

Consenso em microbiologia clínica: uniformização de cartas epidemiológicas hospitalares de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica

/044

/005 As epidemias de sarampo na Europa e os surtos de 2017 em Portugal:

Problemas, desafios e lições aprendidas

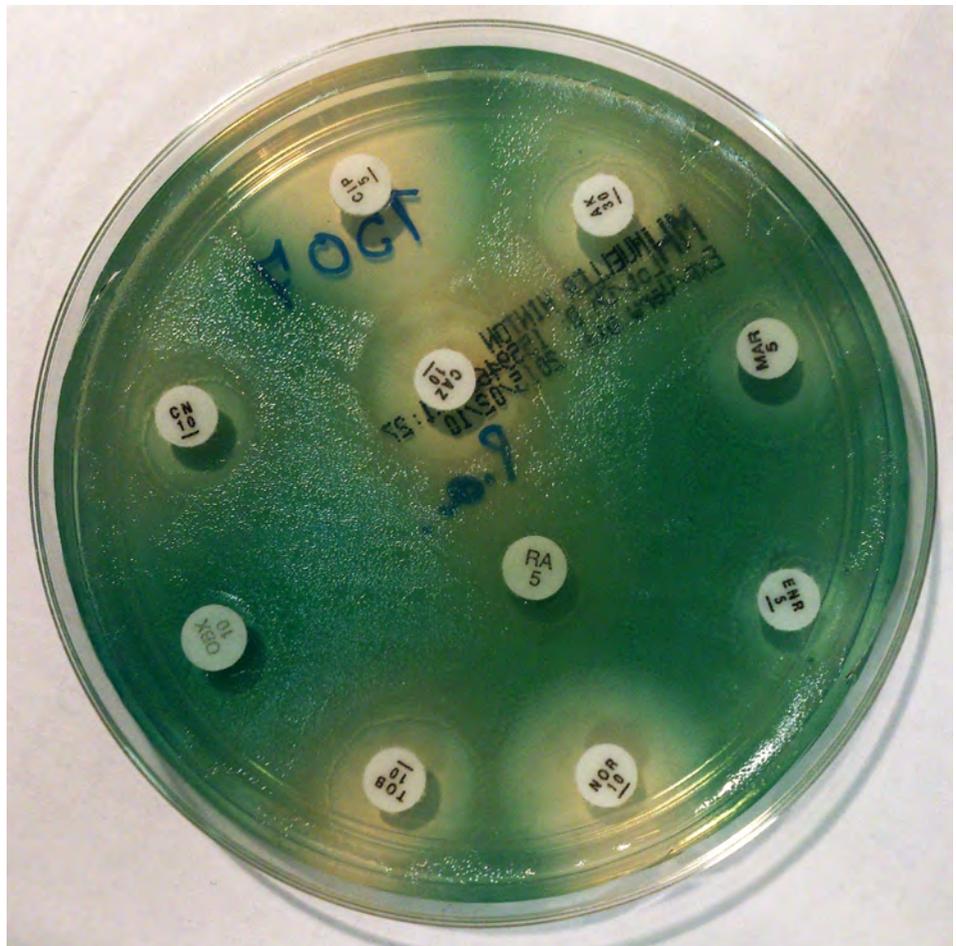
/008 Rastreamento de tuberculose latente em internos do ano comum do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/016 *Giardia lamblia*: Host-parasite interactions

/024 Tuberculose extensivamente resistente: uma realidade presente. Revisão da literatura a propósito de um caso clínico

/035 The first *Mycobacterium heckeshornense* infection reported in Portugal

/040 Actinomicose pulmonar com envolvimento endobrônquico



ZERBAXA[®]
ceftolozano/tazobactam
IV (1 g/0,5 g)

ZERBAXA[®] (ceftolozano/tazobactam) combina uma nova cefalosporina com atividade antipseudomonas com um inibidor das beta-lactamases comprovado^{1,2}

Considere ZERBAXA[®] quando tratar doentes com infeções complicadas das vias urinárias, pielonefrite aguda e infeções intra-abdominais complicadas²

Informações Compatíveis com o RCM – ZERBAXA[®]

▼ 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 secção 4.8 do RCM completo. Nome do medicamento – Zerbaxa[®] 1 g/0,5 g; pó para concentrado para solução para perfusão. Forma farmacêutica e Composição quantitativa e qualitativa – Cada frasco para injetáveis contém sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam. Indicações terapêuticas – Zerbaxa[®] está indicado para o tratamento de infeções bacterianas intra-abdominais complicadas (em associação com metronidazol), pielonefrite aguda e infeções complicadas das vias urinárias em adultos. Ceftolozano exerce atividade bactericida através de ligação às *penicillin-binding proteins* e tazobactam é um inibidor de beta-lactamases da classe molecular A, exceto carbapenemases do grupo serina, como KPC. Tazobactam não inibe beta-lactamases tipo AmpC, OXA-carbapenemases ou metalo-beta-lactamases. Posologia e modo de administração – A dose recomendada é de 1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam de 8 em 8 horas por via intravenosa, com tempo de perfusão de 60 minutos. No caso das infeções intra-abdominais complicadas, está indicada a associação com metronidazol quando haja suspeita de infeção por agentes anaeróbios. A duração da terapêutica recomendada é de 7 dias para a pielonefrite aguda e infeção complicada das vias urinárias e 4-14 dias para a infeção intra-abdominal complicada. Contraindicações – Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Hipersensibilidade grave (por ex.: reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente beta-lactâmico (penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes). Efeitos indesejáveis – Advertências e precauções especiais de utilização – Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) ou doentes com compromisso hepático. Segurança e eficácia de ceftolozano/tazobactam em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não estabelecidas. Foi observado declínio da função renal em doentes a receber ceftolozano/tazobactam. A dose de Zerbaxa[®] deve ser ajustada à função renal. Doentes com compromisso renal de base devem ser monitorizados durante o tratamento e deve-se proceder a ajuste da dose de acordo com a função renal. Notificada diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) com utilização de ceftolozano/tazobactam. Os efeitos de ceftolozano e tazobactam sobre a fertilidade no ser humano não foram estudados. Zerbaxa[®] apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado justificar os possíveis riscos para a mulher grávida e para o feto. Reações adversas notificadas mais frequentemente foram trombocitose, hipocaliemia, insónia, ansiedade, tonturas, hipotensão, náuseas, dor abdominal, cefaleia, obstipação, diarreia, erupção cutânea, pirexia, dor ou flebite no local de perfusão, reação no local de perfusão, aumento da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Interações medicamentosas e outras formas de interação – Não se antecipam interações medicamentosas significativas entre ceftolozano/tazobactam e inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450. Tazobactam é um substrato para OAT1 e OAT3. Substâncias que inibem OAT1 e OAT3 (p. ex., probenecida) podem aumentar as concentrações plasmáticas de tazobactam. Data da revisão do texto: abril de 2016. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado, comercializado em meio hospitalar. Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local Merck Sharp & Dohme, Lda.

Referências:

1. Snyderman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):1218-23.
2. Resumo das Características do Medicamento aprovado de ZERBAXA[®].

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos
www.msd.pt | Tel. 214 465 700 | NIPC 500 191 360
Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA.
Todos os direitos reservados. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado, comercializado em meio hospitalar.
Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local.

AINF-1206175-0000 01/2017

 **MSD**
Fique bem

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: spdmc@gmail.com

/ Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão

Papelmunde

/ Depósito legal

246017/06

/ ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (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 Index das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direção

Presidente – Prof.ª Dra. M. Helena Ramos
Vice-Presidente – Prof. Doutor Henrique Lecour
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 Miranda
Vogal – Dra. Cristina Toscano

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
Prof. Catedrático Jubilado

/ 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

Prof. Doutor Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
Prof. Catedrático Jubilado

Dr. Germano do Carmo
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

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 Ocidental

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;
Aposentada

/ 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 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)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

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)

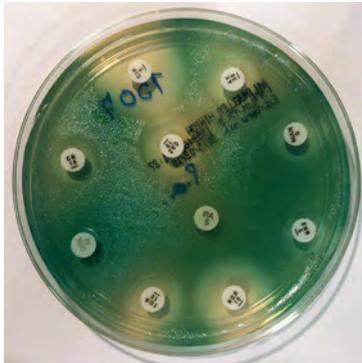
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

01/RPDI

Janeiro > Abril 2017 / Vol. 13 > N.º 1



EDITORIAL / EDITORIAL

- 005** As epidemias de sarampo na Europa e os surtos de 2017 em Portugal: Problemas, desafios e lições aprendidas

/ Ana Leça / Graça Freitas

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

- 008** Rastreio de tuberculose latente em internos do ano comum do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ C. Pestana / V. Pinheiro / F. Marques / P. Ferraz / J. Costa Gomes / O. Pires / Z. Ferreira / I. Antunes

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- 016** *Giardia lamblia*: Host-parasite interactions

/ C. P. Faria / G. M. Zanini / M. C. R. Sousa

- 024** Tuberculose extensivamente resistente: uma realidade presente. Revisão da literatura a propósito de um caso clínico

/ Sandra A. Morais / Virginia Moneti / Joana Silva / Karen Pereira / Marta Manso

/ Teresa Vilaça Santos / Vera Falcão / Ana Cláudia Miranda / Isabel Antunes / Diana Machado

/ Miguel Viveiros / João Rijo / Judite Batista / Kamal Mansinho

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 035** The first *Mycobacterium heckeshornense* infection reported in Portugal

/ J. Zelinová / M. Custódio / S. Alves / M. Guimarães / A. Marques / V. Castro / I. Vaz Pinto / C. Santos

- 040** Actinomicose pulmonar com envolvimento endobrônquico

/ J. Peixoto / E. Florova / M. R. Ginga / F. Campante

ARTIGO DE CONSENSO

- 044** Consenso em microbiologia clínica: uniformização de cartas epidemiológicas hospitalares de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica

/ M. H. Ramos / C. P. Vaz / M. G. Ribeiro / M. Pinto / V. Alves

/ Grupo de Microbiologistas de Hospitais Portugueses

- 054** Agenda / *Notebook*

- 055** *Checklist*

EDITORIAL / EDITORIAL



/ Ana Leça

Pediatra, Vice-Presidente da Comissão Técnica de Vacinação



/ Graça Freitas

Especialista em Saúde Pública, Subdiretora-Geral da Saúde

As epidemias de sarampo na Europa e os surtos de 2017 em Portugal: Problemas, desafios e lições aprendidas

Poderíamos estar a contar a história de uma doença erradicada a nível global, destacando mais uma vez a "prova do poder da ação coletiva na melhoria da condição humana" (Margaret Chan, OMS 2010, 30 anos após a erradicação da varíola). Mas não! Apesar de o sarampo reunir as condições para erradicação, pelas características do vírus incluindo a sua transmissão exclusivamente inter-humana e pela disponibilidade de uma vacina eficaz, segura e economicamente acessível, temos assistido ao ressurgimento de epidemias que põem em risco os sucessos já conseguidos por países como Portugal.

O sarampo é uma das infeções mais contagiosas, ou seja, com maior capacidade de gerar casos secundários o que exige elevadas coberturas vacinais para interromper a circulação do vírus e controlar a doença na comunidade através da imunidade de grupo. É habitualmente benigno mas pode ser grave e mesmo letal. As complicações surgem nos períodos de estado de convalescença ou muitos anos depois. São comuns a otite, diarreia e pneumonia, sendo esta última a causa mais frequente de morte nas crianças mais jovens. Ocorrem ainda casos de encefalite, encefalomielite disseminada aguda, e panencefalite esclerosante subaguda. Na gravidez, o sarampo pode originar aborto espontâneo, prematuridade e baixo-peso ao nascer.

A vacina contra o sarampo, atualmente incluída na VASPR, mantém a sua eficácia uma vez que existe apenas um tipo antigénico de vírus (vírus monotípico), apesar das múltiplas e distintas linhagens do vírus selvagem, base da investigação filogenética e da epidemiologia molecular que permite identificar as cadeias de transmissão e a origem geográfica dos casos e surtos.

Em 1980, antes do uso generalizado da vacina, estimou-se, a nível mundial, 2,6 milhões de óbitos por sarampo. Em 1998, a OMS e UNICEF implementaram medidas e recomendações para a eliminação da doença. Entre 2000 e 2008, a redução da letalidade foi de 75%, contribuindo para 23% da redução da mortalidade infantil (todas as causas) entre 1980 e 2008.

A Região das Américas da OMS foi a única região que eliminou o sarampo, apesar de ocorrerem casos importados de outras regiões. Então, por que razão países europeus com boa capacidade de vacinação, de vigilância epidemiológica e de diagnóstico, têm comprometido o objetivo, sucessivamente adiado, de eliminação do sarampo na Região Europeia?

Verifica-se desde 1998, em alguns países, uma menor confiança nas vacinas, nomeadamente na VASPR, após a sua indevida e fraudulenta associação ao aparecimento de colite e autismo. A cobertura vacinal baixou e os casos de sarampo aumentaram mesmo depois dos estudos que excluíram definitivamente aquela associação.

Assiste-se a uma inversão da perceção do risco, receando-se mais as vacinas que doenças praticamente inexistentes. A hesitação em vacinar é frequente em pessoas diferenciadas e alguns estudos apontam para lacunas dos profissionais em responder às questões sobre vacinação, quando, e bem, as pessoas são cada vez mais sujeitos ativos nas decisões em saúde.

Alguns grupos, por razões filosóficas, religiosas ou ideológicas opõem-se à vacinação. Também minorias, com baixa acessibilidade e adesão aos serviços de saúde, podem constituir bolsas de suscetíveis que são potenciais focos de emergência de surtos de sarampo.

Os serviços de saúde têm de adequar-se às alterações sociais, promover a acessibilidade à vacinação, não perdendo oportunidades para vacinar, e ter capacidade de intervenção nas bolsas de suscetíveis. Podem atingir-se elevadas coberturas vacinais com reforço dos sistemas de vacinação de rotina, com informação e apoio aos profissionais e aos cidadãos para que tomem decisões saudáveis e esclarecidas, com colaboração entre setores, com identificação de bolsas de suscetíveis e com atividades adicionais de vacinação.

Apesar dos surtos, a situação epidemiológica atual não é comparável à era pré-vacinal. Muitos profissionais de saúde na Europa nunca lidaram com um caso de sarampo, o que pode atrasar o diagnóstico, facilitar o contágio, protelar o rastreio dos contactos e a implementação das medidas de controlo. É portanto, importante a formação dos profissionais para o reconhecimento precoce da doença e início imediato de medidas de contenção.

Mesmo países com grande investimento na vacinação, com coberturas vacinais elevadas e com eliminação do sarampo certificada pela OMS, podem ter surtos em pessoas não imunes, originados em casos importados, como aconteceu em Portugal entre fevereiro e maio de 2017.

A boa situação portuguesa deve-se a uma consistente aplicação do Programa Nacional de Vacinação (PNV) com coberturas vacinais >95% para as duas doses de VASPR, associada a campanhas e atividades adicionais de vacinação sempre que adequado. Os inquéritos serológicos nacionais apontam para uma elevada imunidade contra o sarampo.

As últimas grandes epidemias de sarampo em Portugal ocorreram em 1987, com cerca de 12.000 casos notificados e 40 óbitos e em de 1993/1994, com cerca de 3.000 casos notificados. Desde 2003 que não existe sarampo endémico em Portugal. A gestão adequada de casos importados ao longo dos anos, através da operacionalização das estratégias previstas no Programa Nacional de Eliminação do Sarampo, conteve a transmissão viral e evitou o restabelecimento da transmissão endémica.

Tal como em outros países com a doença eliminada e com coberturas vacinais elevadas, há sempre dois problemas: as bolsas de suscetíveis, geográficas ou de contexto (*settings*) e as pessoas suscetíveis dispersas na população, incluindo todas as crianças até aos 12 meses de idade, altura da administração da primeira dose da vacina.

Em 2017, ocorreram 2 surtos de sarampo em Portugal, no Algarve e na Região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), sem aparente relação epidemiológica, totalizando cerca de 30 casos. Estes surtos reforçaram a atenção para o diagnóstico de sarampo tendo-se assistido a um progressivo aumento da suspeita clínica, o que consideramos muito positivo

Cada caso terá originado um máximo de dois casos, demonstrando que a imunidade da população é elevada. Em populações insuficientemente vacinadas cada caso de

sarampo pode gerar até 18 casos secundários. Os resultados disponíveis da análise filogenética (genótipo B3) apontam para a origem europeia dos surtos.

A ocorrência de casos em pessoas vacinadas está de acordo com o descrito e o facto de não terem sido afetadas pessoas com mais de 45 anos indica que as recomendações para vacinação estão de acordo com a realidade epidemiológica do país.

Pelo menos 5 casos terão sido contagiados nos serviços de saúde, incluindo profissionais de saúde, o que alerta para a necessidade de verificar o seu estado vacinal e assegurar a sua correta vacinação.

Os surtos demonstraram a integração de esforços: cuidados de saúde primários e hospitalares, clínicos e autoridades de saúde, laboratório nacional de referência, Saúde 24 e cooperação entre Saúde e Educação, para uma resposta rápida e eficiente na prevenção e contenção de surtos. Também os meios de comunicação social e a população acompanharam a evolução da situação, com a maioria das pessoas a defender a vacinação concretizando um dos objetivos estratégicos da OMS 2012: "Que os indivíduos e as comunidades entendam o valor das vacinas e as procurem como um direito e com responsabilidade".

A certificação da eliminação do sarampo em Portugal não ficará comprometida se conseguirmos demonstrar, nos 12 meses após o surto, que a situação está controlada e não houve restabelecimento da circulação endémica do vírus. Vamos demonstrá-lo!

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Rastreio de tuberculose latente em internos do ano comum do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Latent tuberculosis screening in first year residents in Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ C. Pestana¹ / V. Pinheiro² / F. Marques³
/ P. Ferraz⁴ / J. Costa Gomes⁵ / O. Pires⁶
/ Z. Ferreira⁶ / I. Antunes⁷

¹Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Interna do 4º ano da Formação Específica em Medicina do Trabalho;

²Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Interno do 3º ano da Formação Específica em Medicina do Trabalho;

³Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Interno do 2º ano da Formação Específica em Medicina do Trabalho;

⁴Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Interna do 1º ano da Formação Específica em Medicina do Trabalho;

⁵Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Enfermeiro Chefe;

⁶Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Enfermeira especialista em enfermagem de Saúde Pública;

⁷Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Assistente hospitalar graduada.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Catarina Pestana, Hospitais da Universidade de Coimbra - Serviço de Saúde Ocupacional
Praceta Mota Pinto, 3000 Coimbra.
Telefone: 239400567
Email: catarinapestana28@gmail.com

Artigo recebido em
25/11/2016

Artigo aceite para publicação em
19/01/2017

/ Resumo

Introdução: Os profissionais de saúde têm um risco aumentado de adquirir infeção pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*. Os hospitais, através dos Serviços de Saúde Ocupacional, devem adotar mecanismos de deteção precoce dos casos de doença ativa e infeção latente nos seus trabalhadores, nomeadamente rastreio nos exames de admissão.

Objetivos: Analisar a prevalência de tuberculose latente à admissão dos internos do ano comum no pólo Hospitalar da Universidade de Coimbra.

Material e métodos: Foi efetuado rastreio de tuberculose pulmonar em 71 profissionais através de inquérito de sintomas, radiografia do tórax, prova tuberculínica e *interferon gamma release assay* (IGRA).

Resultados: Foram realizadas 65 provas tuberculínicas (53 negativas/12 positivas). Os internos com prova anterior ao rastreio (6) ou aquando do exame de admissão positivas realizaram IGRA. Destas apenas 3 foram positivas. Estes casos foram encaminhados para consulta de especialidade onde foi avaliada a necessidade de realizar profilaxia.

Conclusão: O número de profissionais com infeção latente encontrado no nosso trabalho é baixo quando comparado com estudos nacionais e internacionais, podendo estes resultados ser justificados pelo facto da amostra ter poucos anos de contacto com doentes com tuberculose ativa bacilífera. Não deixa, contudo, de assumir extrema importância a realização do rastreio nos exames de saúde de Medicina do Trabalho.

Palavras-chave: Profissionais de saúde, rastreio de tuberculose, tuberculose latente

/ Abstract

Introduction: Healthcare workers have an increased risk of developing pulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis*. Hospitals, through their Occupational Health Services, should adopt mechanisms of early detection of active disease and latent infection in their workers, including screening in the admission exams.

Objectives: Analyze the prevalence of latent tuberculosis in the newcomer interns of the Hospitais da Universidade de Coimbra

Material and Methods: A pulmonary tuberculosis screening was made in 71 professionals through a survey of symptoms, chest radiography, tuberculin skin test and interferon-gamma release assay (IGRA).

Results: 65 tuberculin skin tests were performed (53 negatives/12 positives). The residents with positive tests before the screening (6) or in the entrance exams realized IGRA. Of those only 3 were positive. These cases were referred to specialist appointments where the need of prophylaxis was evaluated.

Conclusion: The number of professionals with latent infection found in our investigation was low when compared with national and international studies and the explanation to that fact is that the professionals have few years of contact with patients with active tuberculosis. Nevertheless, performing screening in occupational health exams should remain mandatory.

Key-words: Health workers, tuberculosis screening, latent tuberculosis

/ Introdução

A tuberculose (TB) afeta preferencialmente o sistema respiratório, sendo nestes casos uma doença altamente transmissível. A infeção por *Mycobacterium tuberculosis* encontra-se disseminada um pouco por todo mundo, representando um importante problema de saúde pública. É ainda a principal causa de morte provocada por uma doença infecciosa potencialmente curável.¹⁻³

Anualmente, cerca de 9 milhões de pessoas desenvolvem doença pulmonar ativa por *Mycobacterium tuberculosis* (MT).^{2,4} Habitualmente define-se tuberculose pulmonar (TP) ativa a infeção por MT sintomática confirmada bacteriologicamente por baciloscopia ou cultura. Estima-se ainda que um terço da população mundial apresente Tuberculose latente (TL)³⁻⁴, ou seja infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, sem manifestações clínicas e com prova tuberculínica (PT) e/ou IGRA (*interferon gamma realease assay*) positivos.⁵

Atualmente continuam a morrer aproximadamente 2 milhões de pessoas por ano com tuberculose pulmonar ativa.² A deteção tardia dos casos de doença e o escasso progresso nos meios de diagnóstico representam um obstáculo *major* ao controlo global da infeção. Outra problemática recente deve-se à emergência de formas de doença multirresistente e ao aumento da prevalência da coinfeção de MT com o Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH).²⁻³

Esta infeção foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2000 como uma emergência mundial, tendo sido criado um plano mundial para deter a doença em 2006-2015.² Segundo dados recentes da OMS, estima-se que 1,8 milhões de pessoas morreram devido a infeção por MT em 2015 e, embora o número de mortes causadas pela infeção tenha decrescido cerca de 22% desde 2000, esta permanece uma das 10 primeiras causas de morte em todo o mundo.⁴

A incidência da doença em Portugal tem vindo a apresentar uma tendência decrescente nas últimas décadas, embora ainda mantenha um valor elevado face aos restantes países da União Europeia.

Em 2014 a incidência de TP ativa em Portugal foi de 20/100.000 habitantes, tendo sido notificados 1615 casos de doença pulmonar. Como se pode verificar no *Relatório "Portugal – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015"*, nenhum distrito do país apresentou elevada incidência de tuberculose, sendo os distritos mais afetados pela doença os de Lisboa, Porto, Setúbal e Algarve.

O sistema de notificação existente em Portugal não permite identificar o número de pessoas rastreadas para a doença, não sendo deste modo possível saber quais os casos em que foi feito diagnóstico de TB latente. Sabe-se, no entanto, que no ano de 2014 cerca de 3500 pessoas iniciaram tratamento profilático.⁵

/ Fisiopatologia

A transmissão de TB pulmonar efetua-se por via aérea, isto é, através de partículas de pequenas dimensões (1 µm a 5 µm de diâmetro) que se mantêm em suspensão no ar e que facilmente atingem os alvéolos pulmonares.

A patogenia da doença depende da capacidade das bactérias sobreviverem no citoplasma dos macrófagos. Um pequeno número de bacilos pode multiplicar-se intracelularmente, sendo depois libertados quando os macrófagos morrem. Caso se mantenham vivos, estes bacilos podem disseminar-se por via linfática ou hematogénea para vários tecidos ou órgãos (incluindo áreas onde a infeção por MT é mais frequente como nos nódulos linfáticos regionais ou no ápex pulmonar). Este processo de disseminação leva à ocorrência de uma resposta sistémica. Entre 2 a 8 semanas depois, os macrófagos fagocitam os bacilos e formam granulomas que encerram os bacilos no seu interior mantendo-os eventualmente inativos (tuberculose latente). Há casos em que o sistema imunitário não consegue manter estes bacilos sob controlo, iniciando estes um processo de multiplicação rápida resultando na progressão de infeção latente para tuberculose ativa.

A probabilidade de uma infeção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infetantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que ela provoca.

Sem tratamento, 5% das pessoas infetadas com o MT podem desenvolver infeção pulmonar ativa nos dois primeiros anos após a infeção. No entanto, cerca de 10% das pessoas imunocompetentes irá desenvolver infeção ativa em alguma fase da vida.⁶⁻¹⁰

/ Manifestações clínicas

Em caso de suspeita de doença, a história clínica assume extrema importância, não devendo ser esquecidas questões como TP prévia, contacto com doentes com infeção pulmonar ativa, nacionalidade, vacinação com BCG (bacilo *Calmette-Guerin*), assim como a presença de comorbilidades (HIV, diabetes, neoplasias, terapêutica imunossupressora, doença renal crónica).

A forma pulmonar da doença ocorre em cerca de 72% dos casos de infeção e os sintomas e sinais classicamente relacionados com a TP, embora importantes em termos de suspeita diagnóstica, são habitualmente inespecíficos, indolentes e, por vezes, de difícil valorização. Pode manifestar-se por tosse seca que pode evoluir para tosse produtiva acompanhada por hemoptises, febre/febrícula, perda ponderal, anorexia, astenia e mais tardiamente dispneia. De referir que a clínica não é proporcional à extensão ou gravidade da doença.

