VOLUME 14
03/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Setembro > Dezembro 2018
ISSN 0870-1571

Consenso em Microbiologia: Uniformização do relatório de resultados do antibiograma

/122

/99 Infeção e colonização por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente numa enfermaria de Medicina Interna

/106 Linfohistiocistose hemofagocítica, infeção por *Leishmania* e *Epstein-Barr*: uma associação incomum

/111 BCGite, uma complicação rara do tratamento intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin

/117 Exantema maculopapular e adenopatias – um caso clínico de coinfecção por citomegalovírus e sífilis? Qual será o responsável?

/133 Francisco Balmis, o filantropo que se empenhou no combate contra a varíola a nível global. No bicentenário do seu falecimento

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

WE'RE FIERCE

NÓS SOMOS FEROZES.

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.

ViiV Healthcare

Our core values run deep.

www.viivhealthcare.com | @ViiVHC

PRT/INS/0002/18 Data de preparação: janeiro 2018

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 14, N.º 3, Setembro > Dezembro de 2018 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ 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 Índex das Revista 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 do Porto

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 Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

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

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

Dra. Maria José Manata
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Doutor Nuno Marques
Hospital Garcia de Orta

Dra. Patrícia Pacheco
Hospital Fernando da Fonseca

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

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 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)

03/RPDI

Setembro > Dezembro 2018 / Vol. 14 > N.º 3

Antibiograma (em placa de Petri inoculada com Enterobacter sakasakii)
Créditos: CDC/Dr. J. J. farmer

EDITORIAL / *EDITORIAL*

97 XIV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica e XII Congresso Nacional de VIH/SIDA
/ António Sarmento / Rui Sarmento e Castro

ARTIGO ORIGINAL /*ORIGINAL ARTICLE*

99 Infeção e colonização por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente numa enfermaria de Medicina Interna
/ Filipa Quaresma / Sofia Furtado / Liliana Dias

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

106 Linfohistiocistose hemofagocítica, infeção por *Leishmania* e *Epstein-Barr:* uma associação incomum
/ F. Costa / A. Miranda / A. Figueiredo / P. Correia

111 BCGite, uma complicação rara do tratamento intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin
/ M. A. Canelas / Pedro Salvador / Ana Rita Amorim / Ana Rita Barbosa / Antónia Furtado / Sara Beça / Olga Gonçalves / Margarida Mota

117 Exantema maculopapular e adenopatias – um caso clínico de coinfecção por citomegalovírus e sífilis? Qual será o responsável?
/ H. Santos / K. Lopes / S. Santos / C. Parente / A. Cardoso / F. Campante

ARTIGO DE CONSENSO

122 Consenso em Microbiologia: Uniformização do relatório de resultados do antibiograma
/ M. F. Pinto / M. Ribeiro / C. Toscano / V. Alves / J. M. Cristino / M. H. Ramos

HISTÓRIA DA MEDICINA

133 Francisco Balmis, o filantropo que se empenhou no combate contra a varíola a nível global. No bicentenário do seu falecimento
/ J.A. David de Morais

NOTÍCIA

138 Falecimento do Dr Luís Filipe Diniz Cabral Caldeira

139 Agenda / *Notebook*

140 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

XIV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica e XII Congresso Nacional de VIH/SIDA

/ António Sarmento

/ Rui Sarmento e Castro

As Direções da Sociedade Portuguesa de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) e da Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA (APECS) decidiram, uma vez mais, realizar os respetivos Congressos em conjunto. Estes simpósios, o 14.º da SPDIMC e o 12.º sobre VIH/SIDA, decorreram no Centro de Congressos do Porto Palácio, na cidade do Porto.

Da carta-convite dos Presidentes destes eventos retiramos os seguintes trechos que realçam a pujança desta área da Medicina e os constantes novos desafios que os microrganismos colocam à saúde da comunidade e aos seus profissionais:

"Noutras áreas da medicina, diversamente do que se passa na infeciologia, muitas destas mudanças dependeram fundamentalmente de um só interveniente: o Homem."

"A Infeciologia é, provavelmente, a área da medicina em que as mudanças são mais dinâmicas, rápidas e inesperadas pois nas doenças infeciosas intervêm, para além do Homem e por vezes de outros animais que servem de reservatório e de vetor, os microrganismos causadores da doença. Estes fazem parte de todo um mundo vivo, muito poderoso, pela diversidade dos microrganismos que o constituem, dotados de uma enorme plasticidade genética, fecundidade, capacidade de comunicação e adaptação através da transferência horizontal de genes e que os torna extraordinariamente versáteis, o que explica que habitem neste planeta há muito mais tempo que nós, tendo sobrevivido a muitas alterações do meio ambiente, às quais muitos outros seres vivos não resistiram."

Os programas dos Congressos espelhavam este carácter dinâmico da Infeciologia. "Em poucos anos surgiram novas infeções, novos contextos resultantes do progresso tecnológico da medicina, novas características clínicas e epidemiologias de infeções há muito conhecidas e microrganismos com diferentes patogenicidades e perfis de sensibilidade dramaticamente alterados."

"Apenas a título de exemplo constam deste programa as novas infeções estafilocócicas da comunidade, as infeções complexas resultantes de imunodeficiências congénitas, muitas das quais, ao contrário do que se passava há alguns anos, chegam agora à vida adulta, os problemas resultantes das viagens em larga escala, das mudanças de clima e das alterações dos hábitos de vida decorrentes da globalização, as infeções associadas aos progressos da medicina, nomeadamente a novas terapêuticas imunomoduladoras e a novos dispositivos implantáveis."

"Nas últimas décadas assistimos a mudanças drásticas no curso e prognóstico das infeções por VIH e VHB. A introdução de novos fármacos para a terapêutica da hepatite C crónica, transformou radicalmente o prognóstico desta patologia."

"As potenciais ameaças são também desafios estimulantes que tornam a infeciologia uma área do conhecimento médico extraordinariamente atraente, pela importância que pode ter no presente e no futuro da Humanidade."

