

## Infeções sexualmente transmissíveis de origem bacteriana em doentes VIH: estudo retrospectivo e descritivo de 3 anos

/067

---

/074 Tríade clínica de *Streptococcus pasteurianus*: endocardite infecciosa, acidente vascular cerebral e carcinoma do reto

---

/082 Disseminated herpes zoster in an immunocompetent elderly woman

---

/085 Endocardite por *Stenotrophomonas maltophilia*, a propósito de um caso clínico

---

/091 “Esplenomegália malárica hiper-reactiva” ou “síndrome de esplenomegália macroglobulinémica de Charmot”

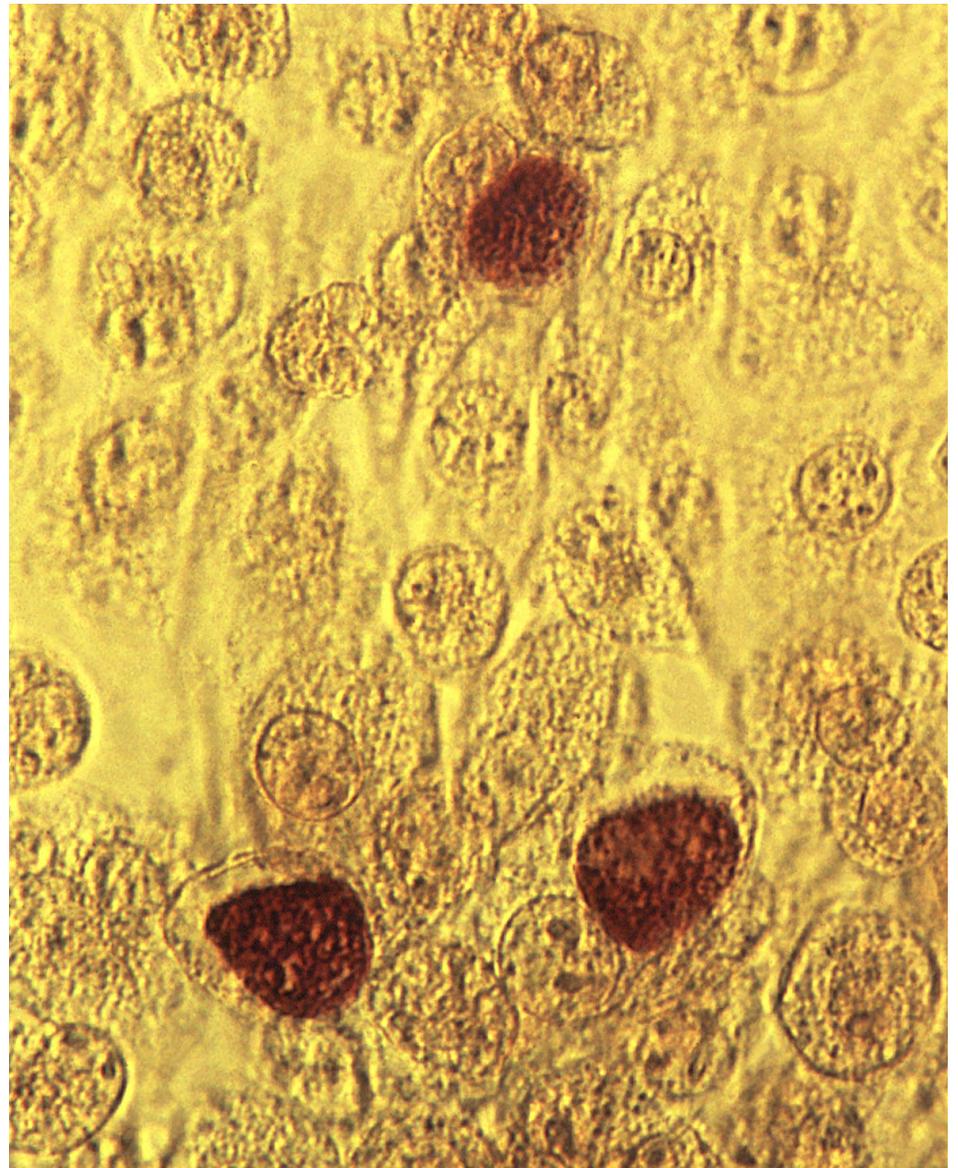
---

/096 Resposta dos autores

---

/097 In memoriam  
Prof. Doutor Fernando Abreu de Carvalho Araújo

---





## 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). Dedicada 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](http://www.viivhealthcare.com).

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH)

### 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](mailto:spdmc@gmail.com)

#### / Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

#### / 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 Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

### Corpos Sociais da SPDIMC

#### / Direção

Presidente – Prof. Dr. Fernando Maltez  
Vice-Presidente – Dra. Margarida Pinto  
Secretário – Dra. Maria José Manata  
Tesoureiro – Dra. Cristina Toscano  
Vogal – Dra. Patrícia Pacheco

#### / Assembleia-Geral

Presidente – Prof.ª Dra. Maria Helena Ramos  
Vice-Presidente – Prof.ª Dra. Maria Lurdes Santos  
Secretário – Dra. Ana Cláudia Santos

#### / Conselho Fiscal

Presidente – Prof. Dr. Saraiva da Cunha  
Vice-Presidente – Dra. Graça Ribeiro  
Vogal – Dra. Célia Oliveira

### Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

#### / Diretor

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

#### / Diretor Honorário

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

#### / Editor

Dr. Joaquim Oliveira  
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 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)

Dra. Graça Ribeiro  
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

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

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

Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

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

Prof.ª Doutora Ana Horta  
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho;  
Centro Hospitalar do Porto

Dr. Nuno Marques  
Hospital Garcia de Orta

#### / 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)

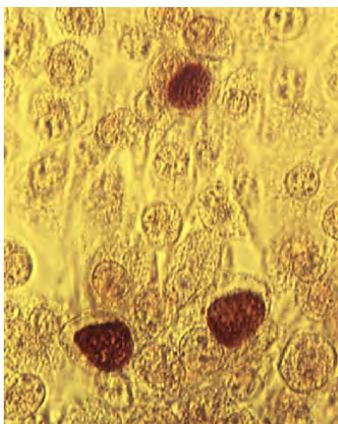
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

## 02/RPDI

Maio &gt; Agosto 2017 / Vol. 13 &gt; N.º 2



**Legenda:** Esta fotomicrografia mostra corpos de inclusão de *Chlamydia trachomatis* numa cultura de células McCoy em monocamada; Amplificação 200x.  
**Créditos:** CDC/ Dr. E. Arum; Dr. N. Jacobs

## EDITORIAL / EDITORIAL

- 065** Novo mandato na Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

/ Dr. Fernando Maltez

## ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

- 067** Infecções sexualmente transmissíveis de origem bacteriana em doentes VIH: estudo retrospectivo e descritivo de 3 anos

/ E. Matos Pires / M. Moura Valejo Coelho / V. Serrão / A. Rodrigues / C. Fernandes

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 074** Tríade clínica de *Streptococcus pasteurianus*: endocardite infecciosa, acidente vascular cerebral e carcinoma do reto

/ A. Mota / L. Abreu / S. Machado / C. Eira / R. Silvério / O. Gomes / A. Monteiro

- 082** Disseminated herpes zoster in an immunocompetent elderly woman

/ D.P. Anjos / F.B. Soares / C. Couto / A.J. Sá / A. Paupério / M. Mesquita

- 085** Endocardite por *Stenotrophomonas maltophilia*, a propósito de um caso clínico

/ Sara Ferreira / Helena Moreira / Susana Ferreira

## CARTAS AO EDITOR

- 091** “Esplenomegália malárica hiper-reactiva” ou “síndrome de esplenomegália macroglobulinémica de Charmot”

/ J. A. David de Morais

## RESPOSTA À CARTA

- 096** Resposta dos autores

/ Jemima Sala Patrocínio / Jandir Patrocínio / Júlia Sabino / Naima Andrade

## IN MEMORIAM

- 097** In memoriam  
Prof. Doutor Fernando Abreu de Carvalho Araújo

/ Francisco Antunes

- 099** Agenda / Notebook

- 100** Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL



**/ Dr. Fernando Maltez**

Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica; Responsável pela Rede de Referência Hospitalar de Infeciologia.

## Novo mandato na Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

A Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC), originalmente, Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas, foi constituída em 13 de abril de 1990, por escritura reconhecida no 6.º cartório notarial do Porto e, extrato publicado no DR, 3.ª Série, em 18 de maio de 1990. O seu estatuto de Utilidade Pública, nos termos do Decreto-lei nº 460/77 de 7 de novembro, foi concedido por despacho publicado em DR, 2.ª série, nº 193, de 18 de agosto de 1993 e, conferido o respetivo diploma, pelo Exmo. Sr. Primeiro-Ministro, em 23 de agosto do mesmo ano. No ano de 2000, procedeu-se ao registo da Sociedade, na Conservatória do Registo Comercial do Porto, sob o nº 126/000519 e, finalmente, no ano de 2004, foram revistos os respetivos estatutos e alterou-se a denominação da Sociedade, que passou, desde então, a designar-se por SPDIMC. Em janeiro de 2017, contava com 330 associados. O primeiro Presidente eleito para a Direção da SPDIMC foi o Professor Doutor Carvalho Araújo e, desde então, assumiram o cargo, personalidades nacionais de grande prestígio nesta área médica e, Direções que tudo têm feito para a colocar ao serviço dos sócios e, para dinamizar e manter bem viva a especialidade de infeciologia. Nos últimos 27 anos esteve representada na Comissão das Sociedades Nacionais (*Council of National Societies*) da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), foi membro da *International Society of Chemotherapy*, teve colaboração próxima com a Sociedade Brasileira de Infectologia e a Sociedade Pan-Americana de Infectologia e, foi membro da Sociedade Ibero-Americana de Infeciologia, o que permitiu estabelecer um maior relacionamento e intercâmbio entre infeciologistas nacionais e internacionais. Em relação estreita com a Administração da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* (RPDI), apoiou aí, um importante espaço de opinião e de conteúdo científico. Entre outras ações, organizou e deu o patrocínio científico a numerosos Cursos, Reuniões médicas, Congressos e Bolsas de Estudo, sempre com a preocupação de apoiar a formação pós-graduada e de melhorar a prática clínica das doenças infecciosas. Através de um site ([www.spdimc.com](http://www.spdimc.com)) manteve os sócios informados das suas principais atividades.

Pelo que fica dito, a tarefa que se coloca à Direção recém-eleita da SPDIMC para os próximos quatro anos de mandato não se afigura fácil. O primeiro objetivo será o de manter e, se possível, ampliar todas as iniciativas já desenvolvidas pelas direções anteriores, nomeadamente, as respeitantes à colaboração com a edição da RPDI, à formação pós-graduada, às bolsas de investigação, aos patrocínios científicos e ao Congresso Nacional, promovendo a colaboração de infeciologistas e microbiologistas na rubrica de formação médica contínua "online" e na publicação da revista da Sociedade.

A atual Direção procurará, também, reatar e aprofundar algumas das relações interinstitucionais e científicas, previamente estabelecidas, e encetar contactos com outras Sociedades internacionais (europeias, ou não) de Doenças Infecciosas.

Numa época de constrangimentos económicos, procuraremos manter os nossos sócios beneméritos e os apoios já conseguidos e cativar a indústria farmacêutica para um maior investimento na RPDI e em ações de formação, em Bolsas, em estágios e em variadas iniciativas de apoio aos jovens infeciologistas, sob a égide da SPDIMC. Pelo desenvolvimento de ações que conduzam a maior intervenção e participação dos associados, mantendo-os, constantemente, informados das atividades da SPDIMC, procuraremos incentivar todos os infeciologistas e microbiologistas a aderirem à nossa Sociedade, permitindo, em simultâneo, aumentar o nosso ficheiro de sócios. Projetamos reuniões entre Serviços de Doenças Infeciosas e de Microbiologia, com pontos de interesse comuns às duas áreas, Cursos de formação pós-graduada e reuniões temáticas anuais e protocolos de diagnóstico e terapêutica em diferentes áreas das doenças infecciosas. A Direção entende, ainda, que a SPDIMC poderá ter um papel importante nas relações com a Medicina Geral e Familiar e com os cuidados de saúde primários, em particular, na área da formação especializada, pelo que iniciará um projeto de colaboração com os Centros de Saúde e a Associação dos Médicos de Medicina Geral e Familiar, nas zonas Norte, Centro e Sul. Por fim, é objetivo desta Direção concretizar em tempo útil, o projeto, ainda não esquecido, de editar um Tratado de Infeciologia em Língua Portuguesa.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Infeções sexualmente transmissíveis de origem bacteriana em doentes VIH: estudo retrospectivo e descritivo de 3 anos

# Sexually transmitted infections of bacterial origin in HIV patients: retrospective and descriptive study of 3 years

/ E. Matos Pires<sup>1</sup> / M. Moura Valejo Coelho<sup>1</sup>  
/ V. Serrão<sup>2</sup> / A. Rodrigues<sup>2</sup> / C. Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/ Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal;

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia / Medical Doctor Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal.

#### Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

#### Correspondência:

Dra. Eugénia Matos Pires

Hospital dos Capuchos, Serviço de Dermatologia e Venereologia

Alameda Santo António dos Capuchos

1169-050 Lisboa

Email: eugeniamp@gmail.com

Artigo recebido em

30/07/2017

Artigo aceite para publicação em

25/09/2017

#### / Resumo

**Introdução:** As infeções sexualmente transmissíveis (IST) têm uma relação sinérgica com a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Com este estudo pretendemos determinar e caracterizar os casos de IST de origem bacteriana (sífilis, gonorreia e doença por clamídia) em doentes infetados por VIH, na consulta de IST do Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC).

**Material e Métodos:** Realizámos um estudo retrospectivo e descritivo dos processos clínicos da consulta de IST do CHLC, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. De 594 doentes, selecionámos 150 (25%) VIH positivos. Avaliámos dados demográficos e comportamentais, IST bacteriana(s) associada(s), e infeções VIH de novo diagnosticadas concomitantemente.

**Resultados:** A amostra incluía 149 homens e 1 mulher, com idade média de 39 anos. Destes, 138 (92%) eram homens que têm sexo com homens (HSH). A sífilis foi a IST mais diagnosticada. A localização extra-genital e a doença assintomática predominaram nos casos de gonorreia e de doença por clamídia. A co-infeção sífilis e VIH de novo verificou-se em 30% casos.

**Conclusão:** Os nossos dados corroboram a tendência global do aumento das IST bacterianas (sobretudo sífilis) em doentes VIH e jovens HSH, com comportamentos sexuais de risco. Destacamos o rastreio periódico das IST e o reforço de medidas de prevenção para o seu controlo epidemiológico.

**Palavras-chave:** Infeções sexualmente transmissíveis (IST); Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH); Homens que têm sexo com homens (HSH)

## / Abstract

**Introduction:** Sexually transmitted infections (STIs) have a well-established relationship with HIV infection. The aim of our study was to determine the bacterial STI cases (syphilis, gonorrhoea and chlamydia) in HIV patients diagnosed on STI consultation of Centro Hospitalar de Lisboa Central within 3 years.

**Material and Methods:** We conducted a retrospective and descriptive review of clinical records, identifying cases in a total of 594 patients, of which, 150 (25%) were HIV positive, between January 2014 and December 2016. This was the selected group to assess: demographic and behavioral data, associated bacterial IST (s), and diagnosis of new HIV infections.

**Results:** The sample included 149 men and 1 woman, with a mean age of 39 years; 138 (92%) were men who have sex with men (MSM). Syphilis was the most diagnosed STI. Extra-genital infection and asymptomatic disease predominated in cases of gonorrhoea and chlamydia. Co-infection syphilis and HIV de novo was established in 20% patients.

**Conclusion:** Our data fits the overall trend of increasing bacterial STIs in HIV and young MSM patients (mainly syphilis), who are prone to risky behaviors.

We highlight the periodic screening of STIs and prevention behaviours as important measures for their epidemiological control.

**Key-words:** Sexually transmitted infections (STIs); Human Immunodeficiency Virus (HIV); Men who have sex with men (MSM)

## / Introdução

A relação sinérgica entre a infeção VIH e as infeções sexualmente transmissíveis (IST) está bem documentada por mecanismos biológicos e fatores epidemiológicos<sup>(1-3)</sup>. Vários estudos têm confirmado que as IST são um dos fatores de risco mais bem estabelecido para a transmissão (infeciosidade)/ aquisição (suscetibilidade) da infeção por VIH<sup>(4)</sup>.

A introdução da terapêutica anti-retrovírica combinada (TARV) em 1996 revolucionou o tratamento da infeção por VIH, levando a uma diminuição franca da mortalidade e da morbilidade associada à doença<sup>(5)</sup>. Consequentemente o estigma mortal de VIH passou a ser substituído pelo de doença crónica, com esperança média de vida semelhante à da população em geral<sup>(6)</sup>. Esta mudança levou invariavelmente a alteração dos padrões comportamentais, com consequente aumento das IST nas pessoas que vivem com infeção por VIH, sobretudo em HSH<sup>(7)</sup>. Paralelamente, os novos diagnósticos de infeção por VIH continuam a aumentar em jovens HSH, em Portugal e em outros países<sup>(8-10)</sup>.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi determinar e caracterizar o número de casos de IST de origem bacteriana (sífilis, gonorreia e doença por clamídia) diagnosticados em doentes com VIH, na consulta de IST do CHLC (Hospital de Curry Cabral e

Hospital de Santo António dos Capuchos) num período de 3 anos (janeiro de 2014 a dezembro de 2016).

## / Material e métodos

Realizámos um estudo retrospectivo e descritivo através da consulta dos processos clínicos na consulta de IST do Serviço de Dermatologia e Venereologia do CHLC (Hospital de Curry Cabral e Hospital de Santo António dos Capuchos), no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Esta consulta destina-se à observação de doentes com suspeita de IST ou doença confirmada, em regime de inscrição aberta, sem obrigatoriedade de marcação ou referenciação prévias. Todavia, sempre que solicitado e justificado, são também observados doentes referenciados a partir do Serviço de Urgência polivalente do CHLC, de outros serviços do CHLC, de outras instituições hospitalares e dos Centros de Saúde. De entre 594 doentes com diagnóstico de IST bacteriana(s), selecionámos para estudo aqueles que foram efetuados em doentes com VIH, correspondendo a um total de 150 doentes (25%).