O exame objetivo pode ser inespecífico podendo inclusivamente ser normal, motivo pelo qual a suspeita clínica é fundamental.¹¹

/ Exames complementares de diagnóstico

Apresenta padrões radiológicos típicos como opacidades nodulares preferencialmente localizadas nos segmentos apico-posteriores dos lobos superiores ou segmentos superiores dos lobos inferiores, podendo ainda haver perda de volume ou fibrose e cavitações pulmonares.

A baciloscopia tem uma sensibilidade de cerca de 60% a 70%, mas em países com baixa incidência, micobactérias não tuberculosas são identificadas em cerca de 30-50% das baciloscopias positivas. Para efetuar o diagnóstico de TP são necessárias pelo menos 3 amostras de expectoração.

O isolamento em cultura do MT é o exame padrão e permite o diagnóstico definitivo de TP e a identificação da espécie assim como o respetivo antibiograma. O crescimento é, porém, muito demorado, sendo necessárias cerca de 2 a 3 semanas para obter um resultado positivo.¹²

/ Estratégia de controlo da TP

A estratégia tem como prioridade o controlo da TP assentando na rápida deteção e tratamento de doentes com doença ativa bacilífera com o objetivo de reduzir o risco de transmissão e diminuir a prevalência da infeção em gerações futuras.² A estratégia de eliminação da TP requer, adicionalmente, a identificação e tratamento eficaz dos indivíduos com TB latente.¹³

Devemos prestar particular atenção a determinados grupos de risco como sejam os profissionais de saúde, reclusos, toxicodependentes, imigrantes e pessoas com viagens recentes a países com elevada incidência de doença.

Como referido anteriormente, os profissionais de saúde têm um risco aumentado de adquirir tuberculose pulmonar devido à exposição desprotegida a doentes com doença ativa bacilífera ou quando se efetuam técnicas com exposição a aerossóis contaminados com o bacilo.

Assim, e atendendo ao elevado risco de contrair a infeção, esta é considerada uma prioridade no Programa Nacional de Saúde Ocupacional para todos os serviços de saúde, tendo sido publicada uma orientação relativa à vigilância desta infeção em Profissionais de Saúde (orientação 010/2014 da DGS de 25-06-2014).¹³

Segundo esta norma, devem ser adotados mecanismos que permitam a deteção precoce de casos de tuberculose ativa (doença) e infeção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre os profissionais de saúde.

O risco para os profissionais de saúde, ou seja, a probabilidade de desenvolvimento de infeção, depende da frequência, duração e intensidade da exposição, bem como das funções exercidas e locais de trabalho.

Está em risco de contrair a infeção o trabalhador exposto a um doente bacilífero sem que sejam tomadas as devidas medidas preventivas. Considera-se exposição significativa aquela em que haja contacto esporádico cumulativo de 8 horas ou contacto envolvendo procedimentos técnicos de risco acrescido (laringoscopias/broncoscopias, aspiração de secreções, entubação, nebulizações).¹³

A forma latente pode persistir assim durante toda a vida, no entanto o risco de desenvolver doença é maior durante os primeiros dois anos de infeção.^{1,3,6}

Assim, assume extrema importância a identificação dos profissionais com infeção latente, de modo a que possam ser tomadas medidas profiláticas adequadas.

O rastreio da doença pode ser efetuado com recurso a dois testes, a prova tuberculínica (PT) e IGRA (*interferon gamma release assay*), ambos testes indiretos que avaliam a presença de imunidade celular do hospedeiro ao MT.⁷

A PT consiste na injeção intradérmica de 0,1 ml de tuberculina (2U de PPD RT 23) e mede a resposta imunológica mediada por células T contra antígenos do MT, induzindo uma **reação de hipersensibilidade tardia (48-72h)**. Esta reação revela-se por uma induração palpável que se mede (diâmetro transversal) em milímetros. Contudo, este teste tem **falsos positivos** como: exposição a micobactérias não tuberculosas e vacinação com BCG. Pode também ter **falsos negativos** como: compromisso imune, malnutrição, doença renal crónica, erro na técnica de administração e/ou de leitura, tuberculina fora de validade ou anergia da **infeção** activa. Até 25% dos casos de TP ativa têm PT negativa. A PT tem uma sensibilidade de 67-99%, dependendo do cut-off utilizado.¹⁴⁻¹⁶

Os testes IGRA não têm reação cruzada com a vacina BCG e com a maioria das micobactérias não tuberculosas. Têm uma especificidade superior a 95% (em zonas de baixa incidência de TP) e têm uma sensibilidade 80-90%. Tem uma especificidade superior ao teste tuberculínico, especialmente em vacinados com BCG.¹⁷ De referir que de acordo com o novo plano nacional de vacinação, que entrou em vigor no início de 2017, apenas serão vacinados com a BCG as crianças que pertençam a grupos de risco para a doença ou que residam em comunidades com elevada incidência da doença.

Perante o referido anteriormente, este estudo assume particular importância pois o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) é um hospital de médio risco, segundo a classificação de *MMWR Recomm Rep. 2005*, adaptada pela já referida orientação da DGS.¹⁸

/ Objetivos

É de extrema importância a identificação dos profissionais com infeção latente, nomeadamente aqueles que adquiriram a infeção

nos últimos dois anos, conforme consta das orientações da DGS a serem adotadas pelos hospitais, que referem que o rastreio deve ser efetuado em todos os exames de admissão.

O objetivo deste trabalho foi efetuar o rastreio de TL aos internos do ano comum (IAC) do pólo Hospitais da Universidade de Coimbra do Centro Hospitalar e Universitário Coimbra (CHUC) nos exames de admissão, realizados entre janeiro e junho de 2014, e comparar os resultados por nós obtidos com outros estudos nacionais e internacionais da área.

/ Material e métodos

Foi efetuado um estudo transversal, no 1º semestre de 2014 com os internos do ano comum admitidos no pólo HUC, do CHUC. Neste ano foram admitidos no CHUC 116 internos do ano comum, 71 dos quais foram colocados no pólo HUC. Neste, e no período do estudo, foram realizados 71 exames de admissão, tendo sido efetuado rastreio de TP através de um inquérito de sintomas, radiografia do tórax postero-anterior e perfil esquerdo, realização de PT e respetiva leitura às 48-72 horas por um médico, bem como a realização do IGRA, segundo os critérios abaixo definidos. Todos os elementos da amostra assinaram consentimento informado para a realização deste estudo.

Na data do exame de saúde foram avaliados os registos existentes no boletim individual de vacinação no que respeita à vacina com BCG e provas tuberculínicas anteriores. Nos casos em que os boletins não foram entregues e naqueles em que não existiam registos de vacinação para a BCG, foram considerados como situações de vacinação desconhecida.

Nos casos em que não havia registos de PT prévia ou quando os valores de leitura anteriores eram inferiores a 10mm foi executada nova PT. A prova tuberculínica utilizada no âmbito deste estudo foi: TUBERCULIN PPD RT 23 SSI; Lote: 1653 B. Uma prova tuberculínica maior ou igual a 10mm foi considerada positiva, tendo nestes casos sido efetuado IGRA, que também foi realizado em caso de contra-indicação à PT (exemplo: PT anterior positiva ou infeção vírica grave). Estão descritos outros casos em que existe contra-indicação para a realização da prova tuberculínica, como grandes queimados, eczema extenso ou vacinação com vírus vivo há menos de um mês.

O teste IGRA realizado no âmbito deste trabalho foi o Quantiferon TB Gold Plus (QFT-Plus), sendo que a técnica utilizada foi: colheita de 1ml de sangue para cada tubo (4), exatamente até à marca lateral. Inversão dos tubos 10 vezes e, em seguida, agitação vigorosa durante 5 segundos. Os tubos foram enviados para o laboratório de patologia clínica imediatamente após a colheita.

Os casos em que o IGRA foi positivo (> 0,35 IU) foram encaminhados para a consulta de Pneumologia dos CHUC/Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra.

/ Resultados

Dos 71 internos do ano comum rastreados, todos tinham nacionalidade Portuguesa. O género feminino foi o mais prevalente com 57,7% dos trabalhadores (N=41), tendo a média de idades sido de 26 anos.

Relativamente ao inquérito de sintomas aplicado, não houve queixas constitucionais (astenia, anorexia, perda ponderal) ou respiratórias (tosse, dispneia), história pessoal de diabetes, VIH, transplantes, neoplasia, história de tuberculose prévia ou medicação com corticoides ou imunossuppressores.

Não foram detetadas alterações radiológicas pulmonares em nenhum IAC.

Nos boletins individuais de vacinação havia registos de terem sido administradas 2 doses de BCG na maioria da amostra (81,7%,N=58). Um dos profissionais de saúde afirmou nunca ter feito nenhuma dose de BCG e 12 profissionais têm uma situação de vacinação desconhecida.

Relativamente às provas tuberculínicas anteriores ao rastreio, 6 internos apresentavam registos maiores ou iguais a 10mm pelo que foi realizado IGRA. (Figura 1)

Doze profissionais não apresentaram boletim de vacinas e seis não tinham qualquer registo de provas tuberculínicas anteriores. Em ambos os casos optámos por fazer prova tuberculínica (18 trabalhadores).

Foram realizadas no total 65 provas tuberculínicas (92% da amostra).

A leitura das provas foi efetuada maioritariamente às 72h (90,8%). As restantes leituras foram realizadas às 48h (N=5) e 96h (N=1).

Em 81,8% (N=53) as PT foram negativas e 18,2% foram positivas (N=12). O diâmetro médio das provas realizadas no rastreio foi de 4 mm (diâmetro mínimo 0 mm e máximo 22 mm) (Figura 2).

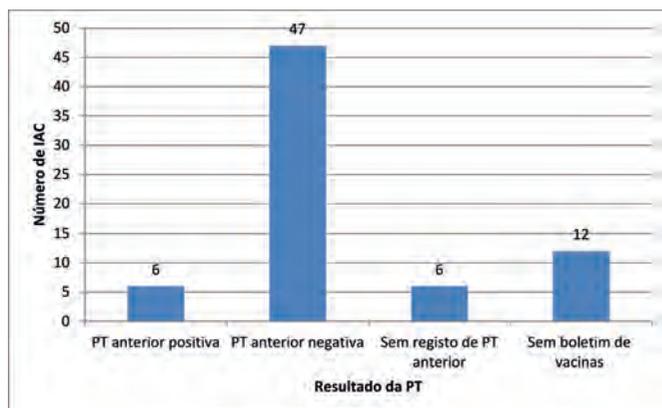


Figura 1 – Registos de provas tuberculínicas aquando do exame de admissão (PT) Prova tuberculínica; (IAC) Interno do ano comum.

Os internos com PT aquando do rastreio maiores ou iguais a 10mm realizaram IGRA assim como aqueles que anteriormente ao rastreio tinham PT positiva, pelo que no total da amostra foram efetuados 18 análises (6 requisitadas no exame de admissão e 12 após PT de rastreio).

Das 18 análises realizadas, apenas 3 foram positivas (16,7%), duas em trabalhadores do género masculino e uma num trabalhador do género feminino. Previamente ao rastreio nenhum destes internos tinha PT positiva.

Estes trabalhadores foram encaminhados para a consulta de Pneumologia do CHUC/Centro de diagnóstico pneumológico onde foi avaliada a necessidade de realizar profilaxia, sendo que, por opção pessoal nenhum realizou tratamento preventivo. Estes internos desconheciam contacto recente com doente com tuberculose ativa bacilífera.

/ Discussão e conclusão

O risco de desenvolver TP depende da incidência da doença na população da área geográfica onde exercem a sua profissão, como do tipo de unidade de saúde onde trabalham e da eficácia das medidas de controlo de infeção.^{5,13}

Existem assimetrias regionais no que toca à incidência de tuberculose pulmonar, sendo o distrito de Coimbra um dos que apresenta menor incidência, contudo, tendo em conta que a nossa amostra é constituída por médicos oriundos dos mais diversos locais do país, ela não reflete a incidência do nosso distrito.^{5,13}

A vacina BCG integra o Plano Nacional de Vacinação desde a sua criação, em 1965 e é administrada aos recém-nascidos, protegendo contra formas graves da doença na infância, no entanto confere proteção limitada. Na maioria da nossa amostra tinham sido administradas duas doses de vacinas.

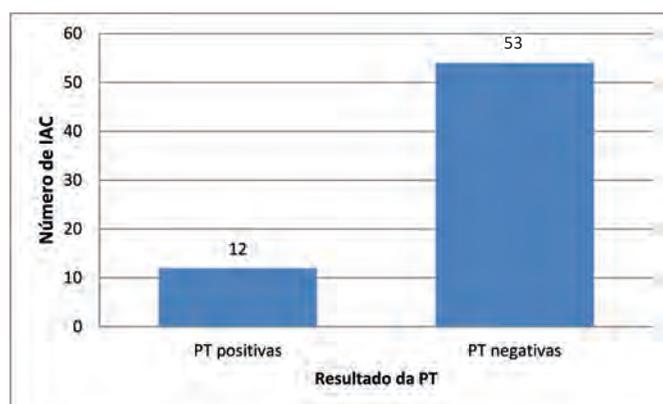


Figura 2 – Número de provas tuberculínicas positivas e negativas aquando do rastreio. (PT) Prova tuberculínica; (IAC) Interno do ano comum.

No estudo que realizámos detetámos 3 casos de tuberculose latente. Não se sabe com exatidão há quando tempo ocorreu a viragem nestes profissionais uma vez que não possuímos resultados anteriores recentes, pelo que é de extrema importância que se faça o rastreio de tuberculose latente em todos os exames de admissão e periódicos. Só conseguindo identificar os profissionais em que a viragem tuberculínica ocorreu recentemente, conseguimos identificar aqueles com infeção latente recente, casos em que a probabilidade de desenvolverem doença ativa é maior.^{6-7,17-18}

Não existe um teste padrão para o diagnóstico de tuberculose latente. Relativamente à não concordância de positivities entre as provas tuberculínicas (18) e os IGRA (3) no nosso estudo e, tal como referido em várias publicações, esta pode ser explicada por vários fatores dos quais se destacam: a vacinação prévia pelo BCG, e no nosso país a sua repetição nos casos que apresentavam PT < 10 mm bem como a repetição da PT que poderá ser responsável por um efeito "booster". A PT tem falsos positivos que se relacionam, essencialmente, com vacinação prévia pela BCG ou infeções por micobactérias não tuberculosas; o IGRA é um teste com menos falsos positivos e, conseqüentemente, mais específico quando comparado com a PT. Perante a intenção de efetuar tratamento preventivo, a realização de testes IGRA restringe de forma muito significativa o universo de profissionais com tuberculose latente.¹⁹⁻²⁴

Relativamente à PT, deparamo-nos com outra problemática, atendendo a que várias são as vezes em que realizamos a prova sem referência a resultados anteriores, ou mais frequentemente, só estão registadas no boletim individual de vacinação provas realizadas há vários anos e que não nos permitem tirar conclusões fidedignas.

Os testes IGRA também apresentam algumas limitações, como a interpretação dos resultados próximos da zona de *cut-off* entre negativo e positivo, e o seu elevado custo quando comparado com o da PT.

Considerando as limitações dos dois testes, e segundo a opinião da maioria dos estudos nacionais e internacionais que comparam os dois métodos, a melhor solução é tirar partido das melhores características de cada um e realizar o IGRA para confirmar uma prova tuberculínica positiva.¹⁹⁻²⁴

Após a realização do rastreio a prevalência de PT iguais ou superiores a 10 mm foi de 18,2% (N=12), sendo que relativamente às PT anteriores ao rastreio havia registo de positividade em 6 internos (8,5%). No entanto só 3 tiveram testes IGRA positivos, ou seja, 4,2% da nossa amostra tinha TL.

Os resultados obtidos por nós neste trabalho podiam ser comparados com os da população em geral, uma vez que estes profissionais estão muito recentemente no ativo na área da saúde, mas dos dados existentes no nosso país apenas se sabe o número de pessoas que efetuaram tratamento profilático e não aquelas em que foram obtidos rastreios positivos.

As publicações científicas no nosso país são frequentes em hospitais centrais, como por exemplo o Hospital de São João, que efetuou um rastreio onde foram englobados 2013 profissionais de saúde e detetou 58,2% casos de infeção latente, sendo esta prevalência superior à descrita em países com elevado risco de tuberculose.²⁵ No mesmo hospital, no serviço de Otorrinolaringologia, serviço este onde são efetuadas técnicas invasivas, foram detetados 3 casos de TL (4,1%), percentagem semelhante à do nosso estudo, embora tenham sido diagnosticados oito trabalhadores com tuberculose pulmonar ativa, o que não aconteceu na nossa amostra.²⁶

Torres da Costa *et al*, realizaram um rastreio em 2884 profissionais de saúde, onde efetuaram simultaneamente PT e IGRA.²⁷ Ambos os testes foram positivos em 850 trabalhadores e 12 destes doentes tinham doença ativa. Dos 2884 trabalhadores, 1252 tiveram PT positiva, contudo apresentaram IGRA negativo, o que corrobora o que referimos anteriormente relativamente aos falsos positivos da PT. O contrário, PT negativa e IGRA positivo também ocorreu, embora com uma frequência muito menor (N=103, 3,6%). Da análise efetuada neste estudo concluiu-se que a idade é um fator de risco para PT e IGRA positivos. Não houve qualquer associação de género na positividade das provas. A vacinação repetida com BCG não influenciou os resultados da PT, mas foi associada a uma menor probabilidade de IGRA positivo. Um maior número de anos a prestar cuidados de saúde influenciou positivamente os resultados de ambos os testes. Uma PT positiva e IGRA negativo ocorreram com maior frequência em trabalhadores com menos de 25 anos, idade semelhante à dos trabalhadores por nós estudados. A nossa amostra é constituída na totalidade por médicos recém-formados, com poucos anos de contacto com o ambiente hospitalar e, portanto, pouco expostos a doentes com tuberculose pulmonar bacilífera o que pode explicar a baixa percentagem de casos de tuberculose latente encontrados.

Os 12 casos de tuberculose ativa encontrados noutra estudo efetuado no Hospital de São João dão-nos uma taxa de incidência de tuberculose em profissionais de saúde de 129,8/100.000, um valor muito superior à incidência da doença na população em geral. Estes resultados alertam-nos para a importância do rastreio da doença nos profissionais de saúde e para o risco aumentado desta neste grupo profissional.²⁸

A nível internacional existem múltiplos estudos realizados no âmbito hospitalar, essencialmente no que toca à comparação dos resultados PT versus IGRA e estudos de custo-efetividade. Quando comparamos os nossos resultados com o de estudos internacionais é de extrema importância ter em consideração que a realidade de cada país é muito distinta, tornando-se difícil extrapolar e comparar resultados.

Um estudo retrospectivo com a duração de três anos realizado num hospital do Reino Unido, teve apenas como base de incidência os resultados das provas tuberculínicas e testes IGRA em profissionais de saúde previamente à sua admissão na instituição, e concluiu

que 8% da amostra (96/1258) tinha testes IGRA positivos. Neste hospital foi também efetuado um estudo de custos que chegou à conclusão que um programa de rastreio baseado exclusivamente no IGRA teria poupado cerca de 60.000 euros nos exames de admissão realizados durante o período do estudo.²⁹

Estudos mais recentes sugerem que nos profissionais de saúde com TL o risco de progressão da doença ao longo da vida é de cerca de 10%, sendo o risco superior nos dois primeiros anos. O risco é mais elevado em trabalhadores com doenças autoimunes ou a realizarem terapêuticas imunossupressoras.²¹

Um estudo feito na Polónia mostrou que a prevalência de tuberculose latente em médicos de especialidades hospitalares e enfermeiros foi de 34% e 30%, respetivamente.³⁰

A prevalência de TL em profissionais de saúde em países com menor incidência de doença varia de 7-14% na Alemanha e 7,6% na Suíça, valores mais elevados do que os do nosso estudo.³¹

Um trabalho efetuado na Rússia, que avaliou estudantes, médicos e enfermeiros dos cuidados de saúde primários e trabalhadores de hospitais especializados no tratamento de doentes com tuberculose, concluiu que existe uma elevada prevalência de tuberculose latente no grupo profissional que trabalha em hospitais que tratam a infeção por MT, maior do que nos outros grupos profissionais, tal como seria de esperar.³²

Um estudo feito com 265 profissionais de saúde da Geórgia, considerado um país com elevada incidência da doença, mostrou

que 67% dos profissionais tinham uma PT positiva e 60% tinham IGRA positivo, percentagens bastante superiores às encontradas por nós neste trabalho.³³

No que respeita a publicações realizadas na Ásia, salienta-se um estudo conduzido na China, um país com elevada incidência de tuberculose: em médicos de pequenas vilas chinesas, demonstrou-se que dos 866 médicos rastreados, 398 (46%) tinham testes IGRA positivos, valores mais elevados do que a taxa de infeção na população chinesa em geral. Fatores como ter mais de 15 anos de trabalho, exposições prolongadas a doentes com TP ativa e o género masculino foram associados a uma maior prevalência de tuberculose latente.³⁴

Apesar do baixo número de profissionais com TL encontrado no nosso estudo, não deixa de ser essencial o rastreio nos exames de admissão e exames periódicos, de modo a poderem ser identificados os casos de infeção latente e nestes últimos identificar os casos com risco acrescido de desenvolver doença ativa.

O número de profissionais com TL encontrado no nosso trabalho é baixo quando comparado com a generalidade dos estudos efetuados em profissionais de saúde, o que pode ser explicado pelo facto dos profissionais que constituem a amostra terem poucos anos de exposição significativa a doentes com tuberculose ativa bacilífera.

/ Bibliografia

- Prevenición y control de la tuberculosis en trabajadores del ambito sanitario. Instituto de Salud Carlos III - Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Julho de 2009
- World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):736-42.
- WHO: TB Kills More Than HIV and Malaria, More Effort Needed. *Medscape.* Oct 13, 2016
- PORTUGAL Infeção por VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2015. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Direção Geral de Saúde
- <https://www.cdc.gov/tb/>
- Antunes AR, Macedo AR. Tuberculose latente: projecto de expansão dos testes IGRA. DGS. 2010
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.*2003;362: 887-99
- Korf JE, Pynaert G, Tournoy K. Macrophage reprogramming by mycolic acid promotes a tolerogenic response in experimental asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):152-160.
- Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15: 294-309
- Pina, J. A tuberculose na viragem do milénio. Março de 2000. Lidel.
- Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology.* 2010 Feb;15(2):220-40.
- Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde - Direção Geral de Saúde, orientação 010/2014 de 25-06-2014
- Duarte R. Tuberculin skin test. How to optimise? *Rev Port Pneumol.* 2009 Mar-Apr;15(2):295-304.
- Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:15-21.
- Ewer K, Deeks J, et al. Comparison of T-cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2005; 361: 1168-73
- U. Mack, G.B. Migliori, M. Sester, H.L. Rieder, S. Ehlers, D. Goletti, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956-73
- Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005 Dec 30;54(RR-17):1-141.
- CDC. Guidelines for using the Quantiferon®-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, *MMWR Recomm Rep,* 2005. 54:49-55
- Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):88-99.
- Shapovalova O, Leite A, Galvão J, Pereira I, Rocha R, Uva A- Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre 2 testes diagnósticos. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2016 34(1):3-10

- 22 Baussano I, Bugiani M, Carosso A, et al. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. *Occup Environ Med* 2007; 64: 161 –6
- 23 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta –analysis: Tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Inter Med* 2007; 146: 340 –54
- 24 Kang YA, Lee H, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole –blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis –burden country. *JAMA* 2005; 293(22):2785 –87
- 25 Costa T, Silva R, Sá R, Cardoso M, Ferreira J, Ribeiro C, Miranda M, Plácido J. Tuberculose – Risco de Transmissão continuada. *Rev Port Pneumologia* 2010; 16(1): 5–21.
- 26 Saleiro S, Santos A, Vidal O, Carvalho T, Torres da Costa J, Marques J. Tuberculose em profissionais de saúde de um serviço hospitalar. *Rev Port Pneumol* 2007; 13 (6): 789–99
- 27 Costa T, Silva R, Ringshausen F, Nienhaus A. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2011; 6:19
- 28 Costa T, Sá R, Cardoso MJ, Silva R, Ferreira J, Ribeiro C, Miranda M, Plácido JL, Nienhaus A. Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1423–8
- 29 Giri P, Basu S, Sargeant T, Rimmer A, Pirzada O, Adisesh A. Pre-placement screening for tuberculosis in healthcare workers. *Occupational Medicine* 2014; 64: 524–9.
- 30 Demkow U, Broniarek-Samson B, Filewska M, Lewandowska K, Maciejewski J, Zycinska K, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in health care workers in Poland assessed by interferon-gamma whole blood and tuberculin skin tests. *J Physiol Pharmacol*. 2008 ; 59 (Suppl 6):209–17.
- 31 C.G.M. Erkens, M. Kamphors, I. Abubakar, G.H. Bothamley, D. Chemtob, W. Haas, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–49.
- 32 Drobniowski F, Balabanova Y, Zakamova E, Nikolayevskyy V, Fedorin I. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Med*. 2007;4(2):e55.
- 33 Mirtskhulava V, Kempker R, Shields KL, Leonard MK, Tsertsvadze T, del Rio Cet al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12(5):513–9.
- 34 He G, Li Y, Zhao F, Wang L, Cheng S, Guo H, et al. The Prevalence and Incidence of Latent Tuberculosis Infection and Its Associated Factors among Village Doctors in China. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0124097.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Giardia lamblia: Interações parasita-hospedeiro

Giardia lamblia: Host-parasite interactions

/ C. P. Faria^{1,2,3} / G. M. Zanini³/ M. C. R. Sousa^{1,2}¹CNC - Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal;²Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal;³Laboratory of Parasitology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Maria do Céu Rodrigues de Sousa

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba

3000-548 Coimbra, Portugal

Telefone: 351-239488400

Email: mcsousa@ci.uc.pt

Artigo recebido em
31/01/2017Artigo aceite para publicação em
19/04/2017

/ Resumo

Giardia lamblia (sinónimo: *G. intestinalis* e *G. duodenalis*) é considerado um dos principais agentes causadores da diarreia e é reconhecido como importante agente patogénico de surtos transmitidos pela água, que infecta animais e seres humanos em todo o mundo. Atualmente tem sido relatado um número crescente de casos de resistência a fármacos. Identificar os mecanismos de evasão, compreender a genética e as interações hospedeiro-parasita podem ajudar a esclarecer a epidemiologia deste parasita e certamente permitirá o desenvolvimento de tratamentos alternativos e a identificação de novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: *Giardia lamblia*; giardíase; mecanismos de evasão; patogenia

/ Abstract

Giardia lamblia (syn. *G. intestinalis* and *G. duodenalis*) is considered one of the leading causative agents of diarrhea and is recognized as important waterborne disease pathogen that infects animals and humans worldwide. Currently, an increasing number of cases of resistance to drugs have been reported. Identify the evasion mechanisms, understand the genetics and the host-parasite interactions may help unravel the epidemiology of this parasite and certainly will allow the development of alternative treatments and the identification of new therapeutic targets.

