

Imunidade para o vírus da hepatite A: vigilância de onze anos (2002-2012) numa consulta de medicina das viagens da região centro de Portugal

/07

/13 A imigração e a infeção por VIH
– experiência num hospital
central de Lisboa

/22 Avaliação da sensibilidade aos
antimicrobianos de *S. aureus*
em lesões de impetigo

/28 Tosse convulsa – pesquisa
e identificação de DNA
de *Bordetella* – estudo
retrospetivo

/35 Malária – uma causa rara de
colecistite aguda





WE'RE FIERCE

NÓS SOMOS FERROZES.

A NOSSA PAIXÃO É INTENSA. Uma necessidade profunda de obter respostas e uma devoção ao progresso permeia tudo o que fazemos. Desejamos fazer a verdadeira diferença na vida das pessoas que vivem com VIH, e não temos medo de o demonstrar.



Our core values run deep.

www.viivhealthcare.com | @ViiVHC

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade

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

/ Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Margarida Baldaia

/ 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
Secretária – 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.ª Doutora Ana Horta
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho;
Centro Hospitalar de S. João

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

Prof. Doutora Cândida Abreu
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

Dr. Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

Dra. Rosário Serrão

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

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

Faculdade de Medicina da Universidade do Minho;
Centro Hospitalar do Porto

Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;
Aposentada

/ Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

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)

04/RPDI

Janeiro > Abril 2018 / Vol. 14 > N.º 1



EDITORIAL / EDITORIAL

05 A via rápida para o fim da pandemia da SIDA

/ Dra. Teresa Branco

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

07 Imunidade para o vírus da hepatite A: vigilância de onze anos (2002-2012) numa consulta de medicina das viagens da região centro de Portugal

/ A. Silva / R. Passadouro / R. Rodrigues / D. Pascoal / F. Soares

13 A imigração e a infeção por VIH – experiência num hospital central de Lisboa

/ J. Martins-Jesus

22 Avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* em lesões de impetigo

/ A. R. Dias / P. Miranda / M. M. Zarcos

28 Tosse convulsa – pesquisa e identificação de DNA de *Bordetella* – estudo retrospectivo

/ A. Carmo / A. Maresch / L. Correia / G. Marques / L. Araújo / H. Pereira / F. Rodrigues

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

35 Malária – uma causa rara de colecistite aguda

/ É. Ornelas / R. Maia / R. Carvalho / M. do Céu Dória

39 Agenda / Notebook

40 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

A via rápida para o fim da pandemia da SIDA

/ Dra. Teresa Branco
Presidente da APECS

Passados mais de 30 anos sobre o início da epidemia, a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) continua a ser um dos principais flagelos da Humanidade, afetando cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo e sendo responsável por mais de um milhão de mortes por ano.

Muitos de nós vivenciámos os rápidos avanços científicos e tecnológicos no campo do tratamento, que permitem atualmente uma eficácia superior a 95% no controlo da infeção.

Em 2015, a Organização Mundial de Saúde, reconhecendo a importância e o impacto destes resultados, recomendou a disponibilização da terapêutica antirretroviral a todos os indivíduos infetados por VIH, independentemente do seu estado imunológico, impulsionando assim o retorno à era do tratamento para todos.

Os benefícios desta estratégia foram demonstrados por grandes estudos recentes, tanto ao nível individual, com redução da morbilidade e mortalidade associada à introdução precoce do tratamento, como ao nível epidemiológico, com uma eficácia superior a 96% na redução do risco de transmissão da infeção, desde que seja mantida a supressão virológica.

Convém, no entanto, recordar que a extraordinária eficácia da terapêutica antirretroviral e a política de tratamento para todos os infetados, sendo fatores essenciais para a luta global contra o VIH, são apenas uma base para que se possa atingir o objetivo maior, que é o de erradicar a pandemia.

Recentemente a UNAIDS propôs três objetivos conhecidos como 90-90-90. Estes objetivos consistem em: que até ao ano 2020, 90% de todas as pessoas infetadas tenham conhecimento da sua infeção, que 90% destas pessoas estejam sob terapêutica antirretroviral e que 90% destas pessoas tenham atingido a supressão virológica. Os modelos matemáticos desenvolvidos sugerem que, se estes três patamares forem alcançados poderemos, em 2030, atingir o fim da pandemia da sida.

Quando falamos em diagnóstico, a abordagem deve ser adequada ao tipo de epidemia. O rastreio universal com início imediato do tratamento tem sido utilizado em países com epidemia generalizada. O "Test and Treat" é uma estratégia que demonstra benefícios neste tipo de cenário. Noutros cenários, restringir o rastreio às áreas de maior prevalência e onde ocorre o maior número de novos casos será o mais indicado. Em todas as situações, é necessário manter outras medidas de prevenção para reduzir os novos casos de infeção, desde as medidas básicas de proteção individual, como o preservativo ou a circuncisão masculina, à utilização mais recente de PrEP (profilaxia pré-exposição) em que antirretrovirais são utilizados pelos indivíduos em risco, de modo a evitar a infeção.

Se o diagnóstico, e preferencialmente o diagnóstico precoce, das pessoas infetadas é importante, a sua rápida, eficaz e duradora ligação aos cuidados de saúde é um dos patamares mais difíceis de atingir, na cascata de cuidados da infeção por VIH.

A capacidade de ligação e retenção em tratamento é talvez um dos mais importantes parâmetros de eficácia das unidades de tratamento da infeção VIH em ambulatório. A flexibilização de respostas, a redução de barreiras, o controlo ativo e a recuperação das perdas de seguimento exigem, na maior parte dos casos, uma mudança de atitude e uma reestruturação da organização na prestação de cuidados de saúde. É, no entanto, uma resposta que seguramente conduzirá a uma melhoria da saúde, individual e pública.

Sendo a infeção por VIH mais uma doença crónica, não é exatamente como as outras. O estigma e a discriminação a ela associados continuam a ser fatores constantes, cuja eliminação é essencial.

Enquanto a cura da infeção é a meta ambicionada mas ainda incerta, a possibilidade de acabar com a pandemia da sida parece uma realidade ao nosso alcance. Para o conseguirmos não temos uma fórmula milagrosa. Precisamos de utilizar, de forma concertada, todas as medidas que a investigação científica colocou à nossa disposição, envolver governos nacionais, organizações internacionais e sociedade civil. É importante manter o empenhamento político e o financiamento necessário à sustentabilidade da luta contra o VIH.

Tudo isto é importante, porque queremos deixar a próxima geração livre de sida.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Imunidade para o vírus da hepatite A: vigilância de onze anos (2002-2012) numa consulta de medicina das viagens da região centro de Portugal

Immunity to hepatitis A virus: eleven years of surveillance (2002-2012) at a Consultation for International Travel in the Centre region of Portugal

/ A. Silva¹ / R. Passadouro¹ / R. Rodrigues²
/ D. Pascoal³ / F. Soares³

¹ Consultor(a) da Carreira Médica. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

² Médico Interno de Saúde Pública. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

³ Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

Correspondência:

Ana Silva

Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral

Avenida Heróis de Angola, n.º 59

2401-903 Leiria

Telefone: 244 812 200

Email: amsaraiva@arscentro.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

24/11/2017

Artigo aceite para publicação em

15/01/2018

/ Resumo

Introdução: em diversos países é crescente a proporção de indivíduos suscetíveis à infeção pelo vírus da hepatite A. O conhecimento da seroprevalência VHA numa população é muito importante para a definição de estratégias de controlo da infeção.

Objetivos: determinar a prevalência de anticorpos imunoglobulina G (IgG) anti-VHA na população que frequentou a Consulta de Sanidade Internacional da região Centro de Portugal.

Métodos: estudo observacional do tipo transversal. Foram analisados 2001 registos clínicos de indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos num horizonte temporal de cerca de 11 anos, desde 2002.

Resultados: os resultados demonstraram uma prevalência geral de anticorpos IgG anti-VHA de 73,8%, que foi semelhante em ambos os sexos. Por grupo etário, registaram-se prevalências de: 50,8% dos 30-40 anos; 80,8% dos 41-50 anos; 94,8% dos 51-60 anos e 97,1% acima dos 60 anos. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA em função da idade, grupo etário, década e local de nascimento (rural ou urbano).

Conclusão: os resultados deste estudo sugerem que há uma população significativa de adultos jovens suscetível à infeção por VHA. Face à diminuição da seroprevalência da hepatite A em Portugal, considera-se prudente vacinar os viajantes com idade até aos 40 anos que se deslocam a países de endemicidade intermédia ou elevada da doença.

Palavras-chave: Hepatite A, Imunoglobulina G, Medicina das Viagens

/ Abstract

Introduction: *The proportion of susceptible individuals to hepatitis A virus is growing in several countries. The estimation of hepatitis A seroprevalence in a population is very important to define strategies for infection control.*

Objectives: *The aim of this study was to determine the prevalence of anti-HAV immunoglobulin G (IgG) antibodies in the population who attended an International Travel Consultation in the central region of Portugal.*

Methods: *This observational study was of cross-sectional nature. Clinical records of 2001 adult individuals, (≥ 30 years old) in a temporal horizon of about 11 years since 2002 were analysed.*

Results: *We found a global prevalence of 73.8% of positive anti-HAV antibodies in this population. The prevalence of anti-HAV IgG antibodies were similar for both sexes at same age. Age-group prevalence's of anti-HAV IgG were: 30-40 years, 50,8%; 41-50 years, 80,8%; 51-60 years, 94,8%; and over 60 years, 97,1%. There were statistically significant differences in seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies according to age, age groups, decade and place of birth (rural or urban).*

Conclusion: *These results suggest that young adults are susceptible to HAV infection. In view of the decreasing hepatitis A seroprevalence in Portugal, it is prudent to vaccinate travelers younger than 40 years traveling to countries with intermediate or high endemicity.*

Keywords: *Hepatitis A, Immunoglobulin G, Travel Medicine*

/ Introdução

A hepatite A é uma doença infecciosa aguda de etiologia viral causada por vírus hepatotrópico. A transmissão ocorre predominantemente por via fecal-oral, através do consumo de água ou de alimentos contaminados ou, ainda, pelo contacto direto interpessoal com pessoas infetadas. Em casos raros, a infeção é adquirida através da inoculação direta de sangue infetado^{1,2}.

A hepatite A tem distribuição mundial. Globalmente, a infeção é a causa mais frequente de hepatite viral aguda³. Estima-se que ocorram, a cada ano, cerca de 1,4 milhões de novos casos⁴. Na União Europeia (UE), as notificações de hepatite A diminuíram entre 1997 e 2010, de 14,0 para 2,6 casos por 100 000 habitantes, em reflexo da melhoria das condições de vida registadas na generalidade dos Estados-Membros^{5,6}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima a endemicidade da doença em função da seroprevalência dos anticorpos imunoglobulina G (IgG) anti-VHA: elevada ($\geq 90\%$ aos 10 anos de idade); intermédia ($\geq 50\%$ aos 15 anos, com $< 90\%$ aos 10 anos); baixa ($\geq 50\%$ aos 30 anos, com $< 50\%$ aos 15 anos); e muito baixa ($< 50\%$ aos 30 anos)⁷. Em países de endemicidade baixa ou

muito baixa, a circulação do vírus é limitada, mas é elevada a proporção de indivíduos suscetíveis em todos os grupos etários da população^{1,7,8}.

Portugal é considerado de baixa endemicidade desde os anos 90^{5,9-11}, recomendando-se, no contexto específico de profilaxia pré-exposição, a vacinação dos indivíduos suscetíveis que viajem para países de endemicidade elevada ou intermédia⁷.

As várias vacinas atualmente disponíveis no mercado são de elevada eficácia e segurança⁷. Em indivíduos saudáveis, 30 dias após a administração da primeira dose da vacina, registam-se níveis desejáveis de resposta imunológica em quase 100% dos casos^{12,13}. Assim, é recomendada a administração da primeira dose da vacina logo que seja planeada a viagem¹⁴, desejavelmente duas semanas antes do risco de exposição¹³.

Para obter imunidade duradoura, é necessária a administração de uma segunda dose da vacina^{3,13}. Dependendo dos níveis de seroprevalência, considera-se mais custo-efetivo solicitar a titulação de anticorpos anti-VHA antes da vacinação, situação facilitada pela comunicação de resultados no próprio dia pelos laboratórios da comunidade. Consideram-se como valores críticos de seroprevalência 37,5% com uma dose de vacina^{15,16} e 22% a 58,4%,

com duas doses¹⁶⁻¹⁸. Utilizando a estratégia da titulação de anticorpos seguida de vacinação, com duas doses da vacina, a opção mais eficiente é fazer a titulação apenas nas faixas etárias acima dos 40 anos^{15,16,18-20}.

Neste contexto, entre 2002 e 2012, na Consulta de Sanidade Internacional (CSI) de Leiria, foi solicitada a titulação de anticorpos IgG anti-VHA a todos os viajantes com idade superior a 30 anos que frequentassem a consulta, sendo vacinados todos os indivíduos que não se encontrassem imunizados, assim como aqueles com idade inferior a 30 anos de idade. Presentemente, é solicitada a titulação de anticorpos IgG anti-VHA a partir dos 40 anos.

A CSI do ACES Pinhal Litoral que teve início em 2000, pode receber utentes de todo o país, sendo os da região Centro os que mais a procuram. Em 2016 atendeu 1795 utentes, depois de máximos de 2214 e 2241 em 2013 e 2014, respetivamente.

A realização deste estudo, aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro, teve como objetivo determinar a presença ou a ausência de anticorpos IgG anti-VHA na população com idade igual ou superior a 30 anos, frequentadora de uma consulta pré-viagem da região Centro do país.

/ Material e Métodos

Este estudo observacional do tipo transversal foi baseado em dados clínicos constantes nos ficheiros processuais de indivíduos que frequentaram a CSI de Leiria entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012.

Foram analisadas as fichas de consulta de 2001 indivíduos dos 10 962 identificados, selecionadas aleatoriamente no arquivo processual estratificado/organizado por ordem alfabética, em função da primeira letra do nome de cada utente. Não se verificou a distribuição proporcional por estrato etário.

Foram incluídos no grupo de estudo utentes que recorreram à CSI de Leiria, independentemente do seu local de proveniência. Foram excluídos os utilizadores com idade inferior a 30 anos.

Para cada indivíduo foi colhida informação relativa às seguintes variáveis: sexo, ano e local de nascimento (urbano ou rural), ano da primeira consulta, país de destino (principal), resultado analítico da titulação de anticorpos IgG anti-VHA (positivo ou negativo) e prescrição da vacina (sim ou não).

A titulação dos anticorpos IgG anti-VHA foi realizada por técnica de quimiluminescência.

A análise estatística dos dados foi efetuada com o *software* informático *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics v24.0*.

Para as variáveis qualitativas foram calculadas as respetivas proporções (por resultados analíticos de IgG anti-VHA e totais) e comparadas usando o teste de Qui-Quadrado. Como medida de associação, foi calculado o *odds-ratio* (OR) bruto e o respetivo IC,

tendo como referência a primeira categoria/classe da variável analisada. Para as variáveis quantitativas foram determinados a média e o desvio-padrão, sendo utilizado o teste *t-Student* no caso de amostras independentes. Foi considerado estatisticamente significativo um nível de significância de 0,05 para um IC de 95%.

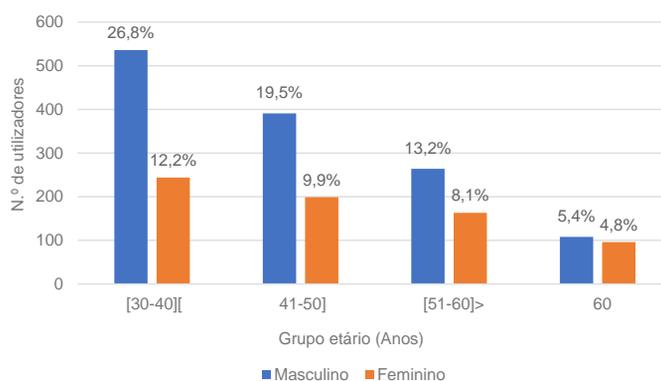
/ Resultados

Neste estudo foram usados dados clínicos de 2001 indivíduos de uma população total de 10 962 (IC 95%, erro máximo: 2%) utilizadores que frequentaram a CSI entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012.

Caracterização da população

O sexo masculino representou 64,9% (1299) da amostra. A idade média foi de 46,1 anos ($\pm 10,5$), com registo de idade mínima de 30 anos e máxima de 91. A maioria dos participantes (1370; 68,4%) tinha entre 30 e 50 anos de idade (Gráfico I).

Gráfico I – Distribuição dos utilizadores por sexo e grupo etário (anos), à data da primeira consulta



Do total de indivíduos que participaram no estudo, 81,6% (1633) nasceram em localidades rurais e 9,3% (186) em meio urbano; em 9,1% (182) dos participantes não foi possível aferir o local de nascimento (Tabela I).

Imunidade ao VHA

Na análise da imunidade, verificou-se que 73,8% (1476) dos indivíduos apresentavam positividade na titulação de anticorpos IgG anti-VHA, sendo os restantes 26,2% (525) IgG negativos. Foi prescrita a vacina a todos os utilizadores que não apresentavam imunidade ao VHA.

A média de idades dos indivíduos IgG positivos ($48,8 \pm 10,4$ anos) foi superior à dos IgG negativos ($38,5 \pm 6,6$ anos), sendo esta diferença estatisticamente significativa [$t(1999)=21,16$; $p<0,001$]. Verificou-se que 94,7% (497) dos indivíduos IgG negativos tinham entre 30 e 50 anos de idade e que 95,6% (603) dos utilizadores com mais de 50 anos (631) eram IgG positivos.

Nos grupos etários estudados, registou-se um aumento sucessivo e estatisticamente significativo da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA, em função do aumento da idade ($p < 0,001$) (Tabela I). O valor mais baixo correspondeu ao grupo etário 30-40 anos (50,8%) e o mais elevado ao grupo etário >60 anos (97,1%); nos grupos etários 41-50 e 51-60 anos a seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA registou valores na ordem dos 80,8% e 94,8%, respetivamente. Comparativamente ao grupo mais jovem (30-40 anos), constatou-se um risco acrescido de evidência de imunidade contra o VHA nos grupos etários 51-60 anos [OR=7,82 (IC 95%: 3,38 a 18,07)] e >60 anos [OR=32,00 (IC 95%: 14,03 a 72,96)].

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre a seroprevalência de IgG anti-VHA relativamente ao sexo ($p = 0,656$) (Tabela I).

Pela análise do estado imunitário dos utentes segundo a natureza do local de nascimento, verificou-se a existência de diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o estado imunitário relativamente ao VHA, conforme a sua origem (rural ou urbana). Comparativamente ao grupo de indivíduos nascidos em meio urbano, registou-se uma probabilidade acrescida de evidenciar positividade na titulação de anticorpos IgG anti-VHA entre os indivíduos que nasceram em meio rural [OR=1,79 (IC 95%: 1,30 a 2,45)] (Tabela I).

Em função da década etária, verificou-se também uma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA [$\chi^2(6) = 404,6$; $p = 0,001$], com valores superiores a 90% nos indivíduos nascidos nas décadas de 20 a 60, com diminuição progressiva entre os nascidos nas décadas de 70 e 80 (Gráfico II).