Todos os doentes foram sistematicamente submetidos a rastreio de infeção por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (pesquisa na urina ou exsudado uretral/ endocolo) e *Treponema pallidum* (pesquisa no soro). Nos doentes que referiram sexo anal

insertivo e oral foi efetuada pesquisa dirigida de infecção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, nos exsudados anal e orofaríngeo. Os casos em pessoas sem VIH foram testados para a infecção VIH. Todos os casos de IST foram confirmados por métodos laboratoriais (Tabela I).

Os dados demográficos de cada caso incluíram: sexo, idade e orientação sexual (heterossexual, HSH). Apurámos os hábitos comportamentais nos últimos 6 meses no que respeita à frequência de utilização do preservativo (sempre vs ocasional/ nunca) e ao número de parceiros sexuais nos 6 meses anteriores (< 4 ou > 4). Investigámos qual(is) a(s) IST bacteriana(s) diagnosticada(s) e quais os diagnósticos VIH de novo concomitantes. Considerámos sintomas/ sinais clínicos relacionados com IST: exsudado uretral/ cervical ou disúria (sugestivos de uretrite, cervicite), exsudado retal, tenesmo, dor retal, retorragia (sugestivos de proctite), exsudado orofaríngeo, odinofagia (sugestivos de faringite) e ulceração genital/ anal.

## / Resultados

Dos 150 doentes considerados para o estudo, 149 (99,3%) eram do sexo masculino, sendo apenas 1 (0,7%) do sexo feminino. A idade dos doentes oscilou entre os 20 e os 79 anos de idade, cuja média foi de 39 anos, com franco predomínio da faixa etária entre os 30-39 anos (Gráfico I).

Em relação à orientação sexual, 138 (92%) eram HSH, sendo os restantes 12 (8%) heterossexuais. No que concerne aos comportamentos, em particular à utilização do preservativo, 126 doentes (84%) admitiram uso irregular (ocasional/ nunca) do preservativo, sendo que apenas 24 (16%) referiram sempre utilização do mesmo. Noventa e três doentes (62%) tiveram mais do que 4 parceiros sexuais nos 6 meses anteriores; os restantes 57 (38%) mencionaram menos do que 4 parceiros.

Quanto aos diagnósticos, a sífilis foi a IST bacteriana mais diagnosticada, num total de 107 doentes (73% casos) (Gráfico II), sendo que, em 54 doentes (36% casos), foi a única IST diagnosticada. Os casos concomitantes com outras IST bacterianas verificaram-se associados a gonorreia em 18 doentes (12%), a doença por clamídia em três (2%), a gonorreia mais doença por clamídia em cinco (3%) (Quadro II). A gonorreia foi a segunda IST mais diagnosticada, tendo sido única em 21 doentes (14%) (Gráfico II). O diagnóstico simultâneo de gonorreia e sífilis ocorreu em 18 doentes (12%), gonorreia, doença por clamídia e sífilis em cinco (3%) e gonorreia mais doença por clamídia em seis (4%) (Quadro II). A doença por clamídia foi a única IST diagnosticada em 13 doentes (9%) (Gráfico II). O seu diagnóstico concomitante com a gonorreia e/ou sífilis foi efetuado em seis (4%), três (2%) e cinco (3%) casos, respetivamente (Quadro II). Verificou-se uma tendência para o aumento global dos casos de IST bacterianas em doentes infetados por VIH ao longo dos três anos de estudo. O número total de casos de sífilis foi de 27, 37 e 43, em 2014, 2015

e 2016, respetivamente. O número total de casos de gonorreia foi crescente ao longo de 2014 (14 casos), 2015 (17 casos) e 2016 (19 casos). Em 2014, 2015 e 2016 verificaram-se 9, 9 e 11 casos de doença por clamídia por essa ordem (Gráfico III).

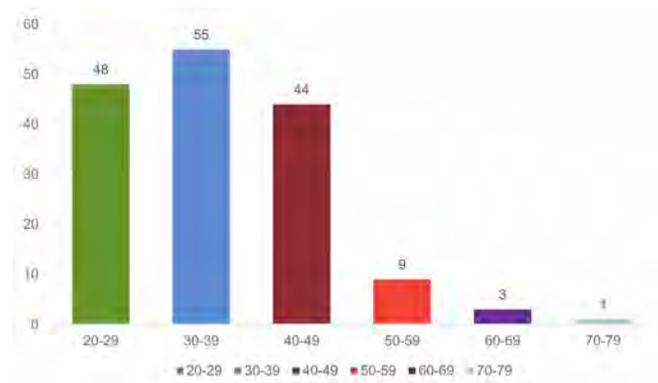


Gráfico I - Distribuição dos doentes por faixa etária.

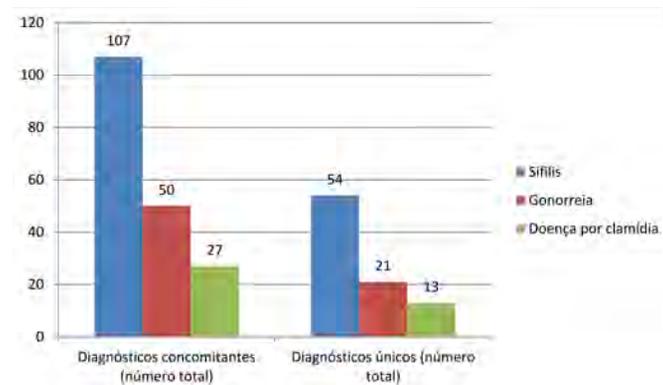


Gráfico II - Número total de diagnósticos concomitantes e diagnósticos únicos das várias IST bacterianas em doentes VIH.

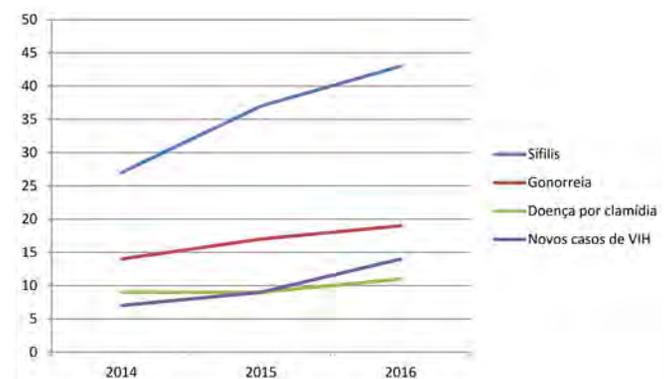


Gráfico III - Distribuição do número de casos de IST bacterianas diagnosticadas em doentes VIH e diagnóstico de novos casos de VIH ao longo dos 3 anos de estudo.

**QUADRO I - MÉTODOS LABORATORIAIS UTILIZADOS PARA CONFIRMAÇÃO DAS IST BACTERIANAS / INFEÇÃO VIH**

| MICROORGANISMO (S)   | MÉTODO E LOCALIZAÇÃO  |
|--|---|
| <i>Treponema pallidum</i>  | ELISA: pesquisa RPR e TPHA no soro  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis</i>              | Amplificação de ácidos nucleicos - PCR - nos exsudados anorretal, uretral, endocolo, faríngeo e urina |
| Determinação serotipo específico de <i>Chlamydia trachomatis</i> | Tipagem <i>Ompa</i> no soro   |
| Vírus Imunodeficiência Humana (VIH)                              | ELISA: pesquisa de anticorpo anti-VIH no soro   |

**QUADRO II - DIAGNÓSTICOS SIMULTÂNEOS DE SÍFILIS, GONORREIA E INFEÇÃO POR CLAMÍDIA**

| DIAGNÓSTICOS    | Sífilis + Gonorreia | Sífilis +<br>Doença por Clamídia | Gonorreia +<br>Doença por Clamídia | Sífilis + Gonorreia+<br>Doença por Clamídia |
|-----------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|---|
| NÚMERO DE CASOS | 18                  | 3                                | 6                                  | 5   |

A localização extragenital foi dominante nos casos de gonorreia e doença por clamídia. A maioria dos casos de gonorreia localizou-se na região anorretal (32 casos); no entanto, 12 casos identificaram-se na uretra e seis na orofaringe. (Quadro III). A localização anorretal também predominou nos casos de doença por clamídia (19 casos). Dos restantes, seis casos foram detetados na uretra e dois na orofaringe. (Quadro III). De referir que todos os casos concomitantes de gonorreia e doença por clamídia foram extragenitais (Quadro III).

A maioria dos doentes negou sintomas relacionados com IST. Apenas em 56 (52%) dos 107 dos casos de sífilis havia referência a ulceração anal ou genital. Nos casos de uretrite gonocócica estavam descritos três casos que cursaram com exsudado ureteral; oito casos manifestaram-se por proctite, sendo os restantes assintomáticos. No caso de doença por clamídia, apenas os casos de localização anorretal manifestaram sintomas, seis sob a forma de proctite e um com ulceração anal. Destes, quatro casos eram *Linfogranuloma venereum*, serotipo L2 (Quadro IV).

O diagnóstico da infeção VIH de novo foi efetuado em 30 casos (20%), concomitante com o diagnóstico de sífilis recente, cujo número aumentou sucessivamente em 2014 (9 casos),

2015 (9 casos), 2016 (14 casos) (Gráfico III). Nos restantes 120 casos (80%), o diagnóstico da infeção VIH já era conhecido.

**/ Discussão e conclusão**

O nosso estudo revelou que a grande maioria das IST bacterianas em doentes que vivem com VIH foi diagnosticada em HSH (92% casos), corroborando a tendência global do aumento das IST nesta população<sup>(11-13)</sup>. Desde a introdução da TARV, em 1996, que vários estudos têm evidenciado um aumento significativo das IST em HSH que vivem com a infeção por VIH<sup>(7,14)</sup>. Um estudo recente, publicado por Malek *et. al.*<sup>(15)</sup> demonstrou que, no Reino Unido, o diagnóstico das IST em HSH seropositivos para o VIH é quatro vezes superior aos diagnósticos efetuados em HSH que são VIH negativos. Esta associação sinérgica das IST em doentes com VIH pode derivar de fatores comportamentais e de fatores biológicos das próprias infeções.

Na atualidade, no que respeita aos fatores comportamentais, estes resultados poderão dever-se, em parte, à tendência para adoção de comportamentos "seroadaptativos" que refletem a escolha do parceiro sexual com base no seu "serostatus", por forma a minimizar

**QUADRO III - DIAGNÓSTICOS DE GONORREIA E DOENÇA POR CLAMÍDIA – LOCALIZAÇÃO**

| IST                 | LOCALIZAÇÃO E NÚMERO DE CASOS |          |  |            |
|---------------------|-------------------------------|----------|--|------------|
|                     | Uretra                        | Endocolo | Anorretal                                  | Orofaringe |
| Gonorreia           | 12                            | 0        | 32   | 6          |
| Doença por Clamídia | 6                             | 0        | 19<br>(4 <i>Linfogranuloma venereum</i> )* | 2          |

\* *Linfogranuloma venereum*, serotipo L2

QUADRO IV - SINTOMAS / SINAIS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE SÍFILIS, GONORREIA E DOENÇA POR CLAMÍDIA

| IST                 | SINTOMAS/ SINAIS CLÍNICOS |                                      |  |                         |               |
|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------|---------------|
|                     | Úlcera anal/ genital      | Exsudado Uretral/ cervical, disúria* | Exsudado /Dor anorretal, retorragia, tenesmo** | Exsudado, odinofagia*** | Assintomático |
| Sífilis             | 56                        | 0                                    | 0  | 0                       | 51            |
| Gonorreia           | 0                         | 3                                    | 8  | 0                       | 39            |
| Doença por Clamídia | 1                         | 0                                    | 6  | 0                       | 20            |

\* Sintomas / sinais clínicos sugestivos de uretrite

\*\* Sintomas / sinais clínicos sugestivos de proctite

\*\*\* Sintomas / sinais clínicos sugestivos de faringite

o risco de transmissão da infecção por VIH <sup>(15,16,17)</sup>. A evidência de que a carga viral indetetável reduz a infeciosidade de VIH <sup>(18,19)</sup>, também tem levado a adoção de estratégias baseadas na carga viral <sup>(20)</sup>. À luz destes princípios, os doentes utilizam menos o preservativo e tendem a ter maior número de parceiros sexuais, o que, invariavelmente, acarreta um aumento do número de IST <sup>(21-23)</sup>, como demonstrado pelos resultados obtidos na população do presente estudo. Constata-se assim que as estratégias acima referidas são falíveis, sobretudo devido à inconsistência de informação entre os doentes, sublinhando-se a mudança de comportamentos, tais como a utilização do preservativo, como método de prevenção mais eficaz no controlo da infecção por VIH e das IST <sup>(24-26)</sup>.

Em relação aos fatores biológicos das próprias infeções, está demonstrado que as IST são um dos fatores de risco mais bem estabelecidos para a transmissão/ aquisição da infecção por VIH, pois promovem o aumento da carga viral no plasma e nas secreções genitais, bem como o recrutamento de células alvo para VIH ao trato genital e conduzem à disrupção da integridade da mucosa <sup>(2,27)</sup>. A concentração de VIH nos fluidos genitais está diretamente relacionada com o número de leucócitos que migram para o trato genital, existindo uma relação direta entre a concentração de leucócitos e a libertação dos viriões de VIH <sup>(1,28)</sup>. Deste modo, quanto maior a resposta inflamatória, maior o impacto na transmissão (infeciosidade) de VIH <sup>(28)</sup>. As diferentes IST variam no impacto que têm na libertação de viriões VIH no trato genital <sup>(1)</sup>. Por exemplo, a gonorreia e a doença por clamídia estão associadas a elevada concentração de leucócitos no trato genital, e portanto a alta libertação de viriões VIH, como parte da resposta imunológica normal <sup>(29,30)</sup>. A sífilis está associada não só ao aumento de viriões no trato genital, como também no plasma sanguíneo <sup>(31)</sup>. Assim, um doente VIH positivo, co-infetado por uma IST, terá probabilidade acrescida de transmissão da infecção por VIH <sup>(2,30,32)</sup>. As IST promovem o recrutamento de células alvo de VIH, como linfócitos CD4+ ao trato genital <sup>(29)</sup>. Desta forma, um indivíduo seronegativo infetado com uma IST, será mais suscetível a aquisição da infecção por VIH, do que os que não têm VIH ou IST <sup>(30)</sup>.

As IST que levam à disrupção da integridade da mucosa, com formação de úlceras, como por exemplo a sífilis, promovem inflamação local, facilitando o acesso de VIH a células-alvo através do epitélio lesado. Assim, as IST ulcerativas e não ulcerativas têm um enorme impacto não só na infeciosidade, como na suscetibilidade à infecção por VIH <sup>(30)</sup>.

Relativamente aos diagnósticos efetuados na nossa consulta destacamos a sífilis como a IST mais diagnosticada. Na última década, vários estudos têm demonstrado aumento significativo do número de casos de sífilis, sobretudo à custa dos diagnósticos em HSH, seropositivos para VIH <sup>(30,32-35)</sup>. Também prova da ligação intrínseca entre as duas infeções é a alta taxa de co-infecção de novo (Sífilis e VIH), como reportado na literatura. <sup>(30,31,32)</sup> O nosso estudo revelou uma taxa de co-infecção de novo de 20%, semelhante à reportada na literatura <sup>(36,37)</sup>, com aumento sucessivo ligeiro dos números ao longo dos três anos do estudo. Como previamente discutido, as IST não ulcerativas, designadamente gonorreia e doença por clamídia, estão também associadas ao aumento da transmissão/ aquisição da infecção por VIH. Na presente análise, a gonorreia foi a segunda IST mais diagnosticada, seguida da doença por clamídia. Parece haver evidência de que as infeções extra-uretrais, nomeadamente retais, são mais propensas a traumatismo e estão associadas a um aumento superior do número de células CD4+, pelo que, nestes casos, os indivíduos serão mais suscetíveis à aquisição da infecção por VIH <sup>(38)</sup>. Por outro lado, a localização retal destas infeções, está associada a práticas sexuais menos seguras (menor utilização do preservativo, múltiplos parceiros sexuais ou utilização de drogas), sendo por isso um marcador objetivo de indivíduos de risco na aquisição/ transmissão da infecção por VIH <sup>(38)</sup>. Destacamos que grande maioria dos casos de gonorreia e doença por clamídia foram diagnosticados em localização retal, o que alerta para o risco evidente que os nossos doentes incorrem. Também salientamos os casos de Linfogranuloma venereum, subtipo L2, diagnosticados neste estudo em paralelo com os surtos de Linfogranuloma venereum que têm vindo a ser reportados na Europa Ocidental em HSH e seropositivos para o VIH <sup>(39)</sup>.

No que concerne às infeções assintomáticas, os números são preocupantes. Os nossos resultados são consistentes com os de outros estudos em que as infeções extragenitais por gonorreia, doença por clamídia e sífilis são frequentemente assintomáticas<sup>(40,41,42)</sup>. As infeções assintomáticas são particularmente graves, na medida em que, na ausência de sintomas, os doentes não procuram cuidados de saúde e não utilizam meios de proteção adicional<sup>(43)</sup>. Estas infeções tendem a persistir, aumentando assim o risco de transmissão/ aquisição da infeção por VIH<sup>(44)</sup>. Estes dados ilustram bem a necessidade urgente do rastreio de rotina e frequente da população HSH e VIH, quer em localização genital, quer em localização extragenital<sup>(45)</sup>.

O estudo realizado apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, de apenas três anos, com número limitado de doentes, sobretudo no que respeita ao sexo feminino. Por outro lado, relativamente aos dados epidemiológicos, designadamente comportamentais, estes são subjetivos, baseados nas respostas dos doentes face às questões colocadas pelo médico durante a consulta.

Na era da TARV, o controlo da infeção VIH continua globalmente aquém das expectativas, com aumento significativo da sua incidência, à custa de novos diagnósticos em jovens HSH. O efeito sinérgico das IST bacterianas e da infeção VIH é um dos fatores mais bem estabelecidos para esta tendência, corroborado pelos nossos dados.

