro doentes, estavam presentes as alterações anatomo-patológicas típicas e em apenas uma das biopsias foi complementado o estudo com técnica de imuno-histoquímica (com deteção das inclusões virais). Em nenhuma destas amostras foi realizada técnica de PCR para pesquisa de vírus JC. Nos cinco doentes com pesquisa inicial negativa foi repetida a punção lombar, dos quais três tiveram um exame positivo para vírus JC (novamente através da técnica de PCR). Dois doentes tiveram assim o diagnóstico de LEMP confirmado através da biopsia cerebral e da positividade de vírus JC na segunda amostra de líquor (tendo este resultado sido conhecido só após a biopsia). No quadro encontra-se detalhado para cada doente qual o exame que permitiu o diagnóstico de LEMP.

Todos os doentes iniciaram ou reiniciaram TARVc. O esquema mais frequente foi a associação de um inibidor de protease (IP) a dois nucleósidos inibidores da transcriptase reversa.



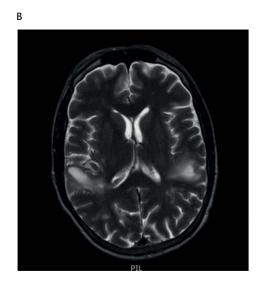




Figura 1 - Ressonância magnética crânio-encefálica de um doente com leucoencefalopatia multifocal progressiva incluído no estudo, onde se destaca a presença de lesões bilaterais na região temporo-parietal, hipointensas em T1 (A), hiperintensas em T2 (B) e sem realce de sinal após a administração de gadolíneo (C).

QUADRO	- RESULTADO DOS EXAM	MES QUE PERMITIRAM O	DIAGNÓSTICO DE LEUCOENC	EFALOPATIA MULTIFOCA	L PROGRESSIVA
DOENTE	SEXO	IDADE	RESULTADO 1ª PUNÇÃO LOMBAR¹	RESULTADO 2ª PUNÇÃO LOMBAR¹	BIOPSIA CEREBRAL ²
1 #	M	41	(-)	(+)	(+)
2	M	54	(+)	NA	NA
3	М	36	(+)	NA	NA
4	M	41	(+)	NA	NA
5	M	32	(+)	NA	NA
6	F	26	(-)	(-)	(+)
7	M	51	(+)	NA	NA
8	M	55	(+)	NA	NA
9	M	55	(+)	NA	NA
10	M	56	(+)	NA	NA
11	M	44	(-)	(+)	NR
12 #	M	35	(-)	(+)	(+)
13	М	69	(+)	NA	NA
14	М	37	(+)	NA	NA
15	M	41	(+)	NA	NA
16	F	44	(-)	(-)	(+)

¹ Refere-se à presença de vírus JC no líquor, detetado por técnica de PCR (Polimerase Chain Reaction).

Dos 16 doentes, sete (43,75%) faleceram no mesmo internamento em que foi realizado o diagnóstico de LEMP. Três (18,75%) faleceram em internamentos subsequentes, com uma sobrevida média de 30 semanas após o diagnóstico de LEMP. A causa de morte foi atribuída à LEMP num doente e nos restantes dois foi admitida como causa a pneumonia, estando estes dependentes de terceiros devido às sequelas neurológicas. Em relação a estes três doentes, verificou-se em dois a manutenção de cargas virais detetáveis (36 856 cópias/mL e >500 000 cópias/mL) e o terceiro apresentava carga viral negativa no sangue periférico. Os três

tinham um valor baixo de linfócitos T CD4+, com uma média de 26 células/uL (valor mínimo de três células/uL e máximo de 48 células/uL). Três doentes abandonaram as consultas de seguimento e à data da colheita de dados mantinham-se em seguimento outros três doentes (18,75%), com uma sobrevida média de 3,4 anos (179 semanas). Estes apresentam atualmente uma carga viral indetetável e uma média de linfócitos T CD4+ de 381 células/uL (valor mínimo de 323 células/uL). A taxa de mortalidade ao fim de um ano foi de 61,5% (excluindo os três doentes que não mantiveram seguimento).

² Refere-se à presença da tríade histopatológica sugestiva de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

[#] Doentes cujo resultado da pesquisa de vírus JC no líquor foi posterior ao resultado da biopsia cerebral.

⁽⁻⁾ resultado negativo, (+) resultado positivo, F - feminino, M - masculino, NA - não aplicável; NR - não realizado.

/ Discussão

A LEMP é uma doença oportunista rara, pelo que se torna difícil conseguir reunir um elevado número de casos clínicos. Este estudo tenta refletir a experiência de oito anos e meio de um serviço de Infeciologia em relação à LEMP e infeção por VIH. Durante este período foi realizado o diagnóstico em 16 doentes em que, tal como descrito em outras séries, ¹³ a forma de apresentação predominante foi com défices motores, atingindo neste estudo quase os dois terços (62,5%).

O diagnóstico foi feito na maioria dos casos através de punção lombar e deteção por técnica de PCR de vírus JC no líquor (permitindo o diagnóstico de LEMP em 87,5% dos doentes). Este teste apresenta sensibilidade de 72 a 92% e especificidade de 92 a 100% em doentes que não se encontram sob TARVc,14 pelo que é considerado um exame de primeira linha. De ressalvar que em três doentes, o resultado só veio positivo numa segunda punção lombar, algo que pode ser justificado pelo facto de a taxa de deteção aumentar com a progressão da doença, pelo que deve ser sempre repetida a colheita de líquor no caso de forte suspeita clínica.8 Sabe-se que nos doentes que se encontram sob TARVc, com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 100 células/uL, a probabilidade de deteção de vírus JC no líquor se reduz a cerca de 58%. 15 Os dois doentes em que a pesquisa no líquor foi sempre negativa encontravam-se sob TARVc, mas com cargas virais de VIH detetáveis no sangue periférico e apenas um apresentava células T CD4+ superiores a 100 células/uL.

A única terapêutica atual disponível para a LEMP consiste na diminuição da imunossupressão causada por vírus VIH através da TARVc. A introdução destes fármacos permitiu uma descida da incidência e mortalidade da LEMP, embora com uma taxa de redução inferior às restantes infeções oportunistas do sistema nervoso central (dados do Eurosida). ¹⁶ Nos doentes sem terapêutica ou sem adesão, esta deve ser iniciada de imediato e nos que se encontram com viremias detetáveis, deve-se tentar melhorar a adesão e/ou alterar o esquema terapêutico de forma a suprimir a contagem viral de VIH, ⁸ estratégia adotada durante o acompanhamento dos doentes incluídos neste estudo. Neste trabalho apenas um doente apresentava viremia indetetável: encontrava-se desde há quatro anos sob emtricitabina/tenofovir e tipranavir/ritonavir, com diagnóstico de infeção por VIH há 19 anos e contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 (146 células/

uL). Nestes casos (cumprimento terapêutico com virémia indetetável) não existe consenso em relação à melhor atitude a tomar. Alguns autores defendem a introdução de IP no esquema terapêutico, baseando-se em estudos que demonstraram a redução da mortalidade nos doentes que se encontravam sob esta classe de fármacos.¹⁷ Outros preferem uma terapêutica inicial intensa, com a introdução imediata de cinco fármacos para restaurar a resposta imune de forma rápida, tendo um grupo apresentado uma taxa de sobrevivência a um ano de 75% em doentes com LEMP.¹⁸ Existem ainda outros autores que defendem a utilização de fármacos com maior penetração no sistema nervoso central, mas com vários estudos a terem resultados contraditórios em relação a esta abordagem.^{17,19}

Após o (re)início da TARVc, o clínico deverá estar atento à possibilidade de agravamento dos sintomas associado à reconstituição do sistema imunitário e inflamação associada (presença da IRIS), podendo os corticosteróides serem adjuvantes terapêuticos em casos mais graves (edema cerebral e risco de herniação).³ Neste estudo, nenhum dos doentes tinha iniciado TARVc nas semanas anteriores ao aparecimento dos sintomas neurológicos, nem ocorreu degradação clínica atribuível a esta síndroma nos que a iniciaram em internamento.

Tal como se discutiu nas linhas anteriores, não existe uma terapêutica dirigida para a LEMP e a sobrevivência a um ano é baixa, sendo descrita entre 38,6 e 56 %,²⁰ atingindo neste estudo os 38,5%.

/ Conclusão

A LEMP é uma doença oportunista rara, associada a imunossupressão marcada ou a situações de reconstituição imunológica, em estádios avançados da infeção por VIH. Apresenta diferentes formas de apresentação (sendo os défices motores os mais comuns) e uma elevada taxa de mortalidade, tal como este estudo sugere. Os resultados aqui apresentados estão em linha consensual com os de outros estudos. Este trabalho apresenta como limitações o baixo número de doentes incluídos, bem como o facto de ter sido um estudo retrospetivo, com revisão de processos clínicos dependente da qualidade dos registos médicos e da interpretação subjetiva do investigador.

/ Bibliografia

- 1. Pinto M, Dobson S, BK and JC virus: A review, J Infect (2013), http://dx.doi.org/10.1016/ j. jinf.2013.09.009
- 2. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Desssel BH. Cultivation of papova-like virus from humain brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet.* 1971 Jun 19;1(7712):1257-60.
- 3. Lima MA. Progressive multifocal leukoencephalopathy: new concepts. Arq Neuropsiquiatr. 2013 Sep;71(9B):699–702.
- 4. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM, Palamara AT, Nencioni L, Pietropaolo V. New insights on human polyomavirus JC and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Dev Immunol. 2013;2013:839719. Epub 2013 Apr 17.
- 5. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin.* 1984 May;2(2):299-313.
- 6. Bag AK, Curé JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC vírus infection of the brain. *Am J Neuroradiol.* 2010 Oct: 31 (9): 1564 -76.
- 7. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425–37.
- 8. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct;9(10):625-36.
- 9. Berger JR. The clinical features of PML. Cleve Clin J Med. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12.
- 10. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, acessível

- em http://www.uptodate.com/contents/ progressive-multifocal-leukoencephalopathyepidemiology-clinical-manifestations-anddiagnosis?source=search_result&search=pml&sele ctedTitle=1%7E140
- 11. Koralnik IJ. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate, acessível em http://www.uptodate.com/contents/approach-to-hiv-infected-patients-with-central-nervous-system-lesions?source=see_link
- 12. Hoffmann C. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. In: Hoffmann C, Rockstroh J, editors. HIV 2012/2013. Medizin Fokus Verlag; 2012. p.383-6. Acessível em https://hivbook.files. wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf
- 13. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998 Feb;4(1):59–68.
- 14. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS. 1997 Jan;11(1):1–17.
- 15. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):4175-7.
- 16. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, Justesen US, Vella S, Kirk O, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. Ann Neurol. 2004 Mar;55(3):320-8.