Key-words: *Giardia lamblia*; giardiasis; evasion mechanisms; pathogenesis

/ Introduction

Giardia lamblia (also called *G. intestinalis* and *G. duodenalis*) is the causative agent of giardiasis. This parasite has a global distribution causing an estimated 2.8×10^8 cases per annum¹, and is a leading cause of diarrhoeal disease worldwide². In Asia, Africa and Latin America, about 200 million people have symptomatic giardiasis with some 500,000 new cases reported each year³. In developing countries, the prevalence of human giardiasis is approximately 20–30% compared with 2–5% in developed countries, where it is associated mainly with traveling and waterborne outbreaks^{4,5}. Giardiasis was included as part of the WHO's Neglected Disease Initiative since 2004 because of its significant public health and socioeconomic implications⁶.

In developing countries giardiasis infects in early childhood, with a prevalence of 15 to 20% in children under ten years. Children between six months and five years old and/or malnourished are more susceptible. Chronic infection can result in serious consequences on the nutritional status, physical and mental development presumably due to malabsorption of nutrients^{7–9}.

Clinical manifestations range from asymptomatic infections to acute or chronic diarrhoea, however the majority of cases of giardiasis have no symptoms making difficult to eradicate and control this parasite. Few virulence factors of *G. lamblia* have been identified and several mechanisms have been proposed to be important for the induction of symptoms during giardiasis¹⁰.

Currently, an increasing number of cases of resistance to drugs have been reported. Thus, search for alternative treatment, as well as new therapeutic targets are required. In this context, the understanding of the pathogenesis and the evasion mechanisms of this parasite is of great importance.

/ Symptomatology

Symptomatology of *G. lamblia* infection is highly variable between individuals and can range from asymptomatic (60–80% of the cases), mild and self-limited, to severe infections with acute or chronic diarrhoea. Diarrhoea is the major symptom of giardiasis, and can occur with or without the intestinal malabsorption syndrome. Clinical signs of infection may include vomiting, dehydration, abdominal pain, flatulence usually accompanied by nausea and weight loss. There is no appearance of blood in the stool since *Giardia* is a non-invasive parasite and few virulence factors have been identified^{11,12}. However, infected individuals may also develop extra-intestinal and post-infectious gastrointestinal complications. Ocular complications, arthritis, allergies, myopathy, chronic fatigue and irritable bowel syndrome (IBS) can follow an episode of giardiasis, and the mechanisms remain unknown^{13,14}.

The clinical manifestations are self-limiting in most of the cases, with transient intestinal complications that are usually solved completely, but because of the potential for chronic or

intermittent symptoms, treatment is recommended^{8,11}.

Asymptomatic individuals are important reservoirs for spread of the parasite.

The giardiasis incubation period is one to three weeks after the patient ingests the cyst, and symptoms usually occur six to fifteen days after infection^{11,15}. Children are more vulnerable to giardiasis than adults, and may have more serious consequences. *Giardia* infection has an adverse impact on child growth and psychomotor development, and associated with diarrhoea and malabsorption syndrome can cause iron-deficiency anaemia, micronutrient deficiencies and growth retardation¹⁶. In Brazil, the child population has been the group most affected by the high incidence of parasitic infections^{7,17,18}.

It still unclear why some individuals develop clinical manifestations while others remain asymptomatic, but there is no single and simple explanation for this broad spectrum of symptoms observed in infections caused by *G. lamblia*. Host and parasite factors may be responsible for the severity of the infection. Host factors such as age, immune and nutritional status, as well as previous infection with other *Giardia* strain and/or concurrent enteric infections with other intestinal pathogens. Parasite factors probably associated to the assemblage, virulence, pathogenicity, number of ingested cysts, replication rate, presence of variant surface proteins (VSPs) and the ability to evade the immune system^{12,19}.

/ Pathogenesis

Giardia infections cause intestinal barrier dysfunction via a variety of mechanisms, including increased rates of intestinal epithelial apoptosis and disruption of apical junctional complexes. The pathogenesis may be linked to factors such as: (i) the large amount of trophozoites attached to the intestinal epithelium being a physical barrier to absorption of nutrients²⁰; (ii) shortening of brush border microvilli with or without coinciding villous atrophy^{21,22}; (iii) disaccharidase impairment²¹; (iv) dysfunction at intestinal barrier^{23,24}; (v) activation of the host CD8+ lymphocytes²⁵; (vi) increased anion secretion²⁴ and (vii) increased gastrointestinal transit rates²⁶. The association of all these factors triggers a series of events leading to the production of diarrhoea.

The parasite establishes a complex and dynamic interaction with host enterocytes. Cellular F actin, tight junctional Zonula–Occludens (ZO)-1, alpha-actinin and claudin protein (all of them are critical components of the sealing properties of tight junctions) disruption is modulated by a pro-apoptotic caspase 3 and a myosin–light-chain kinase (MLCK)^{23,27,28}. *Giardia* products activate MLCK, which phosphorylates myosin light chain (MLC) and disrupts cytoskeletal and apical tight junctional elements in enterocytes, and subsequently increase permeability across the epithelial monolayers²⁸. Therefore, the intestinal barrier disruption may indeed facilitate the translocation of luminal antigens into

underlying host tissue. In addition, increased enterocyte apoptosis in a caspase-3 and -9 dependent manner also modulate the permeability of the intestinal barrier^{23,28}.

The tight attachment between *G. lamblia* trophozoites and intestinal epithelial cells through its adhesive disk reduce the small intestinal absorptive surface area and induces a diffuse shortening of the epithelial microvilli, causing disaccharidase deficiencies and malabsorption of nutrients (fat-soluble vitamins, fatty acids, B12 vitamin and folic acid), water, and electrolytes^{22,25,29}. The increased quantity of these nutrients in the lumen of the intestine can determine steatorrhea. Moreover, the loss of intestinal brush border surface area, disaccharidase impairment, and increased crypt/villus ratios in giardiasis are mediated by activated of CD8+ T lymphocytes of the host via parasite secretory/excretory products²⁵.

The malabsorption of nutrients and electrolytes, due parasite attachment or shortening of the brush border microvilli, creates an osmotic gradient that leads the water into the intestinal lumen resulting small intestine distension and increased peristalsis^{24,26,30}. It is also possible that the diarrhoea disease in infected individuals may be a result from increased intestinal transit rate due to massive mast cell degranulation and adaptive immune responses of the host³⁰. Finally, the impairment in the transport of electrolytes caused by *Giardia* leads to increased chloride hypersecretion that, with malabsorption of glucose, sodium and water may be responsible for the luminal fluid accumulation during infection^{24,26}.

As aforementioned, the pathophysiological mechanisms of *Giardia* infection are clearly multi-factorial, and involve host and parasite factors, as well as immunological and non-immunological mucosal processes.

Every three to five days host intestinal cells are constantly being renewed, in that way *G. lamblia* must move and re-attach frequently to avoid the transport beyond the jejunum by the peristalsis. Likewise, the mucus layer prevents the parasite from obtaining immediate access to the epithelium. Trapping of *Giardia* by mucus and their subsequent removal from the intestine by peristalsis is a good strategy by host to reduce the quantity of parasites³¹. The presence of the normal small-intestinal microbiota may be involved in the inhibition of *Giardia* growth³². Intestinal Paneth cell-derived, defensins, lactoferrin, proteases, lipases and bile salts constitute an efficient defence mechanism in the upper small intestine and possess anti-giardial activity *in vitro*^{31,33}. In addition, immune cells produce nitric oxide (NO) that has both cytotoxic and immunomodulatory activity during intestinal infections^{31,34}.

The host immune response plays a key role on the clinical form or asymptomatic infection, once the most severe cases affect children and immunosuppressed. Both B cell-mediated antibody production and T cell-mediated immune responses are required to

control *Giardia* infections³⁵. Mast and dendritic cells play a significant role as effector cells in the immune response against *Giardia*, since IL-6 production is important for control of this infection^{36,37}. This pro-inflammatory cytokine modulates B-cell maturation and switching to produce IgA, and it also mediates T-cell differentiation³³. The main elements of the immune response include: IgA immunoglobulins that interfere with parasite adhesion to the mucosa, immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin G (IgG) performing cellular immune response; macrophage activity, involved in phagocytosis and antigen presentation; the activity of monocytes and neutrophils^{11,38}.

A higher incidence of giardiasis has been observed in patients with hypogammaglobulinemia and impaired secretion of IgA. The parasite causes a greater damage on the microvilli of these patients than in immunocompetent patients²⁰.

/ Evasion mechanism

Despite the wide spectrum of clinical symptoms, *Giardia* infection in human is typically characterized by little or no mucosal inflammation³⁹. Microarrays analysis demonstrated that epithelial cells, when exposed to parasites *in vitro*, produce cytokines that are chemotactic for immune cells being therefore expected an increase in inflammatory status⁴⁰. The authors suggested that *Giardia* parasites may actively subvert/limit the inflammatory response in small intestine allowing its effective colonization (Table I).

Regarding direct interaction with immune cells, *Giardia* parasites inhibit the production of pro-inflammatory IL-12 in dendritic cells, resulting in an immune response able to control the infection but devoid of strong inflammatory signals⁴¹. Recently, a study demonstrated that *G. lamblia* trophozoites cathepsin B (catB) cysteine proteases degraded chemoattractant interleukin-8 (CXCL8) induced by pro-inflammatory interleukin-1 β , or by *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, and attenuated CXCL8-induced neutrophil/polymorphonuclear leukocyte (PMN) chemotaxis⁴². In the same year, it was reported that *G. lamblia* infection decreased granulocyte tissue infiltration and cytokines and chemokines involved in PMN recruitment after intra-rectal instillation of *Clostridium difficile* toxin A and B in an isolate-dependent manner⁴³. Both studies demonstrate that *Giardia* infections may attenuate PMN accumulation by decreasing the expression of the mediators responsible for their recruitment.

Our group observed that *G. lamblia* does not trigger macrophages activation via canonical pro-inflammatory signaling cascades such as mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and transcription nuclear factor- κ B (NF- κ B), being this reflected by minimal induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2) and of cytokines/chemokines such as IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and chemokine (C-C motif) ligand 4 (CCL4)⁴⁴.

TABLE I - *GIARDIA* SPP. EVASION MECHANISMS

FUNCTIONS	MECHANISMS
Inhibition of host immune system	<ul style="list-style-type: none"> • Secrete cysteine proteases that degrades CXCL8* thereby attenuating the accumulation of PMN* • Cleavage of p65^{RelA} NF-κB subunit that attenuates gene expression such as iNOS* and COX-2* • Consume arginine as energy source
Protection from nitroxidative stress through inhibiting NO production	<ul style="list-style-type: none"> • Secrete ADI* and OCT* enzymes that metabolize arginine to produce ATP* • Produce flavoHb that metabolizes NO to nitrate
Protection from oxidative stress	<ul style="list-style-type: none"> • Secrete flavodiiron and NADH oxidase that are able to convert O₂ to H₂O • Secrete SOR*, which reduces O₂⁻ to H₂O₂ • Produce Prxs* that degrade H₂O₂, ONOO⁻ and alkyl-hydroperoxide compounds
Protection against IgA, proteases, oxygen and free radicals	<ul style="list-style-type: none"> • Antigenic variation (switching of the expression of genes encoding VSPs*)
Parasitic transmission and survival to internal (digestive system) and external environment	<ul style="list-style-type: none"> • Cyst formation
Subversion/limitation of inflammatory response	<ul style="list-style-type: none"> • Unknown trophozoites products

*CXCL8, chemoattractant interleukin-8; PMN, neutrophil/polymorphonuclear leukocyte; iNOS, inducible nitric oxide synthase; COX-2, cyclooxygenase-2; ADI, arginine deiminase; OCT, ornithine carbamoyltransferase; ATP, adenosine triphosphate; SOR, superoxide reductase; Prxs, peroxiredoxins; VSP, variant surface proteins

For instance, *Giardia* trophozoites were shown to evade host immune responses by inhibiting NO production in human intestinal epithelium cells (IEC)⁴⁵. The L-arginine is the primary substrate for the production of NO by the enzyme nitric oxide synthase (NOS), however *G. lamblia* trophozoites are able to degrade the amino acid as an energy source. The parasite rapidly reduces the amount of arginine in the growth medium decreasing the proliferation of IECs⁴⁶. NO is an immunoregulatory substance of the immune system, inhibiting both growth and encystation of *G. lamblia* trophozoites as well as excystation of cysts *in vitro*, and is responsible for the cytotoxicity of the macrophages⁴⁵.

It is well documented that *G. lamblia* secretes enzymes of the arginine metabolic pathway (arginine deiminase [ADI] and ornithine carbamoyltransferase [OCT]), upon interaction with intestinal epithelial cells⁴⁷. These two enzymes are able to metabolize arginine to produce adenosine triphosphate (ATP) thereafter decreasing the amount of arginine. Moreover, it was proposed that *G. lamblia* trophozoites produce a flavohemoglobin protein (flavoHb) capable of degrading NO⁴⁸ and attenuating T-cell proliferation⁴⁹. This protein has a well-known NO reductase activity and degrades NO to nitrate, protecting the parasite from nitrosative stress⁴⁸.

In order to survive oxidative stress *Giardia* possesses an arsenal of enzymes such as flavodiiron⁴⁸ and NADH oxidase⁵⁰ that are able to convert O₂ to H₂O⁵¹. Superoxide reductase (SOR) reduces O₂⁻ to H₂O₂⁵², and subsequently peroxiredoxins (Prxs) degrade H₂O₂, ONOO⁻ and alkyl-hydroperoxide compounds⁵¹.

Another important mechanism for evasion of the host immune response is the antigenic variation, a clonal phenotypic variation which the parasite expressed successively alternative forms of their surface antigens without genotype changes. Antigenic variation in *G. lamblia* involves variant surface proteins (VSPs) that are cysteine-rich integral membrane proteins. These proteins cover the entire surface of the parasite and conferred protection against IgA and proteases produced by the host¹⁰. Furthermore, the cyst is the infective stage of *Giardia*, being responsible for transmitting the parasite. The cyst formation, also called encystment, is also an essential mechanism for *Giardia* adapts to both environment, external and internal (digestive system)⁵³. Thus undergoing a significant change during its life cycle in order to survive.

/ *Giardia lamblia* genetic diversity and symptoms

G. lamblia is considered a species complex, whose members show little variation in their morphology, but have a remarkable genetic

TABLE II - RESULTS OF SEVERAL WORLDWIDE STUDIES IN AN ATTEMPT TO ASSOCIATE ASSEMBLAGES WITH SYMPTOMATOLOGY

COUNTRY	STUDY POPULATION	RESULTS	REFERENCES
India	12 young adults with and without symptoms	Positive association between assemblage A and diarrhoea	Paintlia et al. 1998
Netherlands	18 participants ranging in age from 8 to 60 years with symptoms	Assemblage A isolates were detected in patients with intermittent diarrhoeal complaints, while assemblage B isolates were present in patients with persistent diarrhoeal complaints	Homan and Mank 2001
Australia	353 children under 5 years, with and without symptoms	Assemblage A isolates were more likely to have diarrhoea	Read et al. 2002
Turkey	56 symptomatic and asymptomatic individuals	Individuals with assemblage A was associated with diarrheal symptoms, whereas assemblage B was seen in asymptomatic infections	Aydin et al. 2004
Bangladesh	2534 symptomatic patients of all ages	Patients with assemblage A were more likely to have diarrhoea, and assemblage B patients was associated with asymptomatic <i>Giardia</i> infection	Haque et al. 2005
Ethiopia	80 participants of all ages, with and without symptoms	Symptomatic infection was more associated with assemblage	Gelaneu et al. 2007
Cuba	95 primary-school children with and without symptoms	Patients with assemblage B were more prevalent among symptomatic children	Pelayo et al. 2008
Peru	845 children between 1 month and 9 years old, with and without symptoms	Association between assemblage A and diarrhoea	Pérez-Cordón et al. 2008
Argentina	60 participants with ages ranging from 1 to 33 years	Assemblage B were associated with symptomatic people	Minvielle et al. 2008
Spain	108 patients with ages ranging from 2 to 72 years, with and without symptoms	Assemblage A were associated with symptomatic infections, and assemblage B with asymptomatic	Sahagún et al. 2008
India	452 children up to 3 years old, with and without symptoms	Individuals with assemblage A had diarrhoea more frequently	Ajjampur et al. 2009
Saudi Arabia	1500 school children with and without symptoms	Assemblage B had a strong correlation with the symptoms	Al-Mohammed 2009
Malaysia	321 symptomatic and asymptomatic individuals with ages ranging from 2 to 72 years	Assemblage B was more present in symptomatic giardiasis	Mohammed Mahdy et al. 2009
Nepal	1096 patients greater than 12 years of age with diarrhea or other gastrointestinal symptoms	Most infections were classified as assemblage B	Singh et al. 2009
UK	819 children of all ages, most of the cases had symptoms (<2% asymptomatic)	Assemblage A was more frequently associated with fever than assemblage B	Breathnach et al. 2010
Argentina	244 school children aged 3 to 11 years old	Assemblage B was associated with diarrhea, vomiting and weakness	Molina et al. 2011
Sweden	214 patients of all ages with and without symptoms	Flatulence was more common in children aged 0–5 years infected with assemblage B	Lebbad et al. 2011
Cuba	452 symptomatic and asymptomatic children	Association between infection by assemblage B and the presence of diarrhoea or flatulence or abdominal pain	Puebla et al. 2014
Ethiopia	92 patients with gastrointestinal symptoms with ages ranging from 0.5 to 80 years	Assemblage B was more associated with symptomatic infection	Flecha et al. 2015
UK	406 patients of all ages with symptoms	Vomiting was reported more frequently by the cases infected with assemblage B, who also reported a longer duration of illness	Minetti et al. 2015

variability^{12,19}. This species is divided into eight distinct genetic assemblages (A–H), but only assemblages A and B are known to infect humans. The remaining assemblages are likely to be host specific, as assemblages C and D predominantly occur in dogs and other canids, assemblage E in hoofed livestock, assemblage F in cats, assemblage G in rats and assemblage H in marine mammals^{54,55}.

G. lamblia presents a heterogeneous clinical manifestations and one hypothesis is that the parasite assemblages could play a part in the development of symptoms. Assemblages A and B have been considered genetic variants of the same species. However, the latest studies suggest that the genomic differences between assemblages A and B are sufficient to classify them into two different species^{56,57}. Some authors believe that the genomic differences between strains WB (assemblage A) and GS (assemblage B) may explain some of the phenotypic differences^{58,59}.

Studies trying to associate *G. lamblia* assemblages with symptoms had been done all over the world^{60–62}. Several studies have shown a strong correlation between assemblage A and symptomatic infection, and between assemblage B and asymptomatic infection^{60,63–66} (Table II). In contrast, other studies have reported an association between assemblage B and symptomatic infections^{62,67–69}. No correlation was observed between assemblages and symptoms in the studies conducted in Brazil⁷⁰, Cuba⁷¹ and Nicaragua⁷². But despite the effort, there is still a lack of concordance on this issue and many questions remain to be answered.

Recently, it was demonstrated that *G. lamblia* assemblage A trophozoites attenuate secretion of the CXCL8 through a secreted catB cysteine protease, directly attenuating CXCL8-induced PMNs chemotaxis⁴². In contrast, these effects were not observed with *G. lamblia* assemblage B GS/M infections. Moreover, *Giardia* assemblage A decreased granulocyte infiltration and cytokines and

chemokines involved in PMN recruitment⁴³. Likewise, Ma'ayeh and colleagues⁷³ observed phenotypic and transcriptional differences between *G. lamblia* assemblage A (WB strain) and assemblage B (GS strain), with the latter being more tolerant to H₂O₂ and exhibiting higher basic transcript levels of antioxidant genes.

It is well documented that HIV infected patients have a weakened immune system due to the depletion of CD4 T cells and this makes them more susceptible to a range of infections. Of the non-opportunistic intestinal parasites, *G. lamblia* is one of those most commonly found in HIV infected patients^{84–87}. Some studies trying to associate *G. lamblia* assemblages with clinical manifestation in patients with the HIV virus were done^{88–90}. A cross-sectional study of *G. lamblia* infection positively correlated assemblage B with HIV infection⁹⁰, and probably the lower CD4 T count is advantageous for assemblage B replication⁹¹.

/ Conclusions

Modulation of the host immune response will benefit the parasite by extending the length of infection and allowing greater time for transmission to a new host. Unlike most intestinal pathogens, *Giardia* induces diarrhoea without necessarily causing significant infiltration of neutrophils or macrophages. As aforementioned, the recent findings indicate that *Giardia* actively modulates host inflammatory responses. Certainly further studies are needed to show whether the different assemblages induce different immune responses and whether these differences are related to differences in symptoms.

Identify the evasion mechanisms, understand the genetics of this parasite and the host-parasite interactions may help unravel the epidemiology of this parasite and certainly will allow the development of alternative treatments and new therapeutic targets.

/ Bibliografia

- 1 Lane S, Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. Crit Rev Microbiol 2002;28(2):123–47.
- 2 Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. Clin Microbiol Rev 2011;24(1):110–40.
- 3 WHO. The World Health report 1996 - fighting disease, fostering development. World Health Forum 1996;18(1):1–8.
- 4 Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. J Water Health 2007;5(1):1–38.
- 5 Baldursson S, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of

- worldwide outbreaks - An update 2004–2010. Water Res 2011;45(20):6603–14.
- 6 Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the "Neglected Diseases Initiative." Trends Parasitol 2006;22(5):203–8.
- 7 De Carvalho TB, De Carvalho LR, Mascarini LM. Occurrence of enteroparasites in day care centers in Botucatu (São Paulo State, Brazil) with emphasis on *Cryptosporidium* sp., *Giardia duodenalis* and *Enterobius vermicularis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006;48(5):269–73.
- 8 Robertson LJ, Hanevik K, Escobedo A a., Mørch K, Langeland N. Giardiasis - why do the symptoms sometimes never stop? Trends Parasitol 2010;26(2):75–82.
- 9 Nkrumah B, Nguah SB. *Giardia lamblia*: a major parasitic cause of childhood diarrhoea in patients

- attending a district hospital in Ghana. Parasit Vectors 2011;4(1):163.
- 10 Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. Nat Rev Microbiol 2010;8(6):413–22.
- 11 Eckmann L. Mucosal defences against *Giardia*. Parasite Immunol 2003;25(5):259–70.
- 12 Cacciò SM, Ryan U. Molecular epidemiology of giardiasis. Mol Biochem Parasitol 2008;160(2):75–80.
- 13 Wensaas K-A, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rortveit G. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. Gut 2012;61(2):214–9.
- 14 Halliez MCM, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis*