Gráfico II – Proporção de indivíduos com titulação positiva de anticorpos Imunoglobulina G (IgG) contra o vírus da hepatite A (VHA) e número de titulações solicitadas em consulta, por década de nascimento

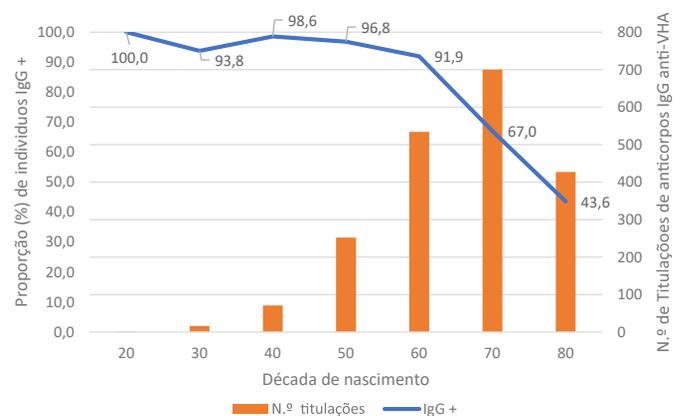


TABELA I – ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO DE DESENVOLVER IMUNIDADE CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE A (VHA) E A EXPOSIÇÃO A DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: ODDS RATIO E VALOR P

| VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS | TITULAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-VHA | | TOTAL | ODDS RATIO | IC (95%) | VALOR P |
|--------------------------|----------------------------------|--------------|---------------|------------|-----------------|----------|
| | IgG + | IgG - | | | | |
| n (%) | 1476 (73,8) | 525 (26,2) | 2001 (100,0) | - | - | - |
| Idade (anos) | | | | | | |
| Média amostral ± s | 48,75 ± 10,37 | 38,51 ± 6,58 | 46,06 ± 10,53 | - | - | <0,001* |
| Grupo etário (anos) | | | | | | |
| (à data da 1.ª consulta) | | | | | | <0,001** |
| [30-40], n (%) | 396 (50,8) | 384 (49,2) | 780 (100,0) | - | - | - |
| [41-50], n (%) | 477 (80,8) | 113 (19,2) | 590 (100,0) | 1,79 | (0,72 - 4,49) | - |
| [51-60], n (%) | 405 (94,8) | 22 (5,2) | 427 (100,0) | 7,82 | (3,38 - 18,07) | - |
| > 60, n (%) | 198 (97,1) | 6 (2,9) | 204 (100,0) | 32,00 | (14,03 - 72,96) | - |
| Sexo | | | | | | 0,656** |
| Masculino, n (%) | 954 (73,4) | 345 (26,6) | 1299 (100,0) | - | - | - |
| Feminino, n (%) | 522 (74,4) | 180 (25,6) | 702 (100,0) | 1,05 | (0,85 - 1,29) | - |
| Local de nascimento | | | | | | 0,001** |
| Urbano, n (%) | 116 (62,4) | 70 (37,6) | 186 (100,0) | - | - | - |
| Rural, n (%) | 1220 (74,7) | 413 (25,3) | 1633 (100,0) | 1,79 | (1,30 - 2,45) | - |
| Desconhecido, n (%) | 140 (76,9) | 42 (23,1) | 182 (100,0) | 2,01 | (1,28 - 3,17) | - |

s: Desvio-padrão amostral; * Teste T-Student para duas amostras independentes; ** Teste de χ^2

/ Discussão e Conclusão

A determinação da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA tem sido, ao longo dos anos, objeto de vários estudos, em Portugal. Não obstante, este estudo difere de outros já publicados, pelo facto de a amostra ter sido obtida numa população que frequentou uma CSI, realizada no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários que privilegiam a prevenção primária.

Características da população

A Consulta de Sanidade Internacional (CSI) foi frequentada maioritariamente por indivíduos em processo de emigração para países africanos, por razões eminentemente laborais. Neste contexto, e como seria expectável, a amostra foi constituída na sua maioria por homens (64,9%), nascidos em zona rural (89,8%), que no horizonte temporal de estudo, tinham como motivo primário de consulta a prevenção da malária e vacinação contra a febre amarela.

Imunidade ao VHA

Sexo

A imunidade encontrada para o VHA não foi significativamente diferente entre sexos ($p=0,656$), como referido noutros estudos^{9,16,21}. No entanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes faixas etárias ($p<0,001$), com uma diminuição gradual da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA nas idades mais jovens, em linha com a investigação referenciada^{9,10,16,21}.

Escalão etário

Verificou-se uma prevalência de anticorpos IgG anti-VHA de 50,8% entre os 30 e os 40 anos de idade, semelhante à encontrada em estudos mais recentes⁶, mas inferior à encontrada em estudos anteriormente realizados em Portugal, que registaram valores de 99% em 1981²², 87,8% em 1996¹⁰ e 87,3% em 2010¹¹. A redução da seroprevalência nos grupos etários mais jovens, nas últimas décadas, reflete a alteração do padrão epidemiológico da infeção por VHA em Portugal^{5,6,23}, à semelhança de outros países da UE^{5,24}.

Por outro lado, as elevadas prevalências verificadas em idades mais avançadas, particularmente nos grupos etários 51-60 anos (94,8%) e >60 anos (97,1%), já verificadas noutros estudos

recentes⁶, são reflexo da maior transmissibilidade do vírus há várias décadas, quando as condições higieno-sanitárias eram menos satisfatórias do que na atualidade²².

Local de nascimento

No que se refere à associação com significado estatístico encontrada entre o estado imunitário dos utilizadores da CSI e o local de nascimento ($p<0,001$), constatou-se que os indivíduos originários de meio rural apresentaram uma probabilidade maior de serem imunes ao VHA, comparativamente aos de meio urbano [OR=1,79 (IC 95%: 1,30 a 2,45)]. Ainda assim, há que ter em consideração que a informação implícita à natureza da variável analisada traduz apenas eventuais diferenças, em termos de oportunidades de contacto com o vírus, num período temporal potencialmente restrito – o nascimento (e não o período de infância, no seu todo).

Situação social

Por não ter sido obtida informação relativa à situação social dos utilizadores da CSI no decurso da vida, que tem sido reportada como fator determinante do risco de transmissão da doença^{1,2}, assim como não terem sido incluídos todos os grupos etários, este estudo apresenta potenciais limitações. Com efeito, consideramos necessária a devida reserva na eventual extrapolação de resultados.

Em termos globais, os resultados deste estudo sugerem que cerca de metade de adultos jovens é suscetível à infeção por VHA. Apenas 50,8% dos indivíduos com idade compreendida entre os 30 e os 40 anos revelaram estar imunes ao vírus.

Perante a diminuição da seroprevalência da hepatite A nos grupos etários mais jovens, será prudente vacinar os viajantes (particularmente até aos 40 anos de idade) que se desloquem para países de endemicidade intermédia ou elevada e fazer a titulação de anticorpos seguida de vacinação para as faixas etárias acima dos 40 anos¹⁵⁻¹⁸.

No futuro, estudos de custo-efetividade da vacina contra a hepatite A serão importantes para clarificar a estratégia de vacinação da doença em grupos de risco, na população portuguesa.

/ Bibliografia

1. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull* 2015; 20: 1–6.
2. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643–9.
3. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 68–73.
4. World Health Organization. WHO. 2017.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975–2014*. Stockholm: ECDC, 2016.
6. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, et al. Seroprevalência do Anticorpo do Vírus na Hepatite A em Viajantes Portugueses: Um Novo Paradigma. *Acta Med Port* 2017; 30: 534.
7. World Health Organization (WHO). WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Relev épidémiologique Hebd / Sect d'hygiène du Secrétariat la Société des Nations, Wkly Epidemiol Rec / Heal Sect Secr Leag Nations* 2012; 87: 261–76.
8. SAGE Hepatitis A Working Group. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. *Background paper for SAGE discussions*. World Health Organization, 2014.
9. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Hepatitis A virus prevalence: Portuguese first results of low endemicity. *Acta Med Port* 2004; 17: 219–24.
10. Cunha I, Antunes H. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus in a population from northern Portugal. *Acta Med Port* 2001; 14: 479–82.
11. Speidel, A; Malaba, N; Marques, R; Alves, J; Veríssimo, R; Valente, C; Trindade, L; Correia L. Prevalência do anticorpo contra o VHA numa população na região centro de Portugal. *Rev Port Doenças Infecc* 2010; 6: 95–100.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th edn. Washington DC: CDC, 2015: 135–48.
13. American Public Health Association (APHA). Viral Hepatitis A. In: Heymann D, ed. *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington DC: American Public Health Association, 2004: 271–6.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1080–4.
15. Bayas JM, González A, Vilella A, San-Martín M, Bertan MJ, Adell C. Cost analysis of two strategies for preventing hepatitis A virus infection in Spanish travellers to developing countries. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 347–51.
16. De Juanes JR, González A, Arrazola MP, San-Martín M. Cost analysis of two strategies for hepatitis A vaccination of hospital health-care personnel in an intermediate endemicity area. *Vaccine* 2001; 19: 4130–4.
17. Plans-Rubió P. Critical prevalence of antibodies minimizing vaccination costs for hepatitis A, hepatitis B, varicella, measles and tetanus in adults and adolescents in Catalonia, Spain. *Vaccine* 2004; 22: 4002–13.
18. Costas L, Vilella A, Trilla A, et al. Vaccination strategies against hepatitis a in travelers older than 40 years: An economic evaluation. *J Travel Med* 2009; 16: 344–8.
19. Plans-Rubió P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997; 15: 1445–50.
20. Jacobs RJ, Saab S, Meyerhoff AS, Koff RS. An economic assessment of pre-vaccination screening for hepatitis A and B. *Public Health Rep* 2003; 118: 550–8.
21. Pereira S, Linhares I, Neves AF, Almeida A. Hepatitis A Immunity in the District of Aveiro (Portugal): An Eleven-Year Surveillance Study (2002–2012). *Viruses* 2014; 6: 1336–45.
22. Lecour H, Ribeiro AT, Amaral I, Rodrigues MA. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull World Health Organ* 1984; 62: 743–7.
23. Marinho RT, Valente A, Ramalho F, Carneiro de Moura M. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico? *Rev Port Clin Geral* 2000; 16: 103–11.
24. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653–7.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

A imigração e a infecção por VIH – experiência num hospital central de Lisboa

Immigration and HIV infection – experience in a central hospital in Lisbon

/ J. Martins-Jesus¹

¹ Serviço de Medicina 1.4, Hospital de São José,
Centro Hospitalar Lisboa Central E.P.E, Lisboa,
Portugal.

Correspondência:

Johana Martins Jesus

Rua Mestra Florentina, n.º 98-A, 3885-594

Esmoriz, Portugal

Telefone: 00351 932 227 101

Email: yohanamartins@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

04/11/2017

Artigo aceite para publicação em

02/04/2018

/ **Resumo**

Introdução: A população migrante é especialmente vulnerável à infecção por VIH. A proporção de novos casos em imigrantes em Portugal foi de 24% em 2015, com proveniência maioritária da África Subsariana e América Latina.

Objetivos: Caracterizar e comparar a população portuguesa e imigrante com infecção por VIH.

Métodos: Estudo retrospectivo e comparativo da população portuguesa e populações imigrantes mais representativas com infecção por VIH, admitidas entre 2007 e 2016 em consulta de um hospital central de Lisboa, com seguimento ativo em 2016.

Resultados: Foram incluídos 225 portugueses, 53 sul-americanos e 95 subsarianos. A caracterização das populações revelou: nos portugueses e sul-americanos predomínio do sexo masculino (81% e 89%) e transmissão homossexual (62% e 83%); na população africana, idade de diagnóstico mais elevada (37 anos), predomínio de heterossexuais (86%) e importante percentagem de grávidas (20%). Ao diagnóstico os africanos apresentaram CD4 inferiores (282cél/uL) e maior frequência de diagnóstico tardio (63%). Não foram encontradas diferenças quanto à carga viral final, mas os africanos apresentaram menor contagem final de CD4 (531cél/uL). Mais de metade dos portugueses e sul-americanos apresentaram doenças sexualmente transmissíveis.

Conclusão: Os imigrantes representam um grupo heterogéneo, sendo fundamental a implementação de programas de intervenção dirigidos às necessidades específicas de cada comunidade.

Palavras-chave: Vírus da Imunodeficiência Humana; Imigrantes; Epidemiologia

/ Abstract

Introduction: *The migrant population is especially vulnerable to HIV infection. The proportion of new cases in immigrants in Portugal was 24% in 2015, the majority coming from Sub-Saharan Africa and Latin America.*

Objectives: *To characterize and compare the Portuguese and immigrant population with HIV infection.*

Methods: *Retrospective and comparative study of the Portuguese population and the most representative immigrant populations with HIV infection, admitted between 2007-2016 in consultation of a central hospital in Lisbon, with active follow-up in 2016.*

Results: *The study included 225 Portuguese, 53 South American and 95 Sub-Saharan patients. Population characterization revealed: predominance of males (81 and 89%) and homosexual transmission (62 and 83%) in the Portuguese and South Americans; the Sub-Saharan patients presented with highest age at diagnosis (37years), predominance of heterosexuals (86%) and a significant percentage of pregnant (20%). At diagnosis Sub-Saharan had lower CD4 counts (282cells/ μ L) and higher frequency of late diagnosis (63%). No differences were found for final viral load, but Sub-Saharan had a lower final CD4 count (531cells/ μ L). More than half of the Portuguese and South Americans had sexually transmitted diseases.*

Conclusion: *Immigrants represent a heterogeneous group and therefore is imperative the implementation of intervention programs directed to the specific needs of each community.*

Keywords: *Human Immunodeficiency virus; Immigrants; Epidemiology*

/ Introdução

Desde o ano 2000 tem-se assistido a uma progressiva diminuição do número de novos casos de infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em Portugal, permanecendo, contudo, um dos países da Europa Ocidental com maior taxa anual de novos diagnósticos (em 2015 foram notificados 990 novos casos)¹. No ano de 2015 a proporção de novos casos de infeção por VIH notificados em imigrantes em Portugal foi de 24%, com proveniência maioritária da África Subsariana (63%) e da América Latina (23%)^{1,2}. Em qualquer destes grupos, os países de língua oficial portuguesa constituíram a grande maioria dos casos. A maioria dos diagnósticos efetuados em imigrantes concentra-se na região da Grande Lisboa (71% dos diagnósticos em imigrantes ocorreram nesta região no ano de 2014)³.

É reconhecido que a população imigrante se encontra particularmente vulnerável à infeção por VIH, não só por existir frequentemente maior prevalência de infeção nos países de origem, mas também por maior risco de infeção no país de acolhimento^{4,5}. Vários fatores favorecem o aumento do risco de infeção por VIH nos países de acolhimento, nomeadamente a exclusão social, barreiras socioeconómicas, legais, culturais e linguísticas que dificultam o acesso aos cuidados de saúde, assim como a programas de prevenção e rastreio^{4,6}. A exclusão social associada à desintegração

da família e comunidades pode também conduzir ao aumento de comportamentos de risco. Por outro lado, a população imigrante proveniente de países em desenvolvimento tende a ter uma apresentação mais tardia quando comparada com a população nativa⁷, assim como menor adesão à terapêutica antirretroviral (TARV) e retenção nos cuidados de saúde⁸, com implicações óbvias no risco de transmissão infecciosa e de progressão da doença.

A população imigrante tem sido, por isso, reconhecida como um grupo prioritário na criação de programas de prevenção, rastreio e tratamento da infeção por VIH⁷. Assim, torna-se fundamental conhecer as características dos imigrantes infetados pelo VIH em Portugal, nomeadamente na região da Grande Lisboa, de forma a melhorar os programas de prevenção e deteção precoce, assim como o acesso e retenção nos cuidados de saúde, ajustados às especificidades de cada população imigrante.

Os objetivos deste trabalho são caracterizar e comparar a população imigrante e a portuguesa com novos casos de infeção por VIH seguidos em consulta de um Hospital Central de Lisboa. Serão analisadas características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais que possibilitem avaliar diferenças entre a população portuguesa e imigrante, assim como entre as populações imigrantes mais prevalentes.

/ Material e Métodos

Estudo retrospectivo e comparativo da população portuguesa e populações imigrantes com infeção por VIH e seguimento ativo na consulta de Medicina/Imunodeficiência (Med/I) do Hospital de S. José (HSJ) do Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC). Foram incluídos os doentes admitidos na consulta de Med/I nos últimos dez anos (2007-2016) e que mantiveram seguimento ativo nesta consulta durante o ano de 2016 (pelo menos duas consultas durante o ano). Considerando que as populações imigrantes com diagnóstico de infeção por VIH em Portugal são sobretudo originárias da América do Sul e África Subsariana, optou-se por excluir da análise os doentes imigrantes com origem diferente.

A informação foi colhida de forma retrospectiva dos processos clínicos, nomeadamente informação sociodemográfica (idade, género, país de origem, nível de escolaridade), sobre o diagnóstico (motivo da realização do rastreio e via de transmissão), clínico-laboratorial [contagem de CD4 e carga viral (CV) iniciais, tipo e subtipo viral, estágio segundo a classificação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC - 1993), doenças definidoras de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), serologias para vírus hepatotrópicos], sobre o tratamento (teste de resistências inicial e esquemas terapêuticos) e seguimento (doenças sexualmente transmissíveis, contagem de CD4 e CV finais).

Foram assumidas as seguintes definições: diagnóstico tardio se à apresentação aos cuidados de saúde o doente evidenciava contagem de CD4 inferiores a 350 células/uL ou doença definidora de sida; apresentação com doença avançada se CD4 inferiores a 200 células/uL ou doença definidora de sida⁹. Foi estabelecido como supressão virológica doentes sob TARV com CV avaliada inferior a 50 cópias/mL. A perda de seguimento foi definida como os doentes que não tiveram qualquer avaliação na consulta de Med/I por mais de um ano e que não voltaram a ser reintegrados posteriormente na consulta. Os doentes imigrantes foram distribuídos segundo as seguintes regiões: Europa Ocidental, Europa de Leste e Rússia, Ásia e Oceânia, América do Norte, América do Sul (AMS), América Central, Norte de África e África Subsariana (AFS).

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi efetuada através da mediana e intervalo interquartil, tendo sido realizada a comparação entre grupos através do teste de Wilcoxon. As variáveis qualitativas foram descritas através da frequência e percentagem, tendo sido efetuada a comparação entre grupos através do teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido em 5%. O programa estatístico utilizado foi o Stata v13 (StataCorp. 2013. Stata: Release 13. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP).

/ Resultados

Na consulta de Med/I do HSJ entre 2007 e 2016 foram avaliados 535 novos doentes, dos quais 248 eram imigrantes (46%) e 287 portugueses (54%). O número de doentes imigrantes foi oscilando ao longo dos anos, variando entre 32-60% dos doentes admitidos a cada ano na consulta de Med/I.