- 17. Fanjul F, Riveiro-Barciela M, Gonzalez J, Delgado E, Murillas J, Payeras Cifré A, Falcó V, Riera M. Evaluation of progressive multifocal leukoencephalopathy treatments in a Spanish cohort of HIV-infected patients: do protease inhibitors improve survival regardless of central nervous system penetration-effectiveness (CPE) score? HIV Med. 2013 May;14(5):321-5.
- 18. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet AA, de Goer de Herve MG, Lancar R, Lascaux AS, Porte L, Delfraissy JF, Taoufik Y; ANRS 125 Trial Team. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. PLoS One. 2011;6(6):e20967. Epub 2011 Jun 30.
- 19. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Palfreeman A, Gompels M, Phillips AN, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):693-700.
- 20. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, Gandhi RT, Kesari S, Berger JR, Simpson DM, Prosperi M, De Luca A, Koralnik IJ. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2009 Nov 10;73(19):1551-8.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Atualização da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares

An update of liver toxicity management during tuberculosis treatment

/ D. Póvoas¹ / J. Machado¹ / F. Maltez¹

'Serviço de Doenças Infecciosas Hospital de Curry Cabral Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:

Diana Póvoas
Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de
Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8
Tel: 217924280
Fax: 217924281
email: d.povoas@gmail.com

Artigo recebido em 05/11/2015 Artigo aceite para publicação em 05/01/2016

/ Resumo

Introdução: Durante o tratamento da tuberculose (TB) a hepatotoxicidade ocorre em 5-33% dos casos, com gravidade variável, mas frequentemente obrigando à suspensão da terapêutica antibacilar. É fundamental conhecer as regras da abordagem da hepatotoxicidade de modo a evitar a sua ação deletéria e assegurar o tratamento adequado da TB.

Objetivos: Neste trabalho os autores fazem uma revisão da abordagem da hepatotoxicidade dos antibacilares.

Material e métodos: Foi feita revisão da bibliografia e comparação entre as recomendações portuguesas e algumas das recomendações internacionais.

Resultados: A hepatotoxicidade tem sido associada à isoniazida, rifampicina e pirazinamida, sendo este último considerado o fármaco mais hepatotóxico.

Na prática clínica, os critérios que determinam a suspensão dos antibacilares assentam na presença de elevação da alanina aminotransferase cinco vezes superior ao limite superior do normal (LSN) no doente assintomático, ou três vezes o LSN na presença de icterícia ou sintomas de hepatite.

Conclusões: Apesar da relativamente baixa incidência, a hepatotoxicidade por antibacilares de primeira linha pode ser fatal, sendo fundamental a sua antecipação a partir da identificação de fatores de risco conhecidos. Quando ocorre, deve atender-se aos critérios estabelecidos para a sua suspensão e promover a sua reintrodução sequencial após a normalização das transaminases.

Palavras-chave: hepatotoxicidade; tuberculose; antibacilares

/Abstract

Introduction: During tuberculosis (TB) treatment, liver toxicity occurs in 5-33% of cases, with variable severity, but often requiring antituberculosis treatment suspension. Adequate approach of liver toxicity is fundamental not only for liver dysfunction improvement, but also so that adequate TB treatment is successfully ensured, with disease cure.

Objectives: The authors reviewed the management of liver toxicity due to antituberculosis drugs.

Material and methods: A review of the literature was done, as well as a comparison between Portuguese and international recommendations

Results: Liver toxicity has been most frequently reported in association with isoniazid, rifampin and pirazimanid, the latter being the most hepatotoxic. In clinical practice, the criteria that guide antituberculosis treatment suspension rely on the presence of elevation of alanine aminotranspherase more than five times the upper limit of normal range (UNL) in an asymptomatic patient, or three times the UNL in the presence of jaundice or hepatitis symptoms.

Conclusions: Despite its relatively low incidence, liver toxicity due to antituberculosis drugs may be fatal. Anticipation of liver dysfunction is fundamental, through a meticulous patient and risk factors presence evaluation. When present, liver toxicity criteria must be taken into account and rechallenge with first line antituberculosis drugs must be pursued once liver enzymes normalize.

Key-words: liver toxicity; tuberculosis

/ Introdução

Durante o tratamento da tuberculose (TB) não é raro surgirem quadros de hepatotoxicidade, muitas vezes obrigando à suspensão da terapêutica antibacilar e posteriormente à sua reintrodução sequencial, ou à utilização de regimes alternativos menos hepatotóxicos. É muito importante antecipar a sua ocorrência, conhecer o algoritmo de abordagem para minimizar o seu impacto negativo e assegurar com sucesso o tratamento da TB.

/ 1. Fisiopatologia do fenómeno de adaptação hepática e da lesão hepática por fármacos (drug-induced liver injury — DILI)

A elevação das transaminases no decurso do tratamento da TB pode ser devida aos antibacilares, ao fenómeno de adaptação hepática ou a eventos não relacionados com o tratamento. A adaptação hepática consiste numa resposta fisiológica adaptativa a certos fármacos e traduz-se por uma elevação assintomática da alanina aminotransferase (ALT) habitualmente inferior a 200 U/L, podendo ocorrer em até 20% dos casos de tratamento da TB1. Esta resposta metabólica adaptativa habitualmente não obriga a

suspensão do tratamento, uma vez que não se verifica progressão para lesão hepatocelular². Ao contrário, a lesão hepática induzida por fármacos (DILI, de "drug induced liver injury"), pressupõe lesão hepatocelular resultante da toxicidade direta do composto primário, de um metabolito intermédio, ou por uma resposta imunologicamente mediada. A DILI está implicada em cerca de 30% dos casos de falência hepática aguda^{3,4} e pode ser classificada como previsível ou imprevisível. Na DILI previsível, a lesão é geralmente dose-dependente, com tendência para ocorrer precocemente durante o tratamento; tem uma elevada taxa de ataque e ocorre mais frequentemente em doentes com doença hepática prévia. Por outro lado, as reações imprevisíveis ou idiossincráticas são o tipo de DILI mais frequente, não dosedependente, ocorrendo de modo relativamente raro para cada droga, podendo resultar em lesão hepatocelular e/ou inflamação portal com colestase.5

/ 2. Antibacilares e hepatotoxicidade

O regime de tratamento da tuberculose estabelecido nos últimos 50 anos consiste numa fase de indução durante 2 meses de

terapêutica de combinação com isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB), seguida de uma fase de manutenção com INH e RIF, cuja duração é determinada pela respetiva forma de apresentação clínica. De entre os antibacilares de primeira linha, a hepatotoxicidade tem sido associada com INH, RIF e PZA, sendo esta última caracterizada como a mais hepatotóxica e a RIF a que menos frequentemente causa lesão hepatocelular, apesar de estar associada a icterícia colestática.

a. Isoniazida

A INH tem metabolização hepática, primariamente por acetilação pela N-acetiltransferase 2, verificando-se maior suscetibilidade para a hepatotoxicidade em acetiladores lentos devido à acumulação do metabolito intermédio da isoniazida, monoacetilhidrazina⁶. O espectro de apresentação clínica pode ser amplo, desde a ausência de sintomas, até à hepatite clinicamente sintomática em 50-75% dos casos. A hepatite aguda por isoniazida é uma entidade rara, com uma incidência inferior a 1% e taxa de mortalidade de 0.14-0.57/1000 doentes tratados^{7,8}.

b. Rifampicina e rifabutina

A RIF interfere de modo dose-dependente com os mecanismos de captação da bilirrubina, podendo causar hiperbilirrubinemia não conjugada transitória subclínica e icterícia sem lesão hepatocelular associada, habitualmente traduzida por um quadro insidioso de colestase ao longo do 1.º mês de tratamento^{9,10}. Uma vez que a RIF é um potente indutor do citocromo P450 pode potenciar interações farmacológicas com numerosos fármacos¹¹.

A rifabutina não parece ter potencial hepatotóxico nas doses usuais¹².

c. Pirazinamida

A PZA, especialmente em regimes de combinação, é o antibacilar de primeira linha mais frequentemente responsável pela ocorrência de hepatite (1%) ou exantema, podendo induzir reações de hipersensibilidade com eosinofilia e lesão hepática ou, raramente, hepatite granulomatosa^{5, 13-15}.

d. Etambutol

Não tem potencial hepatotóxico apreciável, estando descrito 1 caso de icterícia colestática¹⁶.

e. Fluoroquinolonas

Pode correr elevação reversível das transaminases em 2-3% dos casos de tratamento da TB com fluoroquinolonas¹⁷. Entre as fluoroquinolonas mais utilizadas, a elevação das transaminases relacionada com moxifloxacina e levofloxacina tem sido raramente reportada¹⁸.

f. Antibacilares de segunda linha

Ocorre hepatotoxicidade em cerca de 2% dos doentes tratados com etionamida e em 0.3% dos doentes tratados com PAS. A cicloserina não parece estar associada a hepatotoxicidade^{5, 19}.

g. Novos antibacilares

Dentro do grupo dos novos fármacos com atividade no tratamento da tuberculose, a bedaquilina parece ter algum potencial hepatotóxico²⁰, aspeto que não está descrito com delamanid, pretomanid e sutezolida²¹⁻²³.