Não obstante as limitações de uma análise retrospectiva, o nosso estudo, realizado num Hospital Central baseado numa consulta de referência em IST, permitiu inferir acerca das IST bacterianas na população com VIH, na área metropolitana de Lisboa. Confirmou-se a importância epidemiológica e clínica da associação entre a infeção por VIH e IST bacterianas, com destaque para os jovens HSH. O elevado número de infeções assintomáticas detetadas reforça a importância do rastreio regular das IST, em localização genital e extragenital, bem como o estímulo para a advertência de medidas de prevenção, tais como a utilização sistemática de preservativo. Estas devem constituir estratégias fundamentais para a diminuição da transmissão da infeção por VIH e de outras IST, em determinadas populações de forma a otimizar o seu controlo epidemiológico.

## / Bibliografia

- 1 Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect.* 2011; 87:183-90.
- 2 Ward H, Rönn M. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5: 305-10.
- 3 Zetola NM, Bernstein KT, Wong E, Louie B, Klausner JD. Exploring the relationship between sexually transmitted diseases and HIV acquisition by using different study designs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50: 546-551.
- 4 Sexton J, Garnett G, Rottingen JA. Meta-analysis and meta-regression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis.* 2005; 32: 351-7.
- 5 CASCADE collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet.* 2000;355:1158-9.
- 6 Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *AIDS.* 1999;13:103-8.
- 7 Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in

the European Union. See comment in PubMed Commons below *Sex Transm Infect.* 2004;80:255-63.

- 8 Beyrer C, Baral SD, Collins C, Richardson ET, Sullivan PS, Sanchez J, *et al.* The global response to HIV in men who have sex with men. *Lancet.* 2016;388:198-206.
- 9 Beyrer C, Sullivan P, Sanchez J, Baral SD, Collins C, Wirtz AL. *et al.* The increase in global HIV epidemics in MSM. *AIDS.* 2013;27:2665-78.
- 10 Portugal. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Informação e Análise em Portugal- Infeção VIH,SIDA e Tuberculose em numeros – 2015.DGS. 2015. ISSN: 2183-0754. Lisboa
- 11 European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and STI prevention among men who have sex with men.: ECDC; 2015. Stockholm.
- 12 Beyrer C, Wirtz AL, Walker D, Johns B, Sifakis F, Baral S. The global HIV epidemics among Men Who Have Sex With Men. The World Bank, D.C: 2011. Available from: <http://siteresources.worldbank.org/INTHIVAIDS/Resources/3757981103037153392/MSMReport.pdf>.
- 13 European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 2012. Stockholm: 2014.
- 14 Dougan S, Evans BG, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2007; 34: 783-90.

- 15 Malek R, Mitchell H, Furegato M, Simms I, Mohammed H, Nardone A. Contribution of transmission in HIV-positive men who have sex with men to evolving epidemics of sexually transmitted infections in England: an analysis using multiple data sources, 2009-2013. *Euro Surveill.* 2015; 20: 21093
- 16 Lattimore S, Thornton A, Delpech V, Elford J. Changing patterns of sexual risk behavior among London gay men: 1998-2008. *Sex Transm Dis.* 2011; 38: 221-9.
- 17 Kennedy CE, Bernard LJ, Muessig KE, Konda KA, Akl EA, Lo Y-R *et al.* Serosorting and HIV/STI infection among HIV-negative MSM and transgender people: a systematic review and meta-analysis to inform WHO guidelines. *J Sex Transm Dis.* 2013; 2013:583627.
- 18 Van Kesteren NMC, Hospers HJ, Kok G. Sexual risk behavior among HIV-positive men who have sex with men: a literature review. *Patient Educ Couns.* 2007; 65: 5-20.
- 19 Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA.* 2004; 292: 224-36.
- 20 Kuhn E, Potthoff A, Dirks H, Borgmann R, Esser S, Scherbaum N, *et al.* Viral load strategy: impact on risk behaviour and serocommunication of men who have sex with men in specialized care. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 ;30:1561-6.
- 21 Marcus U, Schmidt AJ, Hamouda O. HIV serosorting among HIV-positive men who have

- sex with men is associated with increased self-reported incidence of bacterial sexually transmissible infections. *Sex Health*. 2011; 8: 184-93.
- 22 Mayer KH, O'Cleirigh C, Skeer M, Covahey C, Leidolf E, Vanderwarker R, et al. Which HIV-infected men who have sex with men in care are engaging in risky sex and acquiring sexually transmitted infections: findings from a Boston community health centre. *Sex Transm Infect*. 2010; 86: 66-70.
- 23 Golden MR, Stekler J, Hughes JP, Wood RW. HIV serosorting in men who have sex with men: is it safe? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49: 212-8.
- 24 Golden MR, Dombrowski JC, Kerani RP, Stekler JD. Failure of serosorting to protect African American men who have sex with men from HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2012; 39: 659-64.
- 25 Kalichman SC, Eaton L, Cherry C. Sexually transmitted infections and infectiousness beliefs among people living with HIV/AIDS: implications for HIV treatment as prevention. *HIV Med*. 2010; 11: 502-9.
- 26 Golden MR, Stekler J, Hughes JP, Wood RW. HIV serosorting in men who have sex with men: is it safe? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49: 212-8.
- 27 Fox J, Fidler S. Sexual transmission of HIV-1. *Antiviral Res*. 2010; 85: 276-85
- 28 Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008 ;35:946-59.
- 29 Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. See comment in PubMed Commons below *Sex Transm Infect*. 1999; 75: 3-17.
- 30 Pereira B, Fernandes C, Nachiambo E, Santos R, Rodrigues A, Cardoso J. Novas Infecções sexualmente transmissíveis em doentes seropositivos para o VIH. *SPDV*. 2006; 64: 347-54.
- 31 Buchacz K, Klausner JD, Kerndt PR, Shouse RL, Onorato I, McElroy PD et al. HIV incidence among men diagnosed with early syphilis in Atlanta, San Francisco, and Los Angeles, 2004 to 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 234-40.
- 32 Hook EW Rd. Syphilis. *Lancet*. 2016 Dec 16. pii: S0140-6736(16)32411-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4. [Epub ahead of print]
- 33 Chow EP, Wilson DP, Zhang L. HIV and syphilis co-infection increasing among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6: e22768.
- 34 Gállego-Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, Ferullo I, Teslev A, Fernández-Vaca V et al. Syphilis in Men Who Have Sex With Men: A Warning Sign for HIV Infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 740-5.
- 35 González-Domenech CM, Antequera Martín-Portugués I, Clavijo-Frutos E, Márquez-Solero M, Santos-González J, Palacios-Muñoz R. Syphilis and human immunodeficiency virus infection: an endemic infection in men who have sex with men. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:32-6
- 36 Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergence of infectious syphilis among homosexual men and HIV coinfection in Barcelona, 2002-2003. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 94-6
- 37 Repiso B, Frieyro M, Rivas-Ruiz F, De Troya M. Condom use and number of sexual partners among male syphilis patients who report having sex with men. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101: 847-52.
- 38 Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhoea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 537-43.
- 39 Cabello Úbeda A, Fernández Roblas R, García Delgado R, Martínez García L, Sterlin F, Fernández Guerrero ML et al. Anorectal Lymphogranuloma Venereum in Madrid: A Persistent Emerging Problem in Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2016; 43: 414-9.
- 40 Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and syphilis among men who have sex with men in Brazil. Cunha CB, Friedman RK, de Boni RB, Gaydos C, Guimarães MR, Siqueira BH et al. *BMC Public Health*. 2014; 17: 14:379.
- 41 Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:67-74.
- 42 Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, Witt MD, Guerrero M, Daar ES. Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors, and screening strategies. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22: 947-54.
- 43 Mimiaga MJ, Helms DJ, Reisner SL, Grasso C, Bertrand T, Mosure DJ, et al. Gonococcal, chlamydia, and syphilis infection positivity among MSM attending a large primary care clinic, Boston, 2003 to 2004. *Sex Transm Dis*. 2009; 36: 507-11.
- 44 Berry SA. Gonorrhoea and chlamydia screening in HIV clinics: time for new tools and targets. *Sex Transm Infect*. 2014; 90: 574-5.
- 45 Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae-2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1-19.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Tríade clínica de *Streptococcus pasteurianus*: endocardite infecciosa, acidente vascular cerebral e carcinoma do reto

# Clinical triad of *Streptococcus pasteurianus*: infective endocarditis, stroke and rectal cancer

/ A. Mota<sup>1</sup> / L. Abreu<sup>2</sup> / S. Machado<sup>1</sup> / C. Eira<sup>1</sup>  
/ R. Silvério<sup>1</sup> / O. Gomes<sup>1</sup> / A. Monteiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

<sup>2</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.

Avenida Rei D. Duarte, 3504/509 Viseu

Telefone: 232420500; Fax 232420591

Correspondência:

Ângela Sofia Pimenta da Mota

Avenida General Humberto Delgado, n.º 200 e 210,

4730/718, Vila Verde – Braga

Telemóvel: 916491642

E-mail: angelamota1987@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

06/02/2017

Artigo aceite para publicação em

11/08/2017

## / Resumo

*Streptococcus bovis* inclui as subespécies *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* e *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, possuindo importantes correlações e implicações clínicas.

Descreve-se o caso clínico de um doente de 68 anos de idade, sexo masculino, com antecedentes de prótese biológica aórtica e *Diabetes Mellitus* tipo 2, admitido por febre, astenia e emagrecimento. Diagnosticado com bacteriémia e endocardite infecciosa a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, com complicações neurológicas, secundário a carcinoma do reto. Com a instituição de medidas terapêuticas adequadas, o doente apresentou evolução clínica e analítica favorável. A presença de bacteriémia a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* compreende despiste de endocardite infecciosa, patologia cólica e hépato-biliar.

**Palavras-chave:** *Streptococcus bovis*; *Streptococcus bovis/equinus*; *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*; *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*; endocardite infecciosa; patologia colorretal

## / Abstract

*Streptococcus bovis* includes the subspecies *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. They have significant correlations and clinical implications.

The authors describe the clinical case of a 68 years old male patient with a history of aortic bioprosthetic valve and *Diabetes Mellitus* type 2, admitted for fever, weakness and weight loss. He was diagnosed with bacteremia and infective endocarditis caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* with neurological complications attributed to rectal carcinoma. With appropriate treatment, the patient presented a favorable clinical and analytical evolution.

*The presence of bacteremia caused by Streptococcus gallolyticus subsp. pasteurianus requires screening for infectious endocarditis, colic and/or hepato-biliary pathology.*

**Keywords:** Streptococcus bovis; Streptococcus bovis/equinus; Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus; Streptococcus gallolyticus subsp. pasteurianus; infective endocarditis; colorectal pathology

## / Introdução

O complexo bacteriano *Streptococcus bovis/equinus* inclui espécies que induzem infeções em humanos e animais<sup>1</sup>.

O grupo bacteriano *Streptococcus bovis* (SB) reúne um conjunto de microrganismos caracterizados como cocos gram positivos anaeróbios facultativos<sup>1</sup>. Este expressa o antigénio D de Lancefield à superfície, que se define por crescer na presença de bilis e hidrolisar a esculina<sup>1</sup>.

Pela classificação fenotípica clássica, SB representaria uma única espécie<sup>2</sup>, dividindo-se em 2 biótipos, consoante a sua capacidade (biótipo I) ou não de fermentar manitol (biótipo II). Após aplicação de técnicas de microbiologia molecular em 2003 demonstrou-se que o biótipo I inclui *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* e o biótipo II divide-se no grupo II.1 (inclui *Streptococcus infantarius* e *Streptococcus lutetiensis*) e II.2 (corresponde *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*)<sup>1,3</sup>. Para facilitar a denominação, o *Streptococcus gallolyticus* refere-se ao *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* e o *Streptococcus pasteurianus* ao *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*<sup>1</sup>.

O grupo SB está dotado de uma relevância clínica demonstrável. Todas as espécies do SB podem causar bacteriémia e endocardite infecciosa, existindo uma associação com patologia colorretal (carcinoma ou lesões pré-malignas), que varia entre 6 e 67%<sup>1</sup>.

A associação entre endocardite infecciosa (EI) e carcinoma do cólon devido a SB é conhecida desde 1951<sup>1</sup>. Na década de 1970, foi novamente reportada esta associação, verificando-se que a carga fecal do SB nos doentes com carcinoma colorretal era 5 vezes superior em relação a indivíduos saudáveis<sup>3</sup>.

Os acidentes vasculares isquémicos são complicações frequentes da EI, principalmente quando a infeção ainda não está controlada<sup>4</sup>.

A bacteriémia por SB também está associada a patologia hepatobiliar<sup>1,5,6</sup>.

Embora menos comuns, também há referências a osteomielite, discite ou abscessos do pescoço devidos a SB, assim como a neoplasias não relacionadas com o sistema gastrointestinal<sup>7</sup>.

Cada subespécie possui diferentes graus de associação com as patologias, pelo que é importante uma correta identificação das mesmas. No âmbito taxonómico esta classificação é amplamente aceite, contudo na prática clínica ainda não está totalmente implementada, existindo relatos com referência ainda a SB como uma única espécie<sup>3,8</sup>, conduzindo muitas vezes a erros na classificação e dificuldades no reconhecimento das suas implicações clínicas.

Os autores apresentam um caso clínico de bacteriémia e EI a *Streptococcus pasteurianus*, com complicações neurológicas, secundário a carcinoma no reto e alterações hepáticas. Pretende-se reforçar as associações existentes para uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais integral do doente.

## / Caso Clínico

Um doente do sexo masculino com 68 anos de idade, reformado, emigrante em França, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por um quadro clínico de febre elevada de predomínio vespertino com uma semana de evolução, astenia e emagrecimento com evolução de cerca de 3-4 meses.

O doente encontrava-se em Portugal há cerca de um mês. Referia hábitos etílicos moderados. Negava hábitos tabágicos, consumo de drogas ilícitas injetáveis, contacto com animais ou tratamentos dentários sem profilaxia antibiótica.

O doente apresentava antecedentes patológicos de colocação de prótese biológica aórtica aos 64 anos e *Diabetes Mellitus* tipo 2, medicado com acenocumarol, glimepirida e pantoprazol.

À entrada no SU, o doente encontrava-se consciente, desorientado, febril (temperatura auricular de 38,8°C), hemodinamicamente estável, auscultação cardiopulmonar sem alterações relevantes, sem rigidez da nuca ou alterações neurológicas focais.

As análises sanguíneas revelaram uma anemia normocítica normocrómica, Proteína C Reativa elevada e INR subterapêutico (1,36), (Quadro I). A radiografia torácica não revelou lesões pleuroparenquimatosas agudas e o teste rápido de urina não foi sugestivo de infeção do trato urinário (Figura 1). O eletrocardiograma

## QUADRO I - EVOLUÇÃO ANALÍTICA DURANTE O INTERNAMENTO

|                            | À ADMISSÃO HOSPITALAR | 4º DIA DE INTERNAMENTO | À DATA DE TRANSFERÊNCIA | VALORES DE REFERÊNCIA         |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>HEMOGRAMA</b>           |                       |                        |                         |                               |
| Leucócitos                 | 6,50                  | 8,90                   | 4,00                    | 4,50-11,50x10 <sup>9</sup> /L |
| Hemoglobina                | 12,8                  | 12,5                   | 11,9                    | 14-18 g/dL                    |
| VGM                        | 91,8                  | 92,1                   | 91,7                    | 80-95 fL                      |
| Plaquetas                  | 131                   | 193                    | 183                     | 150-450x10 <sup>9</sup> /L    |
| VS                         |                       | 33                     |                         | 0-10 mm                       |
| <b>COAGULAÇÃO</b>          |                       |                        |                         |                               |
| Protrombinémia             | 61                    |                        |                         | 70-100%                       |
| INR                        | 1,36                  |                        | 2,54                    |                               |
| <b>BIOQUÍMICA</b>          |                       |                        |                         |                               |
| Sódio                      | 140                   |                        | 144                     | 136-145 mEq/L                 |
| Potássio                   | 4,1                   |                        | 4,1                     | 3,5-4,5 mEq/L                 |
| Cloro                      | 105                   |                        | 109,8                   | 98-107 mEq/L                  |
| Glicose                    | 184                   |                        |                         | 74-106 mg/dL                  |
| Ureia                      | 49                    |                        | 32                      | 16-42 mg/dL                   |
| Creatinina                 | 0,9                   |                        | 0,9                     | 0,6-1,3 mg/dL                 |
| ALT                        | 117                   |                        | 51                      | 4-43 UI/L                     |
| AST                        | 43                    |                        | 34                      | 4-43 UI/L                     |
| FA                         |                       | 239                    | 116                     | 25-100 UI/L                   |
| GGT                        |                       | 400,1                  | 90,7                    | 7-49 UI/L                     |
| LDH                        | 737                   | 1095                   |                         | 200-480 UI/L                  |
| Bilirrubina total          |                       | 0,9                    | 0,3                     | 0,3-1,2 mg/dL                 |
| Bilirrubina direta         |                       | 0,4                    | 0,14                    | 0,1-0,5 mg/dL                 |
| CK Total                   | 24                    |                        |                         | 0-165 UI/L                    |
| PCR                        | 29,08                 | 6,19                   | 2,99                    | <0,5 mg/dL                    |
| <b>SEROLOGIA INFECIOSA</b> |                       |                        |                         |                               |
| Reação Wright              | Negativo              |                        |                         |                               |
| Ag HBs                     |                       | Não reativo            |                         |                               |
| Ac. HBs                    |                       | Não reativo            |                         |                               |
| Ac. HBc                    |                       | Não reativo            |                         |                               |
| Ac. totais HC              |                       | Não reativo            |                         |                               |
| Sífilis                    |                       | Não reativo            |                         |                               |
| Retrovírus                 |                       | Não reativo            |                         |                               |

VGM: Volume Globular Médio; VS: Velocidade de Sedimentação; INR: International normalized ratio; ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; FA: Fosfatase Alcalina; GGT: Gamaglutamiltransferase; LDH: Lactato Desidrogenase; CK: creatina quinase; PCR: Proteína C reativa; Ag HBs: Antígeno de superfície da Hepatite B; Ac. HBs: Anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B; Ac. HBc: Anticorpo "core" da Hepatite B; Ac. totais HC: Anticorpos totais Hepatite C.

demonstrou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 94 batimentos por minuto, bloqueio auriculoventricular de 1º grau com intervalo de PR de 0,3 segundos. A tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) mostrou atrofia e sequelas de enfartes cerebrais (Figura 2). O doente foi submetido a punção lombar, com os seguintes resultados: líquido cefalorraquidiano (LCR) límpido e incolor com pressão de saída aparentemente normal, Glicose 115 mg/dL (50-80 mg/dl), Proteínas 40,1 mg/dL (15-40 mg/dl), 480 eritrócitos/mm<sup>3</sup>, <1 leucócitos/mm<sup>3</sup>, correspondendo, com elevada probabilidade a punção traumática, não sendo compatível com processo meníngeo/encefálico infeccioso.