- infections. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(47):8974–85.
- 15 Flanagan PA. *Giardia* – diagnosis, clinical course and epidemiology. A review. *Epidemiol Infect* 1992;109(1):1–22.
- 16 Koruk I, Simsek Z, Tekin Koruk S, Doni N, Gurses G. Intestinal parasites, nutritional status and psychomotor development delay in migratory farm worker's children. *Child Care Health Dev* 2010;36(6):888–94.
- 17 Barreto ML, Genser B, Strina A, et al. Impact of a citywide sanitation program in Northeast Brazil on intestinal parasites infection in young children. *Environ Health Perspect* 2010;118(11):1637–42.
- 18 Santos CKS, Grama DF, Limongi JE, et al. Epidemiological, parasitological and molecular aspects of *Giardia duodenalis* infection in children attending public daycare centers in southeastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106(8):473–9.
- 19 Thompson RCA. The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Vet Parasitol* 2004;126:15–35.
- 20 Faubert G. Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1): 35–54.
- 21 Buret A, Gall DG, Olson ME. Growth, activities of enzymes in the small intestine, and ultrastructure of microvillous border in gerbils infected with *Giardia duodenalis*. *Parasitol Res* 1991;77(2):109–14.
- 22 Buret A, Hardin JA, Olson ME, Gall DG. Pathophysiology of small intestinal malabsorption in gerbils infected with *Giardia lamblia*. *Gastroenterology* 1992;103(2):506–13.
- 23 Chin AC, Teoh DA, Scott KGE, Meddings JB, Macnaughton WK, Buret AG. Strain-dependent induction of enterocyte apoptosis by *Giardia lamblia* disrupts epithelial barrier function in a caspase-3-dependent manner. *Infect Immun* 2002;70(7):3673–80.
- 24 Troeger H, Eppe H-J, Schneider T, et al. Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* 2007;56(3):328–35.
- 25 Scott KG-E, Yu LCH, Buret AG. Role of CD8+ and CD4+ T lymphocytes in jejunal mucosal injury during murine giardiasis. *Infect Immun* 2004;72(6):3536–42.
- 26 Li E, Zhou P, Singer SM. Neuronal nitric oxide synthase is necessary for elimination of *Giardia lamblia* infections in mice. *J Immunol* 2006;176(1):516–21.
- 27 Scott KGE, Meddings JB, Kirk DR, LeesMiller SP, Buret AG. Intestinal infection with *Giardia* spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 2002;123(4):1179–90.
- 28 Bhargava A, Cotton JA, Dixon BR, Gedamu L, Yates RM, Buret AG. *Giardia duodenalis* surface cysteine proteases induce cleavage of the intestinal epithelial cytoskeletal protein villin via myosin light chain kinase. *PLoS One* 2015;10(9):1–28.
- 29 Scott KG, Logan MR, Klammer GM, Teoh DA, Buret AG. Jejunal brush border microvillous alterations in *Giardia muris* - infected mice: role of T lymphocytes and interleukin-6. *Infect Immun* 2000;68(6):3412–8.
- 30 Li E, Zhao A, Shea-Donohue T, Singer SM. Mast cell-mediated changes in smooth muscle contractility during mouse giardiasis. *Infect Immun* 2007;75(9):4514–8.
- 31 Roxström-Lindquist K, Palm D, Reiner D, Ringqvist E, Svärd SG. *Giardia* immunity – An update. *Trends Parasitol* 2006;22(1):26–31.
- 32 Singer SM, Nash TE. The role of normal flora in *Giardia lamblia* infections in mice. *J Infect Dis* 2000;181(4):1510–2.
- 33 Lopez-Romero GC, Quintero J, Astiazarán-García H, Velazquez C. Host defences against *Giardia lamblia*. *Parasite Immunol* 2015;37(8):394–406.
- 34 Müller N, Von Allmen N. Recent insights into the mucosal reactions associated with *Giardia lamblia* infections. *Int J Parasitol* 2005;35(13):1339–47.
- 35 Singer SM, Nash TE. T-cell-dependent control of acute *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2000;68(1):170–5.
- 36 Li E, Zhou P, Petrin Z, Singer SM. Mast cell-dependent control of *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2004;72(11):6642–9.
- 37 Kamda JD, Nash TE, Singer SM. *Giardia duodenalis*: dendritic cell defects in IL-6 deficient mice contribute to susceptibility to intestinal infection. *Exp Parasitol* 2012;130(3):288–91.
- 38 Faubert G. Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1):35–54.
- 39 Cotton JA, Beatty JK, Buret AG. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. *Int J Parasitol* 2011;41(9):925–33.
- 40 Roxström-Lindquist K, Ringqvist E, Palm D, Svärd S. *Giardia lamblia* - induced changes in gene expression in differentiated Caco-2 human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2005;73(12):1–6.
- 41 Kamda JD, Singer SM. Phosphoinositide 3-kinase-dependent inhibition of dendritic cell interleukin-12 production by *Giardia lamblia*. *Infect Immun* 2009;77(2):685–93.
- 42 Cotton JA, Bhargava A, Ferraz JG, Yates RM, Beck PL, Buret AG. *Giardia duodenalis* cathepsin B proteases degrade intestinal epithelial interleukin-8 and attenuate interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis. *Infect Immun* 2014;82(7):2772–87.
- 43 Cotton JA, Motta J, Schenck LP, Hirota SA, Beck PL, Buret AG. *Giardia duodenalis* infection reduces granulocyte infiltration in an *in vivo* model of bacterial toxin- induced colitis and attenuates inflammation in human intestinal tissue. *PLoS One* 2014;9(10):1–15.
- 44 Faria CP, Silva A, Martins JD, et al. *Giardia lamblia* triggers NF- κ B cleavage and suppresses LPS-induced pro-inflammatory response in macrophages. In: 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2014 May 10–13; Barcelona, Spain.
- 45 Eckmann L, Laurent F, Langford TD, et al. Nitric oxide production by human intestinal epithelial cells and competition for arginine as potential determinants of host defense against the lumen-dwelling pathogen *Giardia lamblia*. *J Immunol* 2000;164(3):1478–87.
- 46 Stadelmann B, Merino MC, Persson L, Svärd SG. Arginine consumption by the intestinal parasite *Giardia intestinalis* reduces proliferation of intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2012;7(9): e45325.
- 47 Ringqvist E, Palm JED, Skarin H, et al. Release of metabolic enzymes by *Giardia* in response to interaction with intestinal epithelial cells. *Mol Biochem Parasitol* 2008;159(2):85–91.
- 48 Mastronicola D, Testa F, Forte E, et al. Flavohemoglobin and nitric oxide detoxification in the human protozoan parasite *Giardia intestinalis*. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399(4):654–8.
- 49 Stadelmann B, Hanevik K, Andersson MK, Bruserud O, Svärd SG. The role of arginine and arginine-metabolizing enzymes during *Giardia* - host cell interactions *in vitro*. *BMC Microbiol* 2013;13(1):256.
- 50 Brown DM, Upcroft JA, Upcroft P. A H₂O-producing NADH oxidase from the protozoan parasite *Giardia duodenalis*. *Eur J Biochem* 1996;241(1):155–61.
- 51 Mastronicola D, Falabella M, Testa F, et al. Functional Characterization of peroxiredoxins from the human protozoan parasite *Giardia intestinalis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):35.
- 52 Testa F, Mastronicola D, Cabelli DE, et al. The superoxide reductase from the early diverging eukaryote *Giardia intestinalis*. *Free Radic Biol Med* 2011;51(8):1567–74.
- 53 Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(3):447–75.
- 54 Monis PT, Andrews RH, Mayrhofer G, Ey PL. Molecular systematics of the parasitic protozoan *Giardia intestinalis*. *Mol Biol Evol* 1999;16:1135–44.

- 55 Lasek-Nesselquist E, Welch DM, Sogin ML. The identification of a new *Giardia duodenalis* assemblage in marine vertebrates and a preliminary analysis of *G. duodenalis* population biology in marine systems. *Int J Parasitol* 2010;40(9):1063–74.
- 56 Franzén O, Jerlström-Hultqvist J, Castro E, et al. Draft genome sequencing of *Giardia intestinalis* assemblage B isolate GS: Is human giardiasis caused by two different species? *PLoS Pathog* 2009;5(8):e1000560.
- 57 Adam RD, Dahlstrom EW, Martens CA, et al. Genome sequencing of *Giardia lamblia* genotypes A2 and B isolates (DH and GS) and comparative analysis with the genomes of Genotypes A1 and E (WB and pig). *Genome Biol Evol* 2013;5:2498–511.
- 58 Jerlström-Hultqvist J, Ankarklev J, Svärd SG. Is human giardiasis caused by two different giardia species? *Gut Microbes* 2010;1(6):379–82.
- 59 Xu F, Jerlström-Hultqvist J, Andersson JO. Genome-wide analyses of recombination suggest that *Giardia intestinalis* assemblages represent different species. *Mol Biol Evol* 2012;29(10):2895–8.
- 60 Haque R, Roy S, Kabir M, Stroup SE, Mondal D, Houpt ER. *Giardia* assemblage A infection and diarrhea in Bangladesh. *J Infect Dis* 2005;192(12):2171–3.
- 61 Minetti C, Lamden K, Durband C, et al. Case-control study of risk factors for sporadic giardiasis and parasite assemblages in North West England. *J Clin Microbiol* 2015;53(10):3133–40.
- 62 Puebla LJ, Núñez FA, Fernández YA, et al. Correlation of *Giardia duodenalis* assemblages with clinical and epidemiological data in Cuban children. *Infect Genet Evol* 2014;23:7–12.
- 63 Read C, Walters J, Robertson ID, Thompson RCA. Correlation between genotype of *Giardia duodenalis* and diarrhoea. *Int J Parasitol* 2002;32(2):229–31.
- 64 Aydin AF, Besirbellioglu BA, Avci IY, Tanyuksel M, Araz E, Pahsa A. Classification of *Giardia duodenalis* parasites in Turkey into groups A and B using restriction fragment length polymorphism. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50(2):147–51.
- 65 Sahagún J, Clavel A, Goñi P, et al. Correlation between the presence of symptoms and the *Giardia duodenalis* genotype. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):81–3.
- 66 Breathnach AS, McHugh TD, Butcher PD. Prevalence and clinical correlations of genetic subtypes of *Giardia lamblia* in an urban setting. *Epidemiol Infect* 2010;138(10):1459–67.
- 67 Homan WL, Mank TG. Human giardiasis: genotype linked differences in clinical symptomatology. *Int J Parasitol* 2001;31(8):822–6.
- 68 Gelanew T, Lalle M, Hailu A, Pozio E, Cacciò SM. Molecular characterization of human isolates of *Giardia duodenalis* from Ethiopia. *Acta Trop* 2007;102(2):92–9.
- 69 Lebbad M, Petersson I, Karlsson L, et al. Multilocus genotyping of human *Giardia* isolates suggests limited zoonotic transmission and association between assemblage B and flatulence in children. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(8):1–10.
- 70 Kohli A, Bushen OY, Pinkerton RC, et al. *Giardia duodenalis* assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(7):718–25.
- 71 Pelayo L, Nuñez FA, Rojas L, et al. *Giardia* infections in Cuban children: the genotypes circulating in a rural population. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;102(7):585–95.
- 72 Lebbad M, Ankarklev J, Tellez A, Leiva B, Andersson JO, Svärd S. Dominance of *Giardia* assemblage B in León, Nicaragua. *Acta Trop* 2008;106(1):44–53.
- 73 Ma'ayeh SY, Knörr L, Svärd SG. Transcriptional profiling of *Giardia intestinalis* in response to oxidative stress. *Int J Parasitol* 2015;45(14):925–38.
- 74 Paintlia AS, Descoteaux S, Spencer B, et al. *Giardia lamblia* groups A and B among young adults in India. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):190–1.
- 75 Haque R, Roy S, Kabir M, Stroup SE, Mondal D, Houpt ER. *Giardia* assemblage A infection and diarrhea in Bangladesh. *J Infect Dis* 2005;192(12):2171–3.
- 76 Pérez Cordon G, Cordova Paz Soldan O, Vargas Vásquez F, et al. Prevalence of enteroparasites and genotyping of *Giardia lamblia* in Peruvian children. *Parasitol Res* 2008;103(2):459–65.
- 77 Minvielle MC, Molina NB, Polverino D, Basualdo JA. First genotyping of *Giardia lamblia* from human and animal feces in Argentina, South America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103(1):98–103.
- 78 Ajampur SSR, Sankaran P, Kannan A, et al. *Giardia duodenalis* assemblages associated with diarrhea in children in South India identified by PCR-RFLP. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(1):16–9.
- 79 Mohammed Mahdy AK, Surin J, Wan KL, Mohd-Adnan A, Al-Mekhlafi MSH, Lim YAL. *Giardia intestinalis* genotypes: Risk factors and correlation with clinical symptoms. *Acta Trop* 2009;112(1):67–70.
- 80 Singh A, Janaki L, Petri W A, Houpt ER. *Giardia intestinalis* assemblages A and B infections in Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81(3):538–9.
- 81 Molina N, Pezzani B, Ciarmela M, et al. Intestinal parasites and genotypes of *Giardia intestinalis* in school children from Berisso, Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2011;5(7):527–34.
- 82 Lebbad M, Petersson I, Karlsson L, et al. Multilocus genotyping of human giardia isolates suggests limited zoonotic transmission and association between assemblage B and flatulence in children. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(8):1–10.
- 83 Flecha MJ, Benavides CM, Tissiano G, et al. Detection and molecular characterisation of *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp. and *Entamoeba* spp. among patients with gastrointestinal symptoms in Gambo Hospital, Oromia Region, southern Ethiopia. *Trop Med Int Heal* 2015;20(9):1213–22.
- 84 Boaitey YA, Nkrumah B, Idriss A, Tay SCK. Gastrointestinal and urinary tract pathogenic infections among HIV seropositive patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana. *BMC Res Notes* 2012;5(1):454.
- 85 Kiros H, Nibret E, Munshea A, Kerisew B, Adal M. Prevalence of intestinal protozoan infections among individuals living with HIV/AIDS at Felegehiwot Referral Hospital, Bahir Dar, Ethiopia. *Int J Infect Dis* 2015;35:80–6.
- 86 Mehta KD, Vacchani A, Mistry MM, Kavathia GU, Goswami YS. To study the prevalence of various enteric parasitic infections among HIV infected individuals in the P.D.U. Medical College and Hospital, Rajkot, Gujarat, India. *J Clin Diagnostic Res* 2013;7(1):58–60.
- 87 Nkenfou CN, Nana CT, Payne VK. Intestinal parasitic infections in HIV infected and non-infected patients in a low hiv prevalence region, West-Cameroon. *PLoS One* 2013;8(2):1–6.
- 88 Lim YAL, Iqbal A, Surin J, et al. First genetic classification of *Cryptosporidium* and *Giardia* from HIV/AIDS patients in Malaysia. *Infect Genet Evol* 2011;11(5):968–74.
- 89 Maikai B V, Umoh JU, Lawal IA, Kudi AC, Ejemi CL, Xiao L. Molecular characterizations of *Cryptosporidium*, *Giardia*, and *Enterocytozoon* in humans in Kaduna State, Nigeria. *Exp Parasitol* 2012;131(4):452–6.
- 90 Matey EJ, Tokoro M, Mizuno T, et al. Positive correlation of HIV infection with *Giardia intestinalis* assemblage B but not with assemblage A in asymptomatic Kenyan children. *AIDS* 2016;30(15):2385–7.
- 91 Faria CP, Zanini GM Dias GS, Sousa MDC. Associations of *Giardia lamblia* assemblages with HIV infections and symptomatology: HIV virus and assemblage B were they born to each other? *Acta Tropica* 2017; 172:80–85. doi:10.1016/j.actatropica.2017.04.026

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Tuberculose extensivamente resistente: uma realidade presente.

Revisão da literatura a propósito de um caso clínico

Extensively drug-resistant tuberculosis: a present reality.

Literature review based on a clinical case

/ Sandra A. Morais¹ / Virginia Moneti²
/ Joana Silva² / Karen Pereira²
/ Marta Manso³ / Teresa Vilaça Santos⁴
/ Vera Falcão² / Ana Cláudia Miranda²
/ Isabel Antunes² / Diana Machado⁵
/ Miguel Viveiros⁵ / João Rijo⁶
/ Judite Batista⁷ / Kamal Mansinho²

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano – Unidade de Saúde Local de Matosinhos, Matosinhos, Portugal;

²Serviço de Infecçiology e Medicina Tropical, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

³Serviço de Medicina Interna, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

⁴Serviço de Medicina Interna, Hospital Torres Vedras – Centro Hospitalar do Oeste, Torres Vedras, Portugal

⁵Unidade de Microbiologia Médica, Global Health and Tropical Medicine, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁶Serviço de Farmácia, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

⁷Serviço de Patologia Clínica, Laboratórios de Microbiologia Clínica e Biologia Molecular – Hospital de Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Sandra A. Morais
Rua Dr. Eduardo Torres
4464-513 Senhora da Hora
Telefone: 916309237
E-mail: sandramorais13@hotmail.com

Artigo recebido em
24/08/2016

Artigo aceite para publicação em
06/02/2017

/ Resumo

Décadas após a tuberculose ter adquirido o estatuto de doença curável, o aparecimento de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos fármacos antituberculosos mais eficazes usados no tratamento de primeira linha colocou novamente esta doença como uma ameaça global à Saúde Pública.

A epidemiologia, patogénese, diagnóstico e abordagem da tuberculose resistente aos fármacos em Portugal e no Mundo são discutidas.

A presente revisão pretende, a propósito da descrição de um caso clínico, salientar a dificuldade e complexidade da abordagem clínica da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em Portugal, um país recentemente considerado de baixa incidência.

Palavras-chave: tuberculose, estirpes resistentes, abordagem terapêutica

/ Abstract

*Decades after tuberculosis having acquired the status of curable disease, the emergence of *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to the most effective anti-tuberculosis drugs used in first-line treatment have placed this disease again as a global threat to public health.*

The epidemiology, pathogenesis, diagnosis and approach of drug-resistant tuberculosis in Portugal and in the world are discussed.

Based on a description of a clinical case, this review highlights the difficulty and complexity of the clinical management of multi-drug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Portugal, a country recently considered of low incidence.

Key-words: *Gtuberculosis, resistant strains, therapeutic management*

/ Introdução

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que cerca de nove milhões de pessoas desenvolveram tuberculose (TB) e 1,5 milhões faleceram, das quais, 360.000 apresentavam coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)¹.

No entanto, o diagnóstico precoce e a instituição de uma terapêutica eficaz levaram a uma diminuição de cerca de 45% na taxa de mortalidade causada pela doença entre 1990 e 2013¹.

Segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), em 2014, foram notificados 2.264 casos de TB em Portugal, dos quais, 2.080 corresponderam a novos casos (indivíduos sem tratamento prévio ou com tratamento inferior a um mês), representando uma taxa de incidência de 20,0/100.000 habitantes² e aproximando o nosso País do limite definido como de baixa incidência. Embora não existam distritos com elevada incidência de TB, os distritos do Porto, Lisboa, Setúbal e Algarve apresentam ainda uma incidência intermédia entre os 20 e os 50 novos casos / 100.000 habitantes².

Neste mesmo ano de 2014 foram identificados em Portugal 23 casos de TB multirresistente (TB-MR), isto é, com resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina, correspondendo a 1% do total de casos de TB notificados. Destes, seis eram também casos de TB extensivamente resistente (TB-XR), caracterizados por resistência adicional a uma fluoroquinolona e a um injetável de 2.^a linha, representando assim 26,1% do total de casos de TB-MR e, uma das maiores percentagens a nível mundial¹⁻³.

A emergência de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resistente aos anti-tuberculosos é uma problemática crescente a nível global, ocorrendo em 17% dos novos casos, chegando a atingir os 35% em doentes previamente tratados³. Dados epidemiológicos documentam um aumento da TB-MR a nível mundial de cerca de 2,9% para 28,9%, entre os novos casos, e de 15,3% para 65,1%, entre os casos previamente tratados, durante o período compreendido entre 1999 e 2010^{3,4}. Mais preocupante ainda é o facto de a OMS referir que em 2015 9,7% dos casos de TB-MR seriam de TB-XR¹. A probabilidade de cura da TB-XR é menor, apresentando uma elevada mortalidade em particular em doentes com infeção concomitante por VIH⁵⁻⁷.

Neste trabalho revemos as recomendações nacionais e internacionais para a abordagem da TB resistente em países com reduzida taxa de resistências aos fármacos antituberculosos, documentando a sua aplicabilidade na prática clínica tendo por base um caso clínico exemplificativo.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino com 55 anos de idade, melanodérmico, natural de Angola a residir em Lisboa, Portugal, desde 1975. Antecedentes pessoais conhecidos de alcoolismo crónico com consumos ocasionais de 300 gramas de álcool/dia, tabagismo

ativo de 40 unidades/maço/ano e história de TB pulmonar diagnosticada em 1997. À data não se conseguiu apurar qual o resultado do TSA da estirpe infetante, tendo o doente cumprido tratamento com regime que não soube especificar, durante 15 meses, com aparente resolução.

Apresentou quadro com cerca de um mês de evolução de tosse produtiva de predomínio matinal, com expectoração de cor amarelada, febre de predomínio vespertino, sudorese noturna e perda ponderal de 7%. Na admissão hospitalar apresentava-se asténico e com temperatura auricular de 37,7°C, não tendo sido identificadas outras alterações de relevo ao exame objetivo.

O estudo laboratorial documentou anemia normocítica normocrómica de 10,3 g/dL, leucocitose de 13.000 células com neutrofilia de 69% e proteína C reativa de 5,4 mg/dL.

Na telerradiografia torácica foi observado infiltrado com cavitação no lobo médio e superior do hemitórax direito.

O exame direto da expectoração (EDE) evidenciou existência de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com um a nove por campo. A serologia para VIH, por método ELISA de 4.^a geração, não foi reativa.

Assumido o diagnóstico de TB, iniciou tratamento quádruplo com isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) e pirazinamida (Z).

Por manutenção de febre diária de predomínio vespertino e EDE com presença persistente de BAAR foi solicitada a realização do teste genotípico para pesquisa de mutações associadas à resistência aos fármacos de 1.^a linha⁸ que documentou, ao 31.^o dia de tratamento, resistência à isoniazida e à rifampicina (identificação de mutação na região promotora do gene *inhA* e no gene *rpoB*, respetivamente), apontando para o diagnóstico de TB-MR. A suspeita de TB-MR foi confirmada com a realização do TSA de 1.^a linha pelo método das proporções em sistema automatizado BACTEC MGIT 960, revelando ainda resistência adicional à estreptomomicina (S), ao etambutol e pirazinamida.

De acordo com as indicações recomendadas, para a construção de esquema terapêutico para tratamento da TB-MR⁹, o doente iniciou um fármaco injetável (estreptomomicina), uma fluoroquinolona (levofloxacina), um fármaco do grupo 4 (cicloserina) e mantiveram-se os fármacos do grupo 1 que ainda se presumiam sensíveis (etambutol e pirazinamida). Contudo, a persistência de febre sem melhoria clínica objetivável veio a presumir um padrão de resistência a todos os fármacos de 1.^a linha e ainda às fluoroquinolonas pelo que foi associado ao esquema terapêutico a amicacina (grupo 2), ácido para-aminosalicílico (PAS) e etionamida (grupo 4) e linezolida (grupo 5). A remissão da febre e melhoria clínica foi observada mas com persistência de baciloscopias positivas (10.^a semana de terapêutica). Este resultado foi explicado posteriormente pela resistência aos aminoglicosídeos de 2.^a linha e etionamida em posterior TSA de 2.^a linha. Perante o resultado do TSA, foi identificada infeção por Mtb

com padrão de resistência compatível com TB-XR (TB-MR com resistência adicional às fluoroquinolonas e aminoglicosídeos de 2ª linha). Este padrão fenotípico foi posteriormente confirmado pela pesquisa dirigida de mutações nos genes alvo para cada antibiótico, nomeadamente pela deteção das seguintes mutações: para a isoniazida e etionamida, *inhA*prom C-15T + *inhA* ORF: S94T; rifampicina, *rpoB* S531L; etambutol, *embB* M306V; estreptomicina, *rpsL* K43R; pirazinamida, *pncAL*120P; fluoroquinolonas, *gyrA* D94G e ampicacina, *eis* G-10A. Face a estes resultados, ao 97º dia de tratamento associaram-se dois fármacos do grupo 5, clofazimina e bedaquilina, registando-se negatificação das baciloscopias ao 98º dia de internamento. O conhecimento do padrão de resistências ficou completo com a documentação de resistência inclusivamente à cicloserina e sensibilidade ao PAS e isoniazida em altas doses. O esquema final de tratamento consistiu em PAS, linezolida, clofazimina, bedaquilina e isoniazida em altas doses (10mg/kg/dia).

Salienta-se, no entanto, que tais fármacos não são isentos de iatrogenias significativas, destacando-se a toxicidade hematológica (linezolida) e prolongamento do QT (clofazimina e bedaquilina), bem como o risco de interações farmacológicas (clofazimina e bedaquilina) e a toxicidade cumulativa condicionada por estes fármacos¹⁰⁻¹².

A abordagem cirúrgica, neste caso em particular, não foi ponderada, dado o doente apresentar envolvimento pulmonar bilateral extenso com disseminação broncogénea, bem como, áreas de enfisema para-septal e centri-lobulares.

/ Conceitos básicos e fatores de risco para a emergência de resistência em TB

O desenvolvimento de mutações cromossómicas nos genes que codificam os alvos dos antibióticos é um dos principais mecanismos de resistência do Mtb aos fármacos antituberculosos^{13,14}. A resistência farmacológica surge frequentemente associada a uma abordagem incorreta do tratamento da doença, levando à seleção sucessiva de populações de bacilos com crescente acumulação de resistências¹³⁻¹⁶. Sabe-se que em indivíduos em tratamento com regime clássico (HREZ) o primeiro fármaco a que Mtb adquire resistência é predominantemente à isoniazida (taxa de mutação de 2.56×10^{-9} vs 2.95×10^{-8} para a estreptomicina ou 2.25×10^{-10} para a rifampicina)^{14,15}. A resistência a dois ou mais fármacos surge através da acumulação de mutações sequenciais em diferentes genes alvo da atividade dos fármacos antituberculosos^{14,15}. Para além disso, quanto maior a população de bacilos maior será a probabilidade de surgir uma mutação que confira resistência farmacológica. Assim, doentes com cavitações (10^7 - 10^9 bacilos por cavidade) apresentam maior probabilidade de desenvolver mutações comparativamente a doentes com lesões caseosas (10^2 - 10^4), ou ainda, doentes com baciloscopias positivas comparativamente a doentes com TB pulmonar com baciloscopias negativas^{13,16}.

O uso de esquemas terapêuticos inapropriados, doses inferiores às recomendadas resultando muitas vezes em monoterapias, uso de fármacos de fraca qualidade ou a baixa adesão ao tratamento, são fatores de risco frequentemente identificados como potenciadores de desenvolvimento/seleção de estirpes multirresistentes em doentes com TB^{13,15}.

/ Meios de diagnóstico recomendados para identificação de estirpes resistentes

O exame microscópico direto é um exame de baixo custo que permite determinar a presença de BAAR nas amostras examinadas, sendo o exame mais utilizado para o diagnóstico de TB¹⁷⁻¹⁹. No entanto, este teste não permite a distinção entre diferentes espécies de micobactérias, entre bacilos viáveis ou não viáveis, ou mesmo a diferenciação entre bacilos sensíveis ou resistentes aos fármacos.

O diagnóstico laboratorial definitivo de TB é obtido através do isolamento e identificação por cultura de Mtb e subsequente realização do TSA (teste fenotípico) usando o método das proporções em meio líquido (Bactec MGIT 960) ou sólido (meio de Löwenstein-Jensen ou Middlebrook 7H10)¹⁷⁻²³. Em Portugal, a DGS recomenda que sejam solicitados e efetuados TSA de 1ª linha em todos os casos com isolamento do complexo Mtb, classificados como novos ou como retratamentos (recidivas, insucessos terapêuticos, interrupção do tratamento e crónicos)²³. Contudo, o TSA convencional demora pelo que durante este período o doente poderá ser tratado inapropriadamente. O diagnóstico rápido e precoce de TB e a pesquisa de mutações associadas à resistência aos fármacos traz benefícios óbvios, não só para o doente, com consequente melhor prognóstico, aumento da sobrevivência e prevenção de aquisição de novas resistências, como também em termos de Saúde Pública, com a redução da disseminação de estirpes resistentes^{20,24,25}.