/ 3. Hepatotoxicidade

a. Definição

Os critérios que determinam a suspensão do tratamento assentam na elevação da alanina aminotransferase (ALT) cinco vezes o limite superior do normal (LSN) em doente assintomático ou três vezes o LSN na presença de icterícia ou sintomas de hepatite. A definição de hepatotoxicidade não é unânime, existindo ligeiras diferenças nas definições adotadas por algumas das sociedades internacionais que emitiram recomendações sobre o tratamento da TB (tabela I).

b. Fatores de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade são múltiplos e incluem a idade (abaixo dos 5 ou superior a 35 anos^{5,24}), o sexo feminino, o consumo de álcool²⁵, a desnutrição, a hipoalbuminémia²⁵, a elevação do perfil basal de transaminases^{1,26-28}, as coinfeções por vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC)²⁹ e vírus da imunodeficiência humana (VIH)²⁹ e os recetores de transplante hepático. Também são fatores de risco alguns marcadores genéticos, como genótipo de acetilador lento⁶, polimorfismos genéticos dos citocromo P450 2E1, glutatião S-transferase e presença do HLA-DQB1*0201²⁵ embora esta avaliação não esteja ainda disponível na prática clínica. A presença de TB extensa ou disseminada, e regimes com RIF³⁰ e/ou PZA¹³ também aumentam a probabilidade de toxicidade.

c. Importância da sua antecipação

A ocorrência de hepatotoxicidade deve ser antecipada a partir duma história clínica pormenorizada, procurando identificar os fatores de risco já anteriormente referidos. Devem também ser efetuadas análises laboratoriais prévias, sendo recomendável o rastreio de infeção por VIH e hepatites víricas. A monitorização da ALT está recomendada nos doentes que apresentam os fatores de risco acima descritos, assim como naqueles com história prévia de hepatite por INH e nas grávidas e puérperas³¹⁻³³.

d. Durante o tratamento de infeção latente

A hepatotoxicidade durante o tratamento da infeção latente tem uma incidência baixa, de cerca de 0.5%, podendo ser mais elevada na presença dos fatores de risco já anunciados, os quais podem determinar um regime alternativo²⁷.

e. Durante o tratamento de infeção ativa

A incidência reportada de hepatotoxicidade durante o tratamento de infeção ativa é de 5-33% nalgumas séries, dependendo da

ATS

BTS

ERS

TABELA I - COMPARAÇAO DA DEFINIÇAO DE HEPATOTOXICIDADE UTILIZADA PELA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA E ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS. <i>ADAPTADO DE LANGE E MIGLIORI, TUBERCULOSIS. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY , 2012</i>							
	MONITORIZAÇÃO NA PRESENÇA DE FR	SUSPENSÃO DE FÁRMACOS SE HEPATITE CLÍNICA OU SINTOMÁTICA	LIMIAR P/ SUSPENSÃO DE FÁRMACOS (MESMO SE ASSINTOMÁTICO)				
ENTIDADE			ALT	BILIRRUBINA			
SPP			5xLSN, assintomático	NE			

3xLSN e sintomas

NE

NE

Iterícia

2xLSN NE

Aumento

5xLSN

3xLSN

5xLSN

2xLSN

5xLSN

NE

ALT - Alanina aminotransferase; ATS - American Thoracic Society; BTS - British Thoracic Society; ERS - Task Force of the European Respiratory Society; LSN - limite
superior do normal: NE não especificado: SPD Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Sim

definição utilizada³⁴⁻³⁵. Ocorre geralmente nos primeiros 3 meses de terapêutica (em 60% dos casos), melhorando quase sempre com a suspensão do tratamento. A não suspensão do tratamento pode ser fatal. Nos casos de lesão hepática grave em que seja previsível a progressão para falência hepática aguda deve ser considerada a referenciação para centro de transplantação hepática.

Sim

Sim

NE

f. Reintrodução sequencial dos antibacilares

Na reintrodução dos fármacos, a utilização de antibacilares de primeira linha é sempre preferível aos regimes de segunda linha. Assim, após a suspensão dos fármacos, e depois de se verificar a normalização ou descida de ALT para valores duas vezes o LSN, a reintrodução deverá sempre ser tentada de forma sequencial, aumentando gradualmente a dose de cada fármaco até atingir a dose recomendada.

O modo como esta reintrodução é concretizada não é unânime, existindo algumas diferenças nas recomendações existentes. Na tabela II está representado o esquema de reintrodução sequencial de acordo com as recomendações britânicas (*British Thoracic Society*, BTS)³⁵, também adotadas pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP)³³. As recomendações americanas (*American Thoracic Society*, ATS)⁵ são em muito semelhantes, diferindo apenas na ordem de reintrodução dos antibacilares, favorecendo a reintrodução da rifampicina em primeiro lugar, por ser o antibacilar de primeira linha com menor potencial hepatotóxico.

A reintrodução pode assim privilegiar em primeiro lugar a RIF (com ou sem EMB) ao longo de 3-7 dias, e, em caso de estabilidade da ALT, a INH deve ser reintroduzida. Uma semana

mais tarde, verificando-se estabilidade da ALT, a PZA poderá ser adicionada. Nesse momento, nos doentes que tiveram hepatotoxicidade grave ou prolongada e toleraram a reintrodução de RIF e INH, a PZA surge como o presumível agressor, pelo que este antibacilar deverá ser definitivamente suspenso com o necessário ajustamento da duração total da terapêutica (tabela III).

Durante a estratégia de reintrodução sequencial e de modo a assegurar proteção contra a possibilidade de resistência à INH, o EMB não deve ser suspenso até que estejam disponíveis quer o teste molecular de deteção de resistência à INH e RIF, quer o teste de sensibilidade do M. tuberculosis aos antibacilares de primeira linha, ou pelo menos até que as baciloscopias negativem.

A reintrodução dos antibacilares de primeira linha não deverá ser tentada em doentes que tiveram manifestações clínicas de hepatite fulminante, com coagulopatia e encefalopatia.

As principais limitações da estratégia de reintrodução sequencial prendem-se com o tempo de demora na sua execução, que pode durar mais de um mês, e com a necessidade de avaliações clínicas e analíticas frequentes que podem ser difíceis de assegurar em ambulatório. Uma vantagem da estratégia de reintrodução sequencial é o potencial de identificação do fármaco agressor, o que se afigura muito relevante quando se sabe que a taxa de recidiva de hepatotoxicidade pode ser tão elevada como 24%^{5,32}.

g. Utilização de esquemas alternativos

Os doentes com disfunção hepática conhecida podem ser difíceis de tratar com INH, RIF e PZA. Nestes, assim como nos doentes

	TABELA II - ESQUEM	A DE REINTRODUÇÃO DOS ANTIBACILARES	DE PRIMEIRA LINHA APÓS SUSPENSÃO POR HEPATOTOXICIDADE ³³
DIA	ISONIAZIDA	RIFAMPICINA	PIRAZINAMIDA
1	50		
2	100		
3	150		
4	300	75	
5	300	150	
6	300	300	
7	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	
8	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	250
9	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	500
10	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1000
11	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)
12	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)
13	300	450 (<50 kg)/600 (>50 kg)	1500 (<50kg)/2000(>50 kg)

com tuberculose extensa ou meningite, o tratamento recomendado assenta na utilização de um regime não hepatotóxico, nomeadamente fluoroquinolona de última geração, EMB e estreptomicina (ou outro aminoglicosídeo endovenoso) até que se verifique resolução da hepatite aguda ou até finalização da terapêutica em caso de disfunção hepática severa³³.

h. Reintrodução de antibacilares na abordagem da hepatotoxicidade no tratamento da tuberculose multirresistente

Um estudo conduzido entre 2000-2004 analisou os casos de hepatotoxicidade num grupo de 608 doentes com tuberculose multirresistente. O tratamento foi suspenso nos doentes com critérios de hepatotoxicidade (cerca de 16,5%), e após a normalização das transaminases procedeu-se à reintrodução sequencial por ordem crescente de potencial hepatotóxico. A

ausência de casos de recidiva de hepatotoxicidade sugere que a estratégia de reintrodução de antibacilares de segunda linha após normalização das provas de função hepática pode ser feita de modo semelhante ao já recomendado para os antibacilares de primeira linha³⁶.

i. Abordagem da hepatotoxicidade no tratamento da TB em situações particulares

i. Doentes com infeção por VHB e VHC

O tratamento da TB em doentes com hepatite B crónica pode ser também um desafio, uma vez que os doentes portadores de AgHBs poderão ter um nível basal de transaminases elevado³⁷. Os doentes com AgHBe positivo parecem estar em maior risco de hepatototoxicidade, a qual parece ser independente da elevação basal de transaminases e da perda de AgHBe³⁸. A lesão

TABELA III – ESÇ	DUEMAS ALTERNATIVOS EM FUNÇÃO DOS FÁRMACOS DE PRI	MEIRA LINHA IMPLICADOS NA HEPATOTOXICIDADE ³³
FÁRMACO HEPATOTÓXICO	ESQUEMA RECOMENDADO (FASE INICIAL/FASE DE MANUTENÇÃO)	DURAÇÃO MÍNIMA DE TRATAMENTO
Н	RZE/RE (ou RZ)	6-9m
R	HZE/HE (ou HZ)	12-18m
Z	HRE/HR	9m

TABELA IV	TABELA IV — RECOMENDAÇÕES A TER EM CONTA NA ESCOLHA DO REGIME ANTIBACILAR EM DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÓNICA DE ACORDO COM CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH³4	
CHILD	TRATAMENTO	
Α	Possibilidade de utilização de 2 fármacos com potencial hepatotóxico HR (+/- Z). 6-9m	
В	Possibilidade de utilização de 1 fármaco com potencial hepatotóxico em combinação. Evitar Z	
С	Evitar fármacos hepatotóxicos. Privilegiar antibacilares de segunda linha, como estreptomicina, etambutol fluoroquinolonas, amicacina, canamicina. Tratamento prolongado durante 12 meses ou mais. Papel dos aminoglicosídeos poderá estar limitado por uma redução da reserva renal nestes doentes.	

H - isoniazida; R - rifampicina; Z - pirazinamida

hepatocelular é geralmente precedida de uma elevação no DNA de VHB e tem maior potencial de gravidade³⁸.