Os Congressos registaram a presença de cerca de quinhentos participantes de vários grupos de profissionais da saúde e também de ativistas de associações de apoio a doentes portadores de infeções crónicas e com dificuldades de integração social. Nos participantes devemos destacar a presença de palestrantes de grande prestígio internacional, provenientes de Espanha, França, Suécia e Estados Unidos. De salientar, também, a participação como preletores, de médicos portugueses de várias áreas da medicina.

Foram apresentados aos Congressos duzentos trabalhos para serem discutidos como comunicações orais ou *abstracts*, o que constituiu prova do interesse despertado, particularmente nos mais jovens, pelo conteúdo científico dos Programas. Os melhores trabalhos foram premiados.

Estes Congressos constituíram forte evidência da dinâmica e do interesse que a infeciologia desperta. Para quem, há mais de sessenta anos, dizia que as doenças infeciosas seriam erradicadas rapidamente, aí estão a reemergência de velhos microrganismos e o aparecimento de novos agentes infeciosos, com todos os problemas que nos colocam.

A infeciologia está viva. Em 2020, na área de Lisboa, serão realizados os próximos Congressos. Lá estaremos.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Infeção e colonização por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente numa enfermaria de Medicina Interna

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus *infection and colonization in a Portuguese Internal Medicine ward*

/ Filipa Quaresma[1] / Sofia Furtado[1] / Liliana Dias[1]

[1] Centro Hospitalar Lisboa Central – Unidade Funcional Medicina 1.2. Lisboa, Portugal

Correspondência:
Filipa Quaresma
Rua José António Serrano,
1150-199 Lisboa
Telefone: 218841487
Email: filipa.aquaresma@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
04/07/2018

Artigo aceite para publicação em
30/11/2018

/ Resumo

Objetivo: Caracterizar a infeção e colonização por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente numa enfermaria de Medicina Interna e identificar os fatores de risco para a sua aquisição.

Métodos: Estudo observacional retrospetivo dos isolamentos de MRSA numa enfermaria de Medicina Interna entre 2012 e 2014. A informação foi obtida através da base de dados do Departamento de Controlo de Infeção e do processo clínico hospitalar.

Resultados: Houve 56 isolamentos em 4908 admissões (1,1%), com incidência decrescente ao longo dos anos. A idade média foi de 77±10.94 anos, 64% do género masculino e 52% eram dependentes nas atividades de vida diária. Apresentavam numerosas comorbilidades e fatores de risco para a infeção por MRSA: 48% tinham realizado antibióticos, 63% foram hospitalizados nos 6 meses precedentes, 13% tinham uma cultura prévia positiva para MRSA e 88% apresentavam dispositivos médicos. O tempo médio entre a admissão e o isolamento de MRSA foi inferior a 5 dias em 25% dos casos e 20% dos isolamentos consideraram-se colonizações. Nos casos de infeção (n=45), a duração média de tratamento foi de 9.3±8.11 dias, com uma taxa de cura de 46% (n=21). O isolamento de MRSA associou-se a uma demora média superior (44.1±42.23 vs. 10.8±13.5, $p<0.001$) e a maior mortalidade intra-hospitalar (30% vs. 9%, $p<0.001$). A mortalidade aos 30 dias foi de 43% (n=24) e de 59% (n=33) aos 6 meses. Seis casos (11%) tiveram re-infeção por MRSA.

Conclusão: Este trabalho revelou uma incidência decrescente de casos com isolamento por MRSA na nossa enfermaria. A infeção por MRSA esteve associada a internamentos mais prolongados e a maior mortalidade, quer a curto, quer a longo prazo, o que evidencia a importância de medidas de prevenção eficazes.

Palavras-chave: infeção por MRSA; colonização por MRSA; Portugal; Medicina Interna; medidas de prevenção

/ Abstract

Objective: *To characterize MRSA infection, colonization rates and associated risk factors among inpatients in an Internal Medicine ward.*

Design, patients and methods: *Retrospective observational study of patients with MRSA-positive cultures in an Internal Medicine ward, between 2012 and 2014. Data were obtained from the Infection Control Department database and from the hospital clinical electronic database.*

Results: *There were 56 cases in 4908 admissions (1.1%), with decreasing incidence per year. The mean age was 77±10.94 years, 64% were male and 52% were dependent in daily life activities. Patients presented with many comorbidities and risk factors for MRSA infection: 48% had received antimicrobial therapy, 63% had been hospitalized in the preceding 6 months, 13% had a previous MRSA-positive culture, and 88% presented with medical devices. The mean time from admission to MRSA-positive culture was <5 days in 25% and 20% were considered colonization. In case of infection (n=45), the mean treatment duration was 9.3±8.11 days with a cure rate of 46% (n=21). Compared to all inpatients in the ward, MRSA-positive culture was associated with a higher mean length of hospital stay (44.1±42.23 vs. 10.8±13.5, p<0.001) and in-hospital mortality (30% vs 9%, p<0.001). All-cause mortality at 30 days was 43% (n=24) and at 6 months 59% (n=33). Six cases (11%) had MRSA reinfection.*

Conclusions: *This study showed a decreasing incidence of cases of MRSA-positive cultures in our ward. MRSA infection was associated with prolonged length of hospital stay and high short and long-term mortality, which highlights the importance of effective preventive measures.*

Keywords: *MRSA Infection, MRSA colonization, Portugal, Internal Medicine, preventive measures*

/ Introduction

Staphylococcus aureus is a human commensal bacteria that colonizes the nostrils, axilla, pharynx and skin. In susceptible hosts, it can cause a broad spectrum of infections, especially in the presence of wounds or invasive devices that disrupt the skin-blood barrier.[1]

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains were first described in 1961[2, 3] and are now an important cause of community and nosocomial infections worldwide.[4, 5]

Because of its high virulence and pattern of antibiotic resistance, treatment options are limited and expensive, leading to increased morbidity and mortality, longer hospitalization and higher healthcare costs.[6-10]

MRSA colonization is associated with a high risk of nosocomial infection (up to 30%) and is a major source of transmission to other patients.[11, 12] To address this matter, several infection control and prevention policies are applied worldwide, including hand hygiene programs, carrier detection, contact precaution protocols, decolonization strategies and control of antibiotic prescription for multi-drug resistant infections.[13-18] Globally, the results of these policies are heterogeneous. Decolonization of MRSA carriers with nasal mupirocin and chlorhexidine baths has shown some effectiveness in reducing MRSA infection rates and controlling MRSA spreading.[19-23]

In Europe, the prevalence of MRSA infection ranges from 5 to more than 50%, with a high prevalence in Portugal (53.8%).[24,25] We intended to describe the pattern of MRSA infection and colonization in a medical ward of a central and tertiary-care hospital in Portugal.