A população imigrante apresentou uma percentagem superior de perda de seguimento, quer por transferência para outra consulta especializada, em Portugal ou não (13% vs. 6%), quer por abandono da consulta (15% vs. 10%). A taxa de mortalidade foi semelhante em ambas as populações (aproximadamente 5%). Assim, mantiveram-se em seguimento ativo na consulta 78% dos portugueses (225) e 67% dos imigrantes (167), dos quais a maioria era originária da AMS (32%) ou da AFS (57%), com predomínio claro dos países de língua oficial portuguesa (31% naturais do Brasil e 53% naturais de Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa – PALOP). Apenas uma minoria dos doentes imigrantes em seguimento ativo (11%) apresentou origem diferente da AMS e AFS (Tabela 1), não tendo sido considerados na análise comparativa.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS DOENTES IMIGRANTES POR REGIÕES E PAÍSES

| REGIÃO GEOGRÁFICA | n (%) | PAÍS DE ORIGEM | n |
|--------------------------|-------------------|---------------------|------------|
| África Subsariana | 95 (57%) | Guiné-Bissau | 29 |
| | | Angola | 21 |
| | | Cabo Verde | 21 |
| | | Moçambique | 9 |
| | | São Tomé e Príncipe | 8 |
| | | África do Sul | 2 |
| | | Nigéria | 2 |
| | | Congo | 1 |
| | | Gana | 1 |
| | | Senegal | 1 |
| América do Sul | 53 (32%) | Brasil | 52 |
| | | Venezuela | 1 |
| Europa de Leste e Rússia | 8 (5%) | Ucrânia | 4 |
| | | Bulgária | 2 |
| | | Roménia | 1 |
| | | Rússia | 1 |
| Europa Ocidental | 6 (4%) | França | 3 |
| | | Espanha | 2 |
| | | Inglaterra | 1 |
| Ásia e Oceânia | 4 (2%) | Índia | 2 |
| | | Nepal | 1 |
| | | Timor-Leste | 1 |
| América do Norte | 1 (1%) | Canadá | 1 |
| Total | 167 (100%) | | 167 |

O perfil sociodemográfico da população portuguesa e das subpopulações imigrantes mais representativas está caracterizado na Tabela 2. Não foi encontrada diferença na mediana de idades na altura do diagnóstico entre os portugueses e os imigrantes (34 vs. 35 anos). Quando avaliadas as subpopulações de imigrantes, os doentes da AFS apresentaram mediana de idade ao diagnóstico (37 anos) significativamente superior à dos doentes da AMS (31 anos; $p < 0.001$). Foi encontrada uma maior proporção de doentes do género masculino (81%; $p < 0.0001$) e de doentes com transmissão homossexual (62%; $p < 0.0001$) na população portuguesa, sendo que os Homens que têm Sexo com Homens (HSH) representaram 76% da população masculina portuguesa. Os imigrantes com origem na AMS apresentaram também uma maior proporção de homens (89%; $p < 0.0001$) e de transmissão homossexual (83%; $p < 0.0001$) quando comparados com os africanos, sendo a percentagem de HSH entre os homens sul-americanos de 94%.

Aproximadamente metade dos doentes portugueses (46%) e dos sul-americanos (51%) apresentaram como motivo de realização do rastreio para o VIH a autoperceção de risco ou a presença de doença sexualmente transmissível (DST). Importa destacar a percentagem não desprezível de portugueses cujo motivo do rastreio foi sintomatologia compatível com seroconversão (10%). Nos doentes subsarianos os motivos mais frequentes para a realização do rastreio foram a gravidez (20%) e a investigação de sinais ou sintomas inespecíficos (23%). Uma importante proporção de doentes portugueses e sul-americanos foi orientada para a consulta de Med/I através dos Centros de Aconselhamento e Detecção Precoce do VIH, CAD (35% e 49%, respetivamente).

Os doentes sem escolaridade representaram uma pequena percentagem da população avaliada, enquanto quase metade tinha completado pelo menos o ensino secundário. Os sul-americanos apresentaram maior percentagem de frequência do ensino secundário ou superior (76%), ao contrário dos africanos, com percentagem mais baixa (27%).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS DOENTES PORTUGUESES E SUBPOPULAÇÕES IMIGRANTES MAIS REPRESENTATIVAS

| | | TOTAL [n (%)] | PT [n (%)] | IMIG [n (%)] | P-value | AMS [n (%)] | AFS [n (%)] | P-value |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Doentes ativos | | 373 (100%) | 225 (100%) | 148 (100%) | | 53 | 95 | |
| Idade diagnóstico ¹ | | 34 (27; 43) [373] | 34 (26; 44) [225] | 35 (28; 42) [148] | 0.4958 ² | 31 (27; 37) [53] | 37 (30; 46) [95] | 0.0001 ² |
| Género | Masculino | 272 (73%) | 183 (81%) | 89 (60%) | <0.0001 ³ | 47 (89%) | 42 (44%) | <0.0001 ³ |
| | Feminino | 101 (27%) | 42 (19%) | 59 (40%) | | 6 (11%) | 53 (56%) | |
| Nível educativo | Desconhecido | 103 (28%) | 70 (31%) | 33 (22%) | | 7 (13%) | 26 (27%) | |
| | Sem escolaridade | 5 (1%) | 2 (1%) | 3 (2%) | | 0 (0%) | 3 (3%) | |
| | 1.º, 2.º ou 3.º ciclos | 93 (25%) | 47 (21%) | 46 (31%) | | 6 (11%) | 40 (42%) | |
| | Secundário ou superior | 172 (46%) | 106 (47%) | 66 (45%) | | 40 (76%) | 26 (27%) | |
| Mecanismo de transmissão | Heterossexual | 169 (45%) | 79 (35%) | 90 (61%) | <0.0001 ³ | 8 (15%) | 82 (86%) | <0.0001 ⁴ |
| | Homossexual | 194 (52%) | 139 (62%) | 55 (37%) | | 44 (83%) | 11 (12%) | |
| | Outro | 10 (3%) | 7 (3%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| Motivo de rastreio | Companheiro infetado | 52 (14%) | 33 (15%) | 19 (13%) | | 8 (15%) | 11 (12%) | |
| | Gravidez | 28 (8%) | 7 (3%) | 21 (14%) | | 2 (4%) | 19 (20%) | |
| | Comportamentos de risco | 93 (25%) | 70 (31%) | 23 (16%) | | 14 (26%) | 9 (9%) | |
| | Sinais e sintomas | 48 (13%) | 20 (9%) | 28 (19%) | | 6 (11%) | 22 (23%) | |
| | DST | 55 (15%) | 36 (16%) | 19 (13%) | | 13 (25%) | 6 (6%) | |
| | IO | 29 (8%) | 21 (9%) | 8 (5%) | | 2 (4%) | 6 (6%) | |
| | Seroconversão | 25 (7%) | 22 (10%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| | Outro | 43 (12%) | 16 (7%) | 27 (18%) | | 7 (13%) | 20 (21%) | |
| Procedência | Companheiro | 44 (12%) | 25 (11%) | 19 (13%) | | 10 (19%) | 9 (9%) | |
| | Obstetrícia | 24 (6%) | 7 (3%) | 17 (11%) | | 2 (4%) | 15 (16%) | |
| | Serviço de urgência | 34 (9%) | 17 (8%) | 17 (11%) | | 3 (6%) | 14 (15%) | |
| | Internamento MI | 32 (9%) | 27 (12%) | 5 (3%) | | 1 (2%) | 4 (4%) | |
| | CAD | 116 (31%) | 79 (35%) | 37 (25%) | | 26 (49%) | 11 (12%) | |
| | Centro de saúde | 18 (5%) | 9 (4%) | 9 (6%) | | 2 (4%) | 7 (7%) | |
| | Outra | 105 (28%) | 61 (27%) | 44 (30%) | | 9 (17%) | 35 (37%) | |

AFS: África Subsariana; AMS: América do Sul; CAD: Centro de Aconselhamento e Detecção Precoce do VIH; DST: doenças sexualmente transmissíveis; IMIG: imigrantes; IO: infeção oportunista; MI: Medicina Interna; PT: portugueses. ¹ Mediana (IQR) [n]; ² Wilcoxon Rank Sum test; ³ teste Qui-quadrado; ⁴ Fisher's exact test

Quanto às características clínico-laboratoriais na altura do diagnóstico (Tabela 3), a população imigrante apresentou mediana de contagem de CD4 (326cél/uL) inferior à dos portugueses (405 células/uL; $p < 0.05$), assim como CV (4.6 vs 4.9 \log_{10} cópias/mL; $p < 0.001$). Nos imigrantes também foi mais frequente o diagnóstico tardio ($p < 0.05$), ainda que não tenha sido encontrada diferença quanto à frequência de apresentação com doença avançada. Comparando as subpopulações imigrantes, os africanos apresentaram-se mais frequentemente com diagnóstico tardio ($p < 0.01$) e com CD4 inferiores (282 células/uL), não tendo sido encontrada diferença quanto à frequência de apresentação com doença avançada.

A infeção oportunista (IO) mais frequente na população portuguesa foi a pneumonia a *Pneumocystis jirovecii*, enquanto na população subsariana foi a tuberculose (Tabela 4). De referir que alguns doentes apresentaram mais do que uma IO (55 doentes para um total de 68

episódios) e que 11 doentes apresentaram doença definidora de sida durante o seguimento na consulta (7 portugueses e 4 africanos).

A maioria dos doentes apresentava infeção por VIH-1 (96%), sendo que apenas 9 tinham infeção por VIH-2 e 5 coinfeção por VIH-1 e VIH-2. O subtipo viral mais frequente do VIH-1 foi o subtipo B (que ocorreu em 50% dos portugueses e 66% dos sul-americanos), seguido do subtipo G (12%). O subtipo mais frequente nos africanos foi o subtipo CRF02_AG (26%). Não foram encontradas resistências para a transcriptase reversa nem protease no teste de resistências inicial em 75% dos portugueses e em 66% dos imigrantes; contudo, não foi possível ter acesso ao teste de resistências inicial de uma percentagem relevante de doentes (11% dos portugueses e 24% dos imigrantes, predominantemente africanos), pelo que a significância estatística é difícil de interpretar.

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DOS DOENTES PORTUGUESES E SUBPOPULAÇÕES IMIGRANTES MAIS REPRESENTATIVAS

| | | TOTAL [n (%)] | PT [n (%)] | IMIG [n (%)] | P-value | AMS [n (%)] | AFS [n (%)] | P-value |
|---|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Doentes ativos | | 373 | 225 | 148 | | 53 | 95 | |
| CD4 iniciais (cél/uL) ¹ | | 377 (194; 538) [365] | 405 (216; 566) [223] | 326 (164; 508) [142] | 0.0423 ² | 413 (183; 603) [51] | 282 (159; 449) [91] | 0.0224 ² |
| CV inicial (\log_{10} cop/mL) ¹ | | 4.8 (4.2; 5.2) [351] | 4.9 (4.3; 5.3) [214] | 4.6 (3.9; 5.0) [137] | 0.0009 ² | 4.7 (4.3; 5.1) [51] | 4.6 (3.6; 5.0) [86] | 0.1905 ² |
| Estádio CDC | A | 290 (78%) | 171 (76%) | 119 (80%) | 0.0894 ³ | 43 (81%) | 76 (80%) | 0.3346 ⁴ |
| | B | 37 (10%) | 25 (11%) | 12 (8%) | | 2 (4%) | 10 (11%) | |
| | C | 43 (12%) | 29 (13) | 14 (9%) | | 7 (13%) | 7 (7%) | |
| | Desconhecido | 3 (1%) | 0 (0%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| Diagnóstico tardio | Sim | 178 (48%) | 98 (44%) | 80 (54%) | 0.0320 ³ | 20 (38%) | 60 (63%) | 0.0025 ³ |
| | Não | 191 (51%) | 126 (56%) | 65 (44%) | | 32 (60%) | 33 (35%) | |
| | Desconhecido | 4 (1%) | 1 (0%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| Doença avançada | Sim | 100 (27%) | 53 (24%) | 47 (32%) | 0.0611 ³ | 12 (23%) | 35 (37%) | 0.0725 ³ |
| | Não | 270 (72%) | 172 (76%) | 98 (66%) | | 40 (75%) | 58 (61%) | |
| | Desconhecido | 3 (1%) | 0 (0%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| Tipo viral | VIH-1 | 359 (96%) | 221 (98%) | 138 (93%) | | 53 (100%) | 85 (90%) | |
| | VIH-2 | 9 (3%) | 2 (1%) | 7 (5%) | | 0 (0%) | 7 (7%) | |
| | VIH-1+2 | 5 (1%) | 2 (1%) | 3 (2%) | | 0 (0%) | 3 (3%) | |
| Subtipo viral VIH-1 | B | 151 (41%) | 111 (50%) | 40 (28%) | | 35 (66%) | 5 (6%) | |
| | G | 44 (12%) | 26 (12%) | 18 (13%) | | 3 (6%) | 15 (17%) | |
| | CRF02_AG | 31 (9%) | 7 (3%) | 24 (17%) | | 1 (2%) | 23 (26%) | |
| | Outro | 73 (20%) | 44 (19%) | 29 (21%) | | 9 (17%) | 20 (23%) | |
| | Desconhecido | 65 (18%) | 35 (16%) | 30 (21%) | | 5 (9%) | 25 (28%) | |
| Resistências primárias | Nenhuma | 265 (71%) | 168 (75%) | 97 (66%) | 0.0161 ⁴ | 40 (75%) | 57 (60%) | 0.0357 ⁴ |
| | NRTI | 4 (1%) | 3 (1%) | 1 (1%) | | 0 (0%) | 1 (1%) | |
| | NNRTI | 19 (5%) | 11 (5%) | 8 (5%) | | 4 (8%) | 4 (4%) | |
| | IP | 15 (4%) | 12 (5%) | 3 (2%) | | 2 (4%) | 1 (1%) | |
| | Múltiplas | 9 (2%) | 6 (3%) | 3 (2%) | | 1 (2%) | 2 (2%) | |
| | Desconhecido | 61 (16%) | 25 (11%) | 36 (24%) | | 6 (11%) | 30 (32%) | |

AFS: África Subsariana; AMS: América do Sul; CV: carga viral; IMIG: imigrantes; IP – inibidores da protease; NNRTI – inibidores da transcriptase reversa não análogos; NRTI – Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos/nucleótidos; PT: portugueses. ¹ Mediana (IQR) [n]; ² Wilcoxon Rank test; ³ teste Qui-quadrado; ⁴ Fisher's exact test

TABELA 4 – DOENÇAS DEFINIDORAS DE SIDA (PRÉVIAS OU DURANTE O SEGUIMENTO) NOS DOENTES PORTUGUESES E SUBPOPULAÇÕES IMIGRANTES MAIS REPRESENTATIVAS

| | TOTAL (n) | PT (n) | AMS (n) | AFS (n) |
|--|-----------|----------|---------|----------|
| Doentes ativos | 373 | 225 | 53 | 95 |
| Doentes com pelo menos uma doença definidora de sida | 55 (15%) | 37 (16%) | 7 (13%) | 11 (12%) |
| Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar | 17 | 8 | 1 | 8 |
| Pneumonia a <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 13 | 11 | 1 | 1 |
| Candidíase esofágica | 13 | 8 | 3 | 2 |
| Linfoma não Hodgkin, Burkitt, imunoblástico ou primário do SNC | 5 | 5 | 0 | 0 |
| Doença por citomegalovírus | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Sarcoma de Kaposi | 4 | 3 | 0 | 1 |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Toxoplasmose cerebral | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Criptococose extrapulmonar | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Encefalopatia por VIH | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Criptosporidiose intestinal crónica | 1 | 1 | 0 | 0 |

AFS: África Subsariana; AMS: América do Sul; PT: portugueses; SIDA: Síndrome de imunodeficiência humana adquirida; SNC: sistema nervoso central

Os imigrantes apresentaram imunidade para o vírus da hepatite A (VHA) mais frequentemente ($p < 0.0001$), assim como os subsarianos em comparação com os doentes da AMS ($p < 0.01$) (Tabela 5). Os portugueses apresentaram maior proporção de vacinação para o vírus da hepatite B (VHB) e menor proporção de doentes com infeção passada ou crónica, quando comparados com os imigrantes ($p < 0.0001$), assim como os sul-americanos em comparação com os africanos ($p < 0.001$). Observaram-se 21 casos de infeção por vírus da hepatite C (VHC), dos quais um terço estava associado a consumos toxicofílicos endovenosos e 38%

ocorreu em HSH. Não foi documentado nenhum caso de coinfeção VHB e VHC.

No final do estudo não havia sido iniciada TARV a 17 doentes (5%), dos quais 4 eram *elite controllers* (Tabela 6). Destaca-se a maior percentagem de doentes naturais da AMS sob TARV com inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos/nucleótidos comparativamente à população subsariana que apresentou maior percentagem de doentes sob inibidores da protease ($p < 0.001$). Os africanos apresentaram tendência para um maior número de esquemas terapêuticos ($p < 0.05$) e contagem final de CD4 inferior

TABELA 5 – SEROLOGIAS PARA VÍRUS HEPATOTRÓPICOS À ADMISSÃO DOS DOENTES PORTUGUESES E SUBPOPULAÇÕES IMIGRANTES MAIS REPRESENTATIVAS

| | | TOTAL [n (%)] | PT [n (%)] | IMIG [n (%)] | P-value | AMS [n (%)] | AFS [n (%)] | P-value |
|----------------|-----------------|---------------|------------|--------------|---------------------|-------------|-------------|---------------------|
| Doentes ativos | | 373 | 225 | 148 | | 53 | 95 | |
| Serologia VHA | Negativa | 125 (34%) | 103 (46%) | 22 (15%) | $< 0.0001^1$ | 15 (28%) | 7 (7%) | 0.0019 ² |
| | Imune | 225 (60%) | 104 (46%) | 121 (82%) | | 36 (68%) | 85 (89%) | |
| | Desconhecida | 23 (6%) | 18 (8%) | 5 (3%) | | 2 (4%) | 3 (3%) | |
| Serologia VHB | Negativa | 156 (42%) | 89 (40%) | 67 (45%) | $< 0.0001^2$ | 31 (58%) | 36 (38%) | 0.0007 ¹ |
| | Infeção passada | 75 (20%) | 35 (16%) | 40 (27%) | | 9 (17%) | 31 (33%) | |
| | Infeção crónica | 8 (2%) | 0 (0%) | 8 (5%) | | 0 (0%) | 8 (8%) | |
| | AchHbs isolado | 16 (4%) | 7 (3%) | 9 (6%) | | 0 (0%) | 9 (9%) | |
| | Vacinado | 116 (31%) | 92 (41%) | 24 (16%) | | 13 (25%) | 11 (12%) | |
| | Desconhecida | 2 (1%) | 2 (1%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Serologia VHC | Negativa | 350 (94%) | 206 (92%) | 144 (97%) | 0.0496 ² | 52 (98%) | 92 (97%) | 1.0000 ² |
| | Positiva | 21 (6%) | 17 (8%) | 4 (3%) | | 1 (2%) | 3 (3%) | |
| | Desconhecida | 2 (1%) | 2 (1%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | |

AFS: África Subsariana; AMS: América do Sul; IMIG: Imigrantes; PT: portugueses; VHA: Vírus da Hepatite A; VHB: Vírus da Hepatite B; VHC: Vírus da Hepatite C.

¹ teste Qui-quadrado; ² Fisher's exact test.