A infeção por VHC é um importante fator de risco para a ocorrência de hepatotoxicidade²⁹. No caso particular da coinfeção por VIH/VHC este risco é cerca de 14 vezes superior. O advento dos novos antivíricos de ação direta, possibilitando esquemas de tratamento da hepatite C de curta duração, faz perspetivar que venha a ser possível no futuro priorizar o tratamento da hepatite C em doentes com TB em fase de estabilidade clínica mas insuscetíveis de tratamento antibacilar, quer pelo elevado risco de hepatotoxicidade, quer por intolerância à terapêutica antibacilar decorrente da doença hepática crónica.

ii. Doentes com cirrose

A tuberculose em doentes com cirrose tem uma incidência mais elevada (168.6 casos/100.000 habitantes)^{39,40,} maior frequência de formas extrapulmonares (31% vs 12%)^{40,41} e pior prognóstico, particularmente em doentes com mais de 65 anos³⁹, independentemente da etiologia da doença hepática. As manifestações atípicas dificultam o diagnóstico tanto de infeção ativa como infeção latente³⁴. Apesar de não haver consenso quanto aos esquemas recomendados para o tratamento da

tuberculose em doentes cirróticos, alguns autores sugerem que a escolha do regime antibacilar seja orientada pela classificação Child-Pugh (tabela IV), tendo também sido emitidas orientações pela SPP relativas ao manejo da terapêutica da TB em doentes com insuficiência hepática (tabela V).

iii. Doentes com infeção por VIH

A ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento da TB em doente com infeção por VIH parece estar associada ao sexo feminino, à contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 400 células/ uL, à elevação basal das transaminases, à administração concomitante de fármacos hepatotóxicos e à presença de trombocitopenia, insuficiência renal ou coinfeção por VHB e/ou VHC⁴². Também nos doentes com infeção por VIH e TB, com imunodepressão avançada, e que iniciam terapêutica antirretrovírica imediatamente a seguir ao início do tratamento antibacilar, é muito importante a distinção entre a síndrome de reconstituição imunitária inflamatória (SRIS) e a hepatotoxicidade dos fármacos. A presença de hepatomegalia, predominância de elevação dos enzimas canaliculares, ausência de icterícia e sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose com envolvimento de outros órgãos, favorecem o diagnóstico de SRIS⁴².

TABELA V - ESCOLHA DO REGIME A	NTIBACILAR EM DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA D	DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES DA SPP ³³
	N° DE FÁRMACOS COM POTENCIAL HEPATOTÓXICO	ESQUEMA DE TRATAMENTO
AST/ALT>3XLSN	2 fármacos	6RZE
Insuficiência hepática grave	1 fármaco	2 REFq + 10 RE
INSUFICIENCIA NEFATICA UKAVE	0 fármacos	18-24 EFqAm

/ Conclusões

Apesar da relativamente baixa incidência, a hepatotoxicidade por antibacilares de primeira linha é um acontecimento potencialmente fatal, sendo fundamental a sua antecipação e suspeição, através da avaliação criteriosa do doente e da presença de fatores de risco. As decisões devem ser sempre individualizadas tendo em atenção a gravidade e extensão da doença, sendo obrigatória a exclusão de outras causas de alteração das provas de função hepática. A abordagem da TB em doentes com infeções por hepatite B ou C, assim como nos doentes infetados por VIH, pelo

risco mais elevado de hepatotoxicidade, exige monitorização clínica e laboratorial mais frequente.

Quando a hepatotoxicidade determina a suspensão dos antibacilares, a sua reintrodução deve ser feita de forma sequencial, com vigilância clínica e controlo laboratorial apertados. Devem privilegiar-se os fármacos de primeira linha e, na impossibilidade de reintrodução de todos os fármacos anteriormente suspensos, deve adequar-se o regime de tratamento e a duração correspondente.

/ Bibliografia

- 1. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Thorgeirsson UP, Timbrell JA, Snodgrass WR, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. Ann Intern Med. 1976 Feb;84(2):181–92.
- 2. Williams GM, latropoulos MJ. Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol.* 2002 Jan-Feb;30(1):41–53.
- 3. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002;22(2):145–55.
- 4. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002 Dec 17;137(12):947–54.
- 5. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee.An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15;174(8):935–52.
- 6. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2002 Apr;35(4):883-9.
- 7. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978 Jun;117(6):991–1001.
- 8. Thompson NJ et al. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ. 1982;60(4):555-64. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis

- 9. Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. Gut. 1972 May;13(5):366-71.
- 10. Gabriel R. Rifampicin jaundice. Br Med J. 1971 Jul 17;3(5767):182
- 11. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(9):819–50.
- 12. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr . Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):594-8
- 13. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472–1477.
- 14. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1996;9:2026–2030.
- 15. Knobel B, Buyanowsky G, Dan M, Zaidel L. Pyrazinamide-induced granulomatous hepatitis. J Clin Gastroenterol 1997;24:264–266.
- 16. Gulliford M, Mackay AD, Prowse K. Cholestatic jaundice caused by ethambutol. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Mar 29;292(6524):866.
- 17. Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. Clin Ther. 2000 Jul;22(7):798-817; discussion 797
- 18. Labowitz JK, Silverman WB. Cholestatic jaundice induced by cipro- floxacin. Dig Dis Sci 1997;42:192–194
- 19. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J. 1995 Aug;8(8):1384–8.

- 20. Shimokawa Y, Yoda N, Kondo S, Yamamura Y, Takiguchi Y, Umehara K. Inhibitory Potential of Twenty Five Anti-tuberculosis Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. Biol Pharm Bull. 2015 Sep 1;38(9):1425-9.
- 21. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2151-60
- 22. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1738-47
- 23. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2014 Apr 14;9(4):e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014
- 24. Yew WW, Chau CH, Leung S. Anti-tuberculosis drugs and liver toxicity. Eur Respir J. 1996 Feb;9(2):389–90.
- 25. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:916–919.
- 26. Fernández-Villar A, Sopeña B, Vázquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. Clin Infect Dis. 2003 Feb 1;36(3):293-8. Epub 2003 Jan 15

- 27. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. Chest. 2005 Jul;128(1):116-23. 28. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:699-705. 29. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender E, Bernstein D, Albanese A, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1871–1876 30. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1028-1032
- 31. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. Chest. 2003 Jan;123(1):102–6.
- 32. Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, Abdel-Aziz D, Munro K, Connell DW, et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 15;185(6):653-9

- 33. Duarte R, A Carvalho, D Ferreira, S Saleiro, R Lima, M Mota, et al. [Tuberculosis treatment and management of some problems related to the medication]. Rev Port Pneumol. 2010 Jul-Aug;16(4):559-72.[Article in Portuguese]

 34. Kumar N, Kedarisetty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol.* 2014 May 21;20(19):5760-72

 35. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom:
- Jul;53(7):536-48
 36. Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012
 May;16(5):596-603

recommendations 1998. Thorax. 1998

- 37. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. Chest. 2005 Apr;127(4):1304–11.
- 38. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng C, Yew W, Wong P, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31:201–206.

- 39. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect.* 2000 Apr;124(2):221–5.
- 40. Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct.* 2010 Jul;40(3):163-4
- 41. Cho YJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology* 2007; 12: 401-405
- 42. E Jong, F Conradie, R Berhanu, A Black, M-A John, G Meintjes, et al. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. S Afr J HIV Med 2013;14(3):113-119.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Toxoplasmose cerebral - casuística de 14 anos de um serviço de doenças infecciosas

Cerebral
toxoplasmosis –
14 years of
experience in an
infectious disease
unit

/ R. Jorge¹ / C. Ventura² / J. Saraiva da Cunha² / António Meliço-Silvestre ¹Serviço de Medicina Interna ²Serviço de Doenças Infecciosas Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Patrocínios

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:
Rita Serras Jorge
Rua Feliciano Canelas, n.º 16 Atouguia
2350-471 Torres Novas
Tel: 963411254
email: ritasjorge@hotmail.com

Artigo recebido em 05/11/2015 Artigo aceite para publicação em 05/01/2016

/ Resumo

Introdução: A toxoplasmose cerebral (TC) é uma doença infecciosa oportunista, comum em indivíduos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), estando os doentes com linfócitos T CD4 $^+$ < 100 céls/ μ L em maior risco.

Métodos: Estudo retrospetivo dos doentes admitidos num Serviço de Doenças Infecciosas de 2000 a 2013 com o diagnóstico de TC.

Resultados: Identificados 41 doentes, 80,5% homens, com idade média de 42,6 anos. Todos estavam infetados por VIH e, em cerca de metade (51,2%) este diagnóstico era *de novo*. Hemiparésia (24,4%), febre (19,5%), cefaleias (19,5%), convulsões (17,1%) e alteração do estado de consciência (17,1%) foram as manifestações clínicas mais frequentes. A maioria (97,4%) era IgG+ e IgM- para *Toxoplasma* e 73,2% tinha lesões cerebrais múltiplas. Os principais diagnósticos diferenciais foram: abcesso (17,1%), metastização (17,1%) e linfoma (12,2%). Cerca de metade (45%) dos doentes com diagnóstico prévio de infeção por VIH não estavam sob terapêutica e, em 25%, esta era irregular. A média de linfócitos CD4+ foi 55,5 cél/µl. A maioria (80%) não estava sob profilaxia para a toxoplasmose. A primeira opção terapêutica foi sulfadiazina e pirimetamina em 73,2% dos casos. A média de dias de internamento foi 60,1. A evolução foi favorável em 97,6%.

Conclusão: A TC atingiu, maioritariamente, indivíduos jovens e com imunossupressão grave, condicionando um tempo de internamento prolongado e uma mortalidade inferior à de outras séries.

Palavras-chave: Toxoplasmose cerebral, SIDA, infeções do sistema nervoso central

/Abstract

Background: Cerebral toxoplasmosis (CT) is a common opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Those with $\frac{1}{2}$ Imphocytes CD4+ <100 cells/ $\frac{1}{2}$ L are at greater risk.

Methods: Retrospective study of patients admitted to an Infectious Diseases unit from 2000 to 2013 with the diagnosis of CT.