Várias mutações específicas, que condicionam resistência farmacológica, foram identificadas até ao momento, sendo as mais frequentes e com maior correlação clínica alvo de testes de diagnóstico molecular^{13,15,26} (quadro I).

Vários testes moleculares têm sido desenvolvidos com o propósito de diminuir o tempo de diagnóstico. Estes baseiam-se em reações de amplificação de ácidos nucleicos e posterior hibridação com sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas para o gene selvagem (estirpe sensível) ou para o gene mutado (estirpe resistente)^{8,24,27}.

Os métodos de diagnóstico molecular que se baseiam na tecnologia de sondas de ADN em membrana e no princípio da hibridação reversa ou "*Lineprobe assays*" permitem documentar de forma rápida (entre um e dois dias) a presença de mutações que conferem resistência à rifampicina e isoniazida. Estes podem ser usados em amostras de expectoração positivas para BAAR ou isolados de culturas. O seu uso é recomendado desde 2008 pela OMS, bem

QUADRO I - MARCADORES GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTITUBERCULOSOS DE 1.ª E 2.ª LINHA^{26,49,50}

ANTITUBERCULOSO	GENE ALVO	FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Isoniazida	<i>katG</i>	5-98%	
	<i>inhA</i>	12-42%	Resistência cruzada com a etionamida
Rifampicina	<i>rpoB</i>	95%	Resistência cruzada com todas as rifamicinas
Pirazinamida	<i>pncA</i>	70-97%	
Etambutol	<i>embB</i>	20-88%	
Estreptomicina	<i>rpsL</i>	75-90%	
	<i>rrs região 500</i>		
Fluoroquinolonas	<i>gyrA</i>	20-58%	
	<i>gyrB</i>	< 1%	
Aminoglicosídeos de 2ª linha**	<i>rrs região 1400</i>	78%	Resistência cruzada à Am, Cm e Km
	<i>tlyA</i>		Resistência à Cm
	<i>eis</i>	11-22%	Resistência cruzada à Am e Km

**Estirpes resistentes à estreptomicina poderão ser habitualmente sensíveis à Am-amicacina, Cm-Capreomicina, Km – Canamicina e Cm-Capreomicina, uma vez que não tem como alvo a mesma região do gene *rrs*⁴².

como pela DGS^{8,24}, no entanto, são mais dispendiosos e pouco acessíveis, estando disponíveis mais frequentemente em laboratórios centrais ou de referência nacional⁸.

Para colmatar essa limitação, aspeto com maior relevância em países em desenvolvimento sem laboratórios centrais ou de referência nacional facilmente acessíveis, a OMS recomenda, desde 2010, a realização do teste molecular "point-of-care" GeneXpert MTB/RIF[®], como teste de diagnóstico inicial em indivíduos com risco de infeção por TB-MR ou com infeção por VIH^{28,29}. O Xpert MTB/RIF é um teste molecular que usa "real-time polymerase chain reaction" (real-time PCR) para detectar no ADN do complexo *Mtbe* as mutações mais comuns associadas com a resistência à rifampicina, diretamente de amostras de expectoração positivas ou negativas para BAAR, sendo o resultado obtido em menos de duas horas. Apresenta uma sensibilidade e especificidade semelhante às culturas em meio sólido^{28,30}.

Importa salientar que o uso de testes genotípicos para o diagnóstico rápido de TB-MR não elimina a necessidade de realização de testes fenotípicos convencionais (cultura e TSA)^{26,31}. O isolamento em cultura é necessário principalmente para monitorização de resposta ao tratamento em doentes com TB-MR e ainda para a realização do TSA de 2ª linha^{9,20,22,31}. Em Portugal, a DGS recomenda que o espectro mínimo de fármacos antituberculosos a incluir mandatoriamente no TSA de 2ª linha seja constituído por seis fármacos agrupados da seguinte forma: antituberculosos injetáveis (amicacina e capreomicina), fluoroquinolonas (ofloxacina) e outros fármacos bacteriostáticos (etionamida, PAS e cicloserina)³². Sem prejuízo

do disposto poderão ser testados outros antibióticos por indicação expressa do médico e em consonância com o responsável do laboratório³².

Atualmente existe apenas um teste molecular comercialmente disponível para a deteção de TB-XR, o Genotype MTBDRsl, recentemente recomendado pela OMS para pesquisa de mutações associadas a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos de 2ª linha³³.

No entanto, os testes fenotípicos para determinação de susceptibilidade aos antibióticos são considerados o método de referência para detetar a TB-MR e TB-XR, sendo o meio de cultura líquido o método mais rápido e preciso para determinação de TSA de 1ª e 2ª linha^{9,22,31}.

A OMS dá particular ênfase à importância das reações cruzadas entre fármacos antituberculosos (quadro II) que, aliado ao fato de não ser ainda possível a completa compreensão dos seus mecanismos moleculares da resistência, podem ser um fator confundidor na interpretação dos resultados dos TSA e da sua consequente valorização clínica. Embora exista evidência crescente da associação entre resistência farmacológica fenotípica e mutações genéticas específicas²⁶, nem todas as mutações que conferem resistência a antituberculosos de 1ª e 2ª linha foram descritas, nem os mecanismos moleculares dessas mutações que explicam a aquisição de resistência foram elucidados^{26,34,35}. De igual modo, é importante referir que as várias mutações atualmente conhecidas não apresentam igual nível de importância, relativamente ao grau de resistência conferido aos antituberculosos^{20-22,26,31}.

QUADRO II – DESCRIÇÃO DAS REAÇÕES CRUZADAS CONHECIDAS ENTRE DETERMINADOS ANTITUBERCULOSOS^{9,34,35,40}.

ANTIBIÓTICOS	REAÇÕES CRUZADAS
Rifamicinas	Rifampicina, rifabutina e rifapentina apresentam elevado grau de RC.
Isoniazida	Elevado grau de RC entre H e etionamida se presente mutação no gene <i>inhA</i> .
Aminoglicosídeos e péptidos cíclicos	Am e Km – elevado grau de RC. Am, Km e Cm – RC se mutação <i>rrs</i> (implicações clínicas não esclarecidas).
Fluoroquinolonas	RC variável, análise <i>in vitro</i> sugere que FQ de última geração (Lfx, Mfx) mantêm efetividade mesmo quando 1.ª geração (Ofx) resistente (implicações clínicas não esclarecidas). Aconselha-se teste da FQ usada no esquema terapêutico implementado (p.ex. Lfx por oposição à Ofx como é prática frequente).
Tiamidas	RC de 100% entre protionamida e etionamida.

Legenda: Am – Amicacina; Cm – Capreomicina; FQ – Fluoroquinolonas; H – Isoniazida; Km – Canamicina; Lfx – Levofloxacina; Mfx – Moxifloxacina; Ofx – Oxifloxacina; RC – Resistência cruzada.

Proposto pela OMS em 1994, o conhecimento das resistências aos antituberculosos teve grande impulso com o desenvolvimento do Programa Global da Vigilância da Resistência aos Antituberculosos³⁶. Em Portugal, este Programa foi aplicado sob a responsabilidade conjunta do Núcleo de Tuberculose e Doenças Respiratórias da DGS e do Laboratório de Tuberculose e Micobactérias do Porto, localizado no Centro de Bacteriologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), com o apoio dos resultados, das metodologias e das abordagens clínico-laboratoriais implementadas pelo Grupo de Trabalho para a Tuberculose na Grande Lisboa, coordenado pelo Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa (1999-2012)^{25,27,37}.

Com base no exposto, atualmente, em Portugal, a responsabilidade dos TSA de 2ª linha é do Laboratório de Referência do INSA no Porto ou dos laboratórios por este indicados³².

/ Grupos de risco para o desenvolvimento de TB resistente aos fármacos

Portugal é hoje considerado um país com baixa prevalência de infeção por TB-MR, apresentando uma percentagem estimada de TB-MR de 0,98% nos novos casos diagnosticados em 2015 e de 6,9% nos casos previamente tratados^{38,39}.

OTSA deve ser realizado em todos os casos de TB diagnosticados antes de iniciarem tratamento, com o objetivo de administrar o esquema terapêutico mais apropriado a cada indivíduo. No entanto, nem sempre o resultado deste teste está disponível em tempo útil, sendo que a cuidada avaliação prévia do risco é necessária na seleção dos doentes. O risco de infeção por TB resistente aos fármacos é determinado tendo por base a história clínica do doente e os dados epidemiológicos do país de origem permitindo assim identificar grupos de alto risco⁹(quadro III).

A OMS e a DGS recomendam a realização de testes moleculares de diagnóstico rápido nos seguintes grupos de doentes^{9,24,40}:

- Doentes que vão iniciar um regime de retratamento (ex. doentes com falência terapêutica prévia, recidiva ou que regressaram para retomar tratamento após perda de seguimento);
- Contactos de doentes com TB resistente aos fármacos conhecida, que apresentem diagnóstico de TB;
- Doentes que não respondem à terapêutica antituberculosa de 1.ª linha (baciloscopia positiva ao 2.º ou 3.º mês de tratamento);
- Doentes com infeção por VIH e com diagnóstico de TB;
- Qualquer doente com TB que provenha de algum grupo ou país considerado de elevado risco para TB resistente aos fármacos.

Todos os doentes com diagnóstico de TB-MR devem ser testados para TB-XR, sendo que, como previamente descrito, o diagnóstico deverá ser realizado por métodos fenotípicos convencionais para determinação de TSA^{9,32}. De referir que estão em risco para TB-XR, os doentes em tratamento para TB-MR (ou contato com doentes em tratamento) em que se documentou falência de esquema que continha fármacos antituberculosos de 2.ª linha que incluíam um fármaco injetável e uma fluoroquinolona ou ainda os contatos próximos de doente com infeção conhecida por TB-XR⁹.

É importante ressaltar que em indivíduos com infeção por VIH, que apresentam um risco elevado de infeção por TB-XR, a abordagem terapêutica deverá ser urgente dado o maior risco de rápida progressão para morte. Nestes casos é preconizado o início empírico de esquema terapêutico para TB-XR enquanto se aguarda o resultado do TSA⁹.

/ Abordagem terapêutica da TB mediante o padrão de resistência

O tratamento da TB deve basear-se em dois princípios importantes: a associação de antituberculosos administrados

QUADRO III - FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE TB RESISTENTE AOS FÁRMACOS^{9,24}
Falência de retratamento com antituberculosos de 1ª linha (SHREZ)^{19,26}

- Baciloscopias persistentemente positivas após regime de retratamento

Contato com doente com infecção conhecida por TB resistente aos fármacos^{19,26}
Falência de terapêutica clássica (HREZ) em novo caso^{19,26}

- Baciloscopias positivas ao 5.º mês (ou mais) de terapêutica

Falência de terapêutica em doentes tratados no setor privado²⁶

- Esquemas terapêuticos podem variar grandemente (mais comum em países em desenvolvimento)

Baciloscopias positivas ao 2.º ou 3.º mês de terapêutica antituberculosa de 1ª linha²⁶
Recidiva ou regresso após perda de seguimento, sem falência terapêutica recente²⁶

- Maioria das recidiva ou dos casos que regressam após perda de seguimento (sem falência terapêutica recente) não apresentam TB resistente aos fármacos. No entanto, a história clínica poderá sugerir um risco acrescido, como seja, a toma errática dos antituberculosos ou as recidivas precoces.

Exposição em instituições com documentação de TB resistente aos fármacos ou com elevada prevalência desta^{19,26}

Em alguns países, indivíduos que frequentam instituições para sem-abrigo, presidiários e profissionais de saúde podem apresentar elevadas taxas de infecção por TB resistente aos fármacos.

Residir em áreas com elevada prevalência de TB resistente aos fármacos^{19,26}
História de toma de antituberculosos de baixa qualidade ou qualidade desconhecida²⁶
Tratamento em programas com má implementação/atuação (especialmente com recente e/ou frequente rutura de stock de fármacos)²⁶
Comorbilidades associadas com malabsorção ou episódios intermitentes de diarreia²⁶

- A malabsorção pode resultar em níveis séricos baixos de antituberculosos

Infeção por VIH em alguns cenários^{19,26}

- Dados do "Global project on anti-TB drug resistance surveillance"⁴⁴⁻⁴⁶ sugerem associação entre infecção por VIH e TB-MR em alguns locais do mundo. OMS e DGS recomendam a realização de TSA nestes indivíduos

concomitantemente para evitar o desenvolvimento de resistências e a necessidade de um regime terapêutico prolongado para prevenir a recidiva da doença¹³.

Segundo a OMS, o esquema terapêutico clássico para tratamento da TB sensível consiste em dois meses de terapêutica antituberculosa quadrupla com HREZ, seguida de quatro meses de terapêutica de manutenção com HR¹⁰.

A história de tratamento antituberculoso prévio é um importante fator de risco para o desenvolvimento de resistência aos antituberculosos. Estes indivíduos apresentam uma probabilidade de desenvolvimento de resistência farmacológica cerca de quatro vezes mais elevada e, particularmente para TB-MR, cerca de 10 vezes mais elevada, do que para os indivíduos sem tratamento antituberculoso prévio¹⁵.

Com base no TSA de Mtb isolado de indivíduos com diagnóstico de TB, e para fins de monitorização, os casos de fármaco-resistência podem ser classificados nas seguintes categorias^{9,10,12,15,40}:

- Monorresistência: resistência apenas a um antituberculoso de 1.ª linha;
- Polirresistência: resistência a mais do que um antituberculoso de 1.ª linha, que não a associação de isoniazida e rifampicina;
- Multirresistência (MR): resistência à isoniazida e rifampicina, aos quais pode estar associada, ou não, resistência a outros antituberculosos de 1.ª linha;
- Extensivamente resistente (XR): TB-MR ao qual se associa resistência a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um dos três injetáveis de 2.ª linha (canamicina, amicacina ou capreomicina);
- Resistência à rifampicina (RR): resistência à rifampicina detetada usando métodos fenotípicos ou genotípicos, com ou sem resistência a outros antituberculosos. Inclui qualquer resistência documentada à rifampicina, na forma de mono ou polirresistência, MR ou XR.

As seguintes categorizações são necessárias uma vez que ditam a escolha terapêutica em particular de antituberculosos de 2ª linha.

/ Abordagem terapêutica da TB mono ou polirresistente^{9,40}:

Vários estudos epidemiológicos demonstraram uma maior prevalência de infecção por estirpes com mono ou polirresistência comparativamente aos restantes padrões de resistência (TB-MR ou TB-XR)^{3,4}. No entanto, a OMS não conseguiu ainda a criação de uma abordagem terapêutica com evidência científica comprovada para estes casos, sendo que o tratamento da TB mono ou polirresistente baseia-se atualmente na opinião de peritos e de pequenos estudos observacionais⁹ (quadro IV).

Como é possível constatar, com exceção da TB-MR, TB-RR e da TB com resistência combinada a isoniazida, etambutol e estreptomicina, a maioria dos doentes com TB que apresentem estirpes com os restantes padrões de resistência aos antituberculosos de 1.ª linha poderá alcançar cura da doença usando a terapêutica com regime clássico (HREZ)^{9,11}.

/ Abordagem terapêutica da TB-MR^{9,12,24,41}

Geralmente, os esquemas terapêuticos da TB resistente aos fármacos são compostos por duas fases: a fase de indução ou fase intensiva que corresponde ao período no qual se usa um fármaco injetável de 2.ª linha e a fase de manutenção, quando esse fármaco é suspenso.

Segundo as recomendações da OMS e da DGS a fase intensiva deverá ter a duração de pelo menos oito meses, no entanto, a sua duração poderá ser alterada mediante a resposta clínica ou microbiológica^{9,12,40,41}. Alguns peritos defendem que a fase intensiva deverá ser continuada por, pelo menos, quatro meses após comprovação laboratorial da negatividade cultural. O período total de terapêutica em doentes que não receberam tratamento prévio para TB-MR deverá ser de pelo menos 20 meses^{9,12,40,41}.

Vários princípios gerais deverão ser tidos em conta na elaboração de esquemas terapêuticos para tratamento da TB-MR^{9,12}. Em 2016 a OMS reformulou a priorização dos antituberculosos a selecionar para o tratamento da TB-MR/TB-RR, tendo reagrupado os antituberculosos como se segue⁴¹:

- Grupo A – Fluoroquinolonas: levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina;
- Grupo B – Injetáveis de 2ª linha: amicacina, capreomicina e canamicina;
- Grupo C – Outros antituberculosos de 2ª linha: etionamida/ protionamida, cicloserina / terizidona, linezolida e clofazimina;
- Grupo D – Antituberculosos adicionais (não fazem parte do núcleo de fármacos a escolher para o tratamento da TB-MR):
 - Grupo D1: pirazinamida, etambutol e isoniazida em altas doses;
 - Grupo D2: bedaquilina e delamanide;
 - Grupo D3: PAS, imipenem ou meropenem com clavulanato, amoxicilina com clavulanato e tioacetazona.

A deteção precoce e início imediato de uma terapêutica eficaz são fatores de prognóstico importantes. A fase de tratamento intensivo (1ª fase) da TB-MR deverá incluir pelo menos quatro antituberculosos de 2ª linha que se considerem potencialmente efetivos (incluído um fármaco injetável), e ainda a pirazinamida. Hipoteticamente, um esquema habitual deverá incluir pelo

QUADRO IV - ABORDAGEM TERAPÊUTICA RECOMENDADA PELA OMS PARA OS DOENTES COM TB MONO OU POLIRRESISTENTE

PADRÃO DE FÁRMACO-RESISTÊNCIA	ESQUEMA SUGERIDO	DURAÇÃO MÍNIMA DE TRATAMENTO (MESES)	COMENTÁRIOS
H (± S)	R,Z e E (± FQ)	6-9	Xpert MTB/RIF ao mês 0, 2 e 3; se resistência à R abordar como TB-MR. Alguns peritos associam FQ.
H e E (± S)	R, Z e FQ	9-12	Xpert MTB/RIF ao mês 0, 2 e 3; se resistência à R abordar como TB-MR e avaliar TSA para antituberculosos de 1.º e 2.ª linha. Alguns peritos recomendam a associação de injetáveis de 2.ª linha nos primeiros 3 meses ⁵¹ .
H,E,Z (± S)	R, FQ + etionamida + injetável de 2.ª linha durante primeiros 2-3 meses.	18	Prolongar injetável de 2.ª linha (6 meses) poderá fortalecer esquema na doença extensa. Ponderar adição de Z se documentação de resistência incerta. Xpert MTB/RIF ao mês 0, 2 e 3; se resistência à R abordar como TB-MR e avaliar TSA para antituberculosos de 1.ª e 2.ª linha. Se cultura positiva após 2.º mês, repetir TSA para antituberculosos de 1.ª e 2.ª linha.
R mono- ou poli-	Abordar como TB-MR	20	Ver abordagem terapêutica da TB-MR.

O uso do Xpert MTB/RIF ao mês 0, 2 e 3 não tem como objetivo monitorizar a resposta à terapêutica (o teste pode ser positivo mesmo em doentes com resposta positiva à terapêutica e mesmo após atingir cura). Será apenas para documentar desenvolvimento de resistência à R durante o tratamento.

E - Etambutol; FQ - Fluoroquinolona; H - Isoniazida; R - Rifampicina; S - Estreptomicina; Z - Pirazinamida.

menos a pirazinamida, uma fluoroquinolona (grupo A), um injetável de 2ª linha (grupo B) e 2 ou mais fármacos do grupo C^{9,12,40,41}. Na impossibilidade de se obter um total de cinco antituberculosos eficazes, usando os fármacos dos grupos A a D1, deverá ser considerada a adição dos fármacos dos grupos D2 e D3.⁴¹

No caso da etionamida, e caso não exista TSA de 2ª linha disponível em tempo útil, é importante perceber qual a mutação que confere resistência à isoniazida, uma vez que em Portugal é frequente a existência de duplas mutações no promotor e no gene estrutural do alvo dos dois fármacos, a enzima *InhA*^{42,43}, dado que, estas duplas mutações conferem resistência cruzada à isoniazida e etionamida^{26,43}.

/ Como construir um esquema terapêutico para tratamento da TB-MR^{9,40,41,44}

1. Escolher uma fluoroquinolona de última geração (grupo A);
2. Escolher um fármaco injetável de 2ª linha (grupo B);
3. Adicionar dois ou mais fármacos do grupo C até ser possível construir um esquema terapêutico com pelo menos quatro antituberculosos de 2ª linha com potencial efetividade de tratamento;

4. Adicionar pirazinamida e/ou etambutol (grupo D1) se sensibilidade demonstrada no TSA;
5. Adicionar fármacos do restante grupo D se não foi possível construir um esquema de quatro antituberculosos de 2ª linha com potencial efetividade terapêutica dos grupos A a D1.

É importante referir que embora determinados fármacos sejam recomendados para a criação de um esquema terapêutico, estes não deverão ser usados se o doente apresentar uma contraindicação absoluta para o seu uso, como seja, comorbilidades, história de alergia grave ou outra reação adversa e/ou gravidez, ou ainda, desenvolvam interações farmacológicas ou toxicidade importante aos respetivos fármacos.

Em doentes com infeção por VIH, independentemente do número de células TCD4+, a terapêutica antirretroviral deverá ser iniciada o mais precocemente possível (nas primeiras oito semanas de tratamento) após o início da terapêutica antituberculosa^{9,12,41}.

/ Abordagem terapêutica da TB-XR^{9,40,44}

As evidências relativamente à melhor abordagem clínica da TB-XR são limitadas, sendo que uma revisão recente do prognóstico terapêutico de doentes com TB-XR não identificou nenhuma

associação entre um fármaco ou esquema terapêutico específico e um prognóstico favorável, tendo contudo identificado que o melhor resultado seria obtido se fossem usados pelo menos seis fármacos antituberculosos na fase intensiva e quatro antituberculosos na fase de manutenção⁴⁵.

Segundo a OMS e a DGS as seguintes recomendações deverão ser tidas em conta na abordagem terapêutica de doentes com infeção por TB-XR documentada, ou com elevado risco de suspeição da mesma^{9,40,41,44}:

- Usar pirazinamida e qualquer outro antituberculoso do grupo D1 que ainda possa ser eficaz;
- Usar um fármaco injetável (grupo B) para o qual a estirpe é suscetível e considerar o seu uso durante um período prolongado (12 meses ou se possível durante todo o tratamento);
- Usar uma fluoroquinolona (grupo A) de última geração como a moxifloxacina ou a gafloxacina;
- Usar todos os fármacos do grupo C que ainda não tenham sido usados extensivamente em esquemas prévios ou qualquer um que seja potencialmente efetivo;
- Adicionar 2 ou mais fármacos do grupo D2 e D3 (considerar em particular o uso de bedaquilina ou delamanide);
- Considerar tratamento com isoniazida em altas doses se documentada resistência de baixo nível ou mesmo ausência de mutação no gene *katG*;
- Considerar terapêutica cirúrgica adjuvante se a doença for localizada;
- Assegurar medidas de controlo de infeção rigorosas;
- Considerar a possibilidade de tratamento hospitalar se a condição clínica do doente é precária ou coexistem comorbilidades major;
- Tratar adequadamente a coinfeção por VIH.

/ Cirurgia no tratamento da TB resistente aos fármacos

A intervenção cirúrgica mais frequente em doentes com TB pulmonar resistente aos fármacos consiste na remoção parcial (lobectomia) ou total de um pulmão, procedimento este que provou ser efetivo e seguro em determinadas condições⁴⁶. Esta abordagem é considerada uma terapêutica adjuvante à terapêutica farmacológica, não estando indicada em doentes com doença pulmonar extensa bilateral⁵.

A abordagem cirúrgica, quando indicada, deverá ser considerada numa fase precoce da doença quando o risco de morbimortalidade do doente é baixo, *i.e.*, quando a doença ainda se encontra localizada apenas a um lobo ou a um pulmão. Idealmente, deverá ser iniciada terapêutica antituberculosa pelo menos dois meses antes da intervenção cirúrgica com o intuito de diminuir a infeção bacteriana no tecido pulmonar circundante⁹.

/ Terapêutica adjuvante no tratamento da TB resistente aos fármacos

Corticosteróides; a terapêutica adjuvante com corticoides mostrou ser benéfica em determinadas condições como na infeção severa do sistema nervoso central ou pericárdica. Alguns peritos referem ainda que poderão ser benéficos nos casos de insuficiência respiratória ou na TB miliar⁴⁷.

Piridoxina (vitamina B6): deverá ser administrada a todos os doentes em tratamento com cicloserina, terizidona, isoniazida em altas doses ou linezolida para prevenir efeitos secundários neurológicos⁴⁸.

/ Conclusão

A abordagem seguida no tratamento deste doente, revelou-se um desafio, não só pela dificuldade na abordagem clínica, com avanços e retrocessos na escolha terapêutica e gestão dos efeitos laterais e/ou toxicidade dos fármacos administrados, bem como pela necessária articulação com as várias entidades envolvidas na abordagem deste grupo de doentes. A saber, o laboratório de microbiologia e biologia molecular, a farmácia hospitalar, o laboratório de Referência do INSA Porto e o Centro de Diagnóstico Pneumológico.

Com base no caso clínico apresentado salientamos: (I) a importância da integração de novos antituberculosos nos esquemas terapêuticos, em particular de doentes infetados com estirpes com padrão de resistência alargado, bem como (II) a importância da incorporação na decisão clínica da informação laboratorial de base fenotípica e molecular sobre o perfil de resistência associado à estirpe infetante, que permite hoje inferir resultados terapêuticos com grande correlação e segurança^{26,31}.

Ficou demonstrado que a gestão de doentes com TB resistente aos fármacos requer uma equipa multidisciplinar, articulada com as estruturas da comunidade e os serviços de saúde, com o objetivo de devolver o doente à sociedade. Para além disso, a emergência de TB-XR evidencia a clara necessidade de rever e reforçar as políticas de controlo e prevenção da TB^{4,11,12}.