/ Methods

Setting and Study design

We conducted a retrospective observational study in an Internal Medicine ward of a tertiary-care hospital in Lisbon, Portugal. All patients with MRSA-positive cultures between January 2012 and December 2014 were included.

Data Collection

Whenever a MRSA positive culture is detected in the laboratory, the Infection Control and Prevention Department is notified. This department subsequently notifies the ward, to allow for the implementation of adequate precaution measures. Patients with positive cultures were thus identified through the Infection Control Department database. The clinical record of each patient was then reviewed for data collection, using the hospital electronic clinical database. Information gathered from clinical records included: demographic characteristics; comorbidities; functional status (dependent/autonomous); residence prior to admission (home, long-term care facility, nursing home, other); hospitalization or ICU stay within the previous 6 months; surgical procedures in the preceding 90 days; antibiotic use in the preceding 6 months; skin ulcers; exposure to medical devices such as endotracheal intubation, central venous catheter, urinary catheter or feeding nasogastric tube; known previous MRSA colonization or infection; length of hospital stay; main diagnosis; type of sample (sputum, exudates, blood, urine or other); type and duration of antimicrobial therapy; treatment results (cure, failure, death); recurrence of MRSA positive cultures (date and site of isolation) and mortality at 30 days, 6 months and at the date of study conclusion (31st December 2015).

Microbiological standards in our center

Specimens for culture are obtained from blood, urine, wounds, invasive devices or other, whenever infection or colonization is suspected. They are also obtained by protocol at the time of a central venous catheter withdrawal.

The samples are analyzed by an automated detection system (GeneXpert®) in the microbiology laboratory. Susceptibility tests and minimum inhibitory concentration (MIC) results are in accordance with the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards. Positive cases are communicated to and registered in the Infection Control Department database and subsequently reported to our ward to allow for the implementation of contact isolation measures. The specific treatment or decolonization strategy is decided by the physician in charge of the patient.

Case Definition

A patient with at least one MRSA-positive culture from any type of isolate/sample. A new positive culture from any sample after resolution of MRSA infection in non-colonized patients, either in the same hospital admission or a new one, was considered a new case.

Other Definitions

MRSA Infection was considered to be present if there was a positive culture in a patient with clinical and laboratorial results suggestive of active disease. If clinical symptoms were not present at admission nor within 48 hours after hospitalization, and if MRSA-positive cultures were detected later than 5 days after admission, MRSA infection was classified as nosocomial. Otherwise, it was considered to be community-acquired.

MRSA colonization was defined as any isolate in a patient without clinical and laboratorial results suggestive of active disease.

Treatment was considered successful whenever there was clinical and laboratorial improvement after antibiotic therapy; if there was no clinical improvement and if cultures remained positive, or if death occurred and was MRSA infection-related, it was considered a treatment failure.

Death was presumed to be caused by MRSA infection if the event death and MRSA infection were clinically and time correlated, in the absence of other clinical condition responsible for the fatal outcome.

Reinfection was defined by the presence of a positive culture from any type of sample after successful treatment, in a patient with clinical and laboratorial signs suggestive of active disease.

Mortality was defined as death from any cause from admission until the end of the study period. Cause of death was obtained from death certificates.

Statistical analysis

Continuous variables were described using mean and standard deviation; categorical variables were described as proportions. Length of hospital-stay and in-hospital mortality were compared between our sample and all inpatients in the ward in the same period, with independent unpaired student t-test and two-sample independent test of proportions, respectively. Data were analyzed using STATA®.

/ Results

During the study period there were a total of 56 cases of MRSA-positive culture in 53 patients, in a total of 4908 admissions (1.1%), with decreasing incidence per year (Figure 1). The patients were slightly older comparing to all inpatients in the ward (mean age of 77±10.9 vs 75±14.6 years; p= 0.246); and 64% were male (Table I). Forty-six were living at home (82%) and 9 (16%) in long-term care institutions. Twenty-nine (52%) were dependent in daily life activities before admission. The baseline characteristics and main comorbidities are presented in Table II. Regarding risk factors for MRSA infection, 27 (48%) had received antimicrobial therapy and 35 (63%) had been hospitalized in the preceding 6 months; 6 (11%) had surgery in the previous 90 days; 7 (13%) had a previous MRSA-positive culture; and 49 (88%) presented with medical devices when samples were collected for culture, mainly urinary and central venous catheters, and nasogastric tube.

Forty cases (71%) were admitted from the emergency department, while 16 (29%) had been previously admitted in an intensive care unit and 10 (18%) in an intermediate care unit.

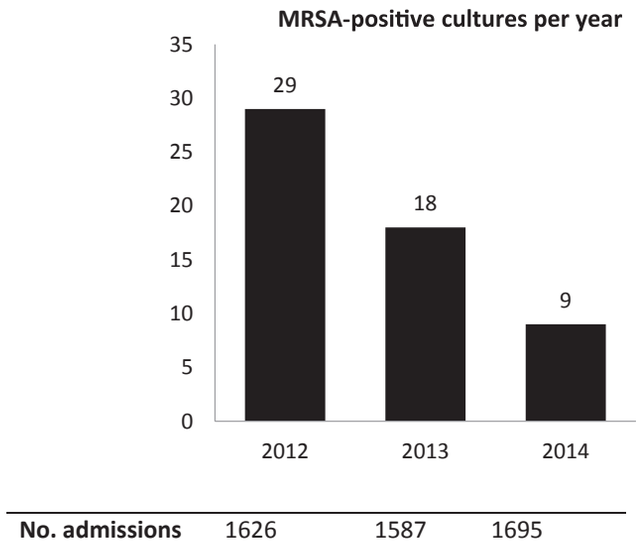

Figure 1 – Total number of admissions and MRSA positive cultures in the ward between 2012-2014

TABLE I – COMPARISON OF MRSA-INFECTION CASES AND ALL IN-PATIENTS IN THE WARD		
	IN-PATIENTS (N=4908)	MRSA-INFECTION (N=56)
Age (years, mean +/- SD)	75±14.6	77±10.9
Gender (male, %)	47	64
Length of hospital-stay (days, mean +/- SD)	11±13.5	44±42.2
In-hospital mortality (%)	9	30

The mean time to MRSA-positive culture from admission was <5 days in 14 cases (25%). The types of culture samples are shown in Table III. Eleven cases (20%) were considered colonization (isolates from urine- 5, superficial wound swab – 4, rectal/nasal swab 2) and decontamination was done in 3 cases (with nasal mupirocine and clorohexidine baths for five days in all cases).