Results: 41 patients were found, 80,5% men, mean age of 42.6 years. All were HIV+ and in 51,2% this diagnosis was unknown. Hemiparesis (24,4%), fever (19,5%), headache (19,5%), seizures (17,1%) and altered consciousness (17,1%) were the most frequent symptoms. Most (97.4%) were $\lg G + and \lg M$ - for Toxoplasma and 73,2% had multiple brain lesions. The main differential diagnoses were: abscess (17.1%), metastasis (17.1%) and lymphoma (12.2%). Half of the patients with a previous diagnosis of HIV were not under therapy (45%) and 25% took it irregularly. Average lymphocytes CD4+ was 55,5 cells /µL. Most (80%) were not under prophylaxis. The first therapeutic option was sulfadiazine and pyrimethamine in 73,2%. The average hospital stay was 60,1 days. The evolution was favourable in 97,6%.

Conclusion: CT affected mostly young male individuals with severe immunosuppression, conditioning a prolonged hospital stay and low mortality.

Key-words: cerebral toxoplasmosis, AIDS, central nervous system infections

/ Introdução

A toxoplasmose cerebral (TC) é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e constitui a doença infecciosa oportunista do sistema nervoso central (SNC) mais comum em indivíduos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).^{1,2} Em pessoas imunocompetentes, a primoinfeção é, habitualmente, assintomática. Contudo, a infeção pode persistir de forma latente e reativar aquando de condições imunossupressoras, como a infeção por VIH, sobretudo quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ cai abaixo das 100 céls/µL.^{1,4} A apresentação clínica é diversa, podendo manifestar-se por cefaleias, confusão, febre e sinais neurológicos focais.^{2,3} Os exames imagiológicos do SNC mostram, habitualmente, lesões únicas ou múltiplas, com captação de contraste em forma de anel.³ A terapêutica de primeira linha consiste na administração de pirimetamina e sulfadiazina.⁵ A recuperação clínica ocorre em cerca de 70% dos doentes.^{6,7}

O objetivo deste estudo foi caracterizar os doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra com o diagnóstico de TC, no que se refere às suas características epidemiológicas e clínicas.

/ Material e métodos

Estudo retrospetivo sobre doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de 2000 a 2013, com o diagnóstico, principal ou secundário, de TC, através da consulta dos processos clínicos. Foram considerados como tendo o diagnóstico de TC aqueles que apresentaram clínica compatível com confirmação histológica, por cultura e/ou PCR (polymerase chain reaction) ou com alterações imagiológicas compatíveis, serologia positiva e resposta à terapêutica. Os dados apresentam-se como média e desvio-padrão (DP) ou em número e percentagens.

/ Resultados

Foram identificados 41 doentes com o diagnóstico de TC, a maioria dos quais (80,5%) do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 42,6 anos. (Tabela I)

À data do diagnóstico, mais de um terço dos indivíduos (39,0%) eram considerados saudáveis e metade (51,2%) estava infetada por VIH (24,4% já com critérios de SIDA). Foi, ainda, possível identificar outras comorbilidades, como alcoolismo crónico,

TABELA I - CARACTERIZAÇÃO DOS DOENTES COM TOXOPLASMOSE CEREBRAL			
		N	0/0
GÉNERO	Masculino	33	80,5
	Feminino	8	19,5
IDADE (ANOS)	Média ± DP	42,6 ± 10,4	
	Mínimo-Máximo	24-63	
ANTECEDENTES PESSOAIS	Saudáveis	16	39,0
	VIH + com critérios de SIDA	10	24,4
	VIH + sem critérios de SIDA	11	26,8
	Alcoolismo crónico	4	9,8
	Hepatite C crónica	1	2,4
	Diabetes mellitus	2	4,9
	Enfisema pulmonar	1	2,4
	Hipertensão arterial	1	2,4
	AVC prévio	1	2,4

hepatite crónica a vírus C, diabetes mellitus, enfisema pulmonar e acidente vascular cerebral prévio. (Tabela I)

As manifestações clínicas, de acordo com o registo nos processos clínicos, foram diversas. As mais frequentes foram a hemiparésia (24,4%), febre (19,5%), cefaleias (19,5%), crise convulsiva (17,1%) e alteração do estado de consciência (17,1%). (Tabela II)

Relativamente ao diagnóstico, foi possível obter os resultados da serologia para *Toxoplasma gondii* na quase totalidade dos doentes (38) infetados. A maioria dos doentes (97,4%) era IgG+ e IgM-para *Toxoplasma gondii*, sendo que um deles apresentava IgG- e IgM-. A presença de múltiplas lesões cerebrais foi a alteração imagiológica mais frequente (73,2%), apresentando os restantes lesões cerebrais únicas. A tomografia axial computorizada (TC) foi

TABELA II - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS		
	N	%
Hemiparésia	10	24,4
Febre	8	19,5
Cefaleias	8	19,5
Crise convulsiva	7	17,1
Alteração do estado de consciência	7	17,1
Ataxia	4	9,8
Parésia facial central	4	9,8
Disartria	3	7,3
Desorientação	2	4,9
Monoparésia	2	4,9
Hemiplegia	2	4,9
Alteração da sensibilidade	1	2,4

TABELA III - DIAGNÓSTICO		
	N	%
Imagiológico, histológico, serológico e resposta à terapêutica	1	2,4
Imagiológico, serológico e resposta à terapêutica	34	82,9
Imagiológico e resposta à terapêutica	3	7,3
Imagiológico, histológico e serológico	1	2,4
Histológico, serológico e resposta à terapêutica	2	4,9
TOTAL	41	100

o exame mais frequentemente solicitado, tendo 36,6% realizado apenas TC-CE, 61,0% realizaram TC-CE e RM-CE para melhor esclarecimento diagnóstico e 2,4% foi apenas submetido a RM-CE.

O diagnóstico foi estabelecido com base na clínica, imagiologia, serologia e resposta à terapêutica na maioria dos doentes (N=34, 82,9%). Em 9,8% foi ainda possível obter confirmação histológica através de biópsia. (Tabela III).

Os diagnósticos diferenciais mais frequentemente colocados foram o de abcesso cerebral (N=7;17,1%), metastização cerebral (N=7;17,1%) ou linfoma do sistema nervoso central (N=5;12,2%). Outros diagnósticos foram também equacionados: leucoencefalopatia multifocal progressiva (N=2; 4,9%), infeção do SNC por citomegalovírus (N=1;2,4%), neurocisticercose (N=1;2,4%), encefalopatia VIH (N=1;2,4%) e encefalite por vírus varicela-zoster (N=1;2,4%).

Todos os doentes estavam infetados por VIH (VIH-1 N=39;95,1%) e, em cerca de metade (51,2%), este diagnóstico foi feito durante o internamento. O principal comportamento de risco identificado foi a prática de relações sexuais de risco hetero/homossexuais (N=15;36,6%) e a partilha de material de injeção para uso drogas endovenosas (N=5;12,2%).

Nos indivíduos com diagnóstico prévio de infeção por VIH, 45% não estavam sob terapêutica antirretroviral (TARV) e 25% não a cumpriam de forma regular; apenas 25% eram seguidos regularmente em consulta. A média de linfócitos CD4+ foi de 55,5 cél/µl (DP 78,8, mín 4, máx 397), sendo que 4,9% apresentavam CD4+ > 200 cél/µl. A maioria (N=16, 80%) não estava sob profilaxia com cotrimoxazole e 10% não a cumpriam de forma regular.

Em 80,5% foi instituída ou mantida TARV durante o internamento. A primeira opção terapêutica foi a sulfadiazina e pirimetamina em 73,2% dos casos. (Tabela IV)

A média de dias de internamento foi 60,1 dias (DP 48,4, mín 10, máx 193). Todos os doentes (97,6%) apresentaram evolução favorável, à exceção de um que, tendo confirmação histológica de

TABELA IV - PRIMEIRA OPÇÃO TERAPÊUTICA		
Sulfadiazina + pirimetamina	30	73,2%
Clindamicina + pirimetamina	5	12,2%
Sulfametoxazol + trimetropim	3	7,3%
Atovaquona	1	2,4%
Dapsona + pirimetamina	1	2,4%
Atovaquona + pirimetamina	1	2,4%

TC, não recuperou e veio a falecer. Apesar da resposta favorável, três doentes (7,3%) vieram a falecer durante o internamento devido a outras infeções.

/ Discussão

A TC acometeu indivíduos infetados por VIH, na sua maioria jovens e do sexo masculino. Em cerca de metade dos doentes, a TC foi a primeira manifestação da infeção VIH. A maioria apresentava imunossupressão grave mas valores de linfócitos CD4>200 cél/µL foram também encontrados, tal como noutras séries, pelo que não devem excluir o diagnóstico.^{2, 3}

Todos os doentes apresentavam sintomas ou sinais da doença, sendo que as manifestações clínicas mais frequentes foram a hemiparesia, febre, cefaleias, crise convulsiva e alteração do estado de consciência.

A ausência de anticorpos IgG em doentes com TC havia já sido descrita noutros estudos, podendo a sua explicação ser diversa.^{3, 8, 9} A incapacidade do método laboratorial para detetar pequenas quantidades de imunoglobulina pode ser uma explicação, devendo o seu resultado ser repetido sempre que o diagnóstico de TC seja provável.^{3, 10, 11} A primo-infeção ou a reativação em indivíduos incapazes de produzir anticorpos detetáveis são outras causas a considerar.^{10, 11}

Os exames imagiológicos do SNC são um dos pilares do diagnóstico. Nesta série a maioria dos indivíduos realizou TC-CE, sendo a presença de lesões cerebrais múltiplas a alteração mais frequentemente encontrada.