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DURANTE O SEGUIMENTO DOS DOENTES PORTUGUESES E SUBPOPULAÇÕES IMIGRANTES MAIS REPRESENTATIVAS

| | | TOTAL [n (%)] | PT [n (%)] | IMIG [n (%)] | P-value | AMS [n (%)] | AFS [n (%)] | P-value |
|--|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Doentes ativos | | 373 | 225 | 148 | | 53 | 95 | |
| TARV atual | Sem TARV | 17 (5%) | 9 (4%) | 8 (5%) | 0.2375 ² | 2 (4%) | 6 (6%) | 0.0001 ⁴ |
| | 2NRTI + NNRTI | 135 (36%) | 77 (34%) | 58 (39%) | | 33 (62%) | 25 (26%) | |
| | 2NRTI + IP | 127 (34%) | 75 (33%) | 52 (35%) | | 9 (17%) | 43 (45%) | |
| | 2NRTI + II | 69 (18%) | 50 (22%) | 19 (13%) | | 8 (15%) | 11 (12%) | |
| | Outro | 25 (7%) | 14 (6%) | 11 (7%) | | 1 (2%) | 10 (11%) | |
| N.º de esquemas¹ | | 1 (1; 2) [373] | 1 (1; 2) [225] | 1 (1; 2) [148] | 0.1495 ³ | 1 (1; 2) [53] | 2 (1; 2) [95] | 0.0111 ³ |
| CD4 finais (cél/uL)¹ | | 616 (451; 808) [373] | 658 (474; 889) [225] | 562 (421; 738) [148] | 0.0022 ³ | 665 (487; 798) [53] | 513 (398; 662) [95] | 0.0021 ³ |
| Indetetabilidade | Sim sob TARV | 295 (79%) | 181 (80%) | 114 (77%) | 0.1988 ² | 46 (87%) | 68 (72%) | 0.1540 ⁴ |
| | CV 50-200cop/mL sob TARV | 13 (3%) | 8 (4%) | 5 (3%) | | 2 (4%) | 3 (3%) | |
| | CV >200cop/mL sob TARV | 14 (4%) | 7 (3%) | 7 (5%) | | 1 (2%) | 6 (6%) | |
| | Não, mas TARV <6 meses | 34 (9%) | 20 (9%) | 14 (9%) | | 2 (4%) | 12 (13%) | |
| | Sim, mas sem TARV | 4 (1%) | 0 (0%) | 4 (3%) | | 0 (0%) | 4 (4%) | |
| | Sem TARV | 13 (3%) | 9 (4%) | 4 (3%) | | 2 (4%) | 2 (2%) | |
| DST | Sim | 176 (47%) | 123 (55%) | 53 (36%) | 0.0004 ² | 33 (62%) | 20 (21%) | <0.0001 ² |
| | Não | 197 (53%) | 102 (45%) | 95 (64%) | | 20 (38%) | 75 (79%) | |

AFS: África Subsariana; AMS: América do Sul; CV: Carga viral; DST: Doenças sexualmente transmissíveis; II: Inibidores da integrase; IMIG: imigrantes; IP: inibidores da protease; N.º: número; NNRTI: inibidores da transcriptase reversa não análogos; NRTI: Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos/nucleótidos; PT: portugueses; TARV: Terapêutica Antirretroviral.

¹ Mediana (IQR) [n]; ² teste Qui-quadrado; ³ Wilcoxon Rank Sum test; ⁴ Fisher's exact test

(513 cél/uL) em comparação com os sul-americanos (665 cél/uL; $p < 0.01$). Os portugueses apresentaram contagem de CD4 final superior aos imigrantes (658 vs 562 cél/uL; $p < 0.01$). Não foram encontradas diferenças significativas relativamente ao valor de carga viral final entre as várias populações, tendo sido obtida supressão virológica em 83% dos doentes sob TARV (92% se forem excluídos os doentes sob TARV há menos de 6 meses).

A ocorrência de DST foi significativamente maior nos portugueses (55%) do que nos imigrantes (36%; $p < 0.001$), o mesmo acontecendo nos doentes com origem na AMS (62%) em comparação com os africanos (21%; $p < 0.0001$). A DST mais frequentemente diagnosticada foi a sífilis, que ocorreu em 36% dos doentes.

/ Discussão

Ao interpretar os resultados obtidos nesta coorte, é fundamental ter em conta que se trata de uma amostra de uma unidade funcional concreta com características específicas de referenciação. De referir que o HSH se situa no centro da cidade de Lisboa e numa zona com elevada prevalência de imigrantes, o que pode explicar a elevada proporção de imigrantes encontrada face aos dados oficiais nacionais. Por outro lado, a referenciação através do CAD da Lapa (onde, para além do teste rápido do VIH anónimo, se rastreiam e tratam outras DST, nomeadamente na

população HSH) pode resultar em enviesamento dos resultados com aumento da proporção de HSH.

A elevada frequência de HSH entre os portugueses do estudo (62%) reflete a tendência europeia observada nos últimos anos^{1,5,10}; contudo os dados oficiais nacionais apontam para valores inferiores (39%), ainda que em tendência crescente². Também na população sul-americana prevaleceu o modo de transmissão homossexual (83%), à semelhança do encontrado em alguns estudos internacionais^{11,12,13} e dados oficiais nacionais², embora com frequência menos expressiva do que a encontrada nesta coorte. Entre os doentes portugueses e sul-americanos quase metade teve diagnóstico em contexto de rastreio por comportamentos sexuais de risco ou existência de DST. Concomitantemente, estas populações também apresentaram proporções significativamente superiores de DST, indiciando a menor adesão da população HSH à utilização de preservativo, já documentada em outros estudos¹⁰.

A maior carga viral no diagnóstico nos portugueses comparativamente aos imigrantes poderá ter relação com a frequência não desprezível de doentes diagnosticados em seroconversão na população portuguesa, implicando cargas virais habitualmente bastante elevadas. Por outro lado, a existência de maior proporção de infeção por VIH-2 e 4 casos de *elite controllers* entre os imigrantes poderá ter favorecido também a diferença encontrada.

Na população natural da AFS objetivou-se representação expressiva de mulheres grávidas (cerca de 1/3 das mulheres africanas teve diagnóstico durante a gravidez) e transmissão heterossexual predominante, tal como relatado em outros estudos internacionais^{14,15}. De forma idêntica ao documentado em dados oficiais e estudos europeus de vigilância da infeção VIH^{5,16}, os doentes africanos apresentaram maior proporção de diagnóstico tardio nesta coorte (63%), assim como menor contagem de CD4 ao diagnóstico, ainda que a proporção de doença avançada não tenha sido significativamente diferente. Os portugueses e sul-americanos, com maior percentagem de HSH, apresentaram menor frequência de diagnóstico tardio. Vários estudos têm evidenciado a menor frequência de diagnóstico tardio em populações de HSH^{1,16,17}.

A pneumocistose foi a IO mais frequente entre os portugueses, tal como documentado em dados oficiais². Nos imigrantes subsarianos a tuberculose foi a IO mais frequente, possivelmente refletindo a elevada prevalência de tuberculose nos países de origem¹³.

Portugal apresenta uma das maiores proporções de subtipos não B do VIH-1 na Europa (61%)^{18,19}, sendo esta proporção semelhante à encontrada na coorte estudada. Por outro lado, tem sido documentado a relevância crescente do subtipo G na infeção por VIH-1 em Portugal^{18,19}. Também na população avaliada nesta coorte o subtipo G apresentou proporção relevante, sendo o subtipo viral não B mais frequente. Destaca-se ainda a proporção relevante entre os africanos do subtipo CRF02_AG, conhecida e relatada em diferentes estudos^{18,19}.

Foi objetivada uma relevante percentagem de doentes não imunes ao VHA, principalmente entre portugueses. Ao longo dos anos têm sido relatados surtos de infeção aguda por VHA em adultos jovens HSH, o último dos quais ocorrendo no início do ano de 2017 em alguns países da Europa, nomeadamente em Portugal, na área da grande Lisboa²⁰. Neste contexto é fundamental o rastreio serológico dos doentes VIH, principalmente os que apresentam maior risco de infeção aguda (como é o caso dos HSH), de forma a proceder à sua vacinação. Similarmente é fundamental o rastreio serológico para o VHB, tendo em conta vias de transmissão semelhantes ao VIH e complicações conhecidas no caso de coinfeção crónica. Como seria de esperar, a população portuguesa apresentou maior taxa de vacinação, ainda que a proporção de doentes não imune seja percentualmente similar entre portugueses e imigrantes. A população subsariana apresentou maior taxa de infeção VHB passada ou crónica, em relação provável com a maior prevalência desta infeção nos países de origem. Foi ainda encontrada uma maior proporção de doentes coinfectados por VHC na população portuguesa (8%), explicada provavelmente pela maior percentagem de doentes com história de toxicod dependência por via endovenosa nesta população.

Não foram encontradas diferenças quanto à carga viral final nas diferentes populações, ainda que se tenha objetivado uma tendência para maior número de esquemas terapêuticos nos doentes africanos. Por outro lado, os doentes africanos estavam mais frequentemente tratados com esquemas contendo inibidores da protease (IP), o que pode eventualmente ter relação com menor adesão terapêutica (já inferida em outro estudo²¹) e consequente escolha de esquema terapêutico com maior barreira genética; contudo, a adesão terapêutica não foi avaliada no presente estudo. A proporção não desprezível de doentes africanos com infeção por VIH-2 também poderá ter relação com o maior número de doentes sob esquema contendo IP. Apesar de não terem sido encontradas diferenças na carga viral final, os doentes africanos apresentaram menor contagem de CD4 final, o que está em provável relação com nível basal mais baixo.

Em suma, os imigrantes representam uma população com risco elevado de infeção por VIH, contabilizando quase metade dos doentes admitidos na consulta de Med/I durante o período de tempo estudado. Trata-se de um grupo heterogêneo, apresentando múltiplas diferenças sociodemográficas e clínicas entre si e relativamente à população portuguesa. Estas diferenças reforçam a necessidade de implementar campanhas de prevenção e rastreio adequadas às características específicas de cada população de forma a diminuir não só a incidência de infeção por VIH na população imigrante, mas também o diagnóstico tardio que, para além de ter implicações óbvias na progressão da doença, aumenta de forma importante o risco de transmissão. Por outro lado, é fundamental a criação de estratégias que permitam diminuir as barreiras socioculturais e económicas que impedem o acesso e a retenção nos cuidados de saúde por parte da população imigrante no sentido de aumentar a cobertura antirretroviral e a supressão virológica, diminuindo consequentemente o risco de transmissão.

/ Conflitos de interesse

O autor declara que não existiram quaisquer conflitos de interesse na realização deste trabalho. Este estudo foi apresentado durante o XIII Master de SIDA na Faculdade de Medicina de Barcelona em Espanha.

/ Agradecimentos

Este trabalho não seria possível sem a colaboração do Grupo de Consulta de Medicina/Imunodeficiência do Hospital de São José do Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, particularmente da Dra. Isabel Germano, da Dra. Fátima Lampreia e da Dra. Umbelina Caixas. Foi também fundamental a colaboração do *Servicio de Enfermedades Infecciosas* do Hospital Clínic em Barcelona, principalmente do Dr. Esteban Martínez e de Elisa de Lazzari.

/ Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2015*. Stockholm: ECDC, 2016. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
2. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2015*. Disponível em: <http://www.insa.pt/>.
3. Direção-Geral da Saúde. *Portugal – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números*. 2015. Disponível em <http://www.dgs.pt/>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control Technical Report. *HIV and migrants – monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report*. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
5. Pharris A, Quinten C, Tavoshi L, Spiteri G, Amato-Gauci A, the ECDC HIV/AIDS Surveillance Network. Trends in HIV surveillance data in the EU/EEA, 2005 to 2014: new HIV diagnoses still increasing in men who have sex with men. *Euro Surveill*. 2015; 20 (47).
6. European Centre for Disease Prevention and Control Technical Report. *Migrant health: epidemiology of HIV and AIDS in migrant communities and ethnic minorities in EU/EEA countries*. Jul 2009 (Revised edition Stockholm Mar 2010). Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
7. Hernando V, Arco D, Alejos B, Monge S, Amato-Gauci A, Noori T, et al. HIV infection in migrant population in the European Union and European Economic Area in 2007–2012: an epidemic on the move. *J Acquir Defic Syndr*. 2015 Oct 1; 70 (2): 204–211.
8. Tanser F, Barnighausen T, Vandormael A, Dobre A. HIV treatment cascade in migrants and mobile populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Nov; 10 (6):430–438.
9. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*. 2011 Jan; 12(1):61–64.
10. Nakagawa F, Phillips AN, Lundgren JD. Update on HIV in Western Europe. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Jun;11(2): 177–185.
11. Monge S, Elejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, et al. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med*. 2013 May;14(5):273–283.
12. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Ramos J, Sobrino P, Miró J, López-Costés LF, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en inmigrantes en España: características epidemiológicas y presentación clínica en la cohorte CoRIS, 2004–2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 (7):380–388.
13. Reyes-Urueña J, Campbell C, Hernando C, Vive N, Folch C, Ferrer L, et al. Differences between migrants and spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources. *Epidemiol Infect*. 2017 Jun;145(8):1670–1681.
14. Llenas-García J, Rubio R, Hernando A, Fiorante S, Maseda D, Matarranz M, et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes inmigrantes con infección por el VIH: estudio de 371 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):441–451.
15. Breton G, Lewden C, Spire B, Salmon D, Brun-Vézinet F, Duong M, et al. Characteristics and response to antiretroviral therapy of HIV-1-infected patients born in Africa an living in France. *HIV Medicine*. 2007;8:164–170.
16. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte AD, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001510.
17. Darling KE, Hachfeld A, Cavassini M, Kirk O, Furrer H, Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly*. 2016 Aug 21;146:w14348.
18. Abecasis AB, Wensing AM, Paraskevis D, Vercauteren J, Theys K, Van de Vijver DA, et al. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. *Retrovirology*. 2013 Jan 14;10:7.
19. Beloukas A, Psarris A, Giannelou P, Kostaki E, Hatzakis A, Paraskevis D. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: an overview. *Infect Genet Evol*. 2016 Dec;46:180–189.
20. Direção-Geral da Saúde. Orientação n.º 004/2017 sobre Hepatite A, atualizada a 31 março 2017. Disponível em <http://www.dgs.pt/>.
21. Frater AJ, Dunn DT, Beardall AJ, Ariyoshi K, Clarke JR, McClure MO, et al. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002 May 24;16(8):1139–1146.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* em lesões de impetigo

Evaluation of antimicrobial susceptibility of *S. aureus* in impetigo lesions

/ A. R. Dias¹ / P. Miranda¹ / M. M. Zarcos¹¹ Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria, Portugal

Correspondência:

Ana Rita Dias

Rua das Olhalvas

2410-197 Leiria, Portugal

Telefone: 244 817 053 (Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria)

Email: ritadias@myself.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

10/01/2018

Artigo aceite para publicação em

23/02/2018

/ Resumo

Introdução: O impetigo é a infeção cutânea mais frequente em idade pediátrica, sendo *S. aureus* o principal agente responsável.

Objetivos: Identificar o espectro de sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo.

Métodos: Estudo transversal. Recolha dos dados clínicos de crianças e adolescentes observadas numa urgência pediátrica com diagnóstico de impetigo. Realizou-se zangaratoa do exsudado de uma lesão de impetigo e das fossas nasais a todos os participantes. Registaram-se 95 diagnósticos de impetigo. Incluíram-se os participantes com isolamento de *S. aureus* numa das lesões e cuja resposta à terapêutica foi possível avaliar.

Resultados: Incluíram-se 70 participantes, 51,4% do género masculino, com média de idades de 5,8 anos. Isolou-se *S. aureus* nas fossas nasais em 57,1% dos doentes. Foram medicados com flucloxacilina 66,1%; amoxicilina/ácido clavulânico 22,9%; ácido fusídico tópico 58,6% e 4,3% com mupirocina tópica. Identificaram-se as seguintes resistências de *S. aureus*: 81,4% benzilpenicilina; 78,6% ácido fusídico; 7,1% eritromicina; 5,7% clindamicina; 1,4% oxacilina e 1,4% levofloxacina. Foi identificado um caso de *S. aureus* multirresistente nesta amostra (1,4%).

Conclusão: Nesta amostra *S. aureus* apresentou mais resistências ao ácido fusídico em relação ao que está descrito noutros estudos, e menos à clindamicina e eritromicina. Registou-se um caso de resistência à metilina.

Palavras-chave: Impetigo; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* metilinaresistente

/ Abstract

Introduction: Impetigo is the most common skin infection encountered in children, caused mainly by *S. aureus*.

Objectives: To identify antimicrobial susceptibility of *S. aureus* isolated from impetigo lesions.

Methods: Cross-sectional study. Clinical data from children and adolescents with impetigo lesions observed in a pediatric emergency was collected and analyzed. A nasal and impetigo lesion swab was performed to all participants. 95 diagnoses of impetigo were obtained. Participants were included if they had *S. aureus* isolation and the response to therapy could be evaluated.

Results: 70 participants were included, 51.4% of the male gender, with a mean age of 5.8 years. *S. aureus* nasal carriage was identified in 57.1% of patients. Treatment was performed with flucloxacillin in 66.1%, amoxicillin/clavulanic acid 22.9%, topical fusidic acid 58.6% and 4.3% with topical mupirocin. *S. aureus* were resistant: 81.4% to benzylpenicillin, 78.6% fusidic acid, 71% erythromycin, 5.7% clindamycin, 1.4% oxacillin and 1.4% levofloxacin. One methicillin-resistant *S. aureus* was identified in this sample [1.4%].

Conclusion: In this study, *S. aureus* resistance to fusidic acid was more common compared to what was described in other studies, and less common to clindamycin and erythromycin. One case of methicillin-resistance was identified.

Keywords: impetigo; *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

/ Introdução

O impetigo é a infecção cutânea mais frequente em idade pediátrica. Trata-se de uma infecção bacteriana cutânea superficial que, na sua forma mais comum – impetigo não bolhoso –, se caracteriza pelo aparecimento de lesões vesiculares que rompem, originando uma erosão superficial coberta por uma crosta cor de mel. O impetigo classifica-se como primário, quando surge em pele previamente saudável, ou secundário, quando a infecção ocorre em circunstâncias em que há alteração da barreira cutânea¹. Os agentes bacterianos responsáveis são *S. aureus* e *S. pyogenes*, com um predomínio de *S. aureus*¹, embora uma alternância entre os dois tenha sido observada².

O estudo etiológico por Gram e exame cultural é recomendado para identificação do agente causal. Porém, o tratamento sem exame microbiológico é aceitável nos casos típicos³.

A resolução das lesões ocorre com frequência de forma espontânea em duas a três semanas¹. Porém, a antibioterapia está indicada para abreviar o tempo de resolução das lesões e reduzir a transmissão da doença⁴. O tratamento tópico com mupirocina ou retapamulina é tão eficaz como os antimicrobianos orais no

tratamento do impetigo. No entanto, está recomendada a terapêutica sistêmica preferencial em doentes com muitas lesões e em surtos de impetigo, para diminuir a transmissão da infecção. Dado que a maioria de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo são sensíveis à metilina, as penicilinas resistentes às penicilinasas orais e as cefalosporinas de primeira geração são habitualmente eficazes no seu tratamento. Perante história de alergia à penicilina ou infeções por *S. aureus* resistente à metilina (MRSA), as alternativas terapêuticas incluem doxiciclina, clindamicina ou cotrimoxazol. Se o agente causal for o estreptococo, a penicilina é o tratamento de primeira linha, dispondo-se dos macrólidos ou da clindamicina para os pacientes com alergia à penicilina³.