In 45 cases infection was considered to be present. The most frequent types were: respiratory tract (11), urinary (10), skin (10) and blood (9) infections, with mean treatment duration of 9.3±8.11 days. The most commonly used antibiotics were linezolid (n=27, 60%) and trimetoprim-sulfametoxazol (n=10, 22%). The pattern of antibiotic resistance was similar among all cases (Table IV).

The cure rate was 46% (n=21). In 5 cases (11%), cultures (4 from skin swabs and 1 from urine) remained positive after effective treatment despite the resolution of clinical and laboratorial signs of infection and were thus considered colonization (Table V).

The mean length of hospital-stay was significantly longer for patients with MRSA-positive culture, comparing to all inpatients in the ward in the same period (44±42.23 vs 11±13.50, p<0.001, Table I).

In-hospital mortality was 30% (n=17) (95% CI 17.99 – 42.00), two thirds of which were considered related to MRSA-infection (65%, n=11) (Table1) . MRSA-infection was associated with a significantly higher all-cause in-hospital mortality compared to all inpatients in the ward (30% vs 9%, p<0.001, Table I). All-cause mortality at 30 days after discharge was 43% (n=24) and at 6 months 59% (n=33). Six patients (11%) had MRSA reinfection after discharge (4 from skin, 1 from urine, 1 from bronchoalveolar lavage), three of which died.

TABLE II – BASELINE DEMOGRAPHIC AND RISK FACTORS DATA	
	MRSA -POSITIVE CASES
Age (years, mean ± SD)	77±10.9
Gender	
Male (%)	64
Female (%)	36
Comorbidities (%, n)	
Diabetes mellitus	46% (26)
Skin ulcer	41% (23)
Heart failure	30% (17)
CKD	21% (12)
Cancer	16% (8)
COPD	13% (7)
Previous systemic corticotherapy	11% (6)
Dependency before admission	52% (29)
Risk factors for MRSA infection (%, n)	
Antibiotics in the previous 6 m	48% (27)
Hospitalization in the previous 6 m	63% (35)
Surgery in the previous 90 days	11% (6)
Previous MRSA-positive culture	13% (7)
Medical devices*	88% (49)

CKD: Chronic kidney disease, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

* urinary, central venous catheters, nasogastric tube and others

TABLE III – CULTURE SAMPLES	
TYPE OF SAMPLE	N (%)
Superficial exsudate	19 (34)
Urine	16 (29)
Blood	13 (23)
Others	14 (25)

TABLE IV – PATTERN OF ANTIBIOTIC RESISTANCE	
Gentamicin	Sensitive
Vancomycin	Sensitive (MIC:0.5-1 mcg/mL)
Teicoplanin	Sensitive
Ciprofloxacin	Resistant
Trimetoprim-sulfametoxazol	Sensitive
Linezolid	Sensitive
Erythromycin	Resistant

TABLE V – TREATMENT OUTCOME (NUMBER OF CASES)	
Outcome	Cases (N)
Cure	21
Colonization	11
Colonization after treatment	5
Inconclusive	2
Death	17
MRSA- related	11
Of other cause	6

/ Discussion

Identification and eradication of MRSA is of primordial importance since it has a high morbimortality. In contrast with other multi-resistant microorganisms, its transmission can be prevented by treating infections, implementing contact precautions and decolonization of carriers.[18] We observed a decreasing incidence of cases of MRSA-positive cultures in our ward during the study period, which could be due to increased awareness of this problem among physicians and effective implementation of contact precaution measures.

Although there is some controversy regarding the best decolonization strategy[16,17], it has been effective in reducing MRSA infection rates and spreading. In our hospital, there is no specific protocol and decolonization measures are applied under individualized medical decision. Despite the decrease in the incidence of MRSA isolates, there was a very low decolonization rate, perpetuating the carrier state and the consequent risk of infection. By the analysis of the clinical records we were not able to identify the reasons why decolonization was not performed. It is necessary to increase the number of nasal swabs requested for screening and to implement effective contact precautions and decolonization measures in high-risk populations.

We found MRSA isolates in elderly patients, mostly men, who presented a high burden of risk factors for MRSA acquisition which is consistent with the literature[10,26]: dependent patients, diabetes, heart failure and/or skin ulcers; a high rate of antibiotic use; hospitalization in the 6 months before admission; and more

than 60% had been admitted in intensive care or intermediate care units during the same hospital admission. The majority of isolates were nosocomial which reinforces the importance of implementing contact prevention measures and identifying and eradicating carriers.

Our data also points to the high virulence of MRSA, considering the associated low cure rates and high in-hospital and long-term mortality, with significantly higher in-hospital mortality rates compared to other inpatients. We also highlight the significantly longer length of hospital stay in MRSA-infected patients, with the inherent increase in costs and risk of other infectious and non-infectious complications.

This study was important to underline the pattern of MRSA infection in our ward and the burden of this infection on health care. The low rate of decolonization was unexpected, which may concur to the high rate of nosocomial MRSA infections.

To pursue the decreasing incidence of MRSA isolates of the previous years and avoid nosocomial infection, it is important to assure the use of decolonization strategies with quality-control measures and reinforce the contact precautions. Screening patients for MRSA carriage on admission could help in carrier's eradication and consequent prevention of MRSA spreading and reinfection.