Os principais diagnósticos diferenciais colocados foram os de abcesso cerebral, metastização cerebral e linfoma do sistema nervoso central. Sempre que a evolução do doente não seja a esperada ou os dados clínicos sejam conflituantes e não permitam excluir outros diagnósticos, a biópsia das lesões está indicada, tal como foi necessário em alguns doentes desta série.⁹

O seguimento regular em consulta e a *compliance* à terapêutica foram muito baixos, o que conduziu a uma baixa percentagem de doentes sob TARV e profilaxia e, portanto, com incapacidade para a reconstituição imunológica que pode levar à diminuição do risco de TC. O risco de desenvolvimento de TC em doente sob profilaxia com cotrimoxazole é de 0 a 2,4% e portanto esta deve ser sempre equacionada em indivíduos em que esta esteja indicada.^{9, 12, 13}

A taxa de mortalidade é considerável, sobretudo tratando-se de indivíduos jovens, mas contudo foi inferior à de outras séries (84%).³

/ Conclusão

A TC é uma infeção oportunista grave do SNC, que atinge, maioritariamente, indivíduos jovens e com imunossupressão grave. O rastreio da infeção por VIH, em particular na população com comportamentos de risco, e o estadiamento dos doentes infetados por VIH é fundamental na prevenção das infeções oportunistas. Atrasos no diagnóstico podem condicionar o surgimento de patologias graves (toxoplasmose, pneumocistose, etc.), com tempo de internamento prolongado e elevadas taxas de mortalidade. Por outro lado, apesar de terapêuticas altamente eficazes, a motivação na adesão ao tratamento é crucial para otimizar a resposta imunológica.

/ Bibliografia

- 1. Luft BJ, Remington JS. AIDS commentary. Toxoplasmic encephalitis. J Infect Dis. 1988;157(1):1-6.
- 2. Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine (Baltimore). 1992;71(4):224–39.
- 3. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1992;327(23):1643–8.
- 4. Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. AIDS. 1990;4(6):519-21.
- 5. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1996;22(2):268-75.

- 6. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med. 1989;86(5):521-7.
- 7. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. N Engl J Med. 1993;329(14):995–1000.
- 8. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. JAMA. 1984;252(7):913-7.
- 9. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of Pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest. 1987;91(3):323–7.
- 10. Leport C, Chene G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in

- patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. J Infect Dis. 1996:173(1):91-7.
- 11. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis. 2001;33(10):1747–55.
- 12. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 1994;120(11):932-44.
- 13. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 1992;117(2):106-11.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Ledipasvir-sofosbuvir no tratamento da trombocitopenia grave secundária à infeção crónica por vírus da hepatite C

Ledipasvir-sofosbuvir in the treatment of severe thrombocytopenia secondary to hepatitis C virus chronic infection

/ A. S. Serafim / A. Cardoso / M. F. Campante Serviço de Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo (CHBM)

Correspondência:
Ana Sofia Serafim
Rua 3 lote 31 3º Esq,
2835-508 Cidade Sol, Santo António da Charneca,
Barreiro.
Tel: 912083689
Fax: [serviço de Medicina do CHBM]212147362
Email: asrserafim@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em 27/10/2015 Artigo aceite para publicação em 17/12/2015

/ Resumo

A trombocitopenia mediada por autoanticorpos é uma manifestação extra-hepática comum da infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) e do tratamento com interferão peguilado. Os novos antivirais de ação direta, além de melhor tolerados, podem ser utilizados no tratamento das manifestações extra-hepáticas graves. Apresenta-se o caso de um homem de 48 anos, com etilismo moderado e passado de toxicofilia, admitido por trombocitopenia e emagrecimento. Foi feito o diagnóstico de hepatite C (genótipo 4, estádio 1 de fibrose) e trombocitopenia autoimune, após exclusão de outras causas, nomeadamente hipertensão portal.

Após corticoterapia, com subida das plaquetas, iniciou terapêutica com interferão peguilado e ribavirina. Assistiu-se a agravamento da trombocitopenia, associada a petéquias e hematúria. Apesar do tratamento de suporte com infusão de plaquetas, corticoterapia em muito alta dose e imunoglobulina endovenosa, manteve a contagem plaquetária limitada a 3.000-4.000/μL, pelo que os autores consideraram benéfica a utilização dos novos antivirais de ação direta que, ao diminuir a carga viral do VHC, diminuem a formação de autoanticorpos antiplaquetários. Depois de iniciar tratamento com ledipasvir-sofosbuvir, verificou-se uma recuperação rápida e sustentada da trombocitopenia para 178.000/μL, associada a carga viral negativa às 4 e 12 semanas.

O tratamento eficaz da trombocitopenia refratária, verificado neste caso, apoia a utilização de ledipasvir-sofosbuvir, não só no tratamento da infeção por VHC, mas também das suas manifestações extra-hepáticas, tal como é preconizado nas *quidelines* internacionais.

Palavras-chave: trombocitopenia autoimune, hepatite C, ledipasvir-sofosbuvir

/ Abstract

Autoantibody-mediated thrombocytopenia is a common extrahepatic manifestation of hepatitis C virus (HCV) chronic infection and side effect of the treatment with peginterferon. The new direct-acting antivirals have a better tolerance profile and can be used in the treatment of those manifestations.

The case discussed in the article is about a 48 year old man, with moderate alcohol consumption and past history of intravenous drug use. He was admitted with thrombocytopenia and weight loss. Upon excluding other causes such as portal hypertension, a diagnosis of hepatitis \mathcal{C} (genotype 4, score 1 of fibrosis) and autoimmune thrombocytopenia was made.

The corticotherapy resulted in the increase in the platelet count, after which the treatment with peginterferon and ribavirine was started. The platelet count dropped severely and petechial rash and hematuria appeared. Regardless support treatment with platelet transfusion, very high-dose corticotherapy and intravenous immunoglobulin, the platelet count was maintained limited to $3.000\text{-}4.000/\mu\text{L}$. The authors found beneficial the use of the new direct-acting antivirals which by reducing the HCV viral load, reduce the production of anti-platelet antibodies. After initiating treatment with ledipasvir-sofosbuvir there was a rapid and sustained recovery of the thrombocytopenia up to $178.000/\mu\text{L}$, with a simultaneous negative viral load at weeks 4 and 12.

The successful treatment of refractory thrombocytopenia reported in this case, supports the use of ledipasvir-sofosbuvir not only in the treatment of HCV infection but also of its extrahepatic manifestations as it is recommended in the international guidelines.

Keywords: autoimmune thrombocytopenia, hepatitis C, ledipasvir-sofosbuvir.

/ Introdução e Objetivos

Nas guidelines europeias e americanas para o tratamento da hepatite C crónica, as manifestações extra-hepáticas da infeção VHC que, pela sua gravidade, constituem indicação para tratamento antiviral são as manifestações mediadas por imunocomplexos, tais como a crioglobulinémia mista, o linfoma não-Hodgkin de células B e a doença renal crónica associada ou não a complexos autoimunes^{1,2}. Outras complicações, nomeadamente hematológicas, podem surgir com uma gravidade refratária às medidas terapêuticas de suporte e implicam igualmente iniciar tratamento causal (antiviral). O caso clínico que se apresenta ilustra esta última situação, demonstrando a eficácia dos novos antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite crónica C, na resolução de uma manifestação extra-hepática grave, neste caso, trombocitopenia autoimune refratária.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, leucodérmico, de 48 anos de idade, desempregado, com hábitos etanólicos (90g/dia) e tabágicos (30 Unidades Maço/Ano), recorreu ao serviço de urgência (SU) em dezembro de 2014 por quadro com 2 meses de evolução, caraterizado por astenia, anorexia e perda ponderal de cerca de 7% do seu peso habitual. A avaliação laboratorial revelou trombocitopenia de 43.000/µL (valor de referência: 150-450000/µL), sem outras citopenias. Objetivamente não evidenciava estigmas de doença hepática crónica, petéquias, equimoses, hematomas, adenopatias ou organomegálias. Foi admitido em internamento no serviço de Medicina Interna para estudo etiológico de trombocitopenia associada a perda ponderal.

Quando questionado, o doente negava sinais e sintomas hemorrágicos prévios, alterações laboratoriais antigas, contexto epidemiológico de viagens ou infeções, história pessoal ou familiar de antecedentes patológicos. Além do consumo atual de álcool e tabaco, apurou-se um passado de utilização de drogas endovenosas, cessado há vários anos. Negava, ainda, hábitos medicamentosos (Tabela 1).

O exame objetivo (Tabela 2), dirigido aos sinais de hemorragia, à presença de linfadenopatias e hepatoesplenomegalia, assim como a sinais de trombose, revelou-se absolutamente normal.

A avaliação complementar de diagnóstico (Tabela 3) permitiu excluir causas hematológicas, esplenomegalia ou hipertensão portal e a existência de coagulopatia. Colocou-se a hipótese de trombocitopenia autoimune, possivelmente associada a infeção viral, o que se confirmou aquando do conhecimento da positividade para IqG-VHC.

Iniciou-se corticoterapia em alta dose (prednisolona 1mg/kg de peso/dia), com subsequente normalização plaquetária para 150.000/ μ L (gráfico I). Seguiu-se desmame rápido para 20 mg/dia com ligeira descida da contagem de plaquetas mas dentro de valores seguros (96.000/ μ L) e sem evidência de hemorragia. Teve alta para a consulta, a aguardar a quantificação da carga viral do VHC e o resultado da pesquisa de anticorpos antiplaquetários.

Na consulta, em janeiro de 2015, apresentava bom estado geral mas referia mialgias dos membros inferiores e superiores. O exame objetivo não evidenciava quaisquer alterações. Analiticamente verificava-se uma descida de plaquetas para 82.000/μL, carga viral VHC de 5.9log₁₀ (743.848 UI/mI; genotipagem ainda em curso) e

positividade para anticorpos antiglicoproteínas plaquetárias IIb/ IIIa e la/IIa. Progrediu-se no desmame de corticoterapia para 15mg/dia, dada a hipótese de miopatia dos corticóides, sendo necessário novo aumento por descida plaquetária para 35.000/µL (sem perdas hemáticas).

Em fevereiro de 2015, já com conhecimento de que se tratava de um genótipo 4 do VHC e com elastografia hepática compatível com estádio 1 de fibrose, opta-se por iniciar terapêutica com interferão alfa peguilado e ribavirina, sendo nesta altura a contagem plaquetária de 93.000/ μ L. À 4ª semana de tratamento, a carga viral era de 4.8log₁₀ (60.397 UI/mI), compatível com resposta viral lenta, e as plaquetas de 58.000/ μ L.