O doente foi admitido em internamento por febre sem foco identificado e submetido a terapêutica empírica com ceftriaxone 2 gramas/dia após colheita de hemoculturas.

Ao 3º dia de internamento, o doente realizou ecocardiograma transtorácico (ETT) que não mostrou vegetações valvulares. Analiticamente apresentava INR de 2,77.

Ao 4º dia de internamento, o doente apresentou hemiparésia direita e afasia global. A TC-CE mostrou hipodensidade no território da artéria cerebral média esquerda. No dia seguinte, o doente efetuou TC-CE com contraste, tendo revelado idênticas alterações, sem coleções abecedadas associadas. Postulando-se possível etiologia embólica, dado o INR subterapêutico na admissão do doente, foi decidido manutenção da hipocoagulação oral, com progressivo ajuste consoante INR.

Nesse dia, obtiveram-se os resultados bacteriológicos efetuados ao sangue e LCR que isolaram *Streptococcus gallolyticus ssp pasteurianus* sensível à antibioterapia instituída. O microrganismo era igualmente sensível à ampicilina, benzilpenicilina, cefotaxima, levofloxacina, linezolid e vancomicina, sendo resistente à clindamicina, eritromicina e tetraciclina.



Figura 1 - Radiografia do tórax do doente à admissão hospitalar.

Pela elevada suspeita de EI, foi requisitado ecocardiograma transesofágico (ETE) e acrescentou-se gentamicina (ajustada ao peso corporal e depuração de creatinina) à antibioterapia já em curso. O doente não tolerou a realização de ecocardiograma transesofágico, pelo que repetiu ETT que reportou duas imagens lineares móveis inseridas na prótese/folheto, a maior com 13 mm, sugestivas de vegetações (Figura 3). O doente possui 2 critérios major e 3 critérios minor, traduzindo-se num diagnóstico definitivo, tendo em conta os critérios de Duke<sup>9</sup> para o diagnóstico de EI.

Ao 13º dia de internamento, o doente realizou TC-CE com contraste de controlo, revelando aspetos compatíveis com lesão vascular isquémica subaguda na região da artéria cerebral média esquerda com dimensões ligeiramente inferiores à descrita anteriormente, com pequena transformação hemorrágica (Figura 4).

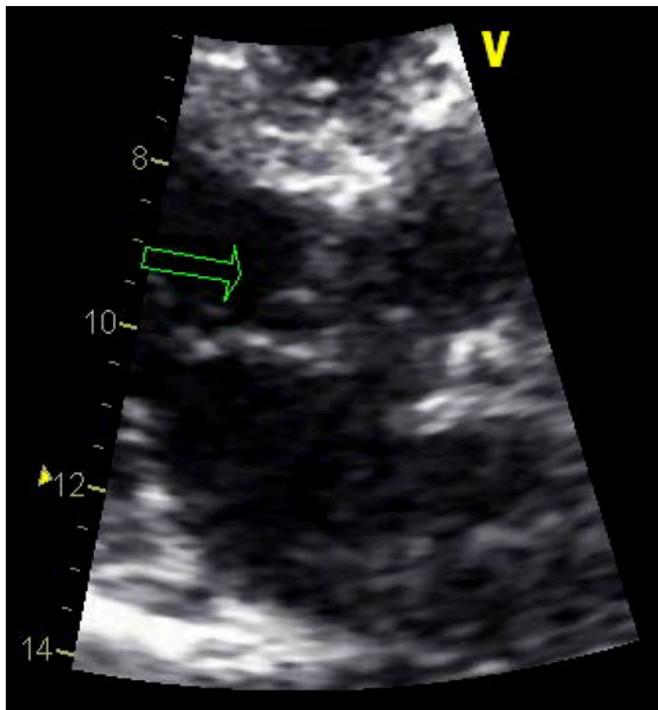
As hemoculturas de controlo requisitadas ao 24º dia de ceftriaxone mostraram erradicação do agente infeccioso.

Pela elevada correlação existente entre bacteriemia/EI a SB com patologia colorretal, foi solicitada colonoscopia total tendo identificado lesões polipóides no reto cujo relatório anátomo-patológico demonstrou tratar-se de adenocarcinoma bem diferenciado invasivo (Figura 5).

A TC tóracoabdominopélvica evidenciou pequeno microquisto no lobo esquerdo do fígado, ausência de ectasia da árvore biliar, vesícula biliar de normal volume, sem litíase mineralizada nem alterações da parede.



Figura 2 - TC-CE do doente à admissão hospitalar.



**Figura 3** – Ecocardiograma transtorácico. A seta aponta para uma formação linear móvel inserida na prótese, sugestiva de vegetação.

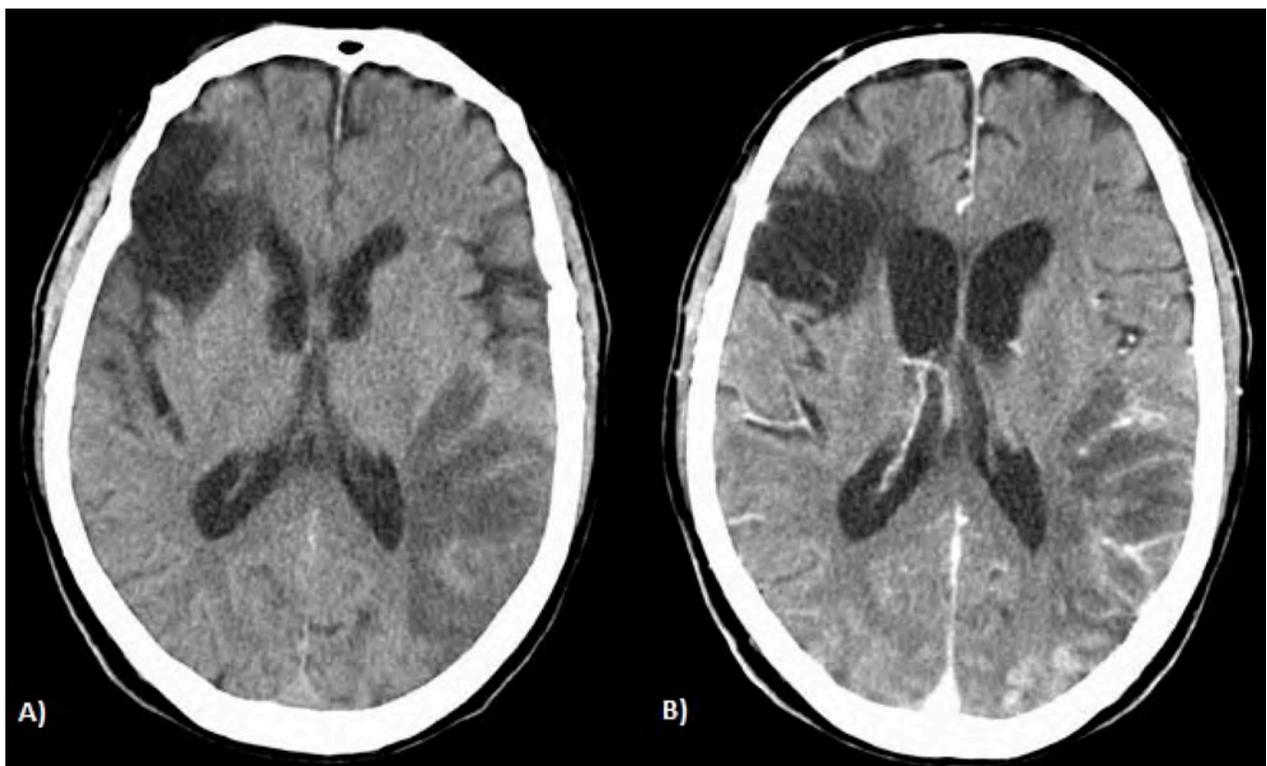
O ETT de controlo mostrou diminuição das vegetações identificadas anteriormente (4-5 mm), (Figura 6).

O internamento decorreu sem outras intercorrências com a terapêutica instituída. Iniciou programa de reabilitação física com boa tolerância. O doente manteve apirexia, estabilidade elétrica e hemodinâmica, e nunca apresentou sinais de insuficiência cardíaca. Sustentou estabilidade quanto aos défices neurológicos. Cumpriu 14 dias de gentamicina e 33 dias de antibioterapia dirigida com ceftriaxone, sendo posteriormente transferido para França a pedido da família que lá residia. O doente foi orientado para continuação da terapêutica com ceftriaxone até completar 42 dias, manutenção de programa de reabilitação física e explicitada indicação cirúrgica para excisão neoplásica.

Contactados familiares do doente em Portugal que informaram que em França o doente esteve internado cerca de 2 meses, tendo tido alta para um lar, onde ainda reside, não sabendo especificar mais pormenores clínicos.

#### / Discussão

SB é o terceiro agente mais comum de EI<sup>8</sup>. A associação entre bacteriemia e EI devida a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* está reportada em 94% dos casos, baixando para os 18% quando se consideram as espécies pertencentes ao biótipo II. A associação entre bacteriemia e carcinoma do cólon é de 71 % para o biótipo I e 17% para o II<sup>1</sup>.



**Figura 4** – TC-CE realizada ao 13º dia de internamento. A) antes e B) após contraste.



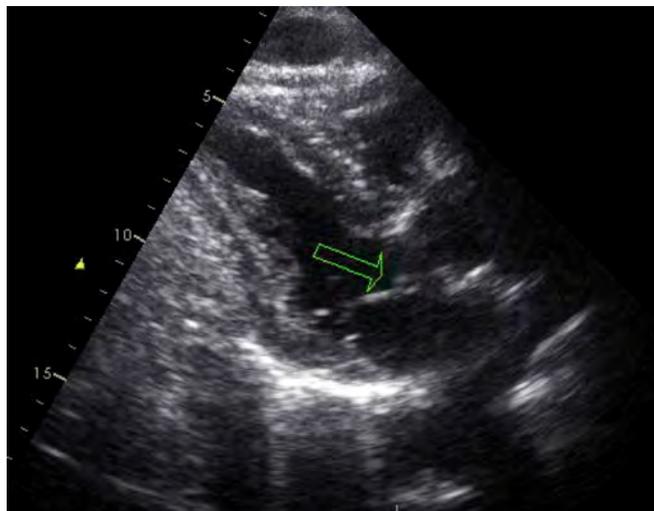
**Figura 5** – Colonoscopia: lesão polipóide retal suspeita.

Boleij *et al* verificaram que 12-93% dos doentes com EI a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* apresentavam simultaneamente carcinoma do cólon<sup>3</sup>. A correlação entre determinada subespécie e carcinoma colorretal pode estar condicionada por fatores geográficos. Na Europa e Estados Unidos da América, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* é a subespécie predominante, por oposição, em Hong Kong, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* é a que mais se relaciona com carcinoma colorretal<sup>7</sup>.

Verificou-se que a carga fecal do SB nos doentes com carcinoma colorretal era 5 vezes superior comparando com indivíduos saudáveis<sup>3</sup>. Chirouze *et al* reportaram um aumento da carga fecal do biótipo II em doentes com lesões colorretais pré-malignas, não representado contudo significância estatística<sup>10</sup>. O mecanismo responsável por esta associação ainda não é conhecido, não se sabe se a colonização intestinal é a causa ou consequência do processo oncológico<sup>1,7</sup>.

Postula-se que, perante patologia intestinal, haja alterações no fluxo de conteúdo intestinal que provoque acumulação de matéria fecal próximo à lesão, sendo degradadas por SB que prolifera. A translocação bacteriana para a corrente sanguínea torna-se facilitada, favorecendo a EI pela capacidade de adesão ao endotélio celular.

Por outro lado, julga-se que SB tenha propriedades oncogénicas mediadas pela inflamação, produção de hormonas indutoras da proliferação celular e metabolitos tóxicos<sup>1</sup>. Este argumento corrobora o papel promotor do SB, explicitado principalmente nos casos de lesões cólicas não-ulceradas e pela constatação da baixa frequência de SB nos doentes só com carcinoma do cólon<sup>7</sup>. A fisiopatologia é mais debatida quanto ao *Streptococcus*



**Figura 6** – Ecocardiograma transtorácico de controlo. A seta aponta para uma formação sugestiva de vegetação de menores dimensões.

*gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, pois em muitas séries é o organismo mais frequente e demonstra características de adesão tecidual muito eficazes<sup>7</sup>.

Tjalsma e Abeni *et al* sugerem que a maioria dos doentes com carcinoma cólico desenvolvem um estado infeccioso de modo silencioso, que se torna aparente quando existe imunossupressão ou quando há envolvimento das válvulas cardíacas<sup>11</sup>.

Tendo em conta a síndrome clínica apresentada, é possível afirmar que a EI por SB, é mais frequente em homens<sup>1,12</sup>, idosos<sup>1</sup>, sem patologia cardíaca conhecida<sup>12</sup>, manifestando-se por quadro clínico de febre e com envolvimento da válvula mitral<sup>8</sup>. A EI por SB e incidência de carcinoma colorretal é superior em França em relação aos restantes países europeus, pois existe uma elevada carga fecal desse microorganismo<sup>10</sup>.

O quadro apresentado de astenia, emagrecimento e anemia é inespecífico. A febre é frequente nos carcinomas colorretais (7-11%), sendo as infeções bacterianas as principais causas<sup>13</sup>.

Em relação aos exames complementares de diagnóstico realizados no SU, de ressaltar os resultados obtidos após realização de punção lombar. Os mesmos não foram compatíveis com processo infeccioso encefálico e a existência de glóbulos vermelhos no líquido cefalorraquidiano é compatível com punção de origem traumática. Já durante o internamento, a informação do isolamento do mesmo microrganismo existente a nível sanguíneo poderá favorecer a hipótese de provável embolismo.

Dado suspeita de quadro infeccioso, o doente foi internado para estudo etiológico, com requisição de estudo serológico e cultural, medicado com antibioterapia empírica.

Na presença de hemoculturas positivas para *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, é mandatório o rastreio de lesões cólicas. Os doentes infetados com SB e carcinoma colorretal têm em média 64 anos de idade<sup>3</sup>, próximo da idade do doente apresentado.

Tipicamente SB é sensível à penicilina<sup>1,8,14</sup>. Está recomendado inicialmente adicionar gentamicina para obter sinergismo bactericida<sup>1,8</sup>. A associação de ceftriaxone e gentamicina é igualmente válida. SB é também sensível a rifampicina e vancomicina<sup>1</sup>. Apresenta elevadas resistências às tetraciclina, macrólidos, clindamicina e estreptomina<sup>1</sup>.

O ETE é o exame de diagnóstico recomendado na suspeita de EI em doentes com próteses valvulares<sup>9</sup>, contudo o mesmo não foi tolerado pelo doente. Na presença de elevada suspeita e exame inicial negativo, optou-se por repetir o ETT, reforçando-se as recomendações em vigor<sup>9</sup>. A sensibilidade para o diagnóstico de vegetações em válvulas nativas e protésicas é de 70% e 50%, respetivamente, para o ETT e 96% e 92%, respetivamente, para o ETE. A especificidade é de cerca de 90% para ETT e ETE<sup>9</sup>. A identificação de vegetações é mais difícil na presença de válvulas protésicas, vegetações pequenas e embolização recente<sup>9</sup>.

Este doente apresentava alguns potenciais fatores de mau prognóstico na EI, tais como o envolvimento de prótese valvular, presença de *Diabetes Mellitus* tipo 2 e complicações neurológicas<sup>15</sup> que parecem ser mais frequentes na presença de prótese valvular<sup>8</sup>. Aproximadamente 25% dos doentes com EI tem complicações neurológicas, sendo mais frequentes à admissão e durante a primeira semana, devido ao ainda curto período de antibioterapia eficaz<sup>15,16</sup>, como se supõe ter acontecido no presente caso.

As complicações neurológicas da EI, são devidas, na sua maioria, a fenómenos de embolização de vegetações endocárdicas, originando oclusões arteriais, abscessos cerebrais ou meningites<sup>16</sup>. Outras manifestações inespecíficas podem ser reportadas, tais como cefaleias, convulsões e encefalopatia tóxica<sup>16</sup>. Parece existir uma associação entre o tamanho das vegetações (diâmetro superior a 10 mm) e o risco de eventos embólicos<sup>16</sup>.

A isquémia cerebral é a manifestação neurológica mais frequente, sendo o território da artéria cerebral média o mais afetado<sup>16</sup>. A hemorragia cerebral é rara, podendo dever-se a rutura de aneurisma micótico<sup>16</sup>. Neste caso, o doente apresentou como intercorrência um acidente vascular isquémico agudo. A distinção imagiológica entre patologia vascular e infecciosa foi conturbada, contudo a clínica e o próprio território atingido mostravam-se compatíveis com patologia vascular. Como o INR se revelou em níveis subterapêuticos e considerando um elevado risco de embolização recorrente, optou-se por manter hipocoagulação. Devido a patologia valvular prévia, associado a INR subterapêutico à admissão, não se pode concluir definitivamente se o evento isquémico foi atribuído a causa embólica ou trombótica pura. A transformação hemorrágica tardia poderá traduzir evolução

própria da patologia ou consequência da hipocoagulação, contudo não podemos excluir a hipótese de indução de aneurismas micóticos pelo SB<sup>17</sup>. As complicações neurológicas de EI a SB ocorrem em cerca de 40%<sup>8</sup>.

O risco de acidente vascular recorrente após isquémia cerebral está estimado em 0,5%/dia durante o internamento e após infeção controlada desce para 0,3%/dia<sup>4</sup>. Na infeção por *Streptococcus* geralmente os êmbolos ocorrem tardiamente, são únicos e envolvem a circulação sistémica<sup>4</sup>, existindo relatos de casos com implicação do baço<sup>17</sup>.

SB constitui uma causa incomum de infeção do sistema nervoso central<sup>14</sup>. Cohen *et al* relatam um caso de meningite e outro de empiema subdural secundários a SB biótipo II, microrganismos comuns à maioria dos casos da sua revisão<sup>14</sup>. A coloração do Gram no LCR é geralmente negativa<sup>14</sup>.