This study has several limitations since it is a retrospective analysis with a small number of isolates. Furthermore, data were only collected from the clinical records of our center. Even though patients are usually hospitalized in their residential area, clinical and laboratorial data from admissions in other hospitals might have been missed. However, this study shows a significant clinical burden of MRSA infection which must be prevented.

To our knowledge this is the most recent study of MRSA infection and colonization in a Medical ward in Portugal where it is still an important clinical issue. Further studies are needed to understand the reality in other Portuguese hospitals countries with a similar income.

This study showed a decreasing incidence of cases of MRSA-positive cultures in our ward. The majority were nosocomial infections and occurred in patients with a high burden of risk factors. MRSA infection was associated with prolonged length of hospital stay and high short and long-term mortality. This highlights the importance of the implementation of effective preventive measures, especially protocolized decolonization strategies.

/ Bibliografia

1. Lowy F. Staphylococcus aureus Infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-532.

2. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961;14:385-393.

3. Jevons M. "Celbenin" – resistant Staphylococci. *Brit Med J* 1961;1:124-125.

4. Shorr A. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45:S171-S176.

5. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011 [Internet]. Bilthoven: EARS-Net; 2012. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillanceeurope-2011.pdf. Accessed November, 2017

6. Abramson M, Sexton D. Nosocomial Methicillin Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Primary Bacteremia: At What Costs?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:408-411.

7. Cosgrove S, Qi Y, Kaye K, Harbarth S, Karchmer A, Carmeli Y. The Impact of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:166-174.

8. Engemann J, Carmeli Y, Cosgrove S, Fowler V, Bronstein M, Trivette S et al. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with Staphylococcus aureus Surgical Site Infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:592-598.

9. Whitby M, McLaws ML, Berry G: Risk of death from methicillin resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;175:264–7.

10. Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, et al. (2010) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveillance* 2010;15:19688.

11. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505–20.

12. Huang S, Platt R. Risk of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection after Previous Infection or Colonization. *Clin Infect Dis* 2003;36:281-285.

13. Muto C, Jernigan J, Ostrowsky B, Richet H, Jarvis W, Boyce J et al. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.

14. Shitrit P, Gottesman B, Katzir M, Kilman A, Ben-Nissan Y, Chowers M. Active Surveillance for Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Decreases the Incidence of MRSA Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1004-1008.

15. Duerden B. Controlling healthcare-associated infections in the NHS. *Clin Med* 2008;8:140-143.

16. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect* 2009;73:305-315.

17. Calfee D, Salgado C, Milstone A, Harris A, Kuhar D, Moody J et al. Strategies to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Transmission and Infection in Acute Care Hospitals: 2014 *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:772-796.

18. Masse V, Valiquette L, Boukhoudmi S, Bonenfant F, Talab Y, Carvalho J et al. Impact of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus Contact Isolation Units on Medical Care. *PLoS ONE* 2013;8:e57057.

19. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective Use of Intranasal Mupirocin and Chlorhexidine Bathing and the Incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Infection

Among Intensive Care Unit Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1155-1161.

20. Robicsek A, Beaumont J, Thomson, Jr. R, Govindarajan G, Peterson L. Topical Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization: Impact on Infection Risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:623-632.

21. Huang S, Hinrichsen V, Datta R, Spurchise L, Miroshnik I, Nelson K et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection and Hospitalization in High-Risk Patients in the Year following Detection. *PLoS ONE* 2011;6:e24340.

22. Huang S, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery T et al. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. *NEJM* 2013;368:2255-2265.

23. Ammerlaan H, Kluytmans J, Wertheim H, Nouwen J, Bonten M. Eradication of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriage: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2009;48:922-930.

24. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2008. [Internet]. Bilthoven: EARSS; 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/earsnet/documents/2008_earss_annual_report.pdf. Accessed November, 2017

25. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control 2012. Available from: http://www. ecdc.europa.eu. Accessed November, 2017

26. Humphreys H, Fitzpatick F, Harvey BJ. Gender Differences in Rates of Carriage and Bloodstream Infection Caused by Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus: Are They Real, Do They Matter and Why? *Clin Infect Dis* 2015;61:1708–14.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Linfohistiocistose hemofagocítica, infeção por *Leishmania* e *Epstein-Barr:* uma associação incomum

Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Leishmania *and* Epstein-Barr *infection: an uncommon association*

/ F. Costa[1] / A. Miranda[1] / A. Figueiredo[1] / P. Correia[1]

[1] Departamento de Pediatria, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.

Correspondência:
Francisca Costa.
IC19, 2720-276 Amadora, Portugal
Telefone: (+351) 916917366
E-mail: francisca88costa@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
15/10/2018
Artigo aceite para publicação em
29/01/2019

/ Resumo

Introdução: O Síndrome Hemofagocítico (SH) caracteriza-se pela ativação imune patológica, com sinais e sintomas de inflamação excessiva.

Relato de caso: Criança de 18 meses, internada por febre persistente com 2 meses de evolução. Negava sintomas associados. Contexto epidemiológico de viagem para quinta no Norte, com contacto com cães. Ao exame objetivo: ar doente, palidez e hepatoesplenomegália. Analiticamente, a pancitopenia com agravamento progressivo associada a hiperferritinemia (828 ng/mL), hipertrigliceridemia (490 mg/dL) e elevação do recetor solúvel da interleucina-2 (11045 u/ml), permitiu o diagnóstico de SH. Da investigação: serologia para EBV IgM EBV-VCA positivo (99U/mL) com IgG EBV-VCA (<20U/mL) e EBNA (<3U/mL) negativos; PCR EBV no sangue periférico negativa; serologia positiva (por imunofluorescência e imunoblot) para *Leishmania* spp no sangue periférico. No mielograma sem hemofagocitose e PCR para *Leishmania* e EBV negativas. Iniciou anfotericina B lipossómica com melhoria.

Conclusão: A serologia, apesar de não ser o *gold-standard* para o diagnóstico, e a revisão da história epidemiológica contribuíram para um desfecho favorável.