Às oito semanas, surgiram petéquias nos membros inferiores e o hemograma revelava uma descida plaquetária para 10.000/µL. Foi transfundido com 1 "pool" de plaquetas, com subida para 39.000/µL e suspendeu-se o tratamento com interferão peguilado e ribavirina, mantendo-se a corticoterapia. Quatro dias depois recorreu ao SU por hematúria, constatando-se 4.000/µL plaquetas, pelo que foi admitido em internamento no serviço de Medicina Interna. Após suporte transfusional com mais 2 "pool" de plaquetas (e sob corticoterapia em alta dose), a contagem plaquetária mantinha-se num mínimo de 3.000-4.000/µL, embora com cessação completa de hematúria. Durante uma semana manteve-se sem novas perdas hemáticas e com resolução gradual das petéquias, mas mantendo trombocitopenia grave. Após discussão do caso com a Hematologia, optou-se

TABELA 1- HISTÓRIA CLÍNICA SUMÁRIA DIRIGIDA À AVALIAÇÃO DO DOENTE COM TROMBOCITOPENIA INAUGURAL, E OS DADOS POSITIVOS NO CASO APRESENTADO	
PERGUNTA	RESPOSTA
Contagem de plaquetas em hemogramas anteriores?	Normal (150-450000/μL)
História familiar de doenças hemorrágicas e/ou trombocitopenia?	Não
História de hemorragia, por exemplo, petéquias, equimoses, epistaxes, hemorragia gengival, hematemeses, melenas?	Não
Medicação habitual? Novas prescrições, medicação intermitente, medicação não sujeita a receita médica (aspirina, anti-inflamatórios não esteroides, ervas medicinais)?	Não
Ingestão de bebidas que contêm quinino? (água tónica)	Não
Exposição a infeções? Infeções recentes virais, bacterianas ou rickettsioses; vacinas de vírus vivos; viagens recentes para áreas endémicas de malária, dengue, leptospirose, meningococos, febre da mordedura de rato, rickettsioses, hantavírus e febres hemorrágicas (Ébola, Lassa); fatores de risco para infeção por VIH, VHC.	Utilizador de drogas endovenosas no passado
Hábitos alimentares que possam condicionar défices nutricionais? Veganismo, vegetarianismo, ingestão de zinco?	Não
Outras doenças? Incluindo doenças hematológicas, reumatológicas, cirurgia bariátrica ou desnutrição? Transfusões ou transplante de órgãos?	Não

TABELA 2	- EXAME OBJETIVO SUMÁRIO, DIRIGIDO À AVALIAÇÃO INICIAL DO DOENTE COM TROMBOCITOPENIA.
ÓRGÃO/SISTEMA	ACHADO FÍSICO
Pele	Petéquias, púrpura, equimoses (versus telangiectasias, angiomas e púrpura vasculítica, mais frequente nas alterações da coagulação).
Mucosas	Hemorragia da cavidade oral, do trato gastrointestinal (sangue oculto nas fezes)
Fígado, baço e nódulos linfáticos	Hepatomegalia. Esplenomegalia. Adenopatias focais e dolorosas versus generalizadas e indolores.

então por iniciar corticoterapia em muito alta dose com pulsos de metilprednisolona 1g e manutenção com 120mg/dia, associada a imunoglobulina endovenosa (IVIg) 1g/kg/dia. Ao fim de uma semana assistiu-se a subida da contagem, ainda que insatisfatória (6.000/μL), pelo que se considerou iniciar tratamento de segunda linha para trombocitopenia autoimune (rituximab, esplenectomia, fator estimulante da trombopoietina), ao mesmo tempo que se equacionava o tratamento do mecanismo subjacente à mesma, isto é, a infeção crónica por VHC, através dos novos antivirais de ação direta. O tratamento combinado com ledipasvir-sofosbuvir, que já havia sido solicitado após o primeiro episódio hemorrágico, encontrava-se nesta altura autorizado, pelo que foi iniciado. Nos 5 dias sequintes, a contagem plaquetária manteve-se com tendência ascendente, atingindo as 39.000/µL. Após a alta, e ao fim de 10 dias de tratamento com ledipasvir-sofosbuvir, as plaquetas eram já de 89.000/μL. A carga viral às 4 semanas de tratamento era negativa e as plaguetas de 104.000/µL. Às 10 semanas a trombocitopenia estava totalmente resolvida (178.000/μL plaquetas) e no fim do tratamento, às 12 semanas, a carga viral mantinha-se negativa, assim como quatro semanas após o término do tratamento (com 203.000/µL plaquetas).

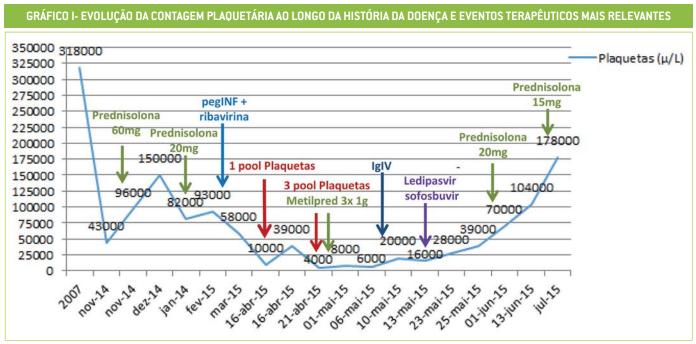
/ Discussão

A relação entre a infeção crónica por VHC e a trombocitopenia imune, como consequência do tratamento com interferão ou associada a infeção crónica sem tratamento, está descrita na literatura, sendo sobejamente reconhecida pela comunidade científica³. Um dos maiores estudos realizados nesta área incluiu 120.691 americanos com infeção por VHC e 454.905 controlos, constatando-se a associação direta entre infeção crónica VHC e trombocitopenia (*hazard ratio* = 1.8) nos doentes tratados e não tratados⁴.

A formação de anticorpos antiplaquetários medeia a destruição das plaquetas no baço pelo sistema reticuloendotelial. Células fagocíticas, como os macrófagos, reconhecem as plaquetas revestidas por anticorpos e aumentam a *clearance* da circulação, conduzindo a trombocitopenia, que pode ser mais ou menos grave, e estar associada ou não a um aumento do risco hemorrágico, o qual não é exclusivamente dependente do número absoluto de plaquetas em circulação⁵.

Por outro lado, os efeitos secundários hematológicos são comuns durante o tratamento com o interferão, sendo apenas superados pelos efeitos na glândula tiroideia, e seguidos das doenças do

TABELA 3- EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO POSSIVELMENTE UTILIZADOS NA ABORDAGEM INICIAL DE TROMBOCITOPENIA. AC, ANTICORPO. ANA, ANTICORPO ANTINUCLEAR	
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	RESULTADO
Hemograma e esfregaço de sangue periférico	Sem outras citopenias; sem agregados ou plaquetas gigantes; sem dismorfias celulares.
Mielograma	Medula hipercelular com aumento de megacariócitos (grau III).
VIH, VHC, VHB	VIH e VHB (HBsAg, anti-HBc) negativos. Ac VHC positivo.
Autoanticorpos	ANA negativo. Antiglicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa e la/IIa positivo.
TC abdominal e pélvica	Fígado com dimensões um pouco aumentadas mas sem alterações estruturais ou do sistema biliar, estando mantido o calibre das vias biliares. Baço de dimensões não aumentadas, com estrutura mantida. Não há adenomegálias nos territórios estudados.



pegINF – interferão peguilado. Metilpred – pulsos de metilprednisolona 1g/dia durante 3 dias. IgIV – imunoglobulina endovenosa.

tecido conjuntivo ou renais⁶. Os autoanticorpos podem surgir durante o tratamento, baixos títulos de anticorpos podem tornar-se elevados com o tratamento, fenómenos autoimunes subclínicos podem manifestar-se clinicamente, ou doenças autoimunes silenciosas podem surgir após exposição ao interferão⁷.

Apesar do risco que o doente apresentava para agravamento da trombocitopenia prévia, o tratamento da hepatite C (que nesta altura consistia na combinação de interferão e ribavirina), potenciava a resolução do mecanismo autoimune e o desmame rápido de corticóides minimizando a sua toxicidade. O agravamento da trombocitopenia autoimune pelo tratamento com interferão foi rapidamente manejada com corticoterapia e suporte transfusional, com controlo eficaz dos eventos hemorrágicos, embora com manutenção da baixa contagem de plaquetas, levando à administração de IgIV^{8,9}. O tratamento com IgIV baseia-se nos seus diversos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. No entanto, a contribuição relativa destes em cada doente individualmente é de difícil avaliação, uma vez que diferentes mecanismos podem dominar em diferentes doenças. É exemplo disso a interação com os recetores Fc dos macrófagos do baço na trombocitopenia autoimune, através dum mecanismo de saturação daqueles recetores, bloqueando a interação das células fagocíticas com as plaquetas revestidas por autoanticorpos. A utilização de IgIV como ponte para o tratamento definitivo, prende-se com o seu efeito imediato, embora temporário, na reversibilidade da trombocitopenia.

O tratamento de segunda linha com esplenectomia ou imunossupressão com rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi ponderado nesta fase¹⁰. No entanto, os efeitos destas medidas foram suplantados, neste caso, pelo perfil de segurança e tolerabilidade dos antivirais de ação direta, recentemente aprovados para o tratamento da infeção crónica por VHC.

A administração combinada de ledipasvir-sofosbuvir está indicada no tratamento da infeção crónica por VHC, incluindo o genótipo 4^{1,2,11}. O ledipasvir é um potente inibidor da proteína NS5A, uma proteína viral que desempenha um papel importante em várias fases do ciclo de vida do VHC. O sofosbuvir é um análogo nucleótido inibidor da polimerase NS5B, a enzima mediadora da replicação do ARN do VHC. A forma trifosfatada do sofosbuvir mimetiza o análogo glicosilado do ácido nucleico uracilo, sendo incorporado pela ARN-polimerase do VHC no ARN viral, resultando na terminação da cadeia.