Existe uma ligação entre bacteriémia e EI por SB a patologia hepática, sendo que a prevalência de doença hepática crónica em doentes com EI é significativamente superior em relação a outras etiologias<sup>7</sup>. Esta compromete a função do sistema reticuloendotelial e mecanismos de defesa por alterações na secreção de sais biliares e imunoglobulinas, promovendo a translocação bacteriana do lúmen intestinal para a veia porta<sup>5</sup>. A disfunção hepática (documentada a nível analítico, imagiológico ou anátomo-patológico) foi reportada em 56% dos doentes com bacteriémia e 50% com EI a SB<sup>5</sup>. Cerca de 27% dos doentes com EI a SB, tem simultaneamente patologia hepática e carcinoma do colón<sup>5</sup>. Parece existir uma correlação entre *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* e patologia hépato-biliar, estando patente uma associação significativa com o alcoolismo<sup>6</sup>. No presente caso o doente apresentava hábitos alcoólicos, o que poderá ter constituído condição predisponente para imunossupressão.

A nível mundial, o carcinoma colorretal é a terceira neoplasia mais frequente no sexo masculino e a segunda no feminino, com incidência de 1,4 milhões de novos casos e cerca de 694.000 mortes<sup>18</sup>. É mais comum nos homens<sup>18</sup>. Estes dados revelam a importância do diagnóstico atempado do carcinoma colorretal, sendo o isolamento do SB muitas vezes a chave do diagnóstico. As bacteriémias a microrganismos comensais do tubo digestivo devem lembrar patologia cólica<sup>13</sup>.

Recomenda-se a realização sistemática de colonoscopia a todos os doentes com bacteriémia e EI a este agente. Mesmo em casos de colonoscopias sem evidência de lesões cólicas, deve-se manter seguimento com repetição de exames diagnósticos, pois estão descritos casos em que as lesões são mais tarde diagnosticadas<sup>5,7</sup>.

O diagnóstico e início atempado de antibioterapia na EI são fulcrais para a prevenção das complicações neurológicas<sup>16</sup>.

Embora a associação entre EI e carcinoma do colón seja mais comum com *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, não

se deve desprezar estas relações nas outras espécies/subespécies. O presente caso é exemplo disso e foi mesmo sugerido que este fenómeno pode variar de país para país. Alguns autores, como Duval *et al*, Heiro *et al*, e Stöllberger *et al*, ainda se referem a SB, pelo que não se pode desrincar cada espécie/subespécie e relacionar adequadamente com as suas implicações clínicas.

Assim, perante bacteriemia a SB a abordagem deve ser holista, tendo em conta todas as correlações e implicações clínicas da mesma.

## / Conclusão

Existe uma associação entre bacteriemia por SB e quadros de EI, patologia cólica e hepato-biliar, estabelecendo-se uma relação preferencial com as diferentes subespécies<sup>6</sup>.

Face a bacteriemia a SB, os doentes devem ser submetidos a ETE, colonoscopia, estudo analítico e estudo imagiológico. O seguimento do doente após a alta hospitalar é provido de extrema importância no diagnóstico e tratamento de complicações conhecidas.

## / Bibliografia

- Romero-Hernández B, Campo R, Cantón R. *Streptococcus bovis*, situación taxonómica, relevância clínica y sensibilidad antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 1):14-19. Spanish.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2013.
- Boleij A, Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* Infection Among Colorectal Cancer Patients: Systemic Review and Meta-analysis. *CID*. 2011 Nov 1;53:870-878.
- Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in Infective Endocarditis. *Stroke*. 1990 May;21(5):695-700.
- Zarkin BA, Lillemo KD, Cameron JL, Efron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The Triad of *Streptococcus Bovis* Bacteriemia, Colonic Pathology, and Liver Disease. *Ann. Surg*. 1990 June;211(6):787-791.
- Gómez-Garcés JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmi I, Palomo M. Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluídas en el antiguo grupo *Streptococcus bovis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):175-179. Spanish.
- Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2011;30:11.
- Duval X, Papastamopoulos V, Longuet P, Benoit C, Perronne C, Lepout C, *et al*. Definitive *Streptococcus bovis* endocarditis: characteristics in 20 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:3-10.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Zotti F. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2015 August.
- Chirouze C, Patry I, Duval X, Baty V, Tattevin P, Aparicio T, *et al*. *Streptococcus bovis/ Streptococcus equinus* complex fecal carriage, colorectal carcinoma, and infective endocarditis: a new appraisal of a complex connection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1171-1176.
- Abeni C, Rota L, Oglioni C, Bertocchi P, Centurini PB, Zaniboni A. Correlation among *Streptococcus bovis*, endocarditis and septicemia in a patient with advanced colon cancer: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2013;7:185.
- Baptista SB, Duarte FP, Galrinho A, Dutschmann L. Endocardite a *Streptococcus bovis* e Envolvimento do Cólon. *Rev Port Cardiol*. 1998;17(12):1025-1030. Portuguese.
- Lecoules S, Carmoi T, Klotz C, Rapp C, Perrot G, Galeano C, *et al*. Fièvre révélatrice d'un cancer colique: 11 observations. *La Revue de médecine interne*. 2013;34:136-140. French.
- Cohen LS, Dunbar SA, Sirbasku DM, Clarridge JE. *Streptococcus bovis* Infection on the Central Nervous System: Report of Two Cases and Review. *CID*. 1997 October;25:819-823.
- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos F, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, *et al*. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicentre cohort. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:17.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781-2787.
- Stöllberger C, Finsterer J, Pratter A, Kopsa W, Preiser J, Valentin A. Ischemic Stroke and Splenic Rupture in a Case of *Streptococcus bovis* Endocarditis. *J. Clin. Microbiol*. 2003 June;41(6):2654-2658.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Herpes Zóster disseminado numa idosa imunocompetente

# *Disseminated herpes zoster in an immunocompetent elderly woman*

/ D.P. Anjos / F.B. Soares / C. Couto / A.J. Sá  
/ A. Paupério / M. Mesquita

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar  
Tâmega e Sousa

Correspondência:

Diana Pereira Anjos

Avenida Hospital Padre Américo, nº 210,

4564-007 Penafiel

Telefone: 910395038

Email: 53423om@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade

Artigo recebido em

06/06/2017

Artigo aceite para publicação em

22/06/2017

## / Resumo

O Herpes Zóster cutâneo disseminado tem sido descrito em doentes imunodeprimidos, mas é raro em indivíduos saudáveis. Descrevemos um caso de herpes zóster cutâneo disseminado numa mulher idosa, sem patologia imunossupressora conhecida, que foi medicada eficazmente com Aciclovir endovenoso. Esta doença pode ocorrer num hospedeiro imunocompetente devendo ser diagnosticada e tratada precocemente para evitar a morbilidade associada a complicações.

**Palavras-chave:** herpes Zóster, complicações, idosos

## / Abstract

*Disseminated cutaneous herpes zoster has been described in immunocompromised patients but it is uncommon in healthy individuals. Herein, we report a case of disseminated cutaneous herpes zoster in an elderly woman, in the absence of any known immunosuppression, which was treated successfully with intravenous Acyclovir. This condition can occur in an immunocompetent host and should be promptly recognized and treated to prevent the morbidity associated to complications.*

**Keywords:** herpes zoster, complications, elderly

## / Introduction

Herpes zoster is a clinical syndrome which usually presents with a prodrome of burning pain and subsequently a localized, vesicular rash in a dermatomal distribution. More extensive skin involvement of several adjacent dermatomes is called multi-dermatomal zoster, whereas spread to a non-adjacent dermatome is known as zoster duplex unilateralis or bilateralis. Disseminated herpes zoster has been defined as more than 20 vesicles outside the area of the primary and adjacent dermatomes. Disseminated herpes zoster in otherwise healthy persons who are not on immunosuppressive therapy or have no underlying malignancy is rare.

## / Case Report

An 89-year-old woman presented with a 3-day history of vesicular eruption in her left buttock associated with burning pain over the affected region. The patient did not have a history of chickenpox during childhood or any recent exposure to it. There was no past record of diabetes, cardiopulmonary disease or cancer and she had not been on immunosuppressive therapy. On examination, the patient was afebrile (36.4°C). She had vesicles and pustules over her left suprapubic and gluteal area (Figure 1). Vesicles were also present over her back (Figure 2). Her right lower eyelid was swollen and red, but an ophthalmological evaluation showed no corneal involvement. The other physical examination was irrelevant. Leukocyte count was 6700/ $\mu$ L with 1500 lymphocytes; T cell count was CD4<sup>+</sup> 773 cell/ $\mu$ L and CD8<sup>+</sup> 590 cells/ $\mu$ L. Renal and liver function test and chest x-ray were normal. Serology for Human Immunodeficiency Virus (HIV) 1 and 2, Hepatitis A, B and C were negative. Vesicle fluid from the buttock and back were positive for varicella-zoster virus and negative for herpes simplex by polymerase chain reaction. The patient was started on intravenous Acyclovir 800mg TID and tramadol 100mg TID with



**Figure 1** – Vesicles and pustules in the left suprapubic area and buttock.

significant clinical improvement. Immunoglobulin level and serum protein electrophoresis were within normal range. Endoscopic studies and thoracic, abdominal and pelvic computed tomography were negative for malignancy. She was dismissed with oral antiviral to complete 14 days of treatment.

## / Discussion

Varicella-zoster virus (VZV) is an exclusively human double-stranded DNA virus of the *Herpesviridae* family. The primary VZV infection, called varicella or chickenpox, most commonly strikes children, typically causing a self-limited, vesicular eruption. After the initial infection, VZV may be dormant in the sensory ganglia of the cranial nerve or in the dorsal root ganglia. Varicella zoster virus-specific cell-mediated immunity (CMI) is required to halt the virus reactivation. Among immunocompetent patients, herpes zoster is considered a self-limited, localized infection commonly complicated by post-herpetic neuralgia. Disseminated cutaneous herpes zoster has been described in persons with immunosuppression due to HIV, hematological malignancy or chemotherapy and reported to be as common as 10% to 40%.<sup>1,2</sup> However, it is uncommon to see dissemination of zoster in healthy individuals. With aging, the VZV-specific



**Figure 2** – Vesicles over the patients back.

CMI declines, especially after age of 60.<sup>3-5</sup> This decline in CMI correlates with increased incidence of herpes zoster in the elderly population.<sup>6</sup> Elderly patients should be recognized as a group in whom the risk of dissemination is higher than the average immunocompetent host.<sup>7</sup> Some chronic conditions were associated with an increased risk of herpes zoster such as allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coronary artery disease, cerebrovascular accident, depression, diabetes, hyperlipidemia, hypothyroidism and osteoarthritis.<sup>8</sup> In patients with COPD, treatment of acute exacerbations entails systemic steroid which could attenuate the CMI, however it is not clear if previous remote steroid treatment may affect VZV-specific immunity.<sup>9,10</sup> Patients with cutaneous dissemination of VZV are at risk of infection of visceral organs, particularly lungs, liver and brain. Other complications include corneal ulceration and post herpetic neuralgia.<sup>1</sup> The important goals of therapy are to lessen

the severity and duration of pain associated with the disease. As the cutaneous dissemination of herpes zoster is thought to be via viremia, patients are often treated with intravenous antivirals (Acyclovir is usually preferred) to prevent cutaneous and visceral dissemination. Acyclovir, Valacyclovir and Famciclovir are available as oral antiviral drugs.<sup>9</sup> Analgesic helps to relieve the pain. In conclusion, disseminated cutaneous herpes zoster can occur in any immunocompetent host, although it is more predominant in older patients. Age-related decline of VZV CMI seems to be one of the most important risk factor for VZV reactivation and subsequent herpes zoster.<sup>11</sup> Chronic comorbidities may play additional role and further research is needed to identify the exact mechanisms by which they affect VZV CMI. Identification and aggressive treatment of disseminated herpes zoster infection in elderly immunocompetent hosts is important.

## / Bibliografia

1 Brown TJ, McCrary M, Tyring SK. Varicella-Zoster Virus (Herpes 3). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(6):972-997.

2 Merselis JG Jr, Kaye D, Hook EW. Disseminated herpes zoster. *Arch Intern Med* 1964; 113:679-686.

3 Burdett C, Mendoza N, Arora A, et al. A rare case of disseminated shingles in an immunocompetent patient following a 7- day treatment with oral valacyclovir. *J Clin Virol* 2008; 43:233-5.

4 Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* 1980; 30: 582-7.

5 Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV) - specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high dose VZV vaccine. *J Infect Dis* 2003; 188: 1336-44.

6 Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352: 2266-7.

7 Gupta S, Jain A, Gardiner C, et al. A rare case of disseminated cutaneous zoster in an immunocompetent patient. *BMC Fam Pract* 2005; 14(6):50.

8 Joesoef RM, Harpaz R, Leung J, Bialek SR. Chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:961-7.

9 Weitzman D, Shavit O, Stein M, et al. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications. *J Infect* 2013; 67: 463-9.

10 Aldaz P, Diaz JA, Loayssa JR, et al. Herpes zoster incidence in diabetic patients. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 57-62.

11 Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Endocardite por *Stenotrophomonas maltophilia*, a propósito de um caso clínico

# Stenotrophomonas maltophilia endocarditis, a case report

/ Sara Ferreira / Helena Moreira

/ Susana Ferreira

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar  
Tâmega e Sousa

Correspondência:

Sara Ferreira

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar  
São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319, Porto

Telefone: [+351] 915202838

Email: saraalexandra525@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade

Artigo recebido em

31/07/2017

Artigo aceite para publicação em

22/08/2017

/ **Resumo**

**Introdução:** *S. maltophilia* é um microorganismo oportunista emergente. A endocardite infecciosa por este agente é ainda um diagnóstico raro. O seu tratamento é problemático não só devido à experiência limitada com este tipo de infeção, como pela ampla resistência deste agente a várias classes de antibióticos.

**Caso clínico:** Descrevemos o caso clínico de um doente do género masculino de 71 anos, com múltiplas comorbilidades e portador de próteses mecânicas aórtica e mitral, internado por insuficiência cardíaca descompensada, que ao 13º dia de internamento inicia febre sustentada, associada a bacteriemia por *S. maltophilia* e ao aparecimento de uma vegetação na prótese mecânica aórtica. Apesar da antibioterapia endovenosa dirigida, a evolução clínica foi desfavorável, tendo-se verificado o óbito do doente.

**Discussão:** Com este relato partilhamos a nossa experiência na gestão de um caso de endocardite infecciosa causada por *S. maltophilia*. Apresentamos ainda alguns dados epidemiológicos relacionados com os isolamentos deste agente no nosso hospital em 2015. Acreditámos que os profissionais de saúde devem ser alertados para a existência deste microorganismo oportunista, responsável por infeções nosocomiais potencialmente fatais, cuja incidência tem vindo a aumentar.

**Palavras-chave:** *Stenotrophomonas maltophilia*, endocardite infecciosa, infeção nosocomial

## / Abstract

**Background:** *S. maltophilia* is an emerging opportunistic microorganism. Infective endocarditis due to this agent remains a rare diagnosis. Its treatment is problematic not only because of limited experience with this type of infection, but also because of the wide resistance to various classes of antibiotics.

**Case report:** We describe the clinical case of a 71-year-old male patient with multiple comorbidities and aortic and mitral mechanical prostheses. The patient was hospitalized due to decompensated heart failure. On the 13th day of hospitalization he developed a sustained fever associated with *S. maltophilia* bacteremia. A vegetation in the aortic mechanical prosthesis was detected. Despite the intravenous directed antibiotic treatment, the clinical evolution was unfavorable, and the patient died.

**Discussion:** With this report, we share our experience in the management of a case of infective endocarditis caused by *S. maltophilia*. We also present some epidemiological data related to this agent in our hospital in 2015. We believe that health professionals should be alerted to the existence of this opportunistic microorganism that causes potentially fatal nosocomial infections, whose incidence is increasing.

**Keywords:** *Stenotrophomonas maltophilia*, infective endocarditis, nosocomial infection

## / Introdução

*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) é um bacilo aeróbio, Gram negativo, não fermentador, que se encontra distribuído de forma ubíqua no meio ambiente. O ambiente hospitalar é um reservatório deste microorganismo que tem sido encontrado em fluidos e equipamentos médicos. *S. maltophilia* é um microorganismo oportunista emergente, cada vez mais responsável por infecções nosocomiais em doentes imunocomprometidos.<sup>1,2</sup>

A endocardite infecciosa causada por *S. maltophilia* é uma entidade clínica rara. Até à data, e tanto quanto é do nosso conhecimento, foram publicados 43 casos de endocardite causada por este agente.<sup>3</sup> São reconhecidos fatores predisponentes: a presença de próteses valvulares, cirurgia cardíaca prévia, a cardiopatia reumática, a presença de cateteres vasculares e uso de drogas endovenosas.<sup>4,5</sup>

O tratamento da endocardite por *S. maltophilia* é problemático não só devido à experiência limitada com este tipo de infeção, como pela ampla resistência deste microorganismo a várias classes de antibióticos. Os fármacos habitualmente usados para as infeções da corrente sanguínea, como a vancomicina e a maioria dos beta-lactâmicos de largo espectro (incluindo os carbapenemos), não têm ação sobre *S. maltophilia*.<sup>(2)</sup> Este facto, poderá explicar parcialmente a elevada mortalidade (35%) e

frequência de complicações (70–80%) na endocardite infecciosa por este agente.<sup>3</sup> Assim, o tratamento baseia-se em consensos e relatos de casos e nos padrões de susceptibilidade *in-vitro* do microorganismo isolado. Está indicada uma terapêutica antibiótica combinada para obtenção de um efeito sinérgico, sendo o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) o agente de primeira linha.<sup>3</sup> A maior parte das publicações relatam eficácia e recomendam a combinação do TMP/SMX com outros antibióticos: a ticarcilina-clavulanato, as fluoroquinolonas, os aminoglicosídeos ou as cefalosporinas de terceira e quarta geração.<sup>3,6</sup> No entanto, têm-se verificado discrepâncias entre as susceptibilidades *in-vitro* e os resultados clínicos.<sup>1,2</sup> Além das resistências intrínsecas, este microorganismo tem também apresentado um aumento na prevalência das resistências adquiridas, sendo particularmente preocupante a aquisição de resistências ao fármaco de primeira linha, o TMP/SMX.<sup>2</sup> O tratamento cirúrgico deve também ser ponderado caso a caso, tendo sido necessário para o sucesso terapêutico na maior parte dos casos descritos.<sup>3</sup>

Com este relato pretendemos partilhar a nossa experiência com um caso de endocardite infecciosa por *S. maltophilia*. Apresentamos ainda alguns dados epidemiológicos dos isolamentos de *S. maltophilia* no nosso hospital durante o ano de 2015.