Palavras-chave: febre de origem desconhecida; linfohistiocistose hemofagocítica; *Leishmaniose*

/ Abstract

Introduction: *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a syndrome of abnormal excessive immune activation, with signs and symptoms of excessive inflammation.*

Case report: *18-months-old girl admitted for persistent fever for the past two months. No other symptoms associated. History of a trip to the north of Portugal with contact with dogs. On examination: ill-appearance, pale and hepatosplenomegaly. Laboratory findings revealed pancytopenia progressively worst, associated with elevated ferritin (828ng/mL), hypertriglyceridemia (490 mg/dL), elevated soluble interleukin-2-receptor (11045 U/mL), which lead to the diagnosis of HLH. Etiologic investigation: IgM VCA-EBV positive (99U/mL), IgG VCA-EBV negative (<20U/mL), IgG EBNA negative (<3U/mL) and PCR for EBV negative; immunofluorescence and immunoblot serologies for* **Leishmania** *spp. were positive. Bone marrow examination did not reveal hemophagocytosis and PCR for* **Leishmania** *and EBV was negative. Treatment was initiated with lipossomic amphotericin with progressive improvement of the clinical condition.*

Discussion: *Although serology for* **Leishmania** *is not the gold standard for diagnosis, it's positivity in this case and the epidemiologic history lead to a favourable outcome.*

Keywords: *fever of unknown origin; hemophagocytic lymphohistiocytosis; leishmaniasis*

/ Introduction

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a syndrome of excessive immune activation.[1] It most frequently affects infants aged less than 18 months and usually presents as a febrile disease with multiple organ involvement.[2]

HLH has been linked to a wide variety of diseases, namely infections, malignancies and genetic disorders. Infections, in particular viral infections, are a common trigger both in those with a genetic predisposition and in sporadic cases.[2] The association of HLH and visceral leishmaniasis is well established although its prevalence is unknown. It is thought to be a rare event, but some series have shown higher rates.[1] Some authors argued that *Leishmania* was the second infectious trigger after *Epstein–Barr virus.*[1]

There is no consensus on diagnostic criteria to HLH.[3] Some authors recommend that it can be based upon the molecular identification of an HLH-associated gene mutation or the identification of at least five of the clinical-laboratory criteria (Table 1 resumes the clinical-laboratory criteria).[2]

/ Case report

An 18-month-old girl, previously healthy, with irrelevant family history, was hospitalized due to relapsing fever for the past two months described as four days of fever, high temperature of 39ºC and 4 hours of apyrexia in the first day followed by 8 hours of apyrexia in the next 3 days, alternating with three days of apyrexia. She had no other symptoms associated, namely rash, abdominal pain, arthralgia, mouth ulcers, nocturnal hyperhidrosis or weight loss. On the physical examination, she appeared ill, pale and had a hepatomegaly and splenomegaly 3 centimeters and 4 centimeters bellow the costal margin, respectively. The epidemiologic history was remarkable for a trip to the north of Portugal 2 months previously to the hospitalization where she stayed in a farm in the countryside and interacted with dogs. The patient was referred to our hospital on the day of admission (end of February of 2016) by her pediatrician who noticed hepatosplenomegaly and a pancytopenia as well as a EBV serologies 1st week of February: IgM antibody against the viral capsid antigen (VCA) 4 U/mL (negative reference value <20 U/mL); IgG VCA antibody 7 U/mL (negative reference value <20 U/mL).

Further investigation, while hospitalized, showed: normochromic normocytic anemia (Hg 8,9g/dL; erythrocytes 3,41x10^12/L; hematocrit 26,1%, VGM 76,5fL; HGM 26,1pg; CHGM 34,1g/dL; RDW 15,9%) with elevated reticulocyte count, negative Coombs test, hemoglobin and protein electrophoresis and glucose-6-phosphate-dehydrogenase all normal. Thoracic radiography was considered normal. Abdominal ultrasound revealed moderate hepatic and splenomegaly structurally

TABLE 1 – HLH CLINICAL-LABORATORY CRITERIA; 5 OF 8 MUST BE PRESENT OR A MUTATION DIAGNOSED	
Fever ≥ 38.5ºC	
Splenomegaly	
Peripheral blood cytopenia (at least two)	Haemoglobin <9 g/dL, platelets <100.000/microL; absolute neutrophil count <1000/microL
Hypertriglyceridemia or	Fasting triglycerides >265 mg/dL
Hypofibrinogenemia	Fibrinogen <150 mg/dL
Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph node or liver	
Low or absent NK cell activity	
Hyperferritinemia	Ferritin >500ng/mL
Elevated soluble CD25 (soluble IL-2 receptor alpha)	Soluble IL-2 receptor alpha) two standard deviations above age-adjusted laboratory –specific norms

homogeneous. Transthoracic echocardiogram showed pericardic transudate of 2-3 centimeters. Lumbar puncture was performed showing a normal CSF examination. Interferon gamma release assay (IGRA) was negative. She maintained a pancytopenia (hemoglobin 9,6 g/dL; leucocytes 2600/ mm^3; neutrophils 600/ mm^3; lymphocytes 1800/ mm^3; platelets 63000/uL) associated with elevated ferritin (maximum of 828ng/mL), hypertriglyceridemia (maximum of 490 mg/dL), elevated soluble interleukin-2-receptor (11045 U/mL), elevated d-dimers (maximum 5705 ug/L) and hypoalbuminemia (minimum 2,85g/dL), which lead to the diagnosis of HLH.

The investigation of secondary causes of HLH revealed: positive EBV IgM VCA antibody (99U/mL; negative reference value <20 U/mL), negative EBV IgG VCA antibody (<10U/mL, negative reference value of <20U/mL), negative *Epstein Barr* nuclear antigen 1 (EBNA) (<3U/mL, negative reference value <5U/mL) performed on the 24th February 2016 and negative peripheral blood polymerase chain reaction (PCR) for EBV a week after the previous serologies; positive anti-*Cytomegalovirus* (CMV) IgM antibody (16,6 U/mL), negative anti-CMV IgG antibody and urine PCR for CMV negative; *Human Immunodeficiency Virus, Adenovirus, Toxoplasmosis, Parvovirus, Mycoplasma pneumonia, Bartonella and Herpes simplex* 1 and 2 serologies all negative. Immunofluorescence and immunoblot serologies for *Leishmania* spp. were positive. The urine and blood cultures were negative. The bone marrow was difficult to collect and the sample was small. The direct examination of bone marrow aspiration did not reveal hemophagocytosis, *Leishmania* amastigotes or signs of malignancy. Bone marrow cultures were negative as well as PCR for *Leishmania*, *Mycobacteria tuberculosis* and EBV. The Novy-MacNeal-Nicolle culture for *Leishmania* was not performed.