As alterações na incidência dos agentes causais e a prevalência das resistências aos antimicrobianos no impetigo não são bem conhecidas⁵. É, portanto, pertinente conhecer as resistências destes agentes etiológicos aos antimicrobianos, de forma a delinear uma melhor abordagem terapêutica.

Este estudo realizou-se com os objetivos de identificar o espectro de sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo numa população pediátrica, bem como avaliar a sua resposta ao tratamento antimicrobiano instituído empiricamente.

/ Material e Métodos

Realizou-se um estudo descritivo transversal que decorreu no período de 1 junho a 30 de setembro de 2015. Registaram-se os dados clínicos de todas as crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, observadas na urgência pediátrica do Centro Hospitalar de Leiria, Portugal (hospital nível II) com diagnóstico de impetigo. Efetuou-se zangaratoa do exsudado de uma lesão de impetigo e zangaratoa das fossas nasais a todos os participantes. Todos foram medicados empiricamente com antibioterapia. Ficou agendada uma consulta sem presença do doente, por contacto telefónico, para avaliar a evolução da doença, a qual se realizou 2-7 dias após o episódio de urgência.

Foram excluídos os participantes que não apresentaram isolamento de *S. aureus* no exame microbiológico da lesão de impetigo, e aqueles que não atenderam o telefone para avaliar a evolução da doença após tratamento na urgência pediátrica.

A identificação do agente causal do impetigo realizou-se por exame cultural no laboratório de microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Leiria, de acordo com os procedimentos-padrão. Os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados utilizando o método de disco-difusão para benzilpenicilina, ácido fusídico, eritromicina, clindamicina, oxacilina e levofloxacina.

As variáveis em estudo foram: idade, localização das lesões de impetigo, número de lesões, existência de porta de entrada, contactos com portadores de lesões de impetigo, condições de higiene, terapêutica instituída na urgência pediátrica, evolução após o tratamento, resultados dos exames microbiológicos das fossas nasais e da lesão e resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Leiria. Foi obtido consentimento informado dos representantes legais de todos os participantes. Os direitos dos participantes foram assegurados, respeitando a sua disponibilidade e a sua participação anónima e voluntária.

Realizou-se a análise estatística descritiva dos dados em Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22®).

/ Resultados

Caracterização da amostra

Durante o período do estudo foram realizados 95 diagnósticos de impetigo. Destes, 12 foram excluídos por não ter sido possível avaliar a evolução da doença (por não atenderem o contacto telefónico agendado). Em 11 casos, o exame microbiológico da lesão foi negativo e verificaram-se 2 casos de infeção por outros agentes: um por *Kocuria kristinae* e outro por *Pseudomonas aeruginosa*. Foram, portanto, incluídas 70 crianças/adolescentes com impetigo em que houve isolamento de *S. aureus* numa das

lesões. Tinham idades compreendidas entre 1 mês e 15,5 anos, com média de idade de 5,8 anos, e não tinham antecedentes pessoais de relevo. Nesta amostra, 36 participantes eram do género masculino (51,4%). O número médio de lesões foi de 7,8 e o tempo médio de evolução da doença até à observação na urgência pediátrica foi de 11,2 dias. As lesões distribuíram-se pelas seguintes localizações: membros em 47 (67,1%), tronco em 32 (45,7%), couro cabeludo em 6 (8,6%), nariz em 11 (15,7%), pálpebra em 3 (4,3%), outra área da face em 24 (34,3%) e pavilhão auricular em 5 (7,1%). Verificaram-se 37 casos (52,8%) de impetigo secundário, dos quais 16 ocorreram em ferimento cutâneo (43,2%), 8 em lesões de picada de inseto (21,6%), 7 em lesões de prurigo estrófulo (18,9%) e 6 em eczema (16,2%). Havia história de contacto prévio com casos de impetigo no agregado familiar ou no infantário em 23 doentes (32,8%), e 3 crianças desta amostra apresentavam más condições de higiene (4,3%). Nesta amostra foi isolado *S. aureus* no exame microbiológico das fossas nasais em 40 casos (57,1%). Foram medicados com antibiótico sistémico (flucloxacilina ou amoxicilina/ácido clavulânico) 63 participantes (90%) e com antibiótico tópico (ácido fusídico ou mupirocina) 44 (62,8%). Verificou-se monoterapia sistémica em 26 crianças/adolescentes (37%) e tópica (com ácido fusídico) em 7 (10%). Os restantes casos foram medicados com antibiótico tópico e sistémico em simultâneo, correspondendo a 37 participantes (53%). Os antibióticos prescritos apresentam-se no Quadro I.

QUADRO I – FREQUÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM LESÕES DE IMPETIGO NESTA AMOSTRA

| ANTIBIÓTICO PRESCRITO | n (%) |
|-------------------------------|------------|
| Flucloxacilina | 47 (67,1%) |
| Em monoterapia | 22 |
| Amoxicilina/ácido clavulânico | 16 (22,8%) |
| Em monoterapia | 4 |
| Ácido fusídico tópico | 41 (58,6%) |
| Em monoterapia | 7 |
| Mupirocina | 3 (4,3%) |
| Em monoterapia | 0 |

Suscetibilidade aos antimicrobianos e evolução da doença

As resistências de *S. aureus* aos antimicrobianos estudados (benzilpenicilina, ácido fusídico, eritromicina, clindamicina, oxacilina e levofloxacina) apresentam-se no Quadro II.

Nesta amostra identificou-se um caso de *S. aureus* (1,4%) metilicilinaresistente (resistente a oxacilina, benzilpenicilina, levofloxacina e eritromicina, sensível ao ácido fusídico e a clindamicina). Foi isolado numa criança de 6 anos, sem fatores de

QUADRO II – PADRÃO DE RESISTÊNCIA DO *S. AUREUS* AOS ANTIMICROBIANOS NESTA AMOSTRA.

| ANTIBIÓTICO | n DE <i>S. AUREUS</i> RESISTENTES (%) |
|------------------|---------------------------------------|
| Benzilpenicilina | 57 (81,4%) |
| Ácido fusídico | 55 (78,6%) |
| Eritromicina | 5 (7,1%) |
| Clindamicina | 4 (5,7%) |
| Oxacilina | 1 (1,4%) |
| Levofloxacina | 1 (1,4%) |

risco e sem registo de antibioterapia nos seis meses anteriores. Apresentava lesão de impetigo, secundária a picada de inseto. O exame microbiológico das fossas nasais foi negativo. Foi medicada com flucloxacilina sistémica e ácido fusídico tópico, com evolução favorável.

Após instituição de antibioterapia empírica na urgência pediátrica, verificou-se resolução da doença em 67 casos (95,7%). Houve 7 crianças medicadas com ácido fusídico tópico em monoterapia, e em todas se isolaram *S. aureus* resistentes ao ácido fusídico. Destas, cinco tiveram resolução do quadro clínico medicadas apenas com esse antibiótico. Nas outras duas crianças verificou-se agravamento do quadro clínico, com aumento do número de lesões, pelo que foram medicadas com flucloxacilina, com boa evolução clínica posterior. A terceira falência terapêutica ocorreu numa criança medicada com flucloxacilina, na qual foi isolado *S. aureus* sensível a oxacilina e resistente a ácido fusídico. Foi posteriormente medicado com ácido fusídico tópico, com resolução do quadro clínico.

Registaram-se quatro casos de recorrência da infeção nesta amostra (5,7%). Estes doentes foram medicados com flucloxacilina (com ácido fusídico tópico associado em 3) no primeiro episódio, com resolução do quadro. Os *S. aureus* isolados nas lesões eram resistentes ao ácido fusídico e benzilpenicilina. Em três destes doentes foi isolado *S. aureus* nas fossas nasais, com o mesmo padrão de sensibilidade aos antimicrobianos. No segundo episódio de impetigo foram medicados com amoxicilina/ácido clavulânico sistémico e prescreveu-se mupirocina nasal aos casos índice e aos seus prestadores de cuidados. Foi isolado *S. aureus* nas fossas nasais do cuidador de uma destas quatro crianças.

Verificou-se nesta amostra um caso de impetigo com isolamento na lesão de *S. aureus* (resistente a ácido fusídico e benzilpenicilina) e *S. pyogenes* numa criança de 5 anos com lesões secundárias a ferimento cutâneo, sem contacto com portadores de lesões de impetigo. Foi medicada com flucloxacilina, com resolução do quadro clínico.

Os padrões de suscetibilidade aos antimicrobianos dos isolados de *S. aureus* nas fossas nasais dos participantes foram iguais aos dos isolados nas lesões.

/ Discussão

Este estudo forneceu dados importantes acerca de *S. aureus* adquirido na comunidade em lesões de impetigo numa população pediátrica em Portugal, onde foram conduzidos poucos estudos para esse efeito.

A transmissão de *S. aureus* ocorre sobretudo por contacto direto pele a pele com um indivíduo colonizado ou infetado. Os fatores de hospedeiro predisponentes para infeção incluem patologia como diabetes ou imunodeficiência adquirida e perda da barreira cutânea normal⁶. Nesta amostra os participantes não tinham antecedentes pessoais de relevo, mas 52,8% apresentavam impetigo secundário a alguma alteração da barreira cutânea, sendo a mais frequente a presença de uma ferida. Outros fatores de risco para contrair a infeção são a colonização por *S. aureus* e história de diagnóstico recente de infeção cutânea e dos tecidos moles num membro do agregado familiar⁷. No nosso estudo verificou-se uma prevalência de colonização das fossas nasais de 57,1% e história de contacto prévio com portadores de lesões de impetigo no agregado familiar ou no infantário em 32,8%. Os portadores de *S. aureus* apresentam maior risco de infeção e presume-se que são uma fonte importante de disseminação deste agente⁶.

No nosso estudo todas as crianças foram medicadas com antibiótico. Embora esteja documentada a resolução espontânea, a antibioterapia está indicada para abreviar o tempo de resolução das lesões e reduzir a transmissão da doença⁵. Apesar de todos terem realizado tratamento com antibiótico, registou-se recorrência da infeção em 5,7% dos casos, havendo colonização nasal em três dos quatro doentes e em um dos cuidadores. Numerosas estratégias de descolonização foram testadas numa tentativa de reduzir as infeções recorrentes. Especificamente, para doentes em ambulatório, as abordagens experimentadas incluíram mupirocina nasal, antibioterapia oral e banhos com clorhexidina, entre outras, sendo frequente o insucesso destes procedimentos na erradicação a longo prazo. A descolonização dos membros assintomáticos do agregado familiar também foi abordada noutros estudos. No entanto, não há evidência suficiente que suporte que a descolonização dos membros do agregado familiar e do caso índice reduza as infeções subsequentes⁷. Neste estudo realizou-se a descolonização das crianças que apresentaram recorrência da infeção, bem como dos cuidadores, com sucesso terapêutico e sem novo episódio de infeção.

Globalmente, as resistências dos agentes causais de impetigo aos antibióticos habitualmente utilizados no seu tratamento têm aumentado. A resistência de *S. aureus* a penicilina e eritromicina é comum¹. Nesta amostra 81,2% dos isolados de *S. aureus* eram

resistentes a penicilina. A prevalência da resistência a penicilina foi maior noutros estudos, entre 96,6% num estudo realizado na China⁸ e 99% num estudo realizado em Israel⁹. No que diz respeito à eritromicina, nesta amostra identificaram-se resistências à eritromicina em 7,2% dos isolados de *S. aureus*. Em contraste, nos estudos previamente mencionados foram descritas prevalências de resistências à eritromicina bastante superiores: 28% no estudo israelita⁹ e 97,3% no estudo chinês⁸.

A resistência à clindamicina de *S. aureus* sensível a meticilina foi de 89,1% num estudo na China⁸. No nosso estudo identificaram-se 5,8% de *S. aureus* resistentes a clindamicina, apresentando uma prevalência bastante inferior de resistências a esse antibiótico.

As resistências de *S. aureus* ao ácido fusídico descritas são muito variáveis: as frequências mais baixas foram reportadas na China, correspondendo a 1,4%⁸; entre 11,5 e 18,5% no Reino Unido em 2002^{10,11,12} e em 33% em lesões de impetigo e lesões de dermatite atópica sobreinfetadas num estudo sueco¹³. No nosso estudo constatou-se uma prevalência superior de resistência ao ácido fusídico, de 78,3%. Destaca-se que, apesar das resistências verificadas, uma percentagem significativa (71%) das crianças com isolamento de *S. aureus* resistente a ácido fusídico tratadas com esse agente em monoterapia apresentou resolução do quadro, refletindo uma grande percentagem de resistências *in vitro* com evolução clínica favorável apesar de tratadas com esse antibiótico. Essa evolução favorável poderá ser atribuível a resistências *in vitro* que não se traduzem *in vivo* ou à resolução espontânea das lesões, enquadrando-se no curso esperado da doença. O tratamento tópico do impetigo está recomendado perante um número reduzido de lesões³. Está descrita uma eficácia semelhante do ácido fusídico e da mupirocina numa revisão realizada em 2012¹, no entanto, nas últimas recomendações, os antimicrobianos tópicos contemplados no tratamento do impetigo são a

mupirocina, em três administrações diárias, ou a retapamulina em duas administrações diárias. Este tratamento deverá ter uma duração de cinco dias. Por outro lado, o tratamento sistémico recomendado deverá ter uma duração de sete dias e ser realizado preferencialmente com penicilinas resistentes às penicilinasas ou cefalosporinas de primeira geração, atendendo à elevada prevalência de *S. aureus* sensíveis a meticilina isolados em lesões de impetigo. A doxiciclina, a clindamicina e o cotrimoxazol são as alternativas perante infeções por MRSA e para os doentes com alergia à penicilina. De destacar que, se o agente etiológico for *S. pyogenes*, a penicilina deverá ser o antimicrobiano escolhido, reservando-se os macrólidos ou a clindamicina para os pacientes com alergia à penicilina³.

A prevalência de MRSA é também muito variável, com valores de 1–3% em França e 50% nos Estados Unidos da América¹⁴. Apesar de a prevalência de *S. aureus* resistentes à meticilina adquiridos na comunidade (CA-MRSA) estar a aumentar globalmente, há poucos dados disponíveis acerca desse tema em Portugal. Num estudo retrospectivo realizado numa população pediátrica entre 1998 e 2004 está descrita uma prevalência de CA-MRSA de 9–22%, com tendência decrescente¹⁵. Outro estudo, publicado em 2011, descreve uma prevalência de 7,9% de CA-MRSA¹⁶. No nosso estudo foi identificado apenas um caso de MRSA, correspondendo a 1,4% da amostra.

Este estudo contraria as elevadas resistências à eritromicina e clindamicina de *S. aureus* em lesões cutâneas registadas noutros estudos e demonstra uma baixa prevalência de MRSA numa população pediátrica portuguesa. Destaca-se ainda que o tratamento do impetigo segundo as recomendações internacionais é adequado à população pediátrica do nosso hospital, dado o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados nesta amostra.

/ Bibliografia

1. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD003261.
2. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):229–35.
3. Stevens DL et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2).
4. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, Twynholm M, Singh KP, Scangarella N, et al.

Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1077–82.

5. Pangilinan R, Tice A, Tillotson G. Topical antibiotic treatment for uncomplicated skin and skin structure infections: Review of the Literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(8):957–965.
6. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Sep;7(9):629–41.
7. Smith CH, Goldman RD. Staphylococcus aureus decolonization for recurrent skin and soft tissue infections in children. *Can Fam Physician*. 2012 Dec;58(12):1350–2.

8. Liu Y, Xu Z, Yang Z, Sun J, Ma L. Characterization of community-associated Staphylococcus aureus from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Dec 21;5(12):e127.
9. Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: implications of a high prevalence of erythromycin-resistant Staphylococcus aureus strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Feb;36(2):287–90.
10. Owen SE, Cheesbrough JS. Fusidic acid cream for impetigo. Findings cannot be extrapolated. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1394.

11. Stoddart B, Colllyns T, Denton M. Fusidic acid cream for impetigo. Problem may be clinically important. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1394.
12. Zadik P, Young N. Fusidic acid cream for impetigo. Resistance trends must be monitored. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1394.
13. Alsterholm M, Flytström I, Bergbrant IM, Faergemann J. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):52–57.
14. Kikuta H, Shibata M, Nakata S, Yamanaka T, Sakata H, Akizawa K, et al. Predominant Dissemination of PVL-Negative CC89 MRSA with SCCmec Type II in Children with Impetigo in Japan. *Int J Pediatr*. 2011;2011:143872.
15. Rodrigues F, Alves AF, Lemos L. *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade: importância da monitorização das resistências aos antibióticos. *Acta Pediatr Port*. 2006;3(37):83–6.
16. Conceição T, Aires-de-Sousa M, Pona N, Brito MJ, Barradas C, Coelho R, et al. High prevalence of ST121 in community-associated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages responsible for skin and soft tissue infections in Portuguese children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Feb;30(2):293–7.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Tosse convulsa – pesquisa e identificação de DNA de *Bordetella* – estudo retrospectivo

Whooping cough – identification of *Bordetella* DNA – retrospective study

/ A. Carmo¹ / A. Maresch¹ / L. Correia²
/ G. Marques¹ / L. Araújo¹ / H. Pereira²
/ F. Rodrigues¹

¹ Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal;

² Laboratório de Biologia Molecular, Polo HP - Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Correspondência:

Henriqueta Pereira

Laboratório de Biologia Molecular, Polo HP

Hospital Pediátrico de Coimbra,

Coimbra, Portugal

Email: henriquetapereira@chuc.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
20/12/2017

Artigo aceite para publicação em
23/02/2018

/ Resumo

Introdução: A tosse convulsa é uma toxi-infecção respiratória causada pela bactéria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) que continua ainda hoje a ser um problema de saúde pública relevante.

Objetivos: Determinar retrospectivamente o número de casos positivos para *B. pertussis* identificados no laboratório de Biologia Molecular, Polo HP – Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre setembro de 2011 e março de 2017.

Métodos: Efetuámos uma pesquisa parametrizada anonimizada, por recurso ao *middleware* disponibilizado pelo Serviço de Patologia Clínica do CHUC, que teve por base o pedido de pesquisa de *B. pertussis*, tendo sido também solicitados os seguintes dados: idade, sexo e informação clínica. Em todos os pedidos a identificação da *B. pertussis* foi efetuada por PCR em tempo real (RT-PCR) e por *nested* multiplex PCR.

Resultados: Encontrámos 153 amostras positivas para *B. pertussis* (8% dos pedidos de pesquisa e identificação). Destes casos, 31,4% foram detetados em lactentes com idade $\leq 3M$. Em 20 doentes (13,1%) com pesquisa e identificação positiva da *B. pertussis* foi solicitado hemograma. Nove dos 20 doentes apresentavam linfocitose, sendo que 8 tinham idade $\leq 2M$. Todos os doentes com linfocitose necessitaram de internamento por dificuldade respiratória.

Conclusões: O número de pedidos de pesquisa de *B. pertussis* por suspeita de tosse convulsa tem aumentado desde que o teste foi disponibilizado no nosso Serviço, no último trimestre de 2011. O número de casos positivos para *B. pertussis* tem sofrido flutuações, com picos em 2012/13 e em 2016. Os casos positivos ocorreram principalmente em pequenos lactentes. A análise dos resultados reforça a necessidade de se manter um sistema ativo de vigilância epidemiológica e de se considerar a tosse convulsa como diagnóstico diferencial na infeção respiratória dos pequenos lactentes.