## / Caso Clínico

Descrevemos o caso clínico de um doente do género masculino de 71 anos, caucasiano, reformado, internado no Serviço de Medicina Interna por insuficiência cardíaca descompensada com derrame pleural bilateral e insuficiência respiratória hipoxémica.

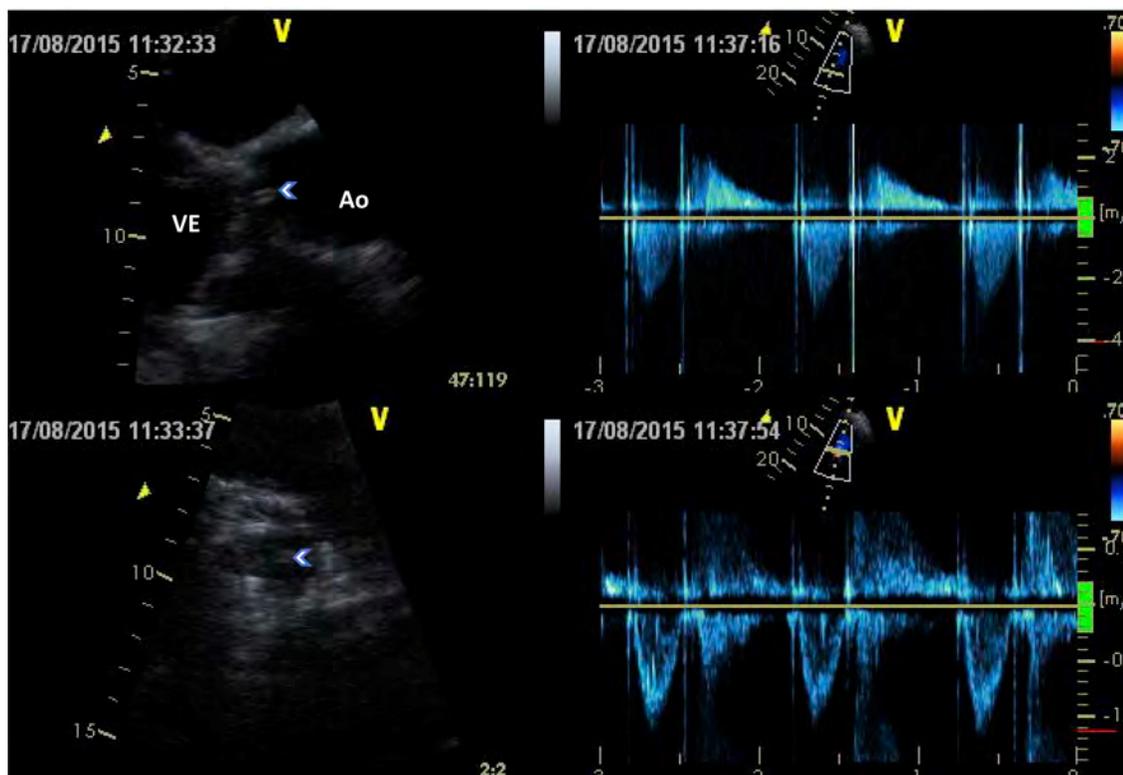
Tratava-se de um doente portador de próteses valvulares mecânicas aórtica e mitral desde os 44 anos por patologia reumática, que tinham sido substituídas por novas válvulas mecânicas cerca de 4 meses antes do internamento atual por clínica de cansaço fácil e achados ecocardiográficos sugestivos de disfunção das próteses com evidência de obstrução (ecocardiograma pré-operatório: prótese mecânica em posição aórtica, com gradientes aumentados e área funcional estimada em 1,1 cm<sup>2</sup> e prótese mecânica em posição mitral com gradientes ligeiramente aumentados e área funcional estimada em 1,2 cm<sup>2</sup>). O doente apresentava ainda insuficiência tricúspide ligeira, pelo que, nessa intervenção, foi também efetuada anuloplastia tricúspide. No pós-operatório, houve necessidade de realização de ventilação não invasiva e de suporte aminérgico, assim como de implantação de *pacemaker* definitivo.

O doente apresentava várias comorbilidades, nomeadamente hipertensão arterial essencial, excesso ponderal, fibrilhação auricular permanente (encontrando-se hipocoagulado com varfarina), doença

renal crónica de etiologia hipertensiva (estadio 3 da NKF – National Kidney Foundation), síndrome de apneia obstrutiva do sono (pelo qual fazia ventilação por pressão positiva contínua – CPAP – durante a noite) e gamapatia monoclonal de significado indeterminado (sendo vigiado regularmente em consulta de Hematologia).

Durante o presente internamento, não foi inicialmente detetado fator descompensador da insuficiência cardíaca pelo que esta foi interpretada no provável contexto de insuficiência terapêutica. Assim, foi intensificada a terapêutica diurética endovenosa e efetuadas toracocenteses diagnósticas e evacuadoras, para alívio sintomático, com boa resposta clínica.

Contudo, ao 13º dia de internamento hospitalar, o doente iniciou febre sustentada, sem qualquer outro sinal ou sintoma “de novo” associado. Ao exame físico, também não apresentava alterações de relevo ou “de novo”. Nas análises, verificava-se uma elevação progressiva da proteína C-reativa até um valor máximo de 105 mg/L (normal: 3.0 mg/L). O exame sumário de urina e a radiografia torácica não revelavam achados assinaláveis. Foram colhidas hemoculturas de sangue periférico, onde foi isolada *S. maltophilia* (sensível aos três antibióticos testados: ceftazidima, TMP/SMX e levofloxacina). O ecocardiograma transtorácico mostrou uma pequena vegetação na prótese aórtica (Figura 1). Tendo em conta os critérios de Duke modificados<sup>7</sup>, foi estabelecido o diagnóstico de endocardite infecciosa por *S. maltophilia* da prótese mecânica aórtica.



**Figura 1** – Ecocardiograma transtorácico

Legenda: Prótese mecânica em posição aórtica. A nível arterial da prótese aórtica, observa-se uma pequena vegetação (cabeça de seta). Imagem superior: eixo longo. Imagem inferior: eixo curto. VE: ventrículo esquerdo. Ao: Aorta.

Iniciámos antibioterapia endovenosa com TMP/SMX em associação com ceftazidima. Apesar da antibioterapia dirigida, a evolução clínica foi desfavorável, tendo-se verificado manutenção da febre, aumento do tamanho da vegetação (para 10x3 mm) e disfunção multiorgânica progressiva (cardiovascular, respiratória, renal e neurológica), tendo-se verificado o óbito do doente ao 38º dia de internamento.

## / Discussão

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro caso de endocardite por *S. maltophilia* descrito no nosso país. Este doente apresentava vários fatores de risco para endocardite e infeção por este agente: era um doente idoso, frágil e com múltiplas comorbilidades, internado há vários dias e com um fator de risco primordial que consistia na presença de próteses valvulares cardíacas mecânicas que tinham sido substituídas há poucos meses.

Podemos afirmar com elevado grau de certeza que a infeção teve origem nosocomial. Para além do internamento atual, o doente tinha um internamento bastante recente, durante o qual tinha sido submetido a vários procedimentos invasivos (não se podendo mesmo excluir a possibilidade desta infeção ter sido adquirida durante a cirurgia de substituição valvular).

A terapêutica antibiótica dirigida que instituímos foi baseada nos relatos de casos semelhantes descritos na literatura, assim como no perfil de susceptibilidade *in-vitro* do agente isolado.

No presente caso, várias indicações para tratamento cirúrgico estavam presentes: a infeção era causada por um microorganismo de difícil tratamento; a infeção não estava controlada com antibioterapia dirigida há mais de 7 dias; tratava-se de uma endocardite de prótese por uma bactéria Gram negativa não pertencente ao grupo HACEK. Apesar das referidas indicações, vários foram os fatores que contribuíram para a decisão de não se prosseguir para uma intervenção cirúrgica: o estado funcional prévio do doente, já bastante comprometido e com elevado grau de dependência nas atividades básicas de vida diária (com um mRankin prévio 3); as várias comorbilidades apresentadas e o estado clínico do doente que condicionavam um risco cirúrgico proibitivo.

Tendo como motivação o caso clínico descrito e o nosso próprio desconhecimento face a este microorganismo, elaborámos uma base de dados com informação relativa aos isolamentos de *S. maltophilia* no nosso hospital durante o ano de 2015. Contabilizaram-se 116 isolamentos de *S. maltophilia* em 75 doentes (excluindo os doentes pediátricos e do ambulatório); 68% dos doentes eram do género masculino e 32% do género feminino. A média de idades destes doentes era de 64 anos.

Os três serviços hospitalares com maior número de isolamentos foram: uma unidade de doentes neutropénicos, uma unidade de

cuidados intensivos polivalente e o Serviço de Medicina Interna (Quadro I). Este resultado não surpreende, tendo em conta as características habituais dos doentes internados neste tipo de serviços e os fatores de risco descritos para infeções por *S. maltophilia* (neoplasias, doenças respiratórias crónicas, comorbilidades múltiplas, imunossupressão, antibioterapia prévia de largo espectro, internamentos hospitalares prolongados e especialmente em unidades de cuidados intensivos, transplante de medula óssea, entubação traqueal prolongada e cateterização vascular).<sup>8</sup>

Os três produtos biológicos com maior número de isolamentos foram: secreções brônquicas, zaragatoas de feridas cutâneas e lavados brônquicos (Quadro II).

É muitas vezes difícil diferenciar clinicamente situações de colonização/contaminação de verdadeiros casos de infeção, sobretudo em amostras não estéreis (como secreções respiratórias ou feridas).<sup>2</sup> 54% dos isolamentos registados traduziam colonizações. Nos restantes isolamentos (que traduziam infeção), verificámos que 41 isolamentos representavam infeções respiratórias, 6 isolamentos traduziam bacteremias e 2 isolamentos em hemoculturas de sangue periférico representavam o caso de endocardite descrito no presente relato. Este resultado também está de acordo com o que está descrito na literatura. A pneumonia é de facto a manifestação clínica mais comum da infeção por *S. maltophilia*, seguida das infeções da corrente sanguínea e, menos frequentemente, das infeções de feridas e do trato urinário.<sup>2</sup>

Na nossa casuística *S. maltophilia* era resistente ao TMP/SMX em 7.8% dos isolamentos. A nível mundial, a taxa de resistência ao TMP/SMX entre 1997 e 2003 foi de 4.7%. Contudo foram descritas taxas de resistências de até 27%.<sup>2</sup>

Verificámos também que em 26% dos casos, os doentes acabaram por morrer durante o internamento. Múltiplos fatores dificultam o tratamento e podem contribuir para as elevadas taxas de mortalidade nos doentes infetados por este agente: múltiplas resistências intrínsecas a diversas classes de antimicrobianos e prevalência crescente de resistências adquiridas; capacidade de *S. maltophilia* colonizar as vias aéreas e de aderir a superfícies e dispositivos médicos invasivos (como cateteres e próteses valvulares cardíacas); o facto de causar infeções em doentes já muito debilitados e frágeis; a pouca experiência no seu tratamento e a falta de ensaios clínicos controlados e randomizados. Existem ainda incertezas quanto ao valor dos testes de suscetibilidade *in-vitro*, uma vez que têm sido descritas várias discrepâncias entre estes e o resultado clínico. Todos estes fatores têm contribuído para a emergência da *S. maltophilia* como agente patogénico oportunista.<sup>2</sup>

Em conclusão, acreditamos que os profissionais de saúde devem ser alertados para a existência deste microorganismo oportunista, causador de infeções nosocomiais potencialmente fatais, cuja

**QUADRO I - NÚMERO DE ISOLAMENTOS DE S. MALTOPHILIA POR SERVIÇO HOSPITALAR**

**Número de isolamentos por Serviço**

|                          | Frequência absoluta |
|--------------------------|---------------------|
| UD Neutropénicos         | 16                  |
| UCI Geral                | 14                  |
| Medicina Interna         | 9                   |
| Cx cardiotorácica        | 8                   |
| Cx geral                 | 8                   |
| Cx vascular              | 8                   |
| UCI Doenças Infecciosas  | 8                   |
| Pneumologia              | 7                   |
| UCI Neurocirurgia        | 7                   |
| UCIP Urgência            | 6                   |
| Oncologia                | 5                   |
| UCIM                     | 4                   |
| Neurologia               | 3                   |
| U. Transplantes Renais   | 3                   |
| U. Queimados             | 2                   |
| Urologia                 | 2                   |
| Gastroenterologia        | 1                   |
| Hematologia clínica      | 1                   |
| Medicina Interna Valongo | 1                   |
| Neurocirurgia            | 1                   |
| Ortopedia                | 1                   |
| Reumatologia             | 1                   |
| <b>Total</b>             | <b>116</b>          |

**Legenda:** UD Neutropénicos: Unidade de Doentes Neutropénicos. UCI: Unidade de Cuidados Intensivos. Cx: Cirurgia. UCIP: Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente. UCIM: Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina. U: Unidade.

**QUADRO II - NÚMERO DE ISOLAMENTOS DE S. MALTOPHILIA POR LOCAL DE ISOLAMENTO**

**Local de isolamento do microorganismo**

|                                 | Frequência |
|---------------------------------|------------|
| Secreções brônquicas            | 67         |
| Zaragatoa cutânea               | 15         |
| Lavado brônquico                | 9          |
| Hemoculturas                    | 7          |
| Líquido peritoneal              | 3          |
| Lavado broncoalveolar           | 3          |
| Líquido biliar                  | 2          |
| Hemocultura CVC                 | 2          |
| Urina                           | 2          |
| Exsudado peritrapeostomia       | 1          |
| Biópsia brônquica               | 1          |
| Aspirado de adenopatia inguinal | 1          |
| Hemocultura cateter arterial    | 1          |
| Líquido pleural                 | 1          |
| Cateter (não especificado)      | 1          |
| <b>Total</b>                    | <b>116</b> |

**Legenda:** CVC: cateter venoso central.

incidência tem vindo a aumentar. Apesar da endocardite ser uma manifestação pouco comum da infeção por este microorganismo, a incapacidade de reconhecê-lo como um potencial agente etiológico, pode conduzir a uma elevada morbimortalidade.<sup>8</sup> Nos casos de endocardite que se desenvolve após substituição valvular é necessário considerá-lo como podendo ser causado um agente nosocomial tardio. Aproveitámos ainda para salientar a importância das medidas básicas de controlo e prevenção das infeções hospitalares como a higiene das mãos dos profissionais, a minimização do tempo de uso de dispositivos invasivos e o uso apropriado dos antibióticos.

### / Agradecimentos

Agradecemos ao Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar S. João pelo fornecimento dos dados relativos aos isolamentos de *S. maltophilia* durante o ano de 2015. Agradecemos ainda ao Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar S. João pela disponibilização das imagens ecocardiográficas.

## / Bibliografia

- 1 Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(1):57–80.
- 2 Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):312–23.
- 3 Subhani S, Patnaik AN, Barik R, Nemani L. Infective endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: A report of two cases and review of literature. *Indian Heart J.* 2016;68:S267–70.
- 4 Katayama T, Tsuruya Y, Ishikawa S. *Stenotrophomonas maltophilia* Endocarditis of Prosthetic Mitral Valve. *Intern Med.* 2010;49(16):1775–7.
- 5 Bayle S, Rovey C, Sbragia P, Raoult D, Brouqui P. *Stenotrophomonas maltophilia* prosthetic valve endocarditis: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:174.
- 6 Müller-Premru M, Gabrijelčič T, Geršak B, Kolman J, Švent-Kucina N, Špik V, et al. Cluster of *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis after prosthetic valve replacement. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(17–18):566–70.
- 7 The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36:3075–123.
- 8 Khan IA, Mehta NJ. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: a systematic review. *Angiology.* 2002;53(1):49–55.

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

# “Esplenomegália malárica hiper-reactiva” ou “síndrome de esplenomegália macroglobulinémica de Charmot”

/ J. A. David de Morais

Especialista em Medicina Tropical e Medicina Interna.

Doutoramento e Agregação em Parasitologia Humana.

Responsável pela Unidade de Medicina Tropical do Serviço de Medicina-2 do Hospital Universitário de Luanda (1973-1975).

As considerações que se seguem decorrem do artigo publicado no último número da RPDI, “Esplenomegália malárica hiper-reactiva, a propósito de um caso clínico”, de autoria de Jemima Patrocínio, Jandir Patrocínio, Júlia Sabino e Naima Andrade.<sup>1</sup> Começamos por saudar os seus autores por terem dado ao prelo este trabalho, em especial pelo facto de relatarem um caso desta síndrome num indivíduo leucodérmico, situação assaz rara: a esmagadora maioria desta patologia ocorre, como é sabido, em indivíduos melanodérmicos.