/ Bibliografia

- 1 World Health Organization (2014). Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva, Suíça.
- 2 Diniz A, Duarte R, Caldeira C, Bettencourt J, Gomes M, Oliveira O, et al. Portugal – Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014. Direção-Geral da Saúde; 2014.
- 3 Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368:2142-54.
- 4 Zignol M, van Gemert W, Falzon D, Sismanidis C, Glaziou P, Floyd K, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bulletin of the World Health Organization* 2012;90:111-9d.
- 5 Center for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:301-5.
- 6 Kvasnovsky CL, Cegielski JP, Erasmus R, Siwisa NO, Thomas K, der Walt ML. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:146-52.
- 7 Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:1798-807.
- 8 World Health Organization (2008). Policy statement on molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, Suíça.
- 9 World Health Organization (2014). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva, Suíça.
- 10 World Health Organization (2010). Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Suíça.
- 11 Bonnet M, Pardini M, Meacci F, Orru G, Yesikaya H, Jarosz T, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS ONE* 2011;6:e23081.
- 12 World Health Organization (2011). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Suíça.
- 13 Caminero JA ed. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2013.
- 14 Colijn C, Cohen T, Ganesh A, Murray M. Spontaneous emergence of multiple drug resistance in tuberculosis before and during therapy. *PLoS ONE* 2011;6:e18327.
- 15 World Health Organization (2010). Anti-tuberculosis drug resistance in the world – Fourth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Suíça.
- 16 David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied Microbiology* 1970;20:810-4.
- 17 World Health Organization (1998). Laboratory services in tuberculosis control – Part III: Culture. WHO/TB/98.258. Geneva, Suíça.
- 18 World Health Organization (1998). Laboratory services in tuberculosis control – Part I: Organization and management. WHO/TB/98.258. Geneva, Suíça.
- 19 World Health Organization (1998). Laboratory services in tuberculosis control – Part II: Microscopy. WHO/TB/98.258. Geneva, Suíça.
- 20 World Health Organization (2010). Implementing new tuberculosis diagnostics. Policy Framework. WHO/HTM/TB/2015.11. Geneva, Suíça.
- 21 World Health Organization (2011). TB diagnostics and laboratory services – information note. Geneva, Suíça.
- 22 World Health Organization (2008). Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392. Geneva, Suíça.
- 23 Antunes F. Resistência aos antibióticos em tuberculose. Direção-Geral da Saúde, Circular Normativa N.º:09/DT 29/05/2000.
- 24 Macedo AR, Antunes F. Detecção rápida da tuberculose multirresistente. Direção-Geral da Saúde, Circular Normativa N.º:12/DSCS/PNT 17/07/2008.
- 25 Viveiros M, Martins M, Couto I, Rodrigues L, Machado D, Portugal I, et al. Molecular tools for rapid identification and novel effective therapy against MDRTB/XDRTB infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2010;8:465-80.
- 26 Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:24-42.
- 27 Viveiros M, Leandro C, Rodrigues L, Almeida J, Bettencourt R, Couto I, et al. Direct application of the INNO-LIPA Rif.TB line-probe assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains and detection of rifampin resistance in 360 smear-positive respiratory specimens from an area of high incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4880-4.
- 28 World Health Organization (2011). Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational 'How-to'; practical considerations. WHO/HTM/TB/2011.2. Geneva, Suíça.
- 29 Rabna P, Ramos J, Ponce G, Sanca L, Mane M, Armada A, et al. Direct detection by the Xpert MTB/RIF assay and characterization of multi and poly drug-resistant tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa. *PLoS ONE* 2015;10:e0127536.
- 30 World Health Organization (2013). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16. Geneva, Suíça.
- 31 Cambau E, Viveiros M, Machado D, Raskine L, Ritter T, Tortoli E, et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:686-96.
- 32 Fonseca Antunes MV. Testes de sensibilidade aos antituberculosos de 2ª Linha. Direção-Geral da Saúde, Circular Normativa N.º:01/DT 11/01/2007.
- 33 World Health Organization (2016). The use of molecular line probe assays for the detection of mutations associated with resistance to fluoroquinolones (FQs) and second-line injectable drugs (SLIDs). Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07. Geneva, Suíça.
- 34 Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Medicine.* 2012;9:e1001300.
- 35 World Health Organization (2011). The global plan to stop TB 2011-2015: Transforming the Fight – Towards elimination of tuberculosis. WHO/HTM/STB/2010.02. Geneva, Suíça.
- 36 Diseases WHOaIUATaL. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. World Health Organization and Organisation Mondiale de la Sante 1994.
- 37 Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, Pereira MF, Raymundo E, Rodrigues MF. Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:223-31.
- 38 World Health Organization (2014). Tuberculosis profile – Portugal. Available from: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports

%FG%FPROD%FEXT%FTBCountryProfile&tISO=PT&LAN=EN&touttype=html

39 Macedo R, Santos Silva A, Simões MJ.

Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em Portugal, 2008–2013. Observações – Boletim Epidemiológico do Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge 2014;3:11–4.

40 Villar M. Tuberculose multirresistente – Sinopse para a selecção dos regimes terapêuticos. Centro de referência nacional para a tuberculose multirresistente, Programa nacional de luta contra a tuberculose, Direção-Geral da Saúde 2011.

41 World Health Organization (2016). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. WHO/HTM/STB/2016.04. Geneva, Suíça.

42 Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13:1320–30.

43 Machado D, Perdigão J, Ramos J, Couto I, Portugal I, Ritter C, et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with *inhA* double mutations. J Antimicrob Chemoth. 2013;68:1728–32.

44 Gomes C. As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. Centro de referência nacional para a tuberculose multirresistente, Programa nacional de luta contra a tuberculose, Direção-Geral da Saúde 2011.

45 Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. Eur Respir J. 2013;42:156–68.

46 Francis RS, Curwen MP. Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. Tubercle 1964;45:Suppl:5–79.

47 The PIH guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis 2nd Edition. Partners In Health Boston, USA. USAID TB CARE II. 2003.

48 Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011:Cd006086.

49 Njire M, Tan Y, Mugweru J, Wang C, Guo J, Yew W, et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. Adv Med Sci. 2016;61:63–71.

50 Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, Ganiats T, Brodine S, Alcaraz J, et al. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review. PLoS ONE 2015;10:e0120470.

51 Varaine F, Rich ML. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory and medical auxiliaries. 2014 Edition. Médecins Sans Frontières and Partners In Health. 2014.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

O primeiro caso de infecção por *Mycobacterium heckeshornense* em Portugal

The first *Mycobacterium heckeshornense* infection reported in Portugal

/ J. Zelinová¹ / M. Custódio¹ / S. Alves^{1,2}
/ M. Guimarães² / A. Marques^{1,2}
/ V. Castro^{1,2} / I. Vaz Pinto² / C. Santos²

¹ Department of Internal Medicine Cascais Hospital
² HIV/AIDS Unit of Cascais Hospital

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade

Artigo recebido em
06/03/2017

Artigo aceite para publicação em
06/04/2017

/ Resumo

A infecção por *Mycobacterium heckeshornense* (*M. heckeshornense*) é uma causa rara de doença broncopulmonar no Homem. Trata-se de uma micobactéria não-tuberculosa (MNT) de crescimento lento, fenotipicamente semelhante ao *Mycobacterium xenopi* (*M. xenopi*). Devido ao seu período de incubação prolongado, os métodos de isolamento padrão podem não detetar a sua presença, fazendo com que nem todos os casos sejam identificados.

Os autores relatam o primeiro caso em Portugal de infecção pulmonar por *M. heckeshornense* num paciente infetado por VIH, com doença pulmonar obstrutiva crónica agravada.

O tratamento ideal para a infecção por *M. heckeshornense* não está ainda definido, no entanto a sua semelhança com o *M. xenopi* sugere que um tratamento idêntico seja efetivo.

O doente iniciou o tratamento atualmente recomendado para *M. xenopi* tendo-se verificado melhoria após 4 meses.

Devido à escassez de informações na literatura, apresenta-se neste artigo uma breve revisão.

Palavras-chave: micobactéria não tuberculosa, *M. heckeshornense*, *M. xenopi*, VIH

/ Abstract

Mycobacterium heckeshornense infection is a rare cause of bronchopulmonary disease in humans. This is a slow-growing nontuberculous mycobacteria (NTM), phenotypically related to *Mycobacterium xenopi*. Due to its prolonged incubation period, detection may be missed by standard mycobacterial isolation instruments causing it to be misidentified.

The authors report the first case in Portugal of *M. heckeshornense* pulmonary infection in an HIV-infected patient, with aggravated chronic obstructive pulmonary disease.

Optimal treatment for *M. heckeshornense* infection has not been established, however its resemblance to *M. xenopi* suggests that similar treatment is reasonable. Our patient initiated the current recommended treatment and four months later we saw improvement.

Due to insufficient information in current literature we present a brief revision in this article.

Keywords: Non-tuberculous mycobacteria, *heckeshornense*, *xenopi*, cavitation, HIV

/ Introduction

Mycobacterium heckeshornense is a non-tuberculous mycobacterium species, first described in 2000.¹⁻³

This mycobacteria is a slow-growing scotochromogen, that resembles *M. xenopi* due to its phenotypically and phylogenetically related characteristics.¹⁻⁷

Infection due to *M. heckeshornense* is rare in humans⁴ and there are limited reports of its isolation as a pathogen in immunocompetent patients¹, however the burden of human disease caused by *M. heckeshornense* may have been underestimated in the past due to misidentification as *M. xenopi*²⁻⁷. Published data is limited, in the 2014 inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union we can see that only eight cases were reported.⁸

/ Case Report

We report the first case of *M. heckeshornense* pulmonary infection in Portugal, in an HIV infected patient with good long-term immunological control.

A 66 year old man, smoker with extensive emphysema, was diagnosed in 2011 after an episode of pneumothorax, without any previous history of pulmonary tuberculosis. He also had HIV-1 infection diagnosed in 2003, at the moment with undetectable viral load and a CD4 lymphocyte count of 792 cells/ μ L (38.5%). He's being treated with darunavir/ritonavir, tenofovir and emtricitabine.

Because of progressive asthenia to minimal effort he did a chest X-Ray which showed an irregular hypotransparency on the upper side of the right lung field (image 1). Chest computed tomography (CT) revealed "confluence of consolidation areas with cavitation in the apex of the right upper lobe, as well as severe centrilobular emphysema bullosa dystrophy in lung apex" (image 2A).

Direct acid-fast bacilli (AFB) smear examination of sputum and bronchoalveolar lavage (BAL) was negative. Fluid BAL culture was positive after twenty-eight days, using the rapid mycobacterium detection method with liquid mycobacterium growth bottle medium - *VersaTrek Myco System*.

The DNA strip assay - *GenoType Mycobacterium CM* ("common mycobacteria" - *M. tuberculosis complex*, *M. xenopi*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. gordonae*, among others) was applied on specimens from cultivated material but it was negative, so after that it was done *GenoType Mycobacterium AS* ("additional species" - *M. simiae*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. heckeshornense* among others) that did the diagnosis of *M. heckeshornense* infection.

The drug susceptibility test was performed by using a broth microdilution (MIC) method (*Sensititre Slow Growing Mycobacterium MIC Plate* - SLOMYCO) that tests drug susceptibility for thirteen antimicrobial agents and in this case demonstrated only doxycycline resistance.

The patient began treatment regimen with isoniazid, rifabutin, ethambutol and clarithromycin.

After four months of therapy, there was clinical and radiological improvement with the CT scan showing less consolidation with bigger residual lung cavities.

/ Discussion

Mycobacteria are immobile, slow-growing rod-shaped, gram-positive bacteria with high genomic G+C content (61-71%). Due to their special staining characteristics under the microscope, which is mediated by mycolic acid in the cell wall, they are called acid-fast.

Mycobacteria can be divided into three groups, *Mycobacterium tuberculosis complex* (causative pathogen of tuberculosis - TB), Nontuberculous mycobacteria (NTM) and *Mycobacterium leprae* (causative pathogen of leprosy).



Image 1 – Chest X-Ray – Irregular hypotransparency on the upper side of the right lung field

The group of NTM, formerly called atypical or ubiquitous mycobacteria, contains over 150 species that shows a broad diversity regarding where they can be found and how they adapt to certain environmental conditions.

In contrast to *M. tuberculosis*, NTM are opportunistic pathogens that can cause distinctive clinical patterns in immunocompromised patients or patients with pre-existing pulmonary disease.

Human disease is suspected to be acquired from environmental exposures, although the specific source of infection usually cannot be identified. So far there is very limited evidence for person-to-person transmission of NTM.^{8,9}

M. heckeshornense was firstly reported in 2000 and since then, a limited number of cases were reported in humans.¹⁻³ *M. heckeshornense* is phenotypically very similar to *M. xenopi*, therefore, the burden of human disease caused by *M. heckeshornense* may have been underestimated in the past due to misidentification as *M. xenopi*.²

The treatment of nontuberculous mycobacteria infection is often complex and depends on the particular mycobacteria species so, the distinction between TB pathogens and NTM is known to be essential for diagnosis and treatment.

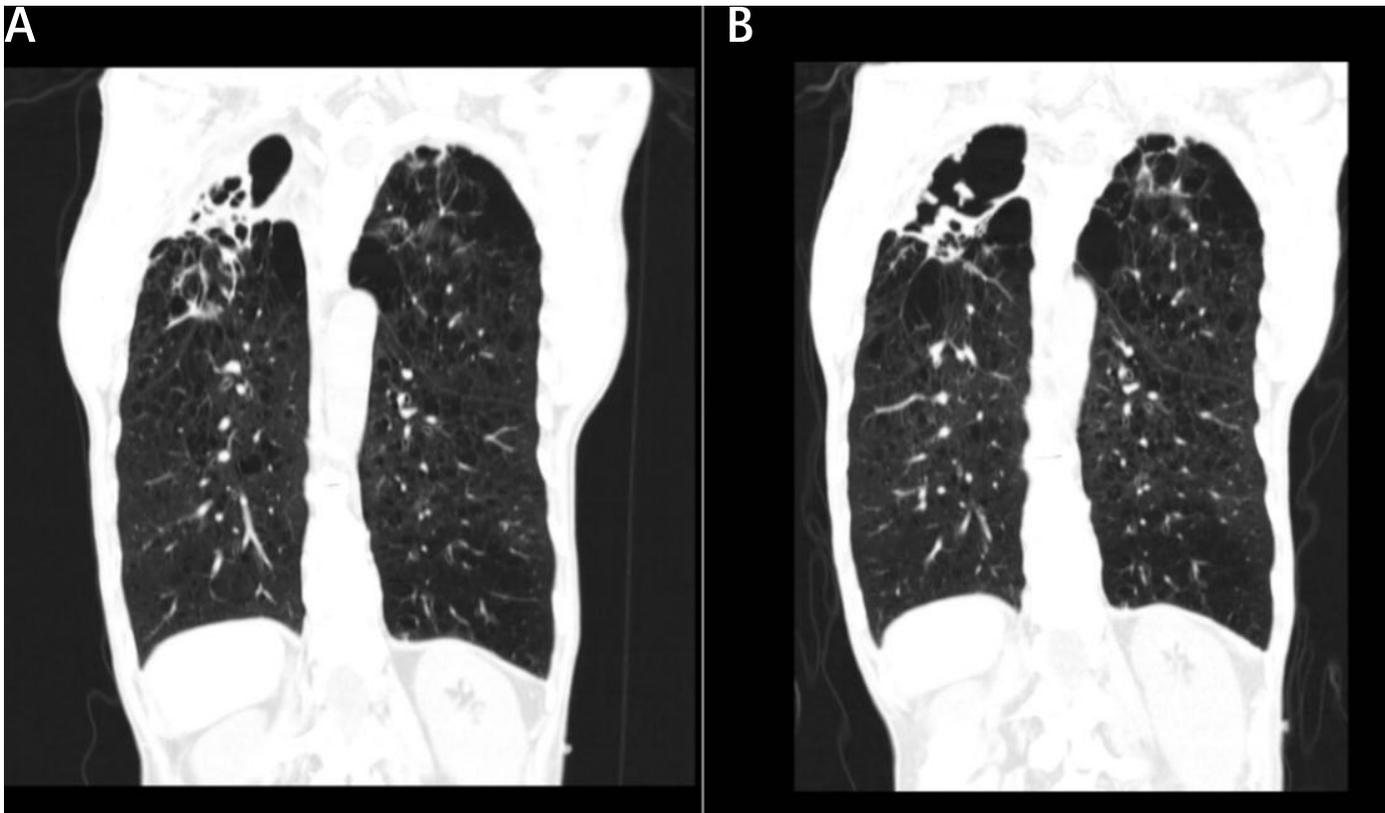


Image 2 – CT scan: A – confluence of consolidation areas with cavitation in the apex of the right upper lobe, as well as severe centrilobular emphysema bullosa dystrophy in lung apex. B – bigger residual lung cavities but less consolidation

/ Bibliografia

1. van Hest R, van der Zanden A, Boeree M, Kremer K, Dessens M, Westenend P, et al. *Mycobacterium heckeshornense* infection in an immunocompetent patient and identification by 16S rRNA sequence analysis of culture material and a histopathology tissue specimen. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (9):4386-9.
2. McBride SJ, Taylor S, Pandey SK, Holland DJ. First case of *Mycobacterium heckeshornense* lymphadenitis. *J Clin Microbiol.* 2009 Jan; 47(1):268-70.
3. ElYousfi AL, Leiter JS, Goytan MJ, Robinson DB. *Mycobacterium heckeshornense* lumbar spondylodiscitis in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept treatment. *J Rheumatol.* 2009; 36(9):2130-1.
4. Carpenter RJ, Graf PCF. Pott's Disease? AIDS-Associated *Mycobacterium heckeshornense* spinal osteomyelitis and discitis. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(2):716-8.
5. Morimoto K, Kazumi Y, Maeda S, Yoshimori K, Yoshiyama T, Ogata H, et al. *Mycobacterium heckeshornense* lung infection that was diagnosed as *Mycobacterium xenopi* disease by DNA-DNA hybridization (DDH). *Intern Med.* 2011; 50(11):1251-3.
6. Ahmed R A, Miedzinski LJ, Shandro C. *Mycobacterium heckeshornense* infection in a HIV-infected patient. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16 (11):1801-3.
7. Roth A, Mauch H, Schönfeld N, Loddenkemper R, Reischl U, Naumann L, et al. Description of *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(8):3023-4.
8. Van der Werf MJ, Ködmön C, Katalini Jankovi V, Kummik T, Soini H, Richter E, et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14(1):62.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(4):367-416.
10. Thermo Scientific [Internet]. TREK diagnostic systems. [cited 2017 Mar 11]. Available from <http://www.trekds.com/products/versatrek/mdst.asp>.
11. Hain Lifescience [Internet]. Products. *GenoType Mycobacterium AS VER 1.0; GenoType Mycobacterium CM VER 2.0.* [cited 2017 Mar 11]. Available from <http://www.hainlifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria.html>.
12. Thermo Scientific [Internet]. TREK diagnostic systems. [cited 2017 Mar 11]. Available from http://www.trekds.com/products/sensititre/c_mycobacterium.asp.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Actinomicose pulmonar com envolvimento endobrônquico

Pulmonary actinomycosis with endobronchial involvement

/ J. Peixoto¹ / E. Florova² / M. R. Ginga³
/ F. Campante⁴

¹ Interno do complementar de Medicina Interna;

² Especialista de Medicina Interna;

³ Assistente hospitalar graduada em Medicina Interna;

⁴ Diretora do serviço de Medicina Interna;

Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo

Correspondência:

Hospital Nossa Senhora do Rosário (Sede),
Avenida Movimento das Forças Armadas, 2834-
003 Barreiro

Telefone: 212147315

Fax: 21 214 73 51

Email: quim_gm@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

11/11/2016

Artigo aceite para publicação em

08/02/2017

/ Resumo

A actinomicose é uma doença crónica rara, causada pelo actinomyces, uma bactéria gram positiva anaeróbica. A doença afeta mais frequentemente a região cervicofacial ou genitourinária, sendo o envolvimento pulmonar pouco comum e o envolvimento endobrônquico ainda mais raro. Os sintomas são pouco específicos, sendo muitas vezes o diagnóstico inicial confundido com o de neoplasia pulmonar ou tuberculose. A actinomicose pulmonar deve ser considerada em doentes com sintomas respiratórios crónicos e com fatores de risco, como a má higiene oral e doença pulmonar estrutural. Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 41 anos com queixas arrastadas de tosse astenia, anorexia não seletiva e perda ponderal, com má higiene oral e doença pulmonar obstrutiva crónica. A telerradiografia de tórax revelou uma imagem de condensação, e após a realização de biópsia endobrônquica foi possível confirmar a actinomicose pulmonar.

Palavras-chave: actinomicose, pneumonia, grânulos sulfúricos

/ Abstract

Actinomycosis is a rare chronic infection caused by actinomyces, a Gram-positive bacterium. This condition affects more usually the cervicofacial or abdominopelvic region, the pulmonary involvement is unusual and the endobronchial involvement is very rare. The symptoms are unspecific leading often to a misdiagnosis of lung cancer or pulmonary tuberculosis. Pulmonary actinomycosis should be suspected in patients with chronic respiratory symptoms with risk factors such as poor dental hygiene and underlying respiratory disorders.

The authors present the case of a 41-year-old man, with a history of persistent non productive cough, asthenia, non specific anorexia and weight loss, with poor

dental hygiene and chronic obstructive pulmonary disease Plain chest radiograph revealed a consolidation; which was confirmed to be pulmonary actinomycosis by transbronchial biopsy.

Keywords: *actinomycosis, pneumonia, sulphur granules*

/ Introdução

A actinomicose é uma doença infecciosa granulomatosa crônica, rara e progressiva, causada por uma bactéria anaeróbia gram positiva pertencente à família das Actinomyceataceae, que coloniza geralmente a cavidade oral, o aparelho digestivo e o trato geniturinário¹⁻².

Das 6 espécies patogênicas, a *Actinomyces israelii* é a que provoca mais infecções em humanos^{2,3,4}.

A incidência é de aproximadamente 1 em cada 300.000^{1,5} habitantes e tem-se verificado uma redução acentuada de casos nas últimas 3 a 4 décadas^{1,6}. Existe uma prevalência maior em doentes do sexo masculino (3:1), e na 4ª a 5ª décadas de vida¹.

A actinomicose afeta mais frequentemente a cavidade oral e a região cervicofacial, mas pode provocar infecções abdominopélvicas, torácicas, musculoesqueléticas ou do sistema nervoso central¹⁻⁸.

A afetação pulmonar ocorre em cerca de 15% dos doentes¹, e o envolvimento endobronquico é muito raro^{6,8}.

Na literatura estão descritos vários fatores de risco como a doença estrutural respiratória, a doença hepática crônica, a má higiene oral e infecções dentárias e consumo de estupefacientes^{1-5,7}.

Geralmente as manifestações pulmonares são insidiosas e pouco específicas. Os sintomas mais frequentes são a dor torácica, tosse com expectoração, dispneia, febre e perda ponderal¹⁻⁹.

Para o diagnóstico é necessário uma grande suspeição clínica uma vez que é muitas vezes confundido com doenças neoplásicas ou outras doenças granulomatosas^{1,7}. Nos doentes com actinomicose pulmonar, em apenas 7-18% dos casos se suspeita do diagnóstico inicialmente.

O exame bacteriológico e anatomopatológico é essencial para o diagnóstico. No entanto para o isolamento da bactéria é necessário efetuar a colheita previamente ao início do antibiótico e deve ser feito o transporte em meio anaeróbio^{1,3}. Por esse motivo o achado histológico de grânulos de enxofre é muitas vezes essencial para o diagnóstico.

Os autores apresentam um caso de actinomicose pulmonar com envolvimento endobronquico.

/ Caso clínico

Doente de 41 anos, género masculino, internado por quadro de astenia, anorexia não seletiva, perda ponderal não quantificada e tosse não produtiva.

Tinha antecedentes pessoais de doença hepática crônica, etilismo crônico, Doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo fumador de uma carga tabágica de 64 UMA.

Ao exame objetivo salientava-se a desorientação têmporo-espacial e a existência de múltiplas cáries dentária. A auscultação pulmonar apresentava roncos dispersos e ferveores crepitantes na base direita e estava subfebril (37.5°C).

A avaliação laboratorial mostrou uma anemia macrocítica (hemoglobina 11.7 g/dL com VGM 92 fL) sem leucocitose nem neutrofilia e ligeira elevação da proteína C reativa (29.9mg/dL, vr <5mg/dL). A enzimologia hepática era normal, não apresentava retenção azotada e o ionograma estava dentro dos valores normais. A telerradiografia de tórax revelou uma área de condensação pulmonar no lobo inferior direito e a ecografia abdominal mostrou um fígado de dimensões aumentadas, contornos bosselados com aumento difuso da ecogenicidade do parênquima sem lesões focais e sem líquido livre. Iniciou antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico.



Figura 1 – Telerradiografia de tórax evidenciando condensação da base direita.

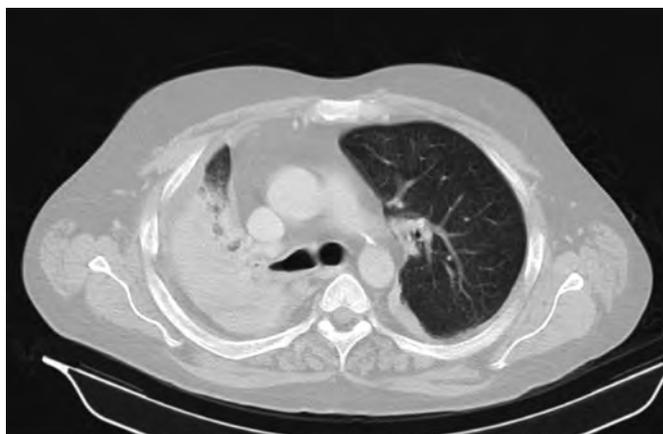


Figura 2 – TAC Tórax evidenciando condensação extensa à direita, com redução abrupta do calibre dos brônquios.

Foi realizada uma tomografia computadorizada torácica que revelou atelectasia do lobo inferior direito, com ligeiro derrame pleural associado, os respetivos brônquios tinham uma redução abrupta de calibre, tornando-se imperceptíveis. Observava-se ligeiro derrame pleural esquerdo, com atelectasia passiva dos segmentos subpleurais adjacentes, mais explícita na base. Não existia nodularidades no parênquima pulmonar nem adenomegalias mediastínicas, hilares ou axilares.