Investigation regarding auto-inflammatory syndromes and immunodeficiency was normal: immunoglobulins A 50,5 mg/dL, G 637 mg/dL, M 67,1 mg/dL, D 1,29 mg/dL; complement C4 48,5 mg/dL, complement C3 209 mg/dL, total complement activity CH50 68 U/mL, complement C1q 19,1mg/dL; lymphocyte immunophenotyping – total T lymphocytes 2646 cells/ul (79%), T helper lymphocytes 714 cells/ul (23%), T suppressors lymphocytes 1504 cells/ul (49%), total B lymphocytes 548 cells/ul (15%), Natural Killer (NK) lymphocytes 137 cells/ul (4%), total lymphocytes 3363 cells/ul; negative antinuclear antibody titter; negative anti-double stranded DNA.

Clinical presentation, epidemiologic data and positive serologies for *Leishmania* suggested visceral leishmaniasis. Treatment was initiated on the 16th day of hospitalization with liposomal amphotericin (4 mg/kg) given intravenously for 5 days and then repeated a single dose at the 10th day of treatment. The patient became afebrile three days after initiating treatment and gradually recovered from anemia, pancytopenia and hepatic and splenomegaly. (Table 2 resumes analytical data: before and after treatment.) Follow up of EBV serologies 5 months (11th July 2016) after revealed: negative IgM VCA antibody (<10 U/mL, negative reference value <20U/mL), positive IgG VCA antibody (338 U/mL, positive reference value ≥20 U/mL) and positive EBNA (102 U/mL, positive reference value ≥20 U/mL), confirming co-infection with EBV. The patient remains asymptomatic almost two years after treatment.

/ Discussion

Portugal, as other Mediterranean countries, has a high incidence of visceral leishmaniasis, particularly in the Douro valley region where it accounts for 8,3 cases/100.000 per habitant per year. In the period between 2000 and 2009, 173 new cases of visceral leishmaniasis were diagnosed, 46 of those in children.[3] According with the last national report of compulsory notifiable diseases,

TABLE 2 – LABORATORY DATA OF THE PATIENT BEFORE AND AFTER INITIATING TREATMENT			
	BEFORE	14 DAYS AFTER	4 MONTHS AFTER
Haemoglobin (g/dL)	9,6	11,1	12
Leukocytes/mm^3	2600	6900	6800
Neutrophils/mm^3	600	1700	2700
Platelets/uL	63000	332000	329000
Fibrinogen (g/L)	2,9	-	-
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	33	-	10
AST (U/L)	70	43	25
ALT (U/L)	46	26	18
Albumin (g/dL)	2,92		4,45
Triglycerides (mg/dL)	490	119	51
Ferritin (ng/mL)	828	73	33
IgG (mg/dL)	637	-	500
IgA (mg/dL)	50,5	-	28,5
IgM (mg/dL)	67,1	-	55,3

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; Ig: immunoglobulin

there were 38 cases of visceral leishmaniasis in Portugal between 2012 and 2015 the majority of them between 35 and 54 years of age.[4] Moreover, canine leishmaniasis has increased with a prevalence rate up to 20% found in endemic foci.[3] HLH, on the opposite hand, is a rare disease, difficult to diagnose and therefore hard to estimate the true incidence. A recent review, estimates an incidence of HLH in children of 1 in 100 000, the autosomal recessive forms of familial HLH representing 1 in 50 000 live births.[5]

Clinical features of visceral leishmaniasis and HLH are very similar and occasionally it is hard to distinguish one from another. A recent systematic review studied the association between leishmaniasis and HLH reporting 56 cases till 2007, predominantly in children.[6] Fever (100%), splenomegaly (98%), hepatomegaly (80%) and pancytopenia (82%) were described as overlapping findings of HLH and visceral leishmaniasis.[6] Other laboratory findings can be misleading too. Diagnostic criteria of HLH include bicytopenia, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia, low or absent NK levels, increased ferritin and soluble interleukin-2-receptor.[2] A prospective study from 2013 reports similar laboratory abnormalities in patients with visceral leishmaniasis. Nevertheless, cytokine analysis revealed undetectable levels of soluble interleukin-2-receptor and interferon-gama in most patients, only 2 out of 27 subjects had detectable levels of soluble interleukin-2-receptor, which was related with the presence of severe disease.[7] Definitive diagnosis of visceral leishmaniasis can be difficult. *Bode et al*, in a retrospective study, reported false negative results for identification of *Leishmania* in 6/13 subjects in the initial bone marrow aspirate, 1/12 in serology, 2/5 in bone marrow culture and 1/3 PCR results of peripheral blood. Unlike our patient, all bone marrow PCR tested positive for *Leishmania*.[8] Negative results for PCR in bone marrow in our patient could be explained by the small sample. Similar findings were obtained in a series of 12 cases of HLH and visceral leishmaniasis. Remarkably in this study, 8 patients that initially did not have the parasite at direct examination of the bone marrow smear, it was then repeated and there was a positive identification in 4 of them after 1 to 4 months.[9] More bone marrow smears could have been useful in the case presented.

Although, the gold standard for diagnosing visceral leishmaniasis includes identification of the parasite in splenic or bone marrow aspirate or positive PCR for *Leishmania*, immunodiagnostic tests can be useful instruments of diagnosis allied with suggestive clinical features in the appropriate epidemiological context.