Entendemos ser pertinente começar por aclarar alguns aspetos da patologia em causa, sobre a qual fizemos, em 1977, uma extensa revisão da literatura mundial e do seu ‘estado da arte’ – era, ao tempo, a mais exaustiva revisão da literatura mundial sobre esta temática.<sup>2</sup> Após as investigações de Charmot e da sua escola em Brazzaville, a “*syndrome splénomégalie avec macroglobulinémie*” emergiu, em 1959, como uma entidade individualizada do vasto complexo das esplenomegalias prevalentes nas regiões tropicais: “(...) *Il nous semble donc possible d’isoler dans le cadre des splénomégalies africaines une nouvelle originalité humorale: la splénomégalie avec macroglobulinémie.* (...)”<sup>3</sup> Várias designações foram depois sendo utilizadas para esta entidade: *splénomégalie algérienne, splénomégalie nord-africaine, splénomégalie avec macroglobulinémie, ‘maladie de Charmot’, Bengal splenomegaly, idiopathic splenomegaly, tropical splenomegaly, cryptogenetic splenomegaly, ‘big spleen disease’,* etc. Contudo, dada a proeminência da escola francesa nos estudos pioneiros desta patologia, a designação mais comum era “síndrome de esplenomegália com macroglobulinémia”. Compreende-se, pois, que um editorial do *British Medical Journal* tenha sugerido, coerentemente, em 1967: “(...) *A more definite title should wait until further work has produced a clear understanding of the causal mechanisms.* (...)”<sup>4</sup> Entretanto, a escola inglesa assumiu a principal relevância nas investigações desta síndrome, passando a ser mais corrente a denominação de “*tropical splenomegaly syndrome*”: “(...) *it seems preferable to refer to the disorder by non-committal title of the tropical splenomegaly syndrome.* (...)”<sup>5</sup> Atualmente, a terminologia parece ter ‘estabilizado’ como “*hyperreactive malarial splenomegaly*”. Ora, se a designação “*tropical splenomegaly syndrome*” pecava pelo facto de nos trópicos existirem muitas entidades que determinam o aparecimento de esplenomegalias, a agora corrente designação de “*hyperreactive malarial splenomegaly*” afigura-se-nos omissa face à semiologia laboratorial da síndrome, que constitui, aliás, a sua característica principal e que conduziu mesmo à criação de “(...) *une nouvelle originalité humorale: la splénomégalie avec macroglobulinémie.* (...)”<sup>3</sup> Tendo-nos dedicado ao estudo da etiologia das esplenomegalias em Angola,<sup>2,6,7,8</sup> pessoalmente continuamos a preferir a designação francesa inicial de “síndrome de esplenomegália macroglobulinémica de Charmot”<sup>3,9,10,11</sup> dado que:

- trata-se, efetivamente de uma *síndrome*, que *não de uma entidade nosológica*. A entidade nosológica tida como indutora da síndrome, a malária, subjaz, sim e apenas, sob a forma de uma doença já não ativa, clinicamente.
- outrossim, aquela antiga designação facultá-nos, de imediato, a característica laboratorial *major* da síndrome, a macroglobulinémia (aumento significativo das imunoglobulinas IgM) – seguramente a patologia imunoproliferativa que mais pacientes atinge em todo o mundo –, o que não decorre da denominação atual mais corrente de “esplenomegália malárica hiper-reactiva”.

De uma análise do trabalho que determinou esta Carta ao Editor, fazemos notar que:

- Os autores grafam: “(...) Não foi identificado nenhum critério *minor* neste [seu] caso. (...)”<sup>1</sup> Ora, antes, seguindo os critérios de diagnóstico de Fakunle,<sup>12</sup> referem o hiperesplenismo como um dos critérios *minor*. Todavia, embora negando a existência de “hiperesplenismo” (?), os autores escrevem: “(...) hépto-esplenomegalia grau V de Hackett [Hackett]. [...] Da investigação analítica destacaram-se *pancitopenia*. (Hemoglobina 5.7 g/dl VGM 100 FL, Leucocitos 2700/L, plaquetas 71.000/L (...))” [sic – ênfases nossas]. Lembre-se, pois, que “(...) *the term hypersplenism refers to the occurrence of splenomegaly and peripheral cytopenias (anemia, leukopenia, or thrombocytopenia alone or in combination) in the presence of normal or increased bone marrow activity* (...)”.<sup>13</sup>
- Escrevem os autores: “(...) IgM cinco vezes acima do valor normal. (...)” Sendo a imunoglobulina IgM um marcador *major* da esplenomegália macroglobulinémica tropical, entendemos que dever-se-ia ter indicado o seu valor exato aquando do diagnóstico inicial, e, subsequente, a sua evolução na vigilância a que o doente foi sujeito, atestando, pois, a eficácia do tratamento instituído. Demais, o conceito dos autores de valor “*normal*” para as IgM é questionável, uma vez que:
  - cada laboratório padroniza o valor que considera normal em função da técnica analítica que utiliza.
  - independentemente da técnica utilizada, haverá ainda que considerar a região a que se reporta o estudo – “(...) *the local mean value* (...)”<sup>14</sup> –, uma vez que os valores das imunoglobulinas são significativamente mais elevados em regiões tropicais (estimulação antigénica mais frequente, em especial por infeções parasitárias repetidas): “(...) *Observations lead to the conclusion that levels of immunoglobulins were higher in tropical areas than in Europe. Similar observations have been also found elsewhere in Africa (Gilles and Mc Gregor, 1959;<sup>15</sup> Bronte-Stewart et al., 1961;<sup>16</sup> Johnson and Wong, 1961;<sup>17</sup> Lichtman, Hames and Mc Donough, 1965;<sup>18</sup> Mc Farlane and Voller, 1966;<sup>19</sup> Mc Farlane, 1966;<sup>20</sup> Turner and Voller, 1966<sup>21</sup>). (...)*”<sup>22</sup>
  - acresce que os valores das IgM variam também com a idade, especialmente nos trópicos, sendo significativamente mais elevados nos adultos jovens: “(...) *IgM levels were higher in the second age-group (21-30 years) than in the first one (11-20 years)*. (...)”<sup>22</sup> Ora, o doente estudado pelos autores do trabalho em análise cai dentro daquele grupo etário: tinha 24 anos de idade.
- Sem questionarmos a acuidade do exame histológico da biopsia hepática que os autores indicam que ‘não revelava alterações’, entendemos que este resultado merecia ser comentado aquando da discussão do caso clínico, uma vez que, embora constituindo um critério *minor*, a linfocitose sinusoidal hepática parece ser constante – “(...) *Liver with proliferation of lymphoid and plasma cells, and hyperplasia of the Kupffer cells containing ingested nuclear debris, lymphocytes and red cells*. (...)”<sup>23</sup> Na esmagadora maioria dos trabalhos que consultámos ela estava presente, e na nossa pessoal experiência, em diagnósticos que efetuámos em Angola

(*vide infra*), verificámos: "(...) Biópsia hepática: a infiltração linfocitária sinusoidal estava presente em todos os [cinco] casos, e quatro pacientes mostravam, concomitantemente, hiperplasia das células de Kupffer. O pigmento malárico era inexistente. (...)”<sup>6</sup> Marsden e colaboradores propuseram mesmo uma classificação das alterações hepáticas de acordo com a infiltração linfocitária sinusoidal: "(...) *The degree of sinusoidal involvement by lymphocytes was estimates and the findings were graded as follow: marked diffuse involvement (grade 2), patchy moderate involvement (grade 1), and patchy minimal involvement (minimal).* (...)”<sup>24</sup>

d. Lê-se também no trabalho em análise: "(...) Em Angola não há informação clínica disponível sobre estudos realizados. (...)”<sup>1</sup> A talhe de foice lembramos que naquele país (como, aliás, na generalidade da África tropical) as esplenomegalias, assaz volumosas, são bastante frequentes. Aliás, em Angola, aos clínicos experientes bastará perguntar aos doentes nativos pela existência de *kiamb*<sup>25</sup> ou *omalo*<sup>26</sup> (nos dialectos Kimbundu e Umbundu, respetivamente), para, com certa frequência, se obter uma resposta confirmativa de que o paciente sabe ser portador de uma esplenomegália, sendo que, muitas vezes, o exame objetivo mostra a existência de incisões cutâneas na região esplênica,<sup>27</sup> confirmando que o doente já recorreu ao tratamento com "médicos tradicionais". Em 6,3% de 238 crianças dos 0-12 anos de idade que estudámos no Andulo (Planalto Central de Angola) evidenciavam-se incisões no hipocôndrio esquerdo, e o índice esplenométrico de Ross era de 31,7%.<sup>8</sup> Aliás, em trabalhos de campo que efetuámos com "médicos tradicionais" angolanos ("quimbandas", corruptela de *ovimbanda* – não confundir com *olonganga*,<sup>28</sup> feiticeiros) tivemos ensejo de verificar que as esplenomegalias são situações que eles mais vezes tratam, em geral por escarificações e/ou aplicação de ventosas (*olusemo*) (Fig. 1). Outrossim, em meio hospitalar (ex-Hospital Universitário de Luanda) investigámos a etiologia das esplenomegalias, o que nos permitiu, por exemplo, identificar o primeiro foco de schistosomose *mansoni* no norte de Angola (introduzido através da fronteira do ex-Zaire) e, outrossim, os primeiros casos de "síndrome de esplenomegália macroglobulinémica de Charmot" ou "esplenomegália malárica hiper-reactiva", tendo concluído que esta síndrome é consideravelmente frequente em Angola: 16,7%, num universo de 30 casos de esplenomegalias – Quadro I.

**QUADRO I - DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DAS ESPLENOMEGÁLIAS ESTUDADAS (JANEIRO DE 1973-AGOSTO DE 1975)  
– REPRODUZIDO DE J. A. DAVID DE MORAIS, 1979/80, P. 50.<sup>6</sup>**

| PATOLOGIAS DIAGNOSTICADAS                            | DOENTES ESTUDADOS |      | SEXO DOS DOENTES |    |
|--|-------------------|------|------------------|----|
|  | n                 | %    | M                | F  |
| Schistosomose <i>mansoni</i>                         | 10                | 33,3 | 2                | 8  |
| "Síndrome de esplenomegália tropical"                | 5                 | 16,7 | 2                | 3  |
| Schistosomose <i>haematobium</i>                     | 4                 | 13,4 | 2                |    |
| Drepanocitose  | 3                 | 10,0 | 2                | 2  |
| Leucemias  | 2                 | 6,7  | 2                | 1  |
| Linfosarcomas  | 2                 | 6,7  | 2                | -  |
| Abcesso esplênico e schistosomose <i>haematobium</i> | 1                 | 3,3  | 1                | -  |
| Esplenomegália palúdica                              | 1                 | 3,3  | 1                | -  |
| Hipertensão portal idiopática                        | 1                 | 3,3  | 1                | -  |
| Sem diagnóstico etiológico                           | 1                 | 3,3  | -                | 1  |
| Total  | 30                | 100  | 15               | 15 |



**Fig. 1** – “Médico tradicional” da região do Andulo (Angola) procedendo à aplicação de uma ventosa para tratamento de um paciente com esplenomegália (reproduzido de J. A. David de Moraes, 1977/78, p. 296 - fotografia do autor).<sup>2</sup>

Ora, não é tanto o facto de os autores do trabalho em análise ignorarem a relativa frequência das “esplenomegalias maláricas hiper-reactivas” em Angola que surpreende, mas sim o facto de terem indicado na sua bibliografia trabalhos que, afinal, não consultaram – “(...) *The references must be verified by the author(s) against the original.* (...)”<sup>29</sup> –, *verbi gratia* o trabalho de M. F. Moraes, M. Soares, M. J. Arroz e colaboradores,<sup>30</sup> em que se lê: “(...) Após consulta da literatura da especialidade, verificámos que os primeiros casos de EMH na literatura portuguesa foram descritos por David Moraes, em Angola. (...)” e, na respetiva bibliografia consta:

“(...) 4. DAVID DE MORAIS JA: Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou “Síndrome de Esplenomegalia Tropical”: a propósito dos primeiros casos diagnosticados em Angola. *An. do Instituto de Higiene e Med. Trop* 1979/1980; 6 (1-4): 49-61.

5. DAVID DE MORAIS JA: Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou “Síndrome de Esplenomegalia Tropical”: apresentação do primeiro caso diagnosticado em Angola e revisão da literatura mundial. *An. do Instituto de Higiene e Med. Trop* 1977/1978; 5 (1-4): 294-323. (...)”

E, num outro trabalho de revisão da literatura mundial citado pelos autores do trabalho publicado na RPDI,<sup>1</sup> consta, outrossim, a indicação do diagnóstico em Angola da patologia em apreço:

“(...) 70. De Moraes JA. [Macroglobulinemic splenomegaly of Charmot or tropical splenomegaly syndrome: report of the 1st case diagnosed in Angola and review of the world literature] (in Portuguese) *An Inst Hig Med Trop (Lisb)* 1977; 5: 293-323. [PubMed]. (...)”<sup>14</sup>

Aliás, é fácil identificar na internet referências ao nosso trabalho, pioneiro em Angola e no espaço da lusofonia.<sup>31,32,33,34,35</sup>

Não basta, pois, elencar-se na bibliografia uma série de trabalhos apenas para cumprir uma formalidade exigida pelas normas de publicação – o que, hoje em dia, se faz facilmente através da internet –, quando, na verdade os ditos trabalhos não são liminarmente consultados ou são apenas superficialmente aflorados.

Em síntese, resta-nos, pois, alertar os clínicos que praticam medicina em Angola para a potencial importância da ocorrência naquele país de casos de “esplenomegália malárica hiper-reactiva.”

## / Bibliografia

- 1 Jemima Sala Patrocínio, Jandir Patrocínio, Júlia Sabino, Naima Andrade. Esplenomegália malárica hiperreactiva, a propósito de um caso clínico. *Rev Port Doen Infec* 2016, 12 (3): 131-133.
- 2 David de Morais JA. Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou "Síndrome de Esplenomegália Tropical": apresentação do primeiro caso diagnosticado em Angola e revisão da literatura mundial. *Anais Instituto Higiene e Medicina Tropical* 1977/1978; 5 (1/4): 293-323.
- 3 Charmot G, Demarchi J, Orio J, Reynaud R, Vargues R. Un nouvel aspect des splénomégales en Afrique Noire. Le Syndrome Splénomégale avec Macroglobulinémie. *Presse Médicale* 1959; 67 (1): 11-12.
- 4 Conferences and meetings. Tropical Splenomegaly Syndrome. *British Medical Journal* 1967; 4 (5579): 614.
- 5 Pitney WR. The tropical splenomegaly syndrome. *Transactions Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 1968; 62 (5): 717-728.
- 6 David de Morais JA. Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou "síndrome de esplenomegália tropical": a propósito dos primeiros casos diagnosticados em Angola. *Anais Instituto Higiene e Medicina Tropical* 1979/1980; 6 (1/4): 49-61.
- 7 David de Morais JA. Schistosomíase mansoni em Angola: notas sobre a sua recente difusão. *Anais Instituto Higiene e Medicina Tropical* 1975; 2 (1/4): 405-423.
- 8 David de Morais JA. Subsídios para o conhecimento Médico e Antropológico do povo Undulo. I - Estudos clínico-nutricional, parasitológico e sócio-epidemiológico de um grupo de crianças. *Anais Instituto Higiene e Medicina Tropical* 1975; 2 (1/4): 143-256.
- 9 Charmot G, Vargues R, Fouchet M. Splénomégale tropical avec macroglobulinémie. Effet thérapeutique possible de l'héparine dans deux cas. *Presse Médicale* 1961; 69 (33): 1516-1517.
- 10 Charmot G, André L-J. Essai d'interprétation des macroglobulinémies. *Sem Hôp Paris* 1964; 40 (51): 2779-2782.
- 11 Charmot G, André L-J. Rate et paludisme. Problèmes immunopathologiques. *Revue Praticien* 1977; 27 (37): 2387-2391.
- 12 Fakunle YM. Tropical splenomegaly, Part 1. *Clinics in Haematology* 1981; 10 (3): 963-975.
- 13 Boldt DH. *Lymphadenopathy and splenomegaly*. In: Stein JH, editor-in-chief. *Internal Medicine*, fourth edition. St. Louis: Mosby, 1994, p. 784.
- 14 Leoni S, Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, Bisoff Z. The hyper-reactive malarial splenomegaly: a systematic review of the literature. *Malar. J.* 2015; 14: 185. doi: 10.1186/s12936-015-0694-3.
- 15 Gilles HM, Mc Gregor IA. Studies on the significance of high serum gamma globulin concentration in Gambian Africans. *Ann Trop Med Parasit.* 1959; 53: 492-500.
- 16 Bronte-Stewart B, Antonis A, Rose-Innes C, Moodie AD. An interracial study of serum protein pattern of adult men in southern Africa. *J Clin Nutr.* 1961; 9: 596-605.
- 17 Johnson TF, Wong AYC. Comparison of paper electrophoretic serum protein values for young healthy American negro and white men. *Amer J Med.* 1961; 241: 116-118.
- 18 Lichtman MA, Hames CG, Mc Donough JR. Serum protein electrophoretic fractions among negro and white subjects in Evans Country Georgia. *Am J Clin Nutr.* 1965; 16: 492-508.
- 19 Mc Farlane H, Voller A. Studies on immunoglobulins of Nigerians. *J Trop Med Hyg.* 1966; 69: 104-107.
- 20 Mc Farlane H. Immunoglobulins in Nigerians. *Lancet* 1966; ii: 445.
- 21 Turner MW, Voller A. Studies on immunoglobulins of Nigerians. *J Trop Med Hyg.* 1966; 69: 99-104.
- 22 Mbuyi-Muamba JM, Tshiani K, Nyomba B, Muyembe T, Bloemmen F, Stevens E. Nephelometric determination of normal serum immunoglobulin levels in adult Bantus from Zaire. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1982; 62: 253-258.
- 23 Wilcocks C, Manson-Bahr PEC. *Manson's Tropical Diseases*, seventeenth ed. London: Baillière/Tindall, 1974, p. 84.
- 24 Marsden D, Hutt MSR, Wilks NE et al. An investigation of tropical splenomegaly at Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *British Medical Journal* 1965; 1: 89-92.
- 25 Pereira do Nascimento J. *Diccionario Portuguez-Kimbundu*. Huilla (Angola): Typographia da Missão da Huilla, 1907, p. 13.
- 26 Alves P. A. *Dicionário Etimológico Bundo-Português*, vol. I. Lisboa: Tipografia Silvas, 1951, p. 632.
- 27 Peters W, Gilles HM. *Tropical Medicine and Parasitology*, fourth edition. London: Moosby-Wolfe, 1995, fig. 143, p. 35.
- 28 Alves P. A. *Dicionário Etimológico Bundo-Português*, vol. II. Lisboa: Centro Tip. Colonial, 1951, p. 927.
- 29 International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med.* 1977; 126: 36-47.
- 30 Moraes MF, Soares M, Arroz MJ, Rosário VE, Pimenta da Graça J, Abecasis P. Novos conceitos na esplenomegalia malárica hiperreactiva. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 41-46.
- 31 Arez AP, Silveira H, Fátima Nogueira F. Mais de meio século da investigação de malária no IHMT. *Anais Instituto Higiene e Medicina Tropical* 2014; 13: 7-17. Disponível em: <http://ihmtweb.ihmt.unl.pt/PublicacoesFB/Anais/Anais2014/files/assets/common/downloads/Anais%20IHMT%20-%20Sa.pdf> (consultado em Abril de 2017).
- 32 *BioMedSearch.com*. Disponível em: <http://www.biomedsearch.com/nih/Macroglobulinemic-splenomegaly-Charmot-tropical-syndrome/121952.html> (consultado em Abril de 2017).
- 33 *Pub.Med.gov*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/121952> (consultado em Abril de 2017).
- 34 *BioMedSearch.com*. Disponível em: [http://www.biomedsearch.com/searchlist.html?p=306&query\\_txt=Splenomegaly](http://www.biomedsearch.com/searchlist.html?p=306&query_txt=Splenomegaly) (consultado em Abril de 2017).
- 35 *PubMed Journals*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/121952/> (consultado em Abril de 2017).