Palavras-chave: tosse convulsa; *Bordetella pertussis*; pequenos lactentes

/ Abstract

Introduction: Whooping cough is a respiratory infection caused by *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) a bacteria that continues to be a relevant public health problem.

Objectives: To determine the number of positive cases for *B. pertussis* identified in the Laboratory of Molecular Biology, HP Pole – Clinical Pathology Service of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), between September 2011 and March 2017.

Methods: The results were collected anonymously from our laboratory middleware database considering the request of *B. pertussis*. Age, sex, diagnosis, and clinical information was also collected. Identification of *B. pertussis* was performed by real time PCR and nested multiplex PCR. Data were analyzed with SPSS software.

Results: 8% of the request for *B. pertussis* identification were positive. 31.4% of the positive cases were detected in infants aged $\leq 3M$. A blood count was required in 20 patients (13.1%) with a positive identification of *B. pertussis*. Nine of the 20 patients had lymphocytosis, 8 of whom were $\leq 2M$. All patients with lymphocytosis required hospitalization due to respiratory failure.

Conclusions: The number of requests for *B. pertussis* identification raised since the analysis became available in the last trimester of 2011. The number of positive cases for *B. pertussis* was not constant and presented 2 main peaks, one in 2012/13 and the other in 2016. The positive cases were mainly identified in infants. The analysis of the results reinforces the need to maintain an active system of epidemiological surveillance and to consider whooping cough as a differential diagnosis in the respiratory infection of young infants.

Keywords: Whooping cough, *Bordetella pertussis*, Infants

/ Introdução

A tosse convulsa é uma doença infecciosa do trato respiratório mais frequentemente causada por *Bordetella (B.) pertussis*, que tem o homem como único reservatório^{1,2}.

B. pertussis é um cocobacilo capsulado, gram negativo aeróbio pertencente ao género *Bordetella* que, para além de *B. pertussis*, é constituído por 8 espécies: *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*, *B. petrii*, e *B. ansorpii*²⁻⁴. As duas primeiras espécies, em conjunto com *B. pertussis*, são consideradas espécies clássicas e as cinco últimas são consideradas novas espécies. Relativamente a *B. parapertussis* existem duas estirpes: uma que causa infeções respiratórias no homem, com características semelhantes à infeção por *B. pertussis*; e outra que causa infeções respiratórias em ovinos^{5,6}. *B. bronchiseptica* é considerada o ancestral das espécies que infetam os mamíferos e causa infeções respiratórias em diversos mamíferos, nomeadamente gatos, cães, porcos e coelhos. No homem, apesar de a infeção por *B. bronchiseptica* ser rara, tem sido identificada em doentes que contactaram com animais infetados e em doentes imunodeprimidos, nomeadamente doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana, manifestando-se nestes casos como

uma pneumonia cavitada^{4,7}. Esta espécie de *Bordetella* tem a particularidade de, ao contrário da *B. pertussis* e da *B. parapertussis*, ser frequentemente resistente à eritromicina. *B. holmesii* tem sido identificada em situações de sépsis e de infeções respiratórias, manifestando-se de forma semelhante a *B. pertussis*. No entanto, os doentes são geralmente mais velhos que os afetados por *B. pertussis* e os episódios de cianose e de apneia são menos frequentes e menos intensos³. *B. avium*, *B. hinzii* e *B. petrii* foram identificadas em infeções respiratórias de aves e, ocasionalmente, em doentes imunodeprimidos com patologia pulmonar e em doentes que contactam com aves, não se conhecendo a sua contribuição nas infeções respiratórias⁴. Relativamente às espécies *B. trematum* e *B. ansorpii*, há ainda pouca informação no que concerne à sua capacidade de infetar o homem²⁻⁴.

A tosse convulsa é uma doença muito contagiosa, em que a transmissão ocorre por contacto com gotículas respiratórias da pessoa infetada. A infeção apresenta características sazonais e etárias, sendo mais frequente entre o verão e o outono, e afeta preferencialmente crianças entre os 3 e os 6 anos podendo no entanto afetar crianças de todas as faixas etárias e adultos^{1,8,9}.

B. pertussis coloniza as células ciliadas da mucosa respiratória e produz diversos fatores de virulência, nomeadamente toxina *pertussis*, toxina adenilato ciclase e adesinas como a hemaglutinina filamentososa, que alteram diversas vias de sinalização celular¹⁰⁻¹³. A toxina *pertussis* altera a via de sinalização da proteína G, contribuindo para a ativação do mecanismo da tosse paroxística, para o desenvolvimento da linfocitose e para o aumento da sensibilidade à histamina^{1,2}. A toxina adenilato ciclase é ativada pela calmodulina das células do hospedeiro, induzindo um aumento da produção do AMPc que inibe a resposta oxidativa das células fagocíticas e a atividade das células NK^{14,15}. A hemaglutinina filamentososa, em conjunto com outras adesinas, colabora no processo de adesão da bactéria ao hospedeiro e na alteração da atividade dos cílios^{14,16}.

Clinicamente, a infeção por *B. pertussis* caracteriza-se por um período de incubação de 7 a 10 dias, podendo variar de 5-21 dias. A infeção decorre em três fases: fase catarral, que se caracteriza por obstrução nasal, lacrimejo, tosse seca, sem febre ou febre baixa; fase paroxística, em que ocorre um agravamento da tosse caracterizada por paroxismos que podem acompanhar-se de cianose e que tipicamente terminam com um guincho inspiratório e vômito; fase de convalescença, em que os acessos de tosse se tornam ligeiros e menos frequentes. Pode ainda observar-se linfocitose, trombocitose, alteração da secreção de insulina, desidratação e má-nutrição no seguimento dos vômitos, ocasionalmente alterações neurológicas como confusão, convulsões, perda de consciência e recorrência dos acessos de tosse ao longo de dias a semanas após desaparecimento da infeção^{1,2,9,10,12}.

O diagnóstico da tosse convulsa é clínico, existindo no entanto vários exames laboratoriais para a sua confirmação, tais como: reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR-), serologia, imunofluorescência e cultura de amostras da nasofaringe¹⁷⁻¹⁹. Para além destes testes, a existência de linfocitose no hemograma e a observação no esfregaço de sangue periférico de linfócitos maduros, com núcleos frequentemente clivados, não sendo específicas, são sugestivas e consideradas indicadoras de gravidade e de prognóstico na infeção por *B. pertussis*^{20,21}.

De acordo com dados da OMS, anualmente existem cerca de 50 milhões de casos de tosse convulsa dos quais resultam cerca de 300 000 mortos, principalmente crianças^{8,11,18,19}. Em Portugal, de acordo com as informações divulgadas pela Direção-Geral de Saúde (DGS), entre 2012 e 2015 a maior incidência da tosse convulsa ocorreu em crianças com idade inferior a 2 meses (42% dos casos), seguida do grupo etário de 2 a 5 meses (32%), tendo os óbitos ocorrido exclusivamente em lactentes de idade inferior a 2 meses^{9,17,22}.

Considerando o aumento da incidência da tosse convulsa, realizámos um estudo retrospectivo para determinar o número de casos positivos para *B. pertussis* identificados no laboratório de Biologia Molecular, Polo HP - Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre setembro de 2011 e março de 2017.

/ Material e Métodos

Para determinar o número de pedidos de pesquisa de *B. Pertussis* efetuados entre setembro de 2011 e março de 2017, recorremos ao *middleware* disponibilizado pelo Serviço de Patologia Clínica do CHUC e efetuámos uma pesquisa parametrizada anonimizada que teve por base o pedido de pesquisa de *B. pertussis*, sendo em paralelo obtidos os seguintes dados: idade, sexo, serviço que solicitou o pedido e informação clínica.

A pesquisa de *B. pertussis* foi efetuada em zaragatoas nasofaríngeas enviadas ao laboratório de Biologia Molecular – Polo HP.

A metodologia utilizada para a deteção e identificação da *B. pertussis* baseou-se nas recomendações do grupo de trabalho "Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries" criado pelo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) que uniformizou os procedimentos laboratoriais adequados ao diagnóstico da tosse convulsa por técnicas de biologia molecular a partir de zaragatoas nasofaríngeas¹⁸.

No nosso estudo, para além da pesquisa e identificação da *B. pertussis*, foi também efetuada a pesquisa e identificação da *B. parapertussis*. Para tal, recorreu-se à técnica de RT-PCR, utilizando os sistemas Smart cycler Bp/Bpp Cepheid® e RIDA®GENE Bordetella da r-Biopharm; e à técnica de PCR, utilizando o sistema Nested Multiplex PCR, FilmArray® Respiratory Panel, Idaho Technology.

De acordo com as recomendações do fabricante de cada sistema procedeu-se ao isolamento e amplificação exponencial do DNA da *B. pertussis* e da *B. parapertussis* por recurso à técnica de PCR. As reações de PCR decorreram na presença de uma molécula fluorescente que se intercala nos produtos de PCR, originando um sinal de fluorescência diretamente proporcional à quantidade do produto amplificado, o que permite diferenciar as amostras positivas das negativas e identificar a *B. pertussis* e a *B. parapertussis*.

Todos os dados foram analisados por recurso ao *software* IBM® SPSS.

/ Resultados

Entre setembro de 2011 e março de 2017 foram efetuados 1931 pedidos para deteção e identificação do DNA da *B. pertussis* e da *B. parapertussis*. Verificou-se que 67,6% de todos os pedidos foram provenientes do Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico. A análise do número de pedidos por ano revelou que em 2012 foram efetuados 92 pedidos e em 2016, 739 pedidos, o que representa um aumento de aproximadamente oito vezes (Figura 1).

Das 1931 pesquisas de *B. pertussis*, verificou-se que 8% (153) foram positivas. Foram também efetuadas 384 pesquisas de *B. parapertussis*, sendo que 1,8% (7) foram positivas.

O número de casos positivos para *B. pertussis* em cada ano variou significativamente: 31 casos em 2012, 33 casos em 2013 e 52 casos

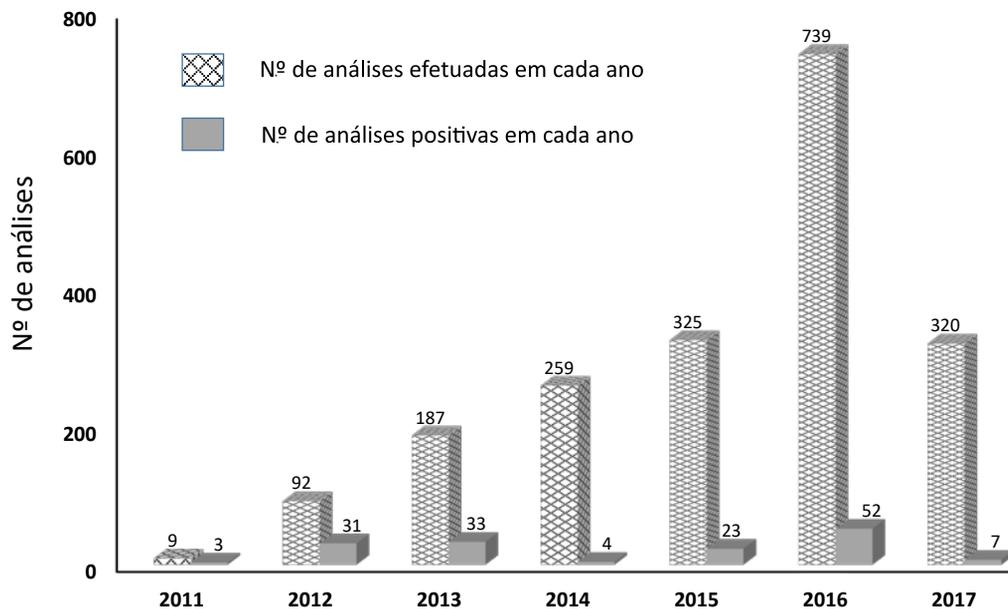


Figura 1 – N.º de análises efetuadas e n.º de análises positivas para *B. pertussis* em cada ano. O n.º de análises em 2017 diz apenas respeito ao 1.º trimestre.

em 2016. Nos anos de 2014 e 2015 observou-se uma redução do número de casos positivos, figura 1. No entanto, verifica-se que a maior percentagem de casos positivos foi observada em 2012 (33,7%). Em 2016, a percentagem de casos positivos foi de 7,0% (Figura 1).

A distribuição pela idade revelou que 31,4% dos casos positivos para *B. pertussis* foram detetados em lactentes com idade igual ou inferior a 3 meses (M); 15% tinham uma idade compreendida entre 4 M e 2 anos (A); 17% dos casos tinham uma idade compreendida

entre 3-6 anos; 17% tinham uma idade compreendida entre 7 e 12 anos e 19,6% tinham uma idade superior ou igual a 13 anos; a idade mínima foi 3 semanas, e a máxima foi 27 (Figura 2).

A análise da distribuição dos casos positivos ao longo dos meses evidenciou que o maior número de casos positivos ocorreu entre abril e setembro (Figura 3).

Considerando que a tosse convulsa pode estar associada a linfocitose determinou-se o número de casos em que foi efetuado estudo

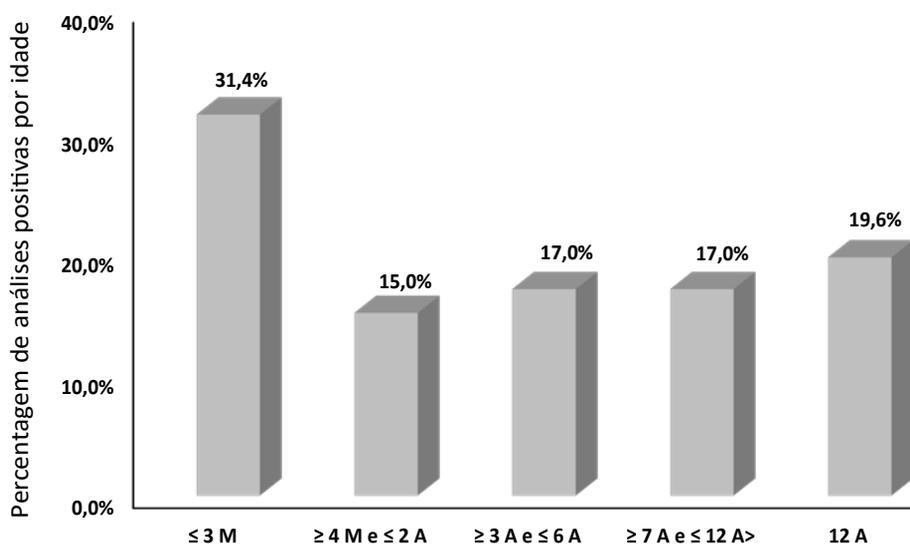


Figura 2 – Percentagem de casos positivos de *B. pertussis* por idade

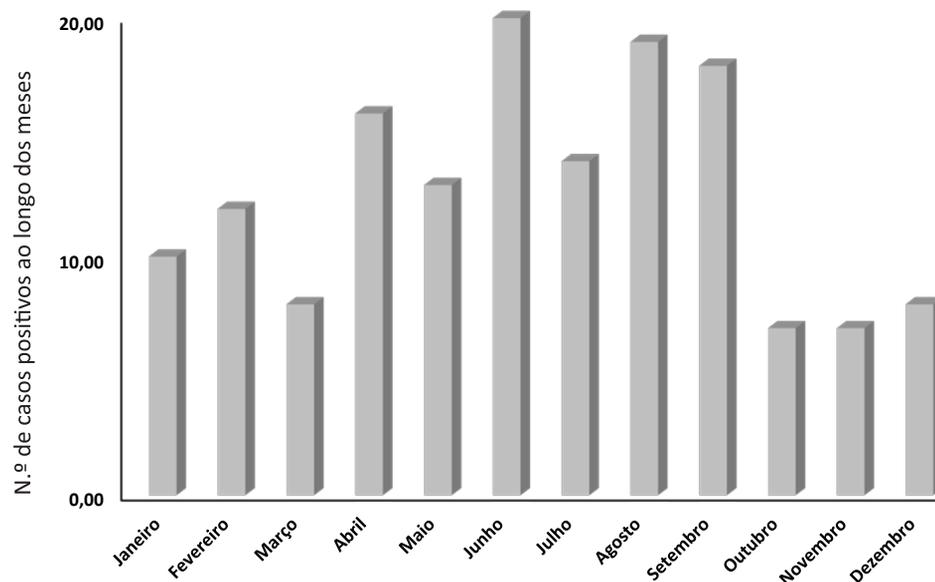


Figura 3 – Distribuição dos casos positivos de *B. pertussis* pelos meses do ano

analítico hematológico. Em 20 doentes com pesquisa e identificação positiva de *B. pertussis* foi solicitado hemograma (13,1%). Em 11 dos 20 doentes (55%) o número de linfócitos encontrava-se dentro do intervalo de referência (IR) corrigido para a idade. Nove doentes (45%) apresentavam linfocitose, com o valor médio de $27 \times 10^9/L$ (mínimo: $14,5 \times 10^9/L$, máximo: $64,4 \times 10^9/L$), sendo que 8 destes doentes tinham idade $\leq 2M$, e um doente tinha 2 anos.

Todos os doentes com linfocitose necessitaram de internamento por insuficiência respiratória. Dos 11 doentes que apresentavam

um número de linfócitos dentro do IR apenas 2 (ambos com 1M de idade) tiveram necessidade de internamento. Todos os doentes internados apresentaram boa evolução clínica e laboratorial. Num doente com linfocitose foi efetuado esfregaço de sangue cuja observação evidenciou a presença de linfócitos maduros, de pequenas dimensões, com núcleos frequentemente clivados que são sugestivos de infeção por *B. pertussis*, principalmente em lactentes (Figura 4).

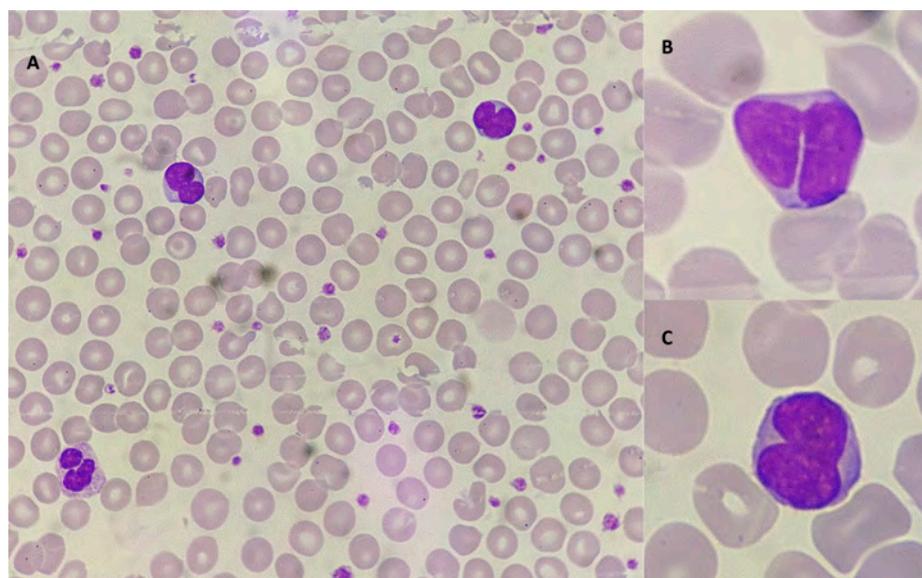


Figura 4 – Esfregaço de sangue em doente com pesquisa de *B. pertussis* positiva e linfocitose. Presença de linfócitos maduros, de pequenas dimensões, com núcleos frequentemente clivados. Esfregaço de sangue corado com May-Grünwald Giemsa. A: ampliação de 100x.