Interpretation of EBV serologies suggests that the patient was EBV naïve when the symptoms first started and then had an acute primary infection at the time of the HLH diagnosis.[10] EBV is a well-known infectious trigger of HLH and may have had its role in this case.[1] As far as we know, there are four cases of visceral leishmaniasis and EBV co-infection associated with HLH described

in literature. Three of the four cases are in children (9-month-old, 19-month-old and 22-month-old), two of them with a compatible serology of acute EBV infection and positive viral load and the third one with only a compatible serology of acute EBV infection. The forth case was a 27-year-old with a high EBV viral load of 13,559 copies/mL in serum and *Leishman-Donovan* bodies identified in bone marrow.[11-14] *Koliou et al* suggested that the transient immunosuppression characteristic of the acute phase of EBV infection may interfere with the T-helper 1 immune response for the clearing of phagocytosed *Leishmania* parasites and therefore increase the susceptibility to *Leishmania.*[11]

Initial presentation of the case reported did not suggest primary HLH, therefore the authors considered a secondary cause for HLH. Clinical improvement after liposomal amphotericin B was in favor of leishmaniasis as the trigger of HLH. The treatment of HLH triggered by EBV contemplates addition of rituximab to the HLH treatment.[15] In our case we decided for not treating EBV infection since viral load was not detected. Of the four cases mentioned above only one received treatment with steroids and etoposide additionally to liposomal amphotericin B and none received rituximab. As in our case, all the three patients were successfully treated with liposomal amphotericin B, with reduction of EBV viral load, without initiating HLH treatment.

In the presented case, the treatment option was based in the underlying cause of HLH. Other treatment options should be considered in cases of clinical deterioration despite anti-infective guided therapy. *Bode et al*, highlights that although immunosuppressive therapy might have a good clinical response for a period of time, none of the patients in his series achieved long-term remission without visceral leishmaniasis directed treatment.[8]

In summary, we highlight this case for the diagnostic challenge: atypical pattern of fever associated with the absence of hypergamaglobulinemia and amastigotes in the bone marrow smear. The travel history and positive serology for *Leishmania* were decisive contributors to the diagnosis. Co-infection with EBV is infrequent and possibly led to an increased susceptibility to *Leishmania,* which presented in an unusual manner.

/ Bibliografia

1. Blázquez-Gamero D, Domínguez-Pinilla N, Carmen Chicharro C, Negreira S., Gálan P., Pérez-Gorricho B., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(6):667-9.

2. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–131.

3. Campino L, Maia C. Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal. *Acta Med* Port. 2010; 23:859-864.

4. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2012-2015. Lisboa: DGS, 2016. (Vol. 1).

5. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine.* 2014; 5:69–86.

6. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KSP, Bhatia P., Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis – Case report and systematic review. *Journal of Infection.* 2008; 56:381-388.

7. Gama M.E.A., Gomes C.M.C., Silveira F.T., Laurenti M.D., Gonçalves E.G., Silva A.R., et al. Severe visceral leishmaniasis in children: the relationship between cytokine patterns and clinical features. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2013; 46(6):741-745.

8. Bode SFN, Boglan C, Beutel K, Behnisch W., Greiner J., Henning S., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Imported Pediatric Visceral Leishmaniasis in a Nonendemic Area. *J Pediatric.* 2014; 165(1):147-153.

9. Gagnaire MH, Galambrun C, Stéphan JL. Hemophagocytic Syndrome: A Misleading Complication of Visceral Leishmaniasis in Children – A Series of 12 Cases. *Pediatrics.* 2000; 106(4). E58.

10. Klutts J.S., Ford B.A., Perez N.R., Gronowski A.M., Evidence-Based Approach for Interpretation of Epstein-Barr Virus Serological Patterns. *Journal of Clinical Microbiology.* 2009; 47(10): 3204–3210.

11. Koliou M.G., Soteriades E.S., Ephros M., Mazeris A., Antoniou M., Elia A., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Epstein Barr Virus and *Leishmania donovani* Coinfection in a Child From Cyprus. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:704-707.

12. Gaifer, Z., Boulassel, M. R. *Leishmania infantum* and *Epstein-Barr virus* co-infection in a patient with hemophagocytosis. *Infectious disease reports.* 2016; 8(4).

13. Tascini, G., Lanciotti, L., Sebastiani, L., Paglino, A., Esposito, S. Complex Investigation of a Pediatric Haematological Case: Haemophagocytic Syndrome Associated with Visceral Leishmaniasis and Epstein–Barr (EBV) *Co-Infection. International journal of environmental research and public health.* 2018; 15(12), 2672.

14. DomInguez-Pinilla, N., Baro-Fernández, M., González-Granado, L. I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to *Epstein Barr virus* and *Leishmania* co-infection in a toddler. *Journal of postgraduate medicine.* 2015; 61(1), 44.

15. Marsh, R. A. *Epstein–Barr virus* and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology.* 2018; 8, 1902.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

BCGite, uma complicação rara do tratamento intravesical com bacilo de *Calmette-Guérin*

BCGitis, a rare complication of intravesical therapy with Calmette-Guérin *bacillus*

/ Maria Ana Canelas[1] / Pedro Salvador[1] / Ana Rita Amorim[1] / Ana Rita Barbosa[1] / Marina Reis[1] / Filipa Borges[1] / Sara Beça[1] / Antónia Furtado[2] / Olga Gonçalves[1] / Margarida Mota[1]

[1] Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

[2] Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Correspondência:
Maria Ana Canelas
Rua D. João de Castro, n.º 109, 2.º esquerdo
4435-674 Rio Tinto
Telefone: 968316618
Email: anavc995@hotmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
03/10/2018

Artigo aceite para publicação em
05/02/2019

/ Resumo

Introdução: o carcinoma vesical é a sétima neoplasia mais frequente em Portugal. Inicialmente produzido como uma vacina contra a tuberculose, o bacilo *de Calmette-Guérin* (BCG), uma estirpe viva e atenuada de *Mycobacterium bovis,* tem sido amplamente usado na imunoterapia nas últimas décadas. Constitui a base do tratamento da neoplasia vesical. Os efeitos secundários estão presentes em 5% dos casos.

Caso clínico: homem caucasiano de 73 anos com carcinoma de células de transição de alto grau, tratado desde há um ano com BCG intravesical. Apresentou-se no serviço de urgência com febre e arrepios, com duas semanas de evolução.
A investigação realizada apoiou o diagnóstico de BCGite com disseminação sistémica. Iniciou então tratamento com antituberculosos, com melhoria, tanto clínica como