Para melhor esclarecimento clínico foi realizada uma broncofibroscopia, na qual se detetou rolhão de secreções mucosas ocluindo o B6 e Brônquio lobar inferior direito facilmente removido com o lavado brônquico. A mucosa estava muito edemaciada, friável com estreitamento dos segmentares, local onde se efetuaram biopsias e escovado brônquicos

O exame cultural das secreções brônquicas foi negativo e o exame histológico revelou a presença de grânulos sulfúricos com a coloração de papanicolau, com identificação de bactérias filamentosas Gram (+) na periferia dos grânulos.

Por não se verificar resposta significativa à antibioterapia instituída, fez-se alteração da mesma para Clindamicina endovenosa que cumpriu por 21 dias. Verificou-se melhoria progressiva.

De forma a excluir outras localizações foi feita uma TC crânio-encefálica e toraco-abdomino-pélvica, não tendo sido detetadas outras lesões.

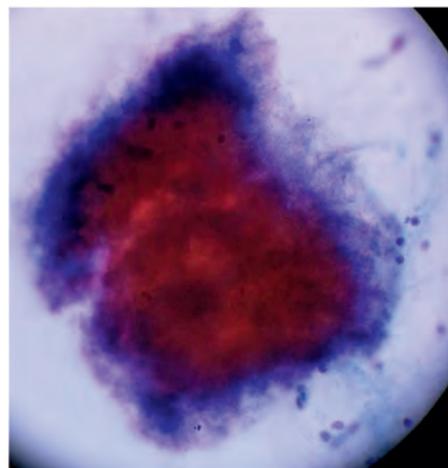


Figura 3 – Grânulo sulfúrico com bactérias filamentosas na periferia.

Teve alta clinicamente melhorado, orientado no tempo e no espaço com indicação para manter antibioterapia oral por 4 a 6 meses. Não foi possível acompanhar a evolução após a alta, uma vez que o doente faltou às consultas de *follow up*.

/ Conclusão

A actinomicose pulmonar é uma doença rara, com sintomas inespecíficos devendo ser considerada no diagnóstico diferencial em doentes com sintomas crónicos de tosse, expetoração, febre e perda ponderal, principalmente em doentes com má higiene oral e com doença pulmonar estrutural.

O prognóstico é bastante favorável, desde que iniciado o tratamento antibiótico o mais precocemente possível^{1-2,5-7}.

O tratamento de eleição continua a ser Penicilina endovenosa em doses altas durante 2 a 6 semanas, seguida de beta lactámico oral durante 6 a 12 meses¹⁻⁹. Pode também ser utilizado cefalosporinas, tetraciclina, eritromicina ou clindamicina².

No caso apresentado, optou-se pela utilização de clindamicina, uma vez que o doente tinha realizado recentemente tratamento antibiótico com amoxicilina e ácido clavulânico sem melhoria.

/ Bibliografia

1. Han JY, Lee K-N, Lee JK, Kim YH, Choi SJ, Jeong YJ et al. An overview of thoracic actinomycosis: CT features. *Insights Imaging* 2013;4: 245–252
2. Russo TA. Actinomycosis. In: Fauci AS et al, *Harrison Principles of Medicine* 17th edition: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. p. 996-9.
3. Kim SR, Jung LY, Oh I-J, Kim Y-C, Shin K-C, Lee LK, et al. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: cases of 94 patients. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13: 216
4. Valour F, Sénéchal A, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection and Drug Resistance* 2014;7: 183–197.
5. Yildiz O, Doganay M, Actinomycoses and nocardia pulmonary infections. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:228–234
6. Russo TA (2005) Agents of actinomycosis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious disease*, 6th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 2924–2934
7. Farrokh D, Rezaitalab F, Bakhshoudeh B. Pulmonary Actinomycosis with Endobronchial Involvement: A Case Report and Literature Review. *Tanaffos* 2014; 13(1): 52-56.
8. Park JY, Lee T, Lee H, Lim H-J, Lee J, Park JS et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with pulmonary actinomycosis. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:10.
9. Hsieh MJ, Liu HP, Chang JP, Chang CH. Thoracic actinomycosis. *Chest* 1993; 104 (2): 366- 70.

ARTIGO DE CONSENSO

Consenso em microbiologia clínica: uniformização de cartas epidemiológicas hospitalares de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica

Clinical microbiology consensus: harmonization of microbiologic charts that support empiric antimicrobial therapy

/ M. H. Ramos¹ / C. P. Vaz¹ / M. G. Ribeiro¹
/ M. Pinto¹ / V. Alves¹ / Grupo de
Microbiologistas de Hospitais
Portugueses

¹Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e
Microbiologia Clínica

Patrocínios:
Merck Sharp & Dohme

Correspondência:
Maria Helena Ramos
Endereço: Rua de Aveleda, 773
4485-017- Vila do Conde
Telefone: 918226359
Email: maria.helena.s.ramos@gmail.com

Artigo recebido em
17/04/2017

Artigo aceite para publicação em
01/06/2017

/ Resumo

Introdução: A ausência de normas orientadoras nacionais sobre o modo de recolha da informação de vigilância epidemiológica e o modo de reportar estes dados pelos laboratórios às unidades hospitalares é uma importante barreira para o conhecimento da prevalência dos agentes patogénicos e dos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos. Neste contexto, a Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica promoveu uma reunião para obter consenso sobre estes temas.

Objetivo: Uniformizar e sistematizar a informação a incluir na base de dados de vigilância e a reportar nas cartas epidemiológicas de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica em Portugal.

Métodos: A reunião de consenso foi realizada em outubro de 2016 e envolveu 26 peritos de Patologia Clínica de diferentes unidades hospitalares. Os peritos foram distribuídos por 4 subgrupos de trabalho (tópicos), respondendo a um conjunto de questões estruturadas previamente definidas.

Resultados: Através do debate em cada subgrupo de trabalho, e posteriormente em sessão plenária, foi atingido consenso para a maioria das questões abordadas.

Conclusões: Espera-se que a adoção das orientações resultantes deste trabalho contribua para obtenção de dados acerca dos microrganismos causadores de infeção a nível hospitalar assim como do seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos que permita por um lado obter dados nacionais, já que são comparáveis, fazer estudos ao longo do tempo e, otimizar o uso da terapêutica antimicrobiana empírica nas unidades hospitalares nacionais.

Palavras-chave: Vigilância epidemiológica; Antimicrobianos; Carta Epidemiológica

/ Abstract

Introduction: The absence of national guidelines defining the epidemiological surveillance information that hospitals should report is an important barrier to the knowledge of pathogens' prevalence and the evolution of antimicrobial susceptibility profiles. In this context, the Portuguese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology: organized a consensus meeting to gather consensus on these themes.

Objective: To standardize and organize the information to be included in the surveillance database and to report in the microbiologic charts that support empiric antimicrobial therapy in Portugal.

Methods: A consensus meeting was held on October 2016 involving 26 experts on Clinical Pathology from different hospital units. The experts were organized into four working subgroups (topics) answering to preset structured questions.

Results: The discussions carried out in each working subgroup and lately in the plenary session, allowed to reach consensus on the majority of questions addressed.

Conclusions: It is expected that the adoption of the guidelines set forth by this consensus meeting will contribute to a better understanding of the hospital ecology and of the mechanisms of antimicrobial resistance acquisition in Portugal, thus optimizing empiric antimicrobial therapy in hospitals.

Key-words: Epidemiological surveillance; Antimicrobials; Microbiologic Charts

/ Introdução

O desenvolvimento da terapêutica antimicrobiana constituiu um importante avanço no tratamento da doença infecciosa¹. Contudo, o crescente aparecimento de microrganismos resistentes à maioria dos antimicrobianos disponíveis¹ tornou-se num grave problema mundial.

A resistência aos antimicrobianos é um fenómeno natural, que decorre quer de mutações em genes bacterianos quer da transferência de material genético entre os microrganismos. Por outro lado, a mesma bactéria pode adquirir diferentes mecanismos de resistência e, como tal, tornar-se resistente a vários grupos de antimicrobianos². Este problema está estreitamente relacionado com a utilização indiscriminada e excessiva de antimicrobianos, tanto em termos quantitativos, como qualitativos.

As infeções causadas por estas bactérias comportam não só um maior risco de morbilidade e mortalidade, como também um aumento no custo associados aos cuidados de saúde³.

Frequentemente, a ação do antibiótico escolhido não se coaduna com o perfil de suscetibilidade do agente etiológico³. Tal resulta numa pressão seletiva elevada, que favorece a proliferação de estirpes resistentes⁴.

Esta situação é agravada pela falta de investimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos antimicrobianos, capazes de atuar nas bactérias resistentes. Assim sendo, importa

controlar a emergência de resistências aos antimicrobianos atualmente existentes, a fim de preservar a sua eficácia. Para atingir este objetivo, é fundamental promover o uso racional destes fármacos junto dos prescritores⁵.

Na maioria dos quadros de infeção, a instituição da terapêutica antimicrobiana inicial é realizada de forma empírica, devendo essa escolha basear-se na prevalência dos agentes patogénicos e da sua suscetibilidade aos antimicrobianos⁶. Dada a grande variabilidade geográfica destes dois parâmetros⁷ os estudos de vigilância epidemiológica conduzidos por cada unidade de saúde são cruciais para a prescrição da terapêutica empírica². Estas orientações devem ser sustentadas pelas cartas epidemiológicas, nas quais se descrevem a prevalência dos agentes patogénicos e os respetivos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos.

A inexistência de normas orientadoras de âmbito nacional sobre a informação de vigilância epidemiológica que deve ser recolhida sistematicamente pelas unidades hospitalares e sobre o conteúdo e formato das cartas, compromete a análise integrada da prevalência dos agentes patogénicos e o estudo da evolução dos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos⁸.

Neste contexto, a Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) promoveu uma reunião de consenso visando a uniformização da informação a incluir na base de dados de vigilância e das cartas epidemiológicas hospitalares de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica em Portugal.

/ Material e métodos

Organização e participantes

O projeto foi coordenado pela Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) e por mais 3 três Coordenadores (Prof.^a Doutora Cidália Pina Vaz, Dr.^a Margarida Pinto, Dr.^a Valquíria Alves). À Presidente da SPDIMC, Prof.^a Dr.^a Helena Ramos, coube: selecionar os outros Coordenadores, definir a metodologia da reunião e os temas para consenso e selecionar/distribuir os peritos por cada subgrupo de trabalho.

Cada Coordenador ficou responsável por um subgrupo de discussão com até sete elementos. A cada Coordenador coube elaborar o questionário sobre o tema correspondente e promover o debate no seu grupo. Os Coordenadores de cada subgrupo foram escolhidos com base na experiência e anos de trabalho nesta área de conhecimento.

Participaram na reunião de consenso 26 peritos (de um total de 32 previamente convidados). A seleção dos peritos teve como base os seguintes critérios: 1) Especialidade em Patologia Clínica; 2) Experiência comprovada na área da Microbiologia; 3) Exercício de funções em unidades hospitalares de vários tipos (incluindo hospitais distritais e hospitais de alto nível de referência), cobrindo as diversas regiões do país.

A reunião realizou-se no dia 8 de outubro de 2016, e contemplou 3 partes:

1. Apresentação da metodologia e da estrutura da reunião de trabalho aos participantes.
2. Sessão dos subgrupos para debater os questionários e gerar consensos.
3. Sessão plenária com todos os peritos para partilhar os consensos gerados pelos subgrupos de trabalho e debate.

Definição dos tópicos gerais e elaboração dos questionários

Previamente à reunião, a SPDIMC efetuou um inquérito a todos os seus sócios Microbiologistas sobre os temas que deveriam ser colocados a discussão para obtenção de consenso. Com base no universo de respostas recolhidas, a Comissão Coordenadora definiu 4 tópicos gerais:

- Objetivo do Tópico 1 – Definir os princípios básicos e a constituição da base de dados objeto de vigilância epidemiológica.
- Objetivo do Tópico 2 – Descrever o conteúdo da Carta Epidemiológica relativamente a microrganismos e antimicrobianos a incluir.
- Objetivo do Tópico 3 – Definir a abordagem para análise dos microrganismos isolados em duplicado.
- Objetivo do Tópico 4 – Definir o formato da informação e as estratégias mais adequadas para comunicação e divulgação da Carta Epidemiológica.

Para cada tópico foram elaboradas diversas questões para discussão e consenso pelos peritos. A maioria das questões contemplou opções pré-definidas (com possibilidade de escolha múltipla ou de apenas de uma opção). Os questionários utilizados são apresentados como "Informação Suplementar".

Metodologia dos subgrupos de trabalho e consenso

A Tabela I resume os tópicos discutidos por cada subgrupo de trabalho, bem como a sua constituição. O Coordenador de cada subgrupo também contribuiu para o consenso. Adicionalmente, cada Coordenador contou com o apoio de um consultor externo da empresa Eurotrials – Consultores Científicos, responsável pela orientação metodológica da reunião e pela compilação das respostas e dos consensos gerados pelos peritos.

TABELA I – TÓPICOS GERAIS DEBATIDOS NA REUNIÃO DE CONSENSO

SUBGRUPO	TÓPICO	COORDENADOR	NÚMERO DE PERITOS*
1	Definir os princípios básicos e a constituição da base de dados que vai ser objeto de vigilância epidemiológica.	Prof. Dr. Melo Cristino Dr. ^a Maria Helena Ramos	7
2	Descrever o conteúdo da Carta Epidemiológica relativamente a microrganismos e antimicrobianos a incluir.	Dr. ^a Valquíria Alves	7
3	Definir a abordagem para análise dos microrganismos isolados em duplicado.	Dr. ^a Margarida Pinto	6
4	Definir o formato da informação e as estratégias mais adequadas para comunicação e divulgação da Carta Epidemiológica.	Prof. Dr. ^a Cidália Pina Vaz	7

* Para cada subgrupo, inclui o elemento da Comissão Coordenadora.

Para cada questão, foi seguido o método *round-the-table* para assegurar que todos os peritos opinassem, partilhassem a sua experiência e dessem a conhecer a bibliografia em que fundamentaram a sua opinião. No final de cada ronda, cada perito votou individualmente, permitindo quantificar o nível de consenso para cada questão. Os votos foram registados pelo Coordenador e pelo orientador metodológico.

Considerou-se "Consenso" quando dois terços (75%) dos peritos votaram numa determinada opção. As opiniões, divergências e experiências partilhadas por cada perito foram igualmente compiladas e, quando considerado relevante, foram integradas neste artigo.

Apresentação dos resultados – Sessão Plenária

A Sessão Plenária possibilitou a apresentação e o debate dos consensos gerados por cada grupo de trabalho a todos os peritos participantes na reunião. A metodologia deste projeto previa que os consensos gerados pelos grupos de trabalho prevaleceriam durante a discussão aberta à sessão plenária. No entanto, caso fosse evidente uma grande discórdia entre os peritos para uma determinada questão, cabia à Comissão Coordenadora decidir pela discussão e obtenção de um novo consenso, envolvendo todos os peritos da sessão plenária.

/ Resultados

Base de dados de vigilância epidemiológica

A Tabela II sumariza os resultados e o nível de consenso obtidos pelo subgrupo de trabalho dedicado à constituição da base de dados de vigilância epidemiológica.

O subgrupo de trabalho não chegou a consenso sobre a melhor forma de analisar os resultados do internamento e os microrganismos isolados do ambulatório (57% [4/7] dos peritos recomendaram o estudo de resultados do internamento apenas, e 43% [3/7] recomendaram o estudo conjunto). Foram apresentados dois argumentos favorecendo o estudo exclusivo dos resultados do internamento: a) Não existir uma definição consensual de "isolamentos de ambulatório" (ex.: como classificar microrganismos isolados em doentes de ambulatório com história prévia de internamento?); b) Falta de uniformização entre as unidades hospitalares na recolha de informação para os sistemas informáticos, o que dificulta a análise do tempo que decorre entre a obtenção dos microrganismos isolados no ambulatório e o internamento prévio.

Este tema, pela sua relevância, foi discutido durante a sessão plenária final. Por consenso (81%; 21/26), recomenda-se a análise dos microrganismos isolados do Internamento e do Serviço de Urgência para efeito da Carta Epidemiológica. Serão excluídos os microrganismos isolados no âmbito de Consultas Externas.

Microrganismos e terapêutica antimicrobiana a incluir na Carta Epidemiológica

A Tabela III apresenta as conclusões sobre o tópico dedicado aos microrganismos e terapêutica antimicrobiana a incluir na Carta Epidemiológica.

A Tabela IV resume o consenso obtido sobre as suscetibilidades aos antimicrobianos que devem constar na estrutura-base da Carta Epidemiológica.

Abordagem para os microrganismos isolados em duplicado

Foram definidos os seguintes princípios de abordagem aos microrganismos isolados em duplicado⁹⁻¹¹:

- Os microrganismos isolados em duplicado devem ser excluídos da análise. Embora o consenso do subgrupo tenha recaído pela exclusão de isolamentos múltiplos por perfil de suscetibilidade antibiótica (fenótipo), durante o debate plenário houve discordância da maioria dos peritos relativamente ao critério escolhido. Após nova discussão, obteve-se consenso (85%; 22/26) quanto à eliminação de duplicados considerando, para cada espécie, o primeiro isolamento obtido em cada doente.
- Não devem ser adotadas estratégias mais complexas ou combinadas para os microrganismos isolados em duplicado, nem estratégias diferentes para "amostras habitualmente estéreis" ou "amostras sujeitas a colonização/contaminação".

Estratégias de comunicação da carta epidemiológica e formato da informação

Os peritos consideraram, por consenso, que as medidas mais importantes para divulgação das Cartas Epidemiológicas pelas unidades hospitalares são:

- **Sistema de Intranet da unidade hospitalar** - Este sistema permite o acesso à informação em tempo real pelos profissionais de saúde, sendo facilitado pelas novas tecnologias como *smartphones* e *tablets*. Além disso, permite aceder a uma grande quantidade de informação de suporte à Carta Epidemiológica (ex.: gráficos de tendências). Deve ser considerado, contudo, um período de transição até que haja uma maior adesão dos profissionais de saúde às ferramentas informáticas;
- **A disponibilização de cartazes em locais estratégicos** (ex.: Unidades de Cuidados Intensivos - UCI);
- **A distribuição de cartões de bolso aos clínicos** - Esta estratégia facilitará o acesso à informação no momento da prescrição da terapêutica. Porém, o grupo definiu a adoção desta estratégia como facultativa, por comportar um custo elevado para as unidades de saúde.

TABELA II - TÓPICO 1: CONSTITUIÇÃO DA BASE DE DADOS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO
Tipo de vigilância epidemiológica	<ul style="list-style-type: none"> Determinação das resistências clínicas, uma vez que o propósito desta base de dados é apoiar a terapêutica antimicrobiana empírica. Estudo da prevalência dos mecanismos de resistência mais relevantes. 	100%
Periodicidade da vigilância	<p>Anual, tendo em conta as atuais rotinas dos serviços de Microbiologia Clínica e o facto da Comissão de Controlo de Infeção já ser informada em tempo real.</p> <p>Além disso, esta periodicidade permite obter informação com a robustez necessária (número suficiente de microrganismos isolados) para fundamentar a escolha de terapêutica antibiótica empírica.</p>	86%
Resultados a incluir na base de dados (validados vs. "brutos")	Apenas os resultados previamente validados pelo microbiologista, uma vez que a informação gerada pelos equipamentos automatizados de identificação de microrganismos e de determinação de suscetibilidade aos antimicrobianos pode conter erros.	100%
Suscetibilidade vs. resistência	Os resultados dos testes de suscetibilidade dos microrganismos isolados aos antimicrobianos devem ser apresentados em percentagem de suscetibilidade.	100%
Origem dos microrganismos isolados a incluir na base de dados	<p>Devem ser incluídos na base de dados os microrganismos isolados de todos os produtos, excluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Líquidos de drenagens; Líquidos de preservação de órgãos; Culturas de controlo de qualidade; Culturas de vigilância (rastreo séticos) e culturas de rastreo de portadores e de floras de colonização/contaminação. 	100%
Microrganismos que devem ser objeto de vigilância epidemiológica	Todos os microrganismos validados clinicamente.	100%
Origem dos microrganismos a incluir na base de dados	Na base de dados devem constar os resultados de microrganismos isolados dos doentes internados e dos doentes admitidos pelo Serviço de Urgência. Os resultados dos microrganismos isolados do ambulatório devem ser excluídos por não existir uma definição consensual para "isolamentos de ambulatório".	Consenso obtido na sessão plenária (81%; 21/26)
Número de microrganismos isolados a estudar para conferir significado estatístico	O número mínimo de microrganismos isolados a estudar para ter significado estatístico deve ser 30, seguindo as recomendações do <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> (CLSI).	100%
Como devem ser reportados os resultados dos testes de suscetibilidade	Os resultados relativos aos testes de suscetibilidade dos microrganismos devem ser apresentados em percentagem de suscetibilidade.	100%
Prevalência de mecanismos de resistência	<p>Devem ser incluídos os seguintes mecanismos de resistência:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resistência à meticilina em <i>Staphylococcus aureus</i>; Produção de beta-lactamases de espectro estendido por <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i>; Produção de carbapenemases por <i>Enterobacteriaceae</i>; Resistência à vancomicina em <i>Enterococcus spp.</i> 	100%

Consenso estabelecido > 75%.

TABELA III - TÓPICO II: MICRORGANISMOS E ANTIMICROBIANOS A INCLUIR NA CARTA EPIDEMIOLÓGICA

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO
Organização dos microrganismos (Espécie vs. Gênero)	Os microrganismos devem ser apresentados na Carta Epidemiológica por espécie.	100%
Microrganismos a incluir	Devem ser incluídos na Carta Epidemiológica até um máximo de 12 microrganismos, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> o Os microrganismos mais prevalentes, isto é, aqueles que foram isolados em número igual ou superior a 30 que sejam identificados em pelo menos 30 isolamentos.* o Os microrganismos mais problemáticos face à terapêutica antimicrobiana (mesmo que não sejam os mais prevalentes). o Não devem ser incluídos na estrutura da Carta Epidemiológica os microrganismos cuja resposta aos antimicrobianos se tem mantido estável. 	100%
Inclusão de microrganismos menos problemáticos face à terapêutica antimicrobiana	Dependendo da ecologia microbiana e realidade de cada unidade hospitalar, poderá ser relevante incluir como nota adicional algumas resistências. Nesse conjunto, incluem-se: <ul style="list-style-type: none"> • Resistências de <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> à meticilina (ex.: situações clínicas de risco infeccioso como neutropenia, em recém-nascidos e nas intervenções ortopédicas – próteses); • Resistências de <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Streptococcus agalactiae</i> aos macrólidos; • Resistências de <i>Streptococcus pneumoniae</i> à penicilina, às cefalosporinas, aos macrólidos e à levofloxacina; • No grupo das bactérias anaeróbicas, apenas as resistências dos <i>Bacteroides do grupo fragilis</i> ao metronidazol, amoxicilina /ácido clavulânico, imipenem, clindamicina e piperacilina/tazobactam.† • As resistências das espécies do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à isoniazida, à rifampicina, à estreptomina, à pirazinamida e ao etambutol; • As resistências de fungos leveduriformes invasivos à anfotericina B, às equinocandinas e ao fluconazol. 	
Inclusão de microrganismos com resistências intrínsecas	Devem ser claramente assinalados na Carta Epidemiológica os microrganismos com resistências intrínsecas.	100%
Antimicrobianos a incluir	Devem ser incluídos na Carta Epidemiológica os antimicrobianos utilizados em terapêutica, de acordo com as orientações locais e nacionais. No entanto, não será necessário incluir todos os antimicrobianos que constam da carta de suscetibilidades do equipamento automatizado	100%

Em determinadas situações, dependendo do tipo de microrganismo ou da unidade hospitalar, pode ser justificável incluir microrganismos que sejam identificados em menos de 30 isolamentos.

Nível de consenso para piperacilina/tazobactam = 86% [6/7].

Consenso estabelecido > 75%.

- **Realização de uma sessão pública de divulgação** – O objetivo seria partilhar a existência da informação, destacar as principais tendências observadas em termos de resistências e alertar para o uso desta informação na abordagem terapêutica empírica.

Quanto aos formatos para apresentação da informação, devem ser utilizadas tabelas ou gráficos consoante o tipo de dados disponíveis:

- Tabelas – Formato mais adequado para mostrar os perfis de suscetibilidade;

- Gráficos – Formato mais adequado para mostrar a evolução temporal de mecanismos de resistência e o tipo de produtos biológicos.

Os microrganismos devem ser organizados por grupos – bactérias Gram-negativo fermentadoras, bactérias Gram-negativo não fermentadoras e bactéria Gram-positivo – e ordenados por ordem decrescente de prevalência dentro de cada grupo (Figura 1).

Relativamente aos antimicrobianos, estes devem ser apresentados por classes (sequência a definir por cada unidade hospitalar), e ordenados por ordem crescente do menor para o maior espectro de ação.

TABELA IV – SUSCETIBILIDADES AOS ANTIMICROBIANOS QUE DEVEM CONSTAR NA ESTRUTURA-BASE DA CARTA EPIDEMIOLÓGICA

	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	ENTEROCOCCUS FAECALIS	ENTEROCOCCUS FAECIUM	ESCHERICHIA COLI*	KLEBSIELLA PNEUMONIAE*	PSEUDOMONAS AERUGINOSA
Beta-lactâmicos						
Oxacilina	x					
Ampicilina		x	x			
Amoxicilina				x	RN	
Amoxicilina / Ác. Clavulânico				x	x	
Cefuroxima				x	x	
Cefotaxima				x	x	
Ceftazidima						x
Piperacilina/Tazobactam						x
Ertapenem				x	x	
Imipenem						x
Meropenem						x
Aminoglicosídeos						
Gentamicina	x	x**	x**	x	x	x
Tobramicina						x
Amicacina						x
Outros						
Clindamicina	x					
Linezolida			x†			
Eritromicina	x					
Cotrimoxazol	x			x	x	
Vancomicina	x	x	x			
Daptomicina			x†			
Fosfomicina				x [§]	x [§]	
Nitrofurantoina		x [§]	x [§]	x [§]	x [§]	
Ciprofloxacina				x	x	x

RN, resistência intrínseca.