/ Conclusão

A análise dos resultados revelou que a partir do ano de 2012 se assistiu a um aumento significativo do número de pedidos de pesquisa de *B. pertussis*. Em 2012, 33,7% dos pedidos foram positivos, o que correspondeu a 31 casos. Em 2013, apesar de a percentagem de casos positivos (17,6%) ter diminuído, o número de casos aumentou para 33. Em 2014 e 2015 houve uma redução da percentagem e do número absoluto de casos positivos para *B. pertussis*. Em 2016, o número de casos positivos aumentou para 52, constituindo 7,0% do número de casos analisados. Verificou-se também que esse aumento ocorreu principalmente nos pequenos lactentes, estando em concordância com os dados nacionais revelados pela DGS.

Relativamente à distribuição dos casos positivos pelos meses do ano, verificou-se que a maioria dos casos foi diagnosticada nos meses de verão, o que se encontra de acordo com as características epidemiológicas da infeção por *B. pertussis*^{2,8,10}.

Tendo em conta a elevada percentagem de casos positivos em lactentes com idade igual ou inferior a 3M, conclui-se que o intervalo de idades anteriormente considerado (3-6A) como sendo o mais afetado por *B. pertussis* já não se aplica, o que evidencia uma alteração das características epidemiológicas da tosse convulsa.

Dado que a maioria dos doentes eram pequenos lactentes, o estudo hematológico foi solicitado apenas nos casos que apresentavam maior gravidade. A análise dos nossos dados demonstrou que dos 9 doentes que apresentavam linfocitose todos necessitaram de internamento. Dos 11 doentes que não apresentavam linfocitose apenas 2 necessitaram de internamento. Apesar do número reduzido de doentes em que foi realizado hemograma, estes dados parecem estar de acordo com resultados de estudos anteriores que referem que a leucocitose com linfocitose, não sendo específica da infeção por *B. pertussis*, é considerada indicador de gravidade^{20,21}.

O aumento da incidência da tosse convulsa e a alteração da faixa etária afetada foram observados em diversos países, o que

determinou a avaliação da eficácia das vacinas e dos planos de vacinação. Os estudos realizados apontaram como causas principais para o aumento da incidência da tosse convulsa: a redução, em alguns países, do número de vacinações por se ter transmitido a ideia de que a doença estava quase erradicada e que não era uma doença grave; a substituição das vacinas do tipo célula inteira por vacinas acelulares que apresentam menos efeitos secundários mas que possuem também uma eficácia mais reduzida com perda da imunidade ao longo do tempo; e a ocorrência de mutações no genoma bacteriano que limitam o efeito da vacina^{2,8,11,13,23}.

Considerando os resultados destes estudos e o aumento do número de casos positivos em recém-nascidos, os planos de vacinação em vários países foram reformulados, sendo que em Portugal a Comissão de Vacinas recomendou "A vacinação de jovens pais e conviventes que desejem reduzir o risco de infeção para si e para os recém-nascidos com quem residem; a vacinação durante o terceiro trimestre da gravidez (entre as 28 e 36 semanas) durante surtos, como o que ocorre atualmente na Europa; a vacinação de adolescentes e adultos pode ser recomendada como medida de proteção individual"²⁴. Para além disso, em 2016, a DGS recomendou a vacinação da grávida, entre as 20 e as 36 semanas de gestação, idealmente até às 32 semanas, com uma dose de vacina combinada contra a tosse convulsa, o tétano e a difteria, em doses reduzidas (TdpA) no sentido de diminuir o número de casos de tosse convulsa nos pequenos lactentes²².

A análise dos nossos resultados em conjunto com os resultados publicados a nível mundial reforça a necessidade de se manter um sistema ativo de vigilância epidemiológica e de considerar a tosse convulsa como diagnóstico diferencial na infeção respiratória dos lactentes, particularmente naqueles que não efetuaram a vacina DTPa e/ou cujas mães não efetuaram a vacina durante a gravidez. Nesta faixa etária, a tosse convulsa pode assumir características de grande gravidade, podendo manifestar-se através de episódios de cianose ou de apneia, acompanhados ou não de bradicardia e de paroxismos de tosse.

/ Bibliografia

- Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, et al. Pertussis pathogenesis - what we know and what we don't know. *J Infect Dis*. 2014;209(7):982-985.
- Melvin J a, Scheller E V, Miller JF, Cotter P a. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):274-288.
- Pittet LF, Emonet S, Schrenzel J, Siegrist CA, Posfay-Barbe KM. Bordetella holmesii: An under-recognised Bordetella species. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):510-519.

- Srigley JA, David M. Goldfarb, Pernica and JM. Bordetella Species Other than Bordetella pertussis. *Clin Microbiol Newsl*. 2015;37(8):61-65.
- Sammels L. Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis. *PCR Clin Microbiol*. 2010:119-123.
- Qin X, Zerr DM, Kronman MP, et al. Comparison of molecular detection methods for pertussis in children during a state-wide outbreak. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15(1):28.
- Huebner ES, Christman B, Dummer S, Tang Y-W, Goodman S. Hospital-acquired Bordetella

- bronchiseptica infection following hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 2006;44(7):2581-2583.
- Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis*. 2014;209(7):978-981.
- Silva SR, Ribeiro F, Maia C, Roseta J, Flores MM, Pedro HID. Internamento por tosse convulsa - casuística de cinco anos de um hospital de nível II da região centro. 2010;XXV:252-255.

10. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):326-382.
11. CDC. Pertussis. *Epidemiol Prev Vaccine-Preventable Dis Pink B.* 2015:81-100.
12. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and Pathogenesis of Fatal *Bordetella pertussis* Infection in Infants. *Clin Infect Dis.* 2008;47:328-338.
13. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series Module 4 : *Pertussis Update* 2009.; 2009.
14. Guiso N. *Bordetella* Adenylate Cyclase-Hemolysin Toxins. *Toxins (Basel).* 2017:1-13.
15. Carbonetti N. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Futur Microbiol.* 2011;5:455-469.
16. Sebo P, Osicka R, Masin J. Adenylate cyclase toxin-hemolysin relevance for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(10):1215-1227.
17. Correia P, Tavares M. Linhas de Orientação para Diagnóstico e Terapêutica da Tosse Convulsa. *Publicação da Soc Port Pediatr.* 2010:1-9.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *Guidance and protocol for the use of real-time PCR in laboratory diagnosis of human* *Guidance and protocol for the use of RT-PCR for diagnosis of Bordetella infections 2012.*
19. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Diagnosis of Whooping Cough Caused by Bordetella Pertussis/ Bordetella Parapertussis Update 2014.*
20. Soumya Pandey and Neslihan Cetin. Peripheral smear clues for *Bordetella pertussis*. *Blood.* 2013;122:4012.
21. Funaki T, Miyairi I. Lymphocytosis in a baby with pertussis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):130.
22. Direção-Geral da Saúde. *Vacinação da grávida contra a tosse Convulsa.* Orientação 2/2016 da DGS, 2016. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022016-de-15072016.aspx>, acedida em 1/12/2017.
23. Jerris RC, Williams SR, MacDonald HJ, Ingebrigtsen DR, Westblade LF, Rogers BB. Testing implications of varying targets for *Bordetella pertussis*: comparison of the FilmArray Respiratory Panel and the Focus B. *pertussis* PCR assay. *J Clin Pathol.* 2015;68(5):394-396.
24. Comissão de vacinas SIP-SPP. *Recomendações sobre vacinas extra programa nacional de vacinação.* Sociedade de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2016. Disponível em http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=573#accordion_ancora, Acedido em 1/12/2017.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Malária – uma causa rara de colecistite aguda

Malaria – a rare cause of acute cholecystitis

/ É. Ornelas¹ / R. Maia¹ / R. Carvalho²
/ M. do Céu Dória³

¹ Interna de Medicina Interna no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE;

² Intensivista e Assistente Hospitalar de Medicina Interna na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Clínico Champalimaud;

³ Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE.

Correspondência:

Énia Ornelas
Praceta João Villaret n.º3, 4.ºE,
2700-481 Venda Nova, Amadora, Lisboa.
Email: eornelas1988@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
12/01/2018

Artigo aceite para publicação em
23/03/2018

/ Resumo

A malária é uma das infecções parasitárias com maior impacto a nível mundial. Estão descritas várias complicações associadas, nomeadamente gastrointestinais. A colecistite acalculosa é uma complicação rara, cujo diagnóstico requer um elevado grau de suspeição.

A colecistite acalculosa é caracterizada pela inflamação da vesícula biliar na ausência de cálculos, estando frequentemente associada a agressões fisiológicas graves. Apresentamos o caso de uma mulher de 37 anos, residente em Portugal. Admitida no serviço de urgência por malária grave, uma semana após ter regressado de Angola. Apesar da resposta favorável ao tratamento, persistiu febril, com dor à palpação do hipocôndrio direito e parâmetros inflamatórios aumentados. A ecografia abdominal revelou vesícula distendida de parede espessada, sem cálculos, pelo que se assumiu o diagnóstico de colecistite aguda acalculosa.

Palavras-chave: *Plasmodium falciparum*, malária, colecistite, acalculosa

/ Abstract

Malaria is one of the parasitic infections with the greatest impact worldwide. Several complications have been described, namely gastrointestinal. Acute acalculous cholecystitis is a rare complication of malarial infection that requires a high index of suspicion.

Acalculous cholecystitis is characterized by inflammation of the gallbladder in absence of calculi, frequently associate to serious physiologic aggressions. Abdominal ultrasound is the imaging study mostly used for diagnosis. The combination of two or more criteria and the characteristic clinical picture is considered to be diagnostic. We present the case of a woman 37 years old, living in Portugal. She was admitted at emergency department for severe malaria, a week after returning from Angola.

Despite the favourable response to treatment, the patient remained febrile, with pain on the right hypochondrium and with high inflammatory parameters. An abdominal ultrasound revealed a distended gallbladder with a thickened wall, in absence of calculi and the patient was diagnosed with acute acalculous cholecystitis.

Keywords: *Plasmodium falciparum, malaria, cholecystitis, acalculous*

/ Introdução

A malária é uma das infecções parasitárias com maior impacto a nível mundial, constituindo uma importante causa de morbimortalidade em crianças e adultos nos países endêmicos¹⁻². Apesar de ter sido erradicada das zonas temperadas do globo, a crescente migração para os países tropicais, mantém elevado o número de casos reportados em todo o mundo¹. Das cinco espécies conhecidas, *Plasmodium falciparum* é a que está associada a maior número de complicações e a maior mortalidade³. As complicações gastrointestinais são frequentes, no entanto a colecistite acalculosa associada a malária é extremamente rara⁴⁻⁵.

A semiologia inespecífica (dor abdominal, icterícia, febre, hepatomegalia) é muitas vezes sobreposta nestas duas entidades (malária e colecistite acalculosa), o que constitui um desafio diagnóstico importante.

Neste artigo descrevemos o caso clínico de uma mulher de 37 anos com diagnóstico de malária grave, que se apresentou com esta complicação.

/ Caso Clínico

Descrevemos o caso de uma mulher de 37 anos, raça negra, residente em Portugal, admitida no serviço de urgência por malária grave por *Plasmodium falciparum*.

Da história progressiva destaca-se uma viagem recente a Angola com regresso uma semana antes do internamento, não tendo sido realizada quimioprofilaxia da malária.

A doente apresentava um quadro com quatro dias de evolução caracterizado por febre, calafrios, cefaleia e prostração. Constatou-se, na admissão hospitalar, depressão do estado de consciência (Glasgow Coma Scale 9), febre alta (temperatura timpânica 40°C), taquicardia (frequência cardíaca 120bpm) e hipotensão (pressão arterial 83/53mmHg); sinais meníngeos ausentes. Mucosas descoradas e desidratadas, ausência de sinais de dificuldade respiratória; na observação abdominal a referir hepatoesplenomegalia, esgar de dor à palpação de todos os quadrantes abdominais, sem aparente reacção peritoneal.

Da investigação analítica destacava-se anemia grave normocítica, normocrômica (hemoglobina 6.6g/dL), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 2.9mg/dL) e lactato desidrogenase elevada (1160UI/L), parâmetros inflamatórios aumentados (proteína C reativa 16mg/dL e leucocitose 15 000/L sem neutrofilia), trombocitopenia (37 000/L), função renal sem alterações (creatinina 0.65mg/dL e ureia 25mg/dL), normoglicemia (100mg/dL), gasimetria com acidemia metabólica grave (pH 7.2, bicarbonato 18 mmol/L) e lactatos elevados (2.4mmol/L).

O esfregaço de sangue periférico revelou formas trofozoítos de *Plasmodium falciparum* com 8% de parasitemia.

Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica e punção lombar, que não mostraram alterações.

Admitiu-se o diagnóstico de malária grave, e a doente foi transferida para a unidade de cuidados intensivos, tendo iniciado de imediato terapêutica dirigida com quinino e doxiciclina endovenosos.

Às 48 horas de tratamento a doente apresentava descida da parasitemia para 1%, mas persistia febril e com elevação dos parâmetros inflamatórios. Desenvolveu um quadro "de novo" de dor à palpação do hipocôndrio direito com defesa, pelo que realizou ecografia abdominal, que revelou vesícula distendida de parede espessada, sem cálculos e com sinal de Murphy à passagem da sonda assim como presença de coleção líquida peri colestática. Assim, assumiu-se o diagnóstico de colecistite aguda acalculosa, pelo que se iniciou antibioterapia empírica com meropenem. Atendendo ao risco de complicações associadas à colecistite aguda, o caso foi discutido em equipa multidisciplinar (Medicina Intensiva, Cirurgia Geral, Infecçiology e Imagiologia), tendo-se decido realizar colecistectomia laparoscópica. A evolução clínica foi favorável e a doente teve alta ao décimo dia de internamento.

/ Discussão

No ano de 2015 foram reportados 212 milhões de novos casos de malária em todo o mundo e 429 000 mortes. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam para uma redução

da taxa de incidência da malária de 21% entre 2010 e 2015 e redução da mortalidade associada em 29%. O continente africano continua a ser o principal foco endêmico, contribuindo com 90% dos novos casos e 92% das mortes¹.

Todos os anos são documentados mais de 30 000 casos de malária em viajantes, tratando-se da infecção importada mais frequente⁶. Segundo a OMS, o número de casos de malária na Europa aumentou cerca de 8 vezes entre 1973 e 1999, fenómeno explicado pela crescente migração de e para os países endêmicos⁷. Em Portugal, a malária é uma doença de notificação obrigatória. Segundo dados da Direção-Geral da Saúde, entre 2013 e 2015, foram reportados cerca de 150 casos/ano em Portugal.

É uma doença febril com sintomas inespecíficos. Trata-se de uma patologia potencialmente grave, pois pode evoluir rapidamente com disfunção de órgão (neurológica, renal, hepática e hematológica) e morte se o tratamento não for atempado. A mortalidade associada à malária varia entre 0,6% e 3,8%, podendo atingir mais de 20% nos casos de malária grave, mesmo com tratamento adequado^{8,9}.

É preciso um elevado nível de suspeição clínica para se estabelecer o diagnóstico. A confirmação faz-se pela presença de formas assexuadas de *Plasmodium falciparum* no sangue periférico¹⁰.

Existem descritas até à data 5 espécies capazes de causar doença no ser humano: *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* e *knowlesi*. As formas graves de malária são quase exclusivamente causadas pelo *Plasmodium falciparum*¹¹.

Segundo a OMS, para que se considere malária grave, deverá estar presente pelo menos um critério clínico (alteração do estado de consciência, choque, Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto, icterícia, hemoglobinúria, hemorragia espontânea) ou laboratorial [anemia grave (hemoglobina <7g/dL), hipoglicemia (glicemia <40mg/dL), acidose metabólica, hiperlactacidemia (> 5mmol/L), hiperparasitemia (> 10%), lesão renal aguda (creatinina sérica > 3mg/dL)]².

A dor abdominal nos doentes com malária é frequente e pode dever-se a vários fatores, tais como gastroenterite induzida pela malária, gastrite secundária aos antimaláricos e mais raramente devido a hepatite e colecistite acalculosa.

A colecistite acalculosa corresponde a uma pequena percentagem dos casos de colecistite aguda (2-15%). Os factores de risco incluem o trauma, a sépsis, o choque, a diabetes e as infeções sistémicas^{4,11}. A sua fisiopatologia é multifactorial. O principal mecanismo parece estar relacionado com a estase biliar resultante do aumento da viscosidade e alterações na contractilidade da vesícula.

Os doentes com malária têm maior suscetibilidade à colecistite acalculosa pelo aumento da viscosidade da bilis (decorrente da

febre e desidratação) e ausência de via oral (jejum/anorexia) que leva à diminuição da contractilidade da vesícula, podendo ainda contribuir ou estar associada a isquémia da parede (consequente à desidratação, hipotensão e sequestro dos parasitas na microvasculatura)^{4,12}.

O diagnóstico de colecistite acalculosa baseia-se na presença de um quadro clínico sugestivo apoiado por sinais ecográficos [distensão da vesícula, espessamento da parede (>3mm), sinal de Murphy com a passagem da sonda, líquido pericolestático e presença de lamas sem cálculos]⁴.

A abordagem terapêutica da colecistite acalculosa associada à malária não é consensual. A maioria dos casos descritos na literatura respondeu favoravelmente às medidas conservadoras (estabilização hemodinâmica e início precoce do tratamento antimalárico)¹³; no entanto há autores que defendem que o tratamento definitivo deverá ser a colecistectomia percutânea ou laparoscópica pelo risco inerente de evolução com perfuração e gangrena, não havendo preferência entre nenhuma das técnicas⁴. A cobertura antibiótica de largo espectro (principalmente com objetivo de cobertura de Gram positivos como Enterococos, bacilos Gram negativos e anaeróbios) também surge como uma opção terapêutica, sendo recomendada por alguns autores pelo risco de contaminação da vesícula por estes microorganismos¹⁴⁻¹⁵. A taxa de mortalidade associada à colecistite acalculosa de qualquer causa é considerável (30%) independentemente da terapêutica instituída. O diagnóstico e a intervenção precoce são os fatores determinantes na evolução¹⁶. Cada caso deve ser avaliado por uma equipa multidisciplinar e a decisão individualizada considerando os riscos e benefícios de uma atitude conservadora versus intervenção percutânea ou cirúrgica. Nesta doente em particular, que se apresentou com quadro de malária grave com resposta adequada à terapêutica dirigida mas com desenvolvimento precoce de colecistite aguda acalculosa, a decisão de realização de intervenção cirúrgica baseou-se no risco associado a esta complicação..

/ Conclusão

A malária constitui ainda um grave problema de saúde pública a nível mundial, com um crescente número de casos importados e uma taxa de mortalidade elevada, apesar dos avanços na prevenção, no tratamento dirigido e no suporte do doente crítico.

A colecistite acalculosa é uma complicação extremamente rara da infeção por *Plasmodium*. As manifestações clínicas são em parte sobreponíveis às da malária, pelo que o diagnóstico desta complicação exige um elevado índice de suspeição.

O seu diagnóstico constitui assim um desafio clínico, pois normalmente corresponde a um segundo evento num paciente gravemente doente.