A utilização "urgente" dos antivirais de ação direta no tratamento não só da infeção por VHC, mas também no tratamento de resgate da trombocitopenia autoimune associada, baseou-se na hipótese da diminuição da carga viral do VHC induzir uma diminuição da síntese de anticorpos antiplaquetários, numa fase em que o tratamento com interferão já tinha sido há muito suspenso.

/ Conclusão

Este caso ilustra uma manifestação extra-hepática comum da infeção crónica por VHC, agudizada pelo efeito da terapêutica

clássica com interferão peguilado. Nele consideramos que existe evidência suficiente para estabelecer a relação causal conhecida entre a carga viral do VHC, a produção de autoanticorpos e a trombocitopenia. O tratamento eficaz da trombocitopenia grave, refratária aos fármacos de primeira linha, com recurso aos antivirais de ação direta ledipasvir-sofosbuvir como tratamento de

resgaste, apoiam a utilização destes novos fármacos, não só no tratamento da infeção por VHC, mas também das suas manifestações extra-hepáticas, sejam elas hematológicas ou de outro foro.

/ Bibliografia

- 1. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, Dusheiko D, Forns X, Puoti M, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1)199–236.
- 2. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *Hepatology* 2015; 62(3):932–54.
- 3. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforges L, Duval J, Dhumeaux D, Bierling P. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol.* 1995; 23(6):635–9.
- 4. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, Landgren O. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4):357–63.
- 5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus

- infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine* (Baltimore). 2000; 79(1):47–56.
- 6. Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 1995; 13(9):2401-7.
- 7. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW 2nd, Steis RG, Longo DL, Clark JW. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer.* 1990; 65(10):2237-42.
- 8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11):2386–93.

- 9. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood. 2012; 120(5):960-9.
- 10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16):4190-210.
- 11. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014; 60:321A.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 11ª Reunião Nacional de Co-infecção VIH/ Hepatites

Data: 20 e 21 de Maio de 2016 Hotel Meliã Ria, Aveiro www.gepcoi2016.com

/ Curso sobre Risco de Infeção na Imunomodelação/Imunodepressão

Data: 17 de Junho a 2 de Julho de 2016 Serviço de Infecciologia do Centro Hospitalar

Lisboa Ocidental

Secretariado: Eurocongressos

/ VII Encontro Nacional da Clínica de Ambulatório VIH/Hospitais de Dia

Porto, 3 e 4 de Novembro de 2016

Hotel Porto Palácio

Secretariado: Eurocongressos

/ XIII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica XI Congresso Nacional de VIH/SIDA

Coimbra, 30 de Novembro a 2 de Dezembro de 2016

Hotel Vila Galé

Secretariado: Eurocongressos www.congresso2016sidadimc.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 20th Congress 2016

May 26, 2016 - May 28, 2016 Barcelona, Spain http://www.seimc.org/index.php/

/ 12th International Workshop on Coinfection - HIV & Hepatitis

2 - 3 June 2016 Berlin, Germany http://www.virology-education.com/event/ upcoming/12th-co-infection-workshop-2016/

/ ASM Microbe 2016

June 16-20 Boston, Massachusetts, USA http://asmmicrobe.org/

/ 15th European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ESCMID) Summer School

July 2nd to 9th
Spain / Seville
Email: info@escmid.org
Website: https://www.escmid.org/profession_
career/educational_activities/15th_escmid_
summer_school

/ The 21st International AIDS Conference (AIDS 2016)

18-22 July 2016 Durban, South Africa http://www.aids2016.org/

/ 19th Annual European Society for Clinical Virology Meeting

September 14th to 17th Portugal / Lisbon

Website: http://www.escv.org/

/ HIV Glasgow 2016

October 23, 2016 - October 26, 2016 Glasgow, UK , United Kingdom http://www.hivglasgow.org/

/ The Liver Meeting 2016 American Association for the Study of Liver Diseases 67th Annual Meeting

November 11, 2016 - November 15, 2016 Boston, United States http://www.aasld.org/events-professionaldevelopment/liver-meeting

/ 27th ECCMID

Vienna, Austria 22-25 Abril de 2017 www.eccmid.org/eccmid_2017

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 correções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que deve estar concluída 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 <i>checklist</i> , todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.		
Sempre que esteja em causa um projeto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.		
Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à <i>Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas</i> a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta <i>checklist</i>).		
As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correção – informações no site http://www.icmje.org/index.html.		
Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte o site da SPDIMC http://spdimc.org/revista/normas-de-publicacao/		
Confirmo que todos os pontos desta <i>checklist</i> foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correção de todas as informações prestadas.		
(Assinatura do Primeiro Autor)		





Nome do medicamento: ISENTRESS. Forma farmacêutica e composição: comprimidos com 400 mg ou comprimidos mastigáveis com 25 mg ou 100 mg e grânulos para suspensão oral com 100 mg de raltegravir, um inibidor da transferência da cadeia da integrase, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1), Indicações terapêuticas: ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovíricos para o tratamento da infecção pelo VIH-1 em doentes adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir das 4 semanas de idade. Posologia e modo de administração: 400 mg, via oral, 2 vezes dia, com ou sem alimentos. Dose máxima recomendada para crianças com idade entre os 2-11 anos de 300 mg, 2 vezes dia. Em crianças com idade superior a 4 semanas e que pesam 3 kg a posologia é calculada com base no peso (consultar o RCM completo para mais informações). Contraindicações, Advertências e precauções especiais de utilização: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. ISENTRESS contém lactose. Sempre que possível, ISENTRESS deve ser administrado com duas outras terapêuticas antivíricas (TAR) ativas para minimizar o potencial para uma falência virológica e o desenvolvimento de resistência. Recomenda-se precaução em doentes com história de depressão pré-existente ou doença psiquiátrica, com risco acrescido ou história prévia de miopatia ou rabdomiólise e com doença hepática grave. Não é recomendada a coadministração com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio. Efeitos indesejáveis: As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento foram cefaleia e náuseas, ocorrendo em 5% dos doentes ou mais As reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram apetite diminuído; sonhos anormais, insónia, pesadelos, comportamento anormal, depressão; tonturas, cefaleias, hiperactividade psicomotora, vertigens; distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas, vómitos, dispepsia; erupção cutânea; astenia, fadiga, pirexia; aumento da ALT e da AST, linfócitos atípicos, aumento dos triglicéridos séricos, da lipase e da amilase pancreática no sangue. Foram notificados cancros em doentes sujeitos a tratamento prévio e em doentes sem tratamento prévio que iniciaram a terapêutica com ISENTRESS em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos. Os tipos e taxas de cancros específicos foram os esperados numa população com elevada imunodeficiência. Foram observadas anomalias laboratoriais de Grau 2-4 na creatinaquinase em indivíduos tratados com ISENTRESS. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, doenca avancada por VIH ou exposição a longo prazo a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC). Foi notificada depressão, incluindo ideação e comportamentos suicidas, particularmente em doentes com história de depressão pré-existente ou doença psiquiátrica. O perfil de segurança do ISENTRESS em doentes com coinfecção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C foi semelhante ao dos doentes sem coinfecção com vírus de hepatite B, e/ou hepatite C, embora as taxas de anomalias do AST e ALT tenham sido ligeiramente superiores no subgrupo com coinfecção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C para ambos os grupos de tratamento. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Os estudos in vitro indicam que o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, não induz o CYP3A4 e não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. Embora os estudos in vitro indiquem que o raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, um estudo clínico sugeriu que pode ocorrer alguma inibição da UGT1A1 in vivo, com base nos efeitos observados na glucuronidação da bilirrubina. Todavia, a magnitude do efeito sugere ser pouco provável que resulte numa interação medicamentosa clinicamente importante. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a coadministração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS. Data de revisão do texto: Novembro de 2014. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Medicamento sujeito a receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados. Isentress comprimidos mastigáveis e Isentress grânulos para suspensão oral não se encontram ainda comercializados.

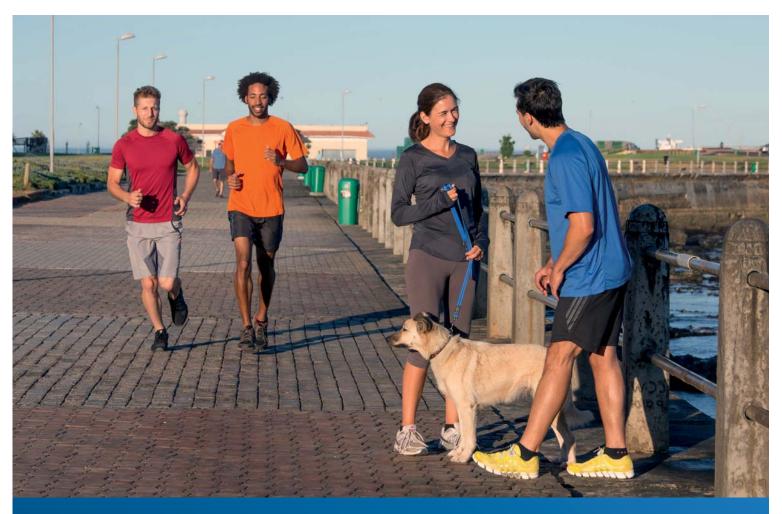
Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.



Merck Sharp & Dohme, Lda. NIPC 500 191 360 www.msd.pt Tlf: 21 446 57 00 Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos

Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. Todos os direitos reservados. INFC-1142503-0003 01/2016





A nossa luta contra o VIH é uma causa global. Junte-se a nós.

Na Janssen temos objetivos ambiciosos. Empenhamo-nos em prevenir, diagnosticar, tratar e curar as doenças infecciosas. Na área do VIH, a nossa missão é melhorar a vida das pessoas afetadas no presente e assegurar que as gerações futuras poderão viver sem receio.

Com objetivos como estes, não há tempo a perder. É por isso que nos juntamos a organizações em todo o mundo, associando a nossa experiência à experiência de outros.

Estes problemas não são inultrapassáveis. Eles podem ser superados da mesma forma que o são todos os grandes problemas mundiais: esforço constante e inovação de vanguarda. Felizmente, nós temos ambos.

Somos Janssen. Colaboramos com o mundo para a saúde de todos.

Saiba mais em www.janssen.com/portugal