## RESPOSTA À CARTA

Exm.º colega Professor Doutor David Morais

Em resposta aos seus *mui* construtivos comentários à nossa iniciativa aceite para publicação na *Revista da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas*, venho deixar alguns comentários e também alguns esclarecimentos.

Agradeço desde já a sua participação na análise desta publicação que mereceu muita ponderação de nossa parte antes de tomarmos a iniciativa. Intrigados com a não referência aos seus estudos fomos rever os nossos dados e percebemos que o termo esplenomegalia malárica hiper-reactiva foi a chave desse equívoco e da omissão consequente, como poderá verificar. Tal não permite extrapolar para comentários sobre a seriedade com que o trabalho foi construído.

Todos os trabalhos analisados *a posteriori* podem sempre ser melhorados e este não é exceção. Pareceu-nos melhor solução não entrar em considerações muito exaustivas sobre cada critério reunido ou não, julgando que tornaria a apresentação extensa, mas entendemos e respeitamos o seu ponto de vista.

Angola e a Medicina Angolana mudaram muito desde 1975, como decerto todos calculam. A arte de fazer a melhor medicina possível depende cada vez mais da "arte" de cada um, ultrapassando as carências dos doentes, dos hospitais e, de há um tempo a esta parte, a avalanche da crise económica que afeta também instituições privadas. Ainda assim e orgulhosos do trabalho quotidiano das várias gerações de Médicos que nos antecederam, tentamos em vão reunir informação sobre casos semelhantes a estes. Colhemos muito da sua experiência, mas não obtivemos mais bibliografia como pretendíamos. E foi apenas isso que quisemos realçar/lamentar e não fazer tábua rasa do trabalho feito décadas antes.

Ao contrário de que foi depreendido, quisemos partilhar enquanto médicos angolanos, um caso clínico que para nós foi um desafio no que diz respeito aos exames complementares e que nos obrigou a reunir experiência e participação muito enriquecedora de alguns colegas de hospitais públicos angolanos para fazer o melhor possível.

Agradecemos novamente a sua contribuição e esperamos poder contar consigo e também com a sua experiência e rigor nesta nossa grande equipa de trabalho que deve ser a Medicina.

Jemima Sala Patrocínio, Jandir Patrocínio, Júlia Sabino, Naima Andrade

## In Memoriam

# Prof. Fernando Abreu de Carvalho Araújo



/ Prof. Fernando Abreu de Carvalho Araújo  
(1922-2017)

As doenças infecciosas estão de luto, dado que faleceu o Prof. Fernando Abreu de Carvalho Araújo, no dia 11 de setembro de 2017, por complicações relacionadas com doença renal, aos 95 anos de idade. A identidade das doenças infecciosas, em Portugal, ficou a dever, e muito, ao Prof. Carvalho Araújo, tendo sido ele o obreiro do reconhecimento na Ordem dos Médicos da Especialidade, da criação da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas (atualmente Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e de Microbiologia Clínica) e da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, em 1985, tendo sido o seu primeiro Diretor.

O Prof. Fernando Abreu de Carvalho Araújo licenciou-se, em 1950, em Medicina e Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Lisboa, tendo-se doutorado em 1965 com a tese intitulada "Contribuição para o estudo da toxoplasmose em Portugal", levantando, neste trabalho, a hipótese, pela primeira vez, da possibilidade da existência de uma forma de resistência de *Toxoplasma gondii*, a qual foi identificada mais tarde e, por outro lado, de ter confirmado, pela primeira vez, um caso de toxoplasmose adquirida em Portugal. Na altura do doutoramento, o Prof. Carvalho Araújo era 1º assistente da Cadeira de Clínica de Doenças Infecto-Contagiosas da Faculdade de Medicina de Lisboa. Em 1968 foi nomeado Diretor do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria, em 1970 Professor Auxiliar e em 1973 fez concurso de provas públicas para obtenção do título de Professor Agregado de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, mais tarde foi Professor Associado e, finalmente, Professor Catedrático desta Faculdade.

O Prof. Carvalho Araújo foi um seguidor da escola francesa de Doenças Infecciosas e as diversas visitas que fez a alguns estabelecimentos franceses de investigação científica e de assistência médica em Doenças Infecciosas, nomeadamente ao Instituto Pasteur de Paris (Departamento de Investigação Viroológica e Departamento de Estudos em Micologia), ao Hospital de Claude Bernard, "o maior bastião francês, célebre em toda a Europa, na luta contra as doenças infecto-contagiosas", ao Hospital de Saint-Vincent de Paul e, mais tarde, ao Serviço de Reanimação do Hospital de Claude Bernard permitiram-lhe dar forma aos planos de criação de um modelo para um Serviço de Doenças Infecciosas autónomo e formatado para receber doentes com doenças infecciosas correntes nos anos 70, do século passado. Foi um trabalho hercúleo que só atingiu os objetivos pretendidos devido à visão e à capacidade de trabalho do Prof. Carvalho Araújo – remodelação do Arquivo e da Biblioteca, que passou a estar enriquecida com os principais livros e revistas sobre doenças infecciosas, criação da Consulta Externa do Serviço de Doenças Infecciosas "que representou uma economia de mais de 1.000 dias/cama/ano", oficialização da Urgência Interna e criação da ambicionada Unidade de Tratamento Intensivo de Doentes Infecciosos, a que foi dada o seu nome, pelo reconhecimento do esforço, da dedicação, do espírito dinamizador e do elevado sentido das realidades do Grande Mestre da Infecciologia em Portugal. Para além do mais lançou as bases para a criação, no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas, do Laboratório de Microbiologia Aplicada.

O seu interesse pela toxoplasmose motivou a constituição, por parte do Ministério da Saúde e Assistência, em 1969, de um Centro de Estudos da Toxoplasmose, o qual foi

enquadrado, por acordo com o Dr. Arnaldo Sampaio, ao tempo Inspetor Superior de Saúde, nas instalações do futuro Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

O Prof. Carvalho Araújo deixou uma vasta obra de trabalhos publicados, para além de ter criado, em 1968, a revista *Medicina Hoje* "destinada aos médicos recém-formados e àqueles outros que vivem longe dos grandes centros médicos". À data era a única revista de informação médica, editada em Portugal, contendo exclusivamente, trabalhos científicos originais de médicos portugueses. Nesta revista publicaram artigos, de entre outros, Ducla Soares, Arsénio Cordeiro, Fernando de Pádua, Celestino da Costa, Jorge Horta, Gouveia Monteiro, Ramos Lopes, Thomé Villar, Armando Porto, Girão do Amaral, Sales Luís, Palma Carlos, Pinto Correia, Norton Brandão, Mário Marques, Nazaré Vaz, Carneiro Chaves, Balcão Reis, Carneiro de Moura, Óscar Candeias e Rui Proença. Todos eles grandes figuras do Ensino Médico, em Portugal.

Um dos projetos mais ambiciosos do Prof. Carvalho Araújo foi a criação de um "Centro de Investigação privativo da Clínica de Doenças de Infecto-Contagiosas da Faculdade de Medicina de Lisboa", projeto esse que se veio a concretizar mais tarde, 40 anos depois, com a criação do Centro de Investigação Clínica e de Tratamento Integrado da Infeção VIH/sida e Hepatites, no Serviço de Doenças Infecciosas, do Hospital de Santa Maria, em 2011.

O Prof. Carvalho Araújo foi louvado pelo Enfermeiro-Mor dos Hospitais Cívicos de Lisboa, em 1953, pelos serviços prestados no Hospital de Santa Marta e pelo Diretor-Geral da Saúde, em 1968, pela colaboração prestada durante o surto de febre tifóide ocorrido em Alhandra.

O Prof. Carvalho Araújo foi sempre muito grato a todos aqueles que o dirigiram e orientaram na sua formação, mas, também, nunca esqueceu aqueles que com ele compartilharam a vida profissional no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas, mais tarde designado Serviço de Doenças Infecciosas, de que foi Diretor durante 24 anos (1968-1992). A este propósito afirmou "Orgulho-me de ter tão excelente equipa, uma equipa unida, consciente e esclarecida, altamente especializada e extremamente eficiente, com a qual dá muita satisfação trabalhar".

O Prof. Carvalho Araújo regia-se por princípios éticos e profissionais muito rigorosos, no desempenho das suas funções médicas e docentes e, a propósito do seu pedido de demissão de professor da Escola de Enfermagem do Hospital Escolar de Santa Maria, em 1970, afirmou "Cabe aqui dizer que no meu pedido de demissão, de tais funções, pesou muito, também, a minha oposição, quase frontal, ao programa anacrónico que, ano após ano, me foi imposto e a minha discordância, por mera questão de princípios, do sistema de retribuição pelos serviços, efetivamente, prestados, retribuição muito pouco dignificante para quem ensina, mas muito menos, ainda, para a Instituição que a pratica".

Todos aqueles que beneficiámos dos ensinamentos e do convívio com o Prof. Carvalho Araújo devemos-lhe um sentimento de gratidão e a certeza de que o reconhecimento que têm as Doenças Infecciosas em Portugal é devido ao legado que nos deixou e que procuramos honrar.

Francisco Antunes  
Especialista em Doenças Infecciosas e Medicina Tropical  
Instituto de Saúde Ambiental  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**EVENTOS NACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>**

**/ 11.<sup>as</sup> Jornadas de Atualização em Doenças  
Infecciosas do Hospital de Curry Cabral – CHLC**  
25 e 26 de janeiro de 2018  
Culturgest, Lisboa

**/ 5.º Curso Temático Pré-Jornadas  
«Terapêutica antirretrovírica»**  
Integrado nas 11.<sup>as</sup> Jornadas de Atualização em  
Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral  
– CHLC

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>**

**/ CROI 2018**  
Boston, Massachusetts, at the Hynes Convention  
March 4 to 7, 2018  
[www.croiconference.org](http://www.croiconference.org)

**/ 28th European Congress of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases,**  
Madrid, Spain  
21 - 24 April 2018

**/ HIV and Hepatitis Management:  
THE NEW YORK COURSE 2018**  
Sheraton New York Times Square, New York City  
May 10-11, 2018  
<http://www.newyorkcourse.com/>

**/ ASM Microbe**  
Atlanta, GA, USA  
7-11 June 2018

**/ HIV Update: Contemporary Issues in  
Management 2018**  
Fenway Health Boston  
May, 31- June 2, 2017  
<http://hivupdateboston.com/>

**/ 22nd International AIDS Conference  
(AIDS 2018)**  
Amsterdam, Netherlands  
23-27 July 2018

**/ EACS HIV Summer School**  
August 30, 2018 – September 3, 2018  
Montpellier, France

**/ IDWeek 2018TM**  
October 3-7, 2018  
San Francisco, CA  
<http://www.idweek.org/>

**/ HIV Glasgow**  
28-31 October 2018  
<http://hivglasgow.org/>

**/ The Liver Meeting 2018**  
**American Association for the Study of Liver  
Diseases 69th Annual Meeting**  
November 9, 2018 - November 13, 2018  
San Francisco, CA, United States  
[www.aasld.org/](http://www.aasld.org/)

**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:  /  /



**EFICÁCIA<sup>1-5</sup>**

- **92% de supressão virológica\*** vs. 90% no braço de E/C/F/TDF à semana 48, em doentes *naïve*<sup>1,5</sup>
- **Superioridade estatística na manutenção da supressão virológica\*** às semanas 48 e 96, em doentes que mudaram de regimes baseados em Truvada<sup>®1,2,3</sup>



**EVIDÊNCIA CLÍNICA A LONGO PRAZO<sup>1,4</sup>**

- **Aos 3 anos, eficácia estatisticamente superior\*\*** vs. E/C/F/TDF no tratamento de doentes *naïve*, **84% vs. 80%\*\*\*1,4**



**NÍVEIS DE TENOFOVIR MAIS BAIXOS NO PLASMA<sup>1,5-10</sup>**

- TAF proporcionou uma redução de **91%** dos níveis plasmáticos de Tenofovir vs. TDF<sup>1,5-10</sup>



**MENOR IMPACTO NA FUNÇÃO RENAL E ÓSSEA<sup>1-3</sup>**

- Os marcadores da função renal\*\*\*\* e a DMO (anca e coluna vertebral) melhoraram nos doentes que mudaram de regimes terapêuticos baseados em Truvada<sup>®</sup> para Genvoia<sup>®</sup> ▼ às semanas 48 e 96<sup>3</sup>
- Aprovado para doentes\*\*\*\*\* infetados pelo VIH-1 com uma ClCr ≥ a 30 ml/min, incluindo doentes com insuficiência renal ligeira a moderada<sup>1</sup>

**COMO PODE A INOVAÇÃO DE GENVOYA<sup>®</sup> BENEFICIAR OS SEUS DOENTES INFETADOS POR VIH-1?**

II - Inibidores da integrase; \*ARN VIH-1 <50 cópias/ml; \*\*À semana 48 não inferioridade GEN (92%) vs. STB (90%); \*\*\*Diferença de tratamento 4,2; 95% CI 0,6 a 7,8; \*\*\*\*Clearance de creatinina, proteinúria e rácios de RBP e β-2 Microglobulina com creatinina (RBP: Cr e β-2 Microglob: Ct); \*\*\*\*\*Adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com 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:** Genvoia 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 TERAPÊUTICAS:** 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 Genvoia em doentes idosos. Compromisso renal: Genvoia não deve ser iniciado em doentes com uma ClCr estimada <30 ml/min e deve ser descontinuado em doentes com uma ClCr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. Genvoia não deve ser mastigado, esmagado ou dividido. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. Coadministração com alifosina, 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 Genvoia em doentes coinfectados pelo VIH-1 e pelo VHC não foram estabelecidas. O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Genvoia 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, 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 lipídios e glicose 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. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Os doentes em tratamento com Genvoia 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 Genvoia. Genvoia não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. A coadministração de Genvoia 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 Genvoia 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, boceprevir e corticosteroides (exceto produtos de uso cutâneo) metabolizados pelo CYP3A. Outras interações possíveis: cetozonazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, mefloquina, digoxina, disopiramide, flecainida, lidocaina 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, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colquicina. Desconhece-se se a coadministração de Genvoia e de inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostat) aumentará a exposição sistémica ao tenofovir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoia em doentes sem terapêutica prévia foram náuseas (11%), 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, vómitos, 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: julho 2017.

▼ 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 Genvoia devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para [portugal.safety@gilead.com](mailto: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](mailto: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 Genvoia<sup>®</sup>. Disponível em: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); 2. DeJesus E, et al. ASM Microbe, 16-20 junho 2016; Boston, MA, EUA, Poster LB-087; 3. Mills A, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16(1): 43-52; 4. Arribas J, et al. CROI 2017. Poster 453; 5. Sax PE, et al. Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615; 6. Lee WA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(5): 1898-1906; 7. Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(2): 543-550; 8. Babusis D, et al. Mol Pharm 2013; 10(2): 459-466; 9. Ruane RJ, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63: 449-455; 10. Gupta SK, et al. IAS 2015; Vancouver, Canada. Oral Presentation TUAB103.



# força intrínseca<sup>1</sup>

O único regime de associação de dose fixa  
baseado em dolutegravir<sup>1</sup>

## O ÚNICO REGIME ANTIRRETROVÍRICO SIMULTANEAMENTE COM:



+



+



- Superioridade estatística às 48<sup>2,3</sup>, 96 e 144 semanas<sup>2</sup> em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.<sup>2,3</sup>

- O resistências emergentes do tratamento em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.<sup>1-5</sup>

- Poucas interações medicamentosas clinicamente relevantes.<sup>1</sup>

Triumeq<sup>®</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

<sup>†</sup> Nos estudos que suportam Triumeq<sup>®</sup> foi utilizada a combinação de DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg. Foi demonstrada a bioequivalência.<sup>1</sup>  
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](http://extranet.infarmed.pt/page_seram_frontoffice_seramhomepage); E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

**NOME DO MEDICAMENTO** Triumeq **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÉUTICA** 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 TERAPÉUTICAS** 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\*57:01 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\*57:01. **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 requerir 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 hepática:* 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\*57:01. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B\*57:01 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B\*57:01, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B\*57:01 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\*57:01, 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 uma 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 nos primeiros 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 aumento do peso e dos níveis de lipídios e glicose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, 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 lipídios 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 imunitária 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: reinite 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 (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-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 considerado 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 ervo 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 meformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de meformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com meformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da meformina 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 emcitabina. **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 *Raros:* 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) *Raros:* rabdomiólise **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST *Raros:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. **Pele Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana) **Trato gastrointestinal Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal,** ulceração na boca **Trato respiratório Dispneia, tosse,** garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória **Diversos Febre, letargia, mal-estar geral,** edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafaxia **Neurológicas/Psiquiátricas Cefaleia,** parestesia **Hematológicos** Linfopenia **Fígado/pâncreas Aumento dos testes da função hepática,** hepatite, insuficiência hepática **Musculoesqueléticas Mialgia,** raramente miólise, 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 assintomáticos na CPK principalmente 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 pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM, 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. Walmesley S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-519. 3. Orrell C, et al. Apresentado na International AIDS Conference (IAC), 18-22 de julho, Durban, África do Sul. Resumo nº 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





# 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<sup>1,2</sup>**

**Considere ZERBAXA® quando tratar doentes com infeções complicadas das vias urinárias, pielonefrite aguda e infeções intra-abdominais complicadas<sup>2</sup>**

**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, hipocalcemia, insónia, ansiedade, tonturas, hipotensão, náuseas, dor abdominal, cefaleia, obstipação, diarreia, erupção cutânea, piroxia, 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