/ Bibliografia

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2016*. World Health Organization (2016). doi:10.1071/EC12504
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria Third edition. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85, 556–557 (2015).
3. Louis, H., Miller & Michael. Malaria Pathogenesis. *Science (80-.)*. 264, 1878–1883 (1994).
4. de Oliveira Junior, SA *et al.* Acute Acalculous Cholecystitis in Critically ill Patients: Risk Factors, Diagnosis and Treatment Strategies. *J. Pancreas* 17, 580–586 (2016).
5. Yombi, JC, Meuris, CM, Van Gompel, AM, Ben Younes, M & Vandercam, BC. Acalculous cholecystitis in a patient with Plasmodium falciparum infection: A case report and literature review. *Journal of Travel Medicine* 13, 178–180 (2006).
6. Angelo, KM *et al.* Malaria after international travel: a GeoSentinel analysis, 2003–2016. *Malar. J.* 16, 293 (2017).
7. WHO. International Travel and Health - ITH. *Int. Travel Heal. Situat.* 144–166 (2012). at <http://www.who.int/ith/ITH_chapter_7.pdf>
8. WHO. Global Malaria Programme. http://www.who.int/malaria/publications/who_measures_to_stop_monotherapies.pdf. *WHO Global Malaria Programme* (2010). at <http://www.who.int/malaria/publications/who_measures_to_stop_monotherapies.pdf>
9. Kain, KC, Harrington, MA., Tennyson, S & Keystone, JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 27, 142–149 (1998).
10. Bailey, JW, Williams, J, Bain, BJ, Parker-Williams, J & Chiodini, PL. Guideline: The laboratory diagnosis of malaria. *Br. J. Haematol.* 163, 573–580 (2013).
11. Krishnan, A & Karnad, DR Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 31, 2278–84 (2003).
12. Hasse, C *et al.* Influence of ceruletid on gallbladder contraction: A possible prophylaxis of acute acalculous cholecystitis in intensive care patients. *Digestion* 56, 389–394 (1995).
13. Khan, FY & El-Hiday, AH Acute acalculous cholecystitis complicating an imported case of mixed malaria caused by Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax. *Int. J. Infect. Dis.* 14, (2010).
14. Curley, JM, Mody, RM & Gasser, RA. Case report: Malaria caused by Plasmodium vivax complicated by acalculous cholecystitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 85, 42–49 (2011).
15. Barie, PS & Fischer, E Acute acalculous cholecystitis. *Journal of the American College of Surgeons* 180, 232–244 (1995).
16. Huffman, JL & Schenker, S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 15–22 (2010).

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ 8º Encontro Nacional da Clínica de
Ambulatório VIH / Hospitais de Dia**

Centro de Congressos da Alfândega do Porto
12 e 13 de julho de 2018

**/ XI Congresso nacional de SIDA e
XIV Congresso nacional de doenças
infecciosas e microbiologia clínica**

Organizados pela Associação Portuguesa para
o Estudo Clínico da SIDA (APECS) e Sociedade
Portuguesa de Doenças Infecciosas e
Microbiologia
28 novembro a 1 dezembro de 2018

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ 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/

**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: / /



DOLUTEGRAVIR, O CORE DO MEU TRATAMENTO

O ÚNICO INIBIDOR DA INTEGRASE SIMULTANEAMENTE COM:



EFICÁCIA
SUPERIOR^{1,6}

Comparativamente a EFV, DRV/r
+ ATV (em mulheres) em doentes
não sujeitos a tratamento
antirretrovírico prévio^{1,6}



ELEVADA BARREIRA
À RESISTÊNCIA^{1,6}

O resistências a DTG+2NITRs
em doentes não sujeitos
a tratamento antirretrovírico prévio^{1,6}



SEM
POTENCIADOR^{1,2}

Com poucas interações
medicamentosas clinicamente
significativas^{1,2}

BASEIO O MEU REGIME TERAPÊUTICO EM DOLUTEGRAVIR



TIVICAY é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade infetados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).¹

TRIUMEQ é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg.²

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*5701.²

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: 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 TERAPÊUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. **Adultos e adolescentes (>40 kg):** Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. **Doses esquecidas:** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. **Idosos (≥ 65 anos):** Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requirem 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 hematólogicos. **Compromisso renal:** Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 ml/min. **Compromisso hepático:** O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. **População pediátrica:** Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilato. **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 possuem o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se

se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a 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 poucos frequentemente reações semelhantes após o reinício 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 deslazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. **Descrição clínica das reações de hipersensibilidade:** Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**. Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticária) 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 incluíam sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **podem ser um 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 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 antirretrovírica 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 inter-

rompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomendando-se a monitorização periódica das lesões da função hepática e dos marcadores de replicação do VIH, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou a agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. Exemplos relevantes: reinite por *Chlamydia pneumoniae*, 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 reativação imunológica. Recomendando-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. **Distúrbio 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 o estovudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estes estavam relacionados predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afecções hematológicas (anémia, neutropenia) e doenças metabólicas (hipercalcemia, hiperliposemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afecções neurológicas da infância tardia (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 antiretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. **Entarde do miocárdio:** Estudos observacionais mostram uma associação entre o entarde do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíam principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de entardes 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 entarde do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando preservar Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). **Osteonecrose:** Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintom 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 etorvirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, ritonavir, lamivudina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e eva 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 cálcio, cálcio, polivitáminas. Recomendando-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 mefloquina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de mefloquina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com mefloquina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da mefloquina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFETOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), fadiga (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 necrose epidérmica fôlica 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 reativação imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Frequentes: anorexia. **Pouco frequentes:** hiperglicidemia, hiperglicemia. **Muito raras:** acidose láctica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Muito frequentes:** insónia. **Frequentes:** sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono. **Pouco frequentes:** ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes:** cefaleia. **Frequentes:** tonturas, sonolência, letargia. **Muito raras:** neuropatia periférica, parestesia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Frequentes: tosse, sintomas nasais. **Doenças gastrointestinais:** **Muito frequentes:** náuseas, diarreia. **Frequentes:** vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia. **Raras:** pancreatite. **Afecções hepatobiliares:** **Pouco frequentes:** icterícia. **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia. **Muito raras:** eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica fôlica. **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Frequentes: artralgia, afecções musculares (incluindo mioalgia). **Raras:** rabdomiólise. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Muito frequentes:** fadiga. **Frequentes:** astenia, febre, mal-estar geral. **Exames complementares de diagnóstico:** Frequentes: Aumentos do CPK, aumentos da ALT/AST. **Raras:** aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir:** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. **Pele:** **Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana). **Trato gastrointestinal:** **Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, ulceração na boca, Trato respiratório:** **Dispneia, tosse, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória. Diversos:** **Febre, letargia, mal-estar geral, edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilia. Neurológicas/Psiquiátricas:** **Cefaleia, parestesia, Hematológicas:** Linfopenia, **Fígado/pâncreas:** **Aumento dos testes da função hepática:** hepatite, insuficiência hepática. **Musculoesqueléticas:** **Mialgia,** raramente miálgia, **Artalgia,** aumento da creatinina, insuficiência renal. **Urológica:** 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. 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 – Tel: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O CRM

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pode-se aos profissionais de saúde que notifiem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page/seram/monitoracao/seram/homepage>; E-mail: informacao@infarmed.pt. **NOME DO MEDICAMENTO:** Tivicay. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém 10, 25 ou 50 mg de dolutegravir. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido revestido por película. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Indicado em combinação com outros medicamentos antiretrovirais, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade infetados com o VIH. **POSIOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. **Adultos infetados por VIH-1 sem resistência documentada ou clinicamente suspeita:** à classe das integrases: 50 mg, 1x/dia. Deve ser administrado 2x/dia quando administrado concomitantemente com alguns medicamentos (ex. efavirenz, nevirapina, liranavir/ritonavir ou ritonavir). **Adultos infetados por VIH-1 com resistência à classe das integrases (documentada ou clinicamente suspeita):** 50 mg 2x/dia. Na presença de resistência documentada que inclua Q148+22 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, os modelos sugerem que possa ser considerado uma dose mais elevada em doentes com opções terapêuticas limitadas (menos do que dois agentes ativos) devido à resistência multiclasse avançada. A decisão de utilizar dolutegravir nestes doentes deve ser baseada no padrão de resistência à integrase. A administração concomitante com alguns medicamentos deve ser evitada (ex. efavirenz, nevirapina, liranavir/ritonavir ou ritonavir). **Adolescentes com 12 ou mais anos de idade:** Em adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade e com peso igual ou superior a 40 kg) infetados por VIH-1 sem resistência à classe das integrases, a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg uma vez por dia. Na presença de resistência a inibidores da integrase, a informação existente é insuficiente para recomendar uma dose de dolutegravir em adolescentes. **Crianças de 6 a menos de 12 anos de idade:** Em doentes infetados com VIH-1 sem resistência à classe das integrases, a dose recomendada de dolutegravir em crianças (6 a menos de 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 15 kg) é determinada de acordo com o peso da criança. Na presença de resistência a inibidores da integrase, a informação existente é insuficiente para recomendar uma dose de dolutegravir em crianças. As recomendações da dose de acordo com o peso são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Recomendações da dose pediátrica

| Peso corporal (kg) | Dose |
|--------------------|--|
| 15 a menos de 20 | 20 mg uma vez por dia (tomada como dois comprimidos de 10 mg) |
| 20 a menos de 30 | 25 mg uma vez por dia |
| 30 a menos de 40 | 35 mg uma vez por dia (tomada como um comprimido de 25 mg e um de 10 mg) |
| 40 ou superior | 50 mg uma vez por dia |

Deve ser seguida a recomendação específica da dosagem para os comprimidos de 10 mg, tal como descrito na Tabela 1. Assim, a dose de 50 mg 1x/dia não deve ser dada como cinco comprimidos de 10 mg. **Desespecificação:** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve tomar Tivicay o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4h. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4h, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. **Doses:** A quantidade de doses disponíveis em doentes de idade ≥ 6 anos é limitada. **Compromisso renal:** Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (CrCl < 30 ml/min, que não estão a fazer diálise). **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C); por esse motivo dolutegravir deve ser usado com precaução nestes doentes. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de dolutegravir em crianças com < 6 anos de idade ou com peso < 15 kg não foram ainda estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Na presença de resistência à classe das integrases, para aumentar a exposição, deve ser tomado preferencialmente com alimentos (particularmente em doentes com mutações Q148). **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dobutolol. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antiretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. **Resistência à classe das integrases:** A atividade de dolutegravir é consideravelmente comprometida por estirpes víricas que incluem a mutação Q148+22 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. **Reações de hipersensibilidade:** Caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, distúrbio orgânico, incluindo reações hepáticas graves. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade, dolutegravir e outros fármacos suspeitos devem ser imediatamente suspensos. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. A demora em suspender o tratamento com dolutegravir ou outras substâncias ativas suspeitas pode resultar numa reação alérgica com risco de vida. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas (tipicamente durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR). São exemplos relevantes a reinite por *Chlamydia pneumoniae*, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*. Doenças autoimunes, tal como a Doença de Graves, também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunológica; o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, em alguns doentes coinfectados com hepatite B e/ou C, foram observados aumentos na bioquímica hepática consistentes com síndrome de reativação imunológica. Recomendando-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Iniciar ou manter terapêutica efetiva para a hepatite B quando se inicia dolutegravir em doentes coinfectados com hepatite B. **Infeções oportunistas:** Os doentes devem ser alertados de que dolutegravir não é uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. **Interações medicamentosas:** Na presença de resistência à classe das integrases devem ser evitados fatores que reduzem a exposição ao dolutegravir incluindo a administração concomitante com medicamentos que reduzem a exposição ao dolutegravir (ex. antiácidos com alumínio/magnésio, suplementos de ferro e cálcio, multivitáminas e agentes indutores, etorvirina (sem inibidores da protease potenciados), liranavir/ritonavir, ritonavir, eva de S. João e outros medicamentos antiépilepticos). Dolutegravir aumentou as concentrações de mefloquina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de mefloquina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir. A mefloquina é eliminada por via renal. É importante monitorizar a função renal quando existe tratamento concomitante com dolutegravir. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da mefloquina deve ser fortemente considerada. **Osteonecrose:** Foram notificados casos de osteonecrose em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR. **EFETOS INDESEJÁVEIS:** **Doenças do sistema imunitário:** **Pouco frequente:** Hipersensibilidade, síndrome de reativação imunológica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Frequente:** Insónia, sonhos anormais, depressão. **Pouco frequente:** ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequente:** Cefaleia. **Frequente:** tonturas. **Doenças gastrointestinais:** **Muito frequente:** Náuseas, diarreia. **Frequente:** Vômitos, flatulência, dor abdominal alta, dor e desconforto abdominal. **Afecções hepatobiliares:** **Pouco frequente:** Hepatite. **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** **Frequente:** Erupção cutânea, prurido. **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Pouco frequente:** Artralgia, mioalgia. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequente:** Fadiga. **Exames complementares de diagnóstico:** **Frequente:** Aumentos da ALT e/ou AST e CPK. **Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais:** Durante a primeira semana de tratamento ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas (alteração média de 9,9 μ mol desde a linha de base). Os aumentos da creatinina foram comparáveis entre vários regimes de base. Estas alterações não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. **TITULAR DA AIM:** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** julho 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 ViivHV, Unipessoal Lda., R. Di. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque-Miraflôres, 1499-013 Algés, Portugal. NIPC: 509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01. Arquiparque-Miraflôres, 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 contactar o Departamento Médico da Viiv Healthcare – Tel: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

Abreviaturas: ATV – atazanavir; DRV – darunavir; EFV – efavirenz; r – ritonavir.

Referências: 1. Resumo das características do medicamento TIVICAY – julho 2017. 2. Resumo das características do medicamento TRIUMEQ – janeiro 2017. 3. Walmsley S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70(5):515-519. 4. Molina JM, et al. Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. 5. Orrell C, et al. The Lancet HIV. 2017. doi:10.1016/s2352-3018(17)30095-4. 6. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis. 2013;13(11):927-935.

TRIUMEQ e TIVICAY são propriedade ou licenças das empresas do grupo Viiv Healthcare.
©2017 TIVICAY do grupo Viiv Healthcare ou sob licença.



ViivHV Healthcare, Unipessoal, Lda.
R. Di. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque-Miraflôres, 1499-013 Algés, Portugal
NIPC: 509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01
PRT/572/006/17(2) Data de preparação: setembro de 2017.



JÁ CONHECE O VIIV EXCHANGE?

Viiv exchange



www.viivexchange.pt



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



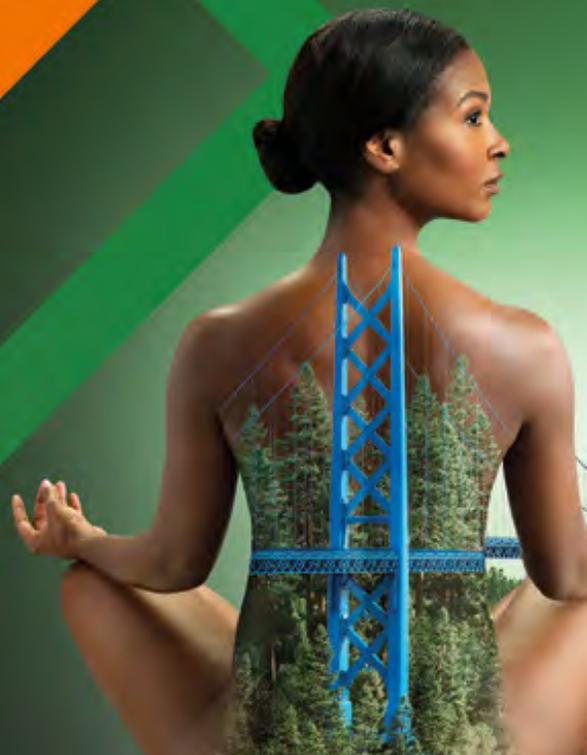
Descovy[®] 
emtricitabina/tenofovir alafenamida
200/10mg e 200/25mg comprimidos



Odefsey[®] 
emtricitabina 200mg/rilpivirina 25mg/
tenofovir alafenamida 25mg comprimidos



Baseado em DESCOVY[®]
emtricitabina/tenofovir alafenamida
200/10mg e 200/25mg comprimidos



READY TO GO!

Symtuza
(darunavir/cobicistat/emtricitabina/
tenofovir alafenamida) comprimidos
800mg/150mg/200mg/10mg



Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9 | 2740 - 262 Porto Salvo | Portugal

Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob o n.º 10576 Capital Social 2.693.508,64 € | N.º Contribuinte 500 189 412
Material promocional elaborado em abril de 2018 | PHPT/SYM/0418/0004

Janssen Infectious Diseases
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen-Cilag

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. **Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película.** Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato). **Indicações terapêuticas:** Symtuza® é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso corporal de, pelo menos 40 kg). Os testes genotípicos devem orientar a utilização de Symtuza®. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg, é de um comprimido, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia:** A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de Symtuza®, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Doentes previamente submetidos a TAR:** Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l podem utilizar um comprimido revestido por película de Symtuza®, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Aconselhamento relativo à omissão de doses:** Se uma dose de Symtuza® for omitida durante as 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de Symtuza®, com alimentos, assim que for possível. Se tiver decorrido mais de 12 horas após a hora habitual da toma, a dose omitida não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual. **Populações especiais:** **Idosos:** A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, Symtuza® deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos. **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose de Symtuza® em doentes com compromisso hepático grave (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto, Symtuza® deve ser utilizado com precaução nestes doentes, uma vez que os componentes de Symtuza®, darunavir e cobicistate, são metabolizados pelo sistema hepático. Symtuza® não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), assim, Symtuza® não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. **Compromisso renal:** Não é necessário ajuste da dose de Symtuza® em doentes com taxa de filtração glomerular estimada (eTFGCG) ≥ 30 ml/min, de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault. Symtuza® não deve ser iniciado em doentes com uma eTFGCG < 30 ml/min, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a utilização de Symtuza® nesta população. Symtuza® deve ser descontinuado em doentes com uma eTFGCG que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o

tratamento. **População pediátrica:** A segurança e a eficácia de Symtuza® em crianças com idade entre 3 e 11 anos, ou com peso corporal < 40 kg, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Symtuza® não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança. **Modo de administração:** Symtuza® deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. O comprimido não deve ser esmagado. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para perda do efeito terapêutico): carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, lopinavir/ritonavir, hipericão; Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco): alifuzosina, amiodarona, dronedarona, quinidina, ranolazina, colchicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados ergotamínicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina, lovastatina, lomitapida e ticagrelor. **Efeitos indesejáveis:** **Muito frequentes:** cefaleias, diarreia, náuseas, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica), fadiga. **Frequentes:** hipersensibilidade (ao fármaco), anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, sonhos anormais, tonturas, vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, enzimas pancreáticas aumentadas, enzimas hepáticas aumentadas, angioedema, prurido, urticária, artralgia, mialgia, astenia, aumento da creatinina sanguínea. **Pouco frequentes:** anemia, síndrome de reativação imunológica, pancreatite aguda, hepatite aguda, hepatite citolítica, osteonecrose, ginecomastia. **Raros:** reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, Síndrome Steven-Johnson. **Desconhecido:** necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada. **Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais:** farmacovigilância_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Symtuza®, Versão 3, revisto em 02/2018.