* Como exemplo de *Enterobacteriaceae*

** Apenas nas infeções invasivas (consenso obtido durante a sessão plenária [100%; 26/26].

† Em sinergismo.

‡ Apenas nas infeções invasivas (consenso obtido durante a sessão plenária [96%; 25/26].

§ Aplicáveis a microrganismos isolados na urina.

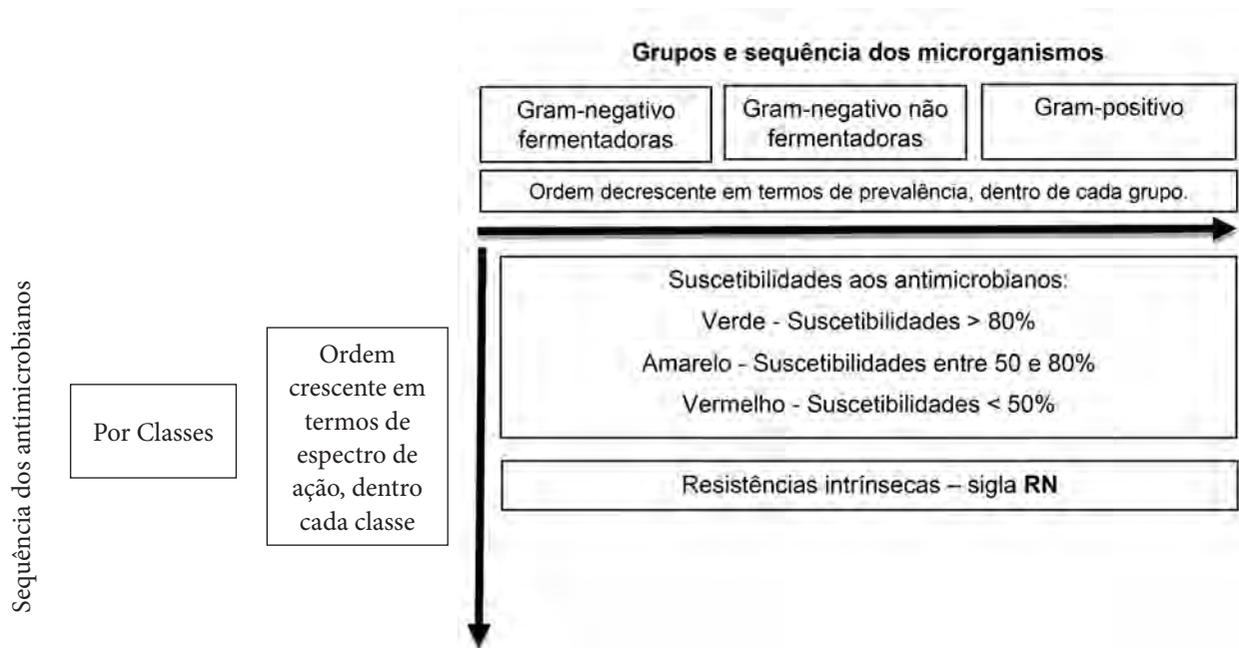


Figura 1 – Formato de apresentação dos microrganismos e dos antimicrobianos (e respectivas suscetibilidades) na Carta Epidemiológica.

As suscetibilidades devem ser apresentadas de forma intuitiva:

- Verde – Suscetibilidades > 80%
- Amarelo – Suscetibilidades entre 50 e 80%
- Vermelho – Suscetibilidades < 50%.

As resistências intrínsecas aos antimicrobianos devem ser assinaladas com a sigla RI, preferencialmente a cor vermelha.

/ Discussão

A reunião de consenso permitiu estabelecer um conjunto de orientações com vista à uniformização das cartas epidemiológicas hospitalares para apoio à terapêutica antimicrobiana empírica. Foram discutidos pelos peritos os tópicos que refletem os principais desafios neste contexto, nomeadamente, informação que deve constar na base de dados que vai ser objeto de vigilância epidemiológica, seleção dos conteúdos (microrganismos e antimicrobianos) a constar no estudo da vigilância epidemiológica, metodologia para tratar os microrganismos em duplicado, e o formato e a forma de divulgação dos resultados da Carta Epidemiológica.

Os peritos que participaram na reunião asseguraram uma boa representatividade dos vários serviços de Microbiologia Clínica do país, refletindo diferentes casuísticas, práticas e abordagens neste âmbito. Estas diferenças na prática clínica foram catalisadoras do debate e suportaram a geração dos consensos e das orientações resultantes.

O grupo de peritos concluiu que a vigilância epidemiológica da resistência clínica dos microrganismos aos antimicrobianos e da prevalência de alguns mecanismos de resistência (descritos na Tabela II) são dois aspetos basilares no processo de decisão sobre a terapêutica antimicrobiana a adotar. Assim sendo, recomenda-se que a **vigilância seja efetuada anualmente**, não só por estar alinhada com a prática da maioria das unidades hospitalares, mas também porque este horizonte temporal permite obter evidência suficiente, em termos de número de microrganismos com significado estatístico, para orientar a terapêutica empírica. A base de dados que vai ser objeto de estudo deve ser **constituída exclusivamente por resultados validados pelo microbiologista**¹⁰. Nela devem constar todos os **microrganismos isolados nos diferentes produtos** com exceção dos líquidos de drenagens, líquidos de preservação de órgãos, culturas de controlo de qualidade, culturas de vigilância (rastreamento de portadores) e de floras de colonização/contaminação. Não houve consenso relativamente à inclusão ou exclusão de produtos colhidos em zangarões de feridas.

O grupo de peritos recomenda que os resultados dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos sejam apresentados na base de dados em **"percentagem de suscetibilidade"**, por ser esta a forma mais intuitiva para interpretação pelos clínicos. **As resistências intrínsecas devem ser incluídas**, não só na base de dados mas também na Carta Epidemiológica (assinaladas com a sigla RN, preferencialmente com a cor vermelha).

Apesar do subgrupo de trabalho não ter atingido o consenso sobre a forma de abordar os resultados do internamento e ambulatório, durante a sessão plenária concluiu-se que devem ser considerados os resultados de microrganismos isolados nos **doentes internados** mesmo aqueles que foram admitidos pelo Serviço de Urgência. Além disso, os resultados de microrganismos isolados de ambulatório deverão ser excluídos pela dificuldade em definir este conceito.

Ficará ao critério de cada unidade de saúde identificar e produzir cartas epidemiológicas mais específicas para efeitos de orientação terapêutica (ex.: UCI, Pediatria, ou outras).

Na Carta Epidemiológica, devem constar até um máximo de 12 **microrganismos**, incluindo desde os mais prevalentes (**identificados em pelo menos 30 isolamentos**) aos mais problemáticos em termos de resistência antimicrobiana. Os microrganismos devem ser **apresentados por espécie e ordenados por ordem decrescente em termos de prevalência**, dentro da seguinte sequência de grupos: bactérias Gram-negativo fermentadoras, bactérias Gram-negativo não fermentadoras e bactérias Gram-positivo. As leveduras não deverão ser predefinidas na Carta Epidemiológica, mas deverão ser reportadas como "Nota Adicional" quando identificadas em número significativo.

Dependendo da realidade hospitalar, pode ser relevante apresentar na Carta Epidemiológica informação sobre algumas resistências aos antimicrobianos (descritas na Tabela III), mas esta informação não deve fazer parte da sua estrutura-base.

Sobre a abordagem para os microrganismos isolados em duplicado, o grupo de trabalho dedicado a este tema concluiu que a eliminação dos isolamentos múltiplos deveria ser efetuada com base no fenótipo, definido com base no perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos (isto é, cada fenótipo diferente só seria contabilizado uma vez). Considerar-se-ia "fenótipo diferente" quando: a) Existisse pelo menos uma diferença *major* no antibiograma de um isolamento face aos restantes, ou; b) Existissem pelo menos duas diferenças *minor* no antibiograma de um isolamento face aos restantes. No entanto, durante a Sessão Plenária, concluiu-se que, embora a seleção de isolamentos com base na singularidade dos fenótipos permita compreender a tendência dos padrões de suscetibilidade antibiótica, o número de diferenças *major* e *minor* admitidas resultaria num grande volume de registos a processar pelo Microbiologista Clínico. Assim, os peritos recomendam **que para estudos epidemiológicos de apoio à terapêutica empírica** os microrganismos isolados em duplicado sejam excluídos da análise. Essa eliminação deve ser realizada **considerando, para cada espécie, o primeiro isolado por doente durante o período em estudo**¹⁰. A adoção desta recomendação simplifica a construção das Cartas Epidemiológicas e constitui um passo fundamental para a uniformização de resultados entre as unidades hospitalares.

Caso se pretenda fazer estudos de tendências da resistência, devem ser utilizados os critérios referidos acima para eliminação dos duplicados

Relativamente à suscetibilidade aos antimicrobianos, os peritos recomendam que sejam **reportadas** na Carta Epidemiológica as **suscetibilidades que estão descritas na Tabela IV**.

Apesar do grupo de trabalho ter chegado a consenso de não apresentar as suscetibilidades de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* ao linezolid e à daptomicina na Carta Epidemiológica, este tema foi discutido novamente durante a sessão plenária e os peritos concluíram que as suscetibilidades de *Enterococcus faecium* a estes dois antimicrobianos devem constar na Carta Epidemiológica, em infeções invasivas, por existir um potencial para resistências nesta espécie em termos de terapêutica empírica.

Os peritos recomendam que as suscetibilidades sejam apresentadas na Carta Epidemiológica utilizando a cor verde para suscetibilidades > 80%, cor amarela para suscetibilidades entre 50 e 80% e cor vermelha para suscetibilidades < 50%. **Os antimicrobianos devem ser apresentados por classes** (sequência a definir por cada unidade hospitalar), e **ordenados por ordem crescente** do espectro de ação.

Foi consensual que as melhores formas de divulgação da Carta Epidemiológica incluem a Intranet da unidade hospitalar, a colocação de cartazes em locais estratégicos (ex.: UCI), distribuição de cartões de bolso aos clínicos (quando exequível) e sessões públicas de divulgação das tendências de resistência para otimização da utilização da terapêutica empírica.

Os resultados devem ser apresentados em forma de tabela quando se pretende mostrar os perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos e em gráficos para mostrar a evolução temporal de mecanismos de resistência.

/ Conclusão

Este trabalho, que envolveu uma metodologia de consenso com vários peritos nacionais, permitiu gerar um conjunto de orientações para uniformização de práticas na elaboração das Cartas Epidemiológicas nas unidades de saúde portuguesas. O consenso incidiu sobre a constituição da base de dados que será objeto de estudo das suscetibilidades aos antimicrobianos e nos conteúdos da Carta Epidemiológica de apoio à terapêutica antimicrobiana empírica. Foram também uniformizados aspetos relacionados com o formato de comunicação desta informação, para uma interpretação mais eficiente e intuitiva dos resultados pelos clínicos e outros profissionais de saúde.

Espera-se que a adoção das orientações resultantes deste trabalho contribuam para um melhor conhecimento da epidemiologia hospitalar (não podendo deixar de referir que nestes dados estão incluídos os doentes estudados na urgência, muitos

deles provenientes da comunidade) e dos mecanismos de aquisição de resistências aos antimicrobianos em Portugal e, assim, otimizar o uso da terapêutica antimicrobiana empírica nas unidades hospitalares nacionais¹².

/ Agradecimentos

Ao Prof. Melo Cristino pela seu apoio na validação dos questionários e revisão do documento final do consenso.

Aos Microbiologistas dos hospitais portugueses:

Dr.^a Adriana Pedrosa; Dr.^a Ana Cláudia Matos; Ana Paula Castro; Dr. Carlos Cortes; Dr.^a Carmen Iglésias; Dr.^a Catarina Lameiras; Dr.^a Cristina Toscano; Dr. Elmano Ramalheira; Dr.^a Helena Peres; Dr.^a Isabel Vale; Dr. José M. Couto Amorim; Dr.^a Luísa Boaventura; Dr.^a Luísa Gonçalves; Dr.^a Maria Ana Pessanha; Dr. Nuno Canhoto; Dr.^a Paula Cristina Costa; Dr.^a Paula Gama; Dr. Paulo Lopes; Dr.^a Rita Pinto; Dr.^a Teresa Vaz; Dr.^a Virginia Lopes.

Ao Dr. Luis Veloso e toda a equipa da Eurotrials.

/ Bibliografia

1 Direção Geral de Saúde. Portugal: Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. 2016.

2 European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2014.

3 World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014.

4 Loureiro RJ, Roque F, Teixeira Rodrigues A, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2016;34(1):77-84.

5 World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001.

6 Melo-Cristino J, Fernandes ML, Serrano N, Grupo de Estudo Português de Bactérias Patogénicas Respiratórias. Susceptibilidade aos antimicrobianos de *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* de infeções respiratórias adquiridas na comunidade em 2000. *Acta Med Port*. 2001;14(5-6):459-68.

7 Lubowski TJ, Woon JL, Hogan P, Hwang CC. Differences in antimicrobial susceptibility among hospitals in an integrated health system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(6):379-82.

8 Lewis D. Antimicrobial resistance surveillance: methods will depend on objectives. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):3-5.

9 Rodriguez JC, Sirvent E, Lopez-Lozano JM, Royo G. Criteria of time and antibiotic susceptibility in the elimination of duplicates when calculating

resistance frequencies. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(1):132-4.

10 Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. January 2014.

11 Shannon KP, French GL. Antibiotic resistance: effect of different criteria for classifying isolates as duplicates on apparent resistance frequencies. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):201-4.

12 Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy*. 2007;27(9):1306-12.

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ 12.ª Reunião Nacional de Co-Infeção VIH/
Hepatites**

3 de junho de 2017
Hotel Sana Malhoa Lisboa
<http://www.eurocongressos.pt/>

**/ 7.º Congresso sobre Pandemias na Era da
Globalização**

8 e 9 de junho de 2017
Hotel Vila Galé, Coimbra
www.pandemias2017.com
geral@pandemias2017.com

**/ 2.º Curso sobre Risco de Infeção na
Imunomodulação/Imunossupressão**

23 de junho a 8 de julho
Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical
Hospital Egas Moniz
www.crimi.pt

**/ 15.º Encontro Nacional de Atualização em
Infeciologia**

11 a 13 de outubro
Hotel Porto Palácio, Porto
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar do Porto

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ HIV and Hepatitis Management: THE NEW
YORK COURSE 2017**

Venue: The Roosevelt Hotel
New York City
Date: May 11-12, 2017
<http://www.newyorkcourse.com/>

**/ HIV Update: Contemporary Issues in
Management 2017**

Venue: Fenway Health
Boston
Date: June 1-3, 2017
<http://hivupdateboston.com/>

/ ASM Microbe 2017

Ernest N. Morial Convention Center
New Orleans, USA
June 1-5, 2017
<https://www.asm.org/index.php/asm-microbe-2017>

**/ International Workshop on HIV & Hepatitis
Co-infection**

Lisbon, Portugal
21 - 23 June 2017
SANA Lisboa Hotel
<http://www.virology-education.com/>

**/ 9th IAS Conference on HIV Pathogenesis,
Treatment and Prevention 2017 (IAS 2017)**

Venue: Palais des Congrès de Paris
Paris
Date: July 23-26, 2017
<http://www.ias2017.org/>

/ IDWeek 2017

San Diego Convention Center
San Diego, California
October 4-8, 2017
<http://www.idweek.org/>

**/ 16th European AIDS Conference 2017
(EACS 2017)**

MiCo - Milano Congressi
Milan, Italy
October 25-28, 2017
<http://www.eacs-conference2017.com/>

/ 28th ECCMID

Madrid, Spain
21-24 Abril de 2018
www.eccmid.org/eccmid_2018

**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 *checklist*, 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 *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua 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://spdinc.org/revista/normas-de-publicacao/>

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: / /



Genvoya[®] 
elvitegravir 150mg/cobicistate 150mg/emtricitabina
200mg/tenofovir alafenamida 10mg comprimidos

- ▶ **92% de supressão virológica*** vs. 90% no braço de E/C/F/TDF à semana 48, em doentes adultos infetados pelo VIH-1 *naïve*^{1,2}
 - ▶ Às 144 semanas, Genvoya[®] demonstrou superioridade estatística na supressão virológica* vs. E/C/F/TDF (84% vs. 80%)^{1,3}
 - ▶ Superioridade na manutenção da supressão virológica* às semanas 48 e 96, em doentes adultos infetados pelo VIH-1 que mudaram de regimes baseados em FTC/TDF^{1,4}
- ▶ **91% de redução dos níveis plasmáticos de Tenofovir** comparativamente aos atingidos com a coformulação E/C/F/TDF, com redução dos efeitos secundários a nível renal e ósseo^{1,5,6}
- ▶ **Sem necessidade de monitorização renal regular**** e **0 casos** de tubulopatia renal proximal nos ensaios clínicos^{1,2,4,7}
- ▶ **Aprovado para doentes***** com uma **CICr ≥ a 30 ml/min**, incluindo doentes com insuficiência renal ligeira a moderada¹

*ARN VIH-1 <50 cópias/ml. **Vs. regimes baseados em TDF. Para mais informações consultar os RCMs de Viread[®], Truvada[®], Atripla[®], Eviplera[®] e Stribild[®]. ***Adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. ▼ 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 RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÉUTICA:** Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina, tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida e 60 mg de lactose (sob a forma de mono hidrato). Consultar o RCM para mais informação sobre excipientes adicionais. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 35 kg: 1 comprimido por via oral, uma vez por dia, com alimentos. **População pediátrica:** Não existem dados disponíveis. **Idosos:** Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em doentes idosos. **Compromisso renal:** Genvoya não deve ser iniciado em doentes com uma CICr estimada <30 ml/min e deve ser descontinuado em doentes com uma CICr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. Genvoya não deve ser mastigado, esmagado ou dividido. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. Co-administração com alfuzosina, amiodarona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, cisaprida, hipericão (*Hypericum perforatum*), lovastatina, sinvastatina, pimozida, sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, midazolam administrado por via oral e triazolam. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** O risco de transmissão sexual não pode ser excluído. A segurança e eficácia de Genvoya em doentes coinfectados pelo VIH-1 e pelo VHC não foram estabelecidas. A descontinuação do tratamento com Genvoya em doentes coinfectados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Não administrar com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato), lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para hepatite B. Considerar a paragem ou descontinuação do tratamento em doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa se for evidenciado agravamento da doença hepática. Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Pode ocorrer síndrome de reativação imunológica. Os doentes em tratamento com Genvoya ou outra TA podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TA combinada. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade com Genvoya. Genvoya não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. A co-administração de Genvoya com contraceptivos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato deve ser evitada. O contraceptivo hormonal deve conter, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e conter norgestimato como progestagénio ou as doentes devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose galactose não devem tomar este medicamento. Recomenda-se separar a administração de Genvoya e de antiácidos e suplementos multivitamínicos em, pelo menos, 4 horas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Ver utilização concomitante contraindicada

na secção "Contraindicações". Utilização concomitante não recomendada: rifabutin, telaprevir e boceprevir. Outras interações possíveis: cetozonazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, metformina, digoxina, disopiramide, flecaína, lidocaína sistémica, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, bosentano, varfarina, dabigatran, salmeterol, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, sildenafil, tadalafil, vardenafil, escitalopram, trazodona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, buspirona, clorzepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colchicina. Desconhece-se se a co-administração de Genvoya e de inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumentará a exposição sistémica ao tenofovir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoya foram náuseas (10%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). Podem ocorrer alterações na creatinina sérica e nas análises laboratoriais dos lípidos. **RA muito frequentes:** náuseas. **RA frequentes:** sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, vômitos, dor abdominal, flatulência, erupção cutânea e fadiga. **RA pouco frequentes:** anemia, depressão, dispepsia, angioedema e prurido. Para mais informação, consultar o RCM completo. Data de aprovação do texto do RCM: dezembro 2016.

▼ Após a aprovação da Autorização de Introdução no Mercado, este medicamento encontra-se sujeito a monitorização adicional, conforme indicado pela presença deste triângulo preto invertido. Quaisquer suspeitas de reações adversas ao Genvoya devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA, DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO SUJEITO A AVALIAÇÃO PRÉVIA.

Referências: **1.** RCM e EPAR de Genvoya[®], disponíveis em www.ema.europa.eu/ema/; **2.** Sax PE, *et al.* Lancet 2015; 385(9987): 2606–2615; **3.** Week 96 Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Older, HIV-Infected Treatment-Naïve Adults, D Ward. 7th International Workshop on HIV & Aging, September 26-27, 2016, Washington DC; **4.** Mills A, *et al.* Lancet Infect Dis 2016; 16(1): 43–52; **5.** Antela A, *et al.* The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. HIV Med. 2016 May;17 Suppl 2:4-16; **6.** Sax PE, *et al.* J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 67: 52-58; **7.** Pozniak A, *et al.* J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71(5): 530–537.

Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
N.º 1 - 8.º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal
Tel.: 21 792 87 90 - Fax: 21 792 87 99 | N.º de contribuinte: 503 604 704
Informação médica através de N.º Verde (800 207 489)
e departamento.medico@gilead.com. Os acontecimentos adversos deverão ser comunicados por telefone, fax ou através do endereço de correio electrónico, portugal.safety@gilead.com. Data de publicação: janeiro 2017 | GNV/PT/17-01/PR/1025

 **GILEAD**
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.



Triumeq[®] ▼
dolutegravir/abacavir/
lamivudina

força intrínseca¹

O único regime de associação de dose fixa
baseado em dolutegravir¹

O **ÚNICO** REGIME ANTIRRETROVÍRICO SIMULTANEAMENTE COM:



+



+



• Superioridade estatística às 48^{2,3}, 96 e 144 semanas² em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.^{2,3}

• O resistências emergentes do tratamento em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.¹⁻⁵

• Poucas interações medicamentosas clinicamente relevantes.¹

Triumeq[®] é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg.¹

Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste de deteção do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701.¹

† Nos estudos que suportam Triumeq[®] foi utilizada a combinação de DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg. Foi demonstrada a bioequivalência.¹
DTG - Dolutegravir; ABC - Abacavir; 3TC - Lamivudina.

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: farmacovigilancia@infarmed.pt.

NOME DO MEDICAMENTO Triumeq **COMPOSIÇÃO 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 TERAPÊUTICAS** 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-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser 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 por 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 esqueça 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 requeriram 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 ClCr < 50 mL/min. **Compromisso hepático:** O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. **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 características 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 potencialmente 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. Triumeq 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 hipersensibilidade 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 hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o início de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade antes de interromperem abacavir; 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 hipersensibilidade** 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 hipersensibilidade 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 incluíram sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**. Os sintomas relacionados 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 também 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. **Peso e parâmetros metabólicos:** Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um controlo do peso e dos níveis de lípidos e glicose 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 glicose 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 foram 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 TAR 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 graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina 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 coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfectados 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 lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas

assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. Exemplos relevantes: retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência 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 início do tratamento. 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. **Disfunção mitocondrial após exposição in utero:** Os análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afecções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperliposemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonía, convulsões, comportamento anómalo). Deve-se, até ao momento, se estas afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta in utero a análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos que apresente sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. **Enfarte do miocárdio:** 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 aumento 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 por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteróides, 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. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. **Resistência ao medicamento:** 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. **Interações medicamentosas:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ervã de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo cátiões 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 (estádio 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 didanosina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações 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, vômitos, 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 notificadas casos muito raros de eritema multiforme, 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 graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raras:* aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperglicemia *Muito raras:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raras:* pancreatite **Afecções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afecções musculares (incluindo mialgia) *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 *Raras:* 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 urticariana) **Trato gastrointestinal Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal,** ulceração na boca **Trato respiratório Dispepsia, tosse,** garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória **Diversos Febre, letargia, mal-estar geral,** edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia **Neurológicas/Psiquiátricas Cefaleia,** parestesia **Hematológicas** Linfopenia **Fígado/pâncreas Aumento dos testes da função hepática,** hepatite, insuficiência hepática **Musculoesqueléticas Mialgia,** raramente mielose, artralgia, aumento da creatinina fosfoquinase **Urologia** Aumento da creatinina, insuficiência renal. **Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais:** 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 dos testes de função hepática em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. **População pediátrica:** Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro de 2017. Está disponível informação premenorizada 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, Viiv Healthcare, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961.

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

Sujeito ao regime de avaliação prévia.

Referências: 1. Resumo das características do medicamento Triumeq® - janeiro 2017. 2. Walmsley S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-519. 3. Orrell C, et al. Apresentado na Internacional AIDS Conference (IAC), 18-22 de julho, Durban, África do Sul. Resumo n.º 10215. 4. Molina J-M, et al. Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. 5. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis. 2013; 13:927-935.

PRT/TRIM/0058/16(1) Data de preparação: março 2017

Triumeq® é uma marca registada das empresas do grupo Viiv Healthcare. ©2017. Todos os direitos reservados às empresas do grupo Viiv Healthcare.



Viiv Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 3
Arquiparque-Miraflores
1499-013 Algés, Portugal
TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01



dolutegravir/abacavir/
lamivudina



ViiV Healthcare

A ViiV Healthcare é uma empresa mundial especializada na infeção por VIH, formada em novembro de 2009 pela GlaxoSmithKline (LSE: GSK) e pela Pfizer (NYSE: PFE). Dedicar-se ao desenvolvimento de avanços no tratamento e cuidados de saúde dos doentes infetados por VIH. A Shionogi tornou-se acionista do grupo em outubro de 2012. O objetivo da empresa é fomentar um interesse mais profundo na área do VIH/SIDA adotando uma nova abordagem, por forma a disponibilizar medicamentos novos e eficazes para o tratamento e prevenção do VIH, bem como apoiar as comunidades afetadas por esta infeção.

Para mais informação sobre a empresa, a sua gestão, portefólio, visão e compromisso, por favor visite www.viivhealthcare.com.

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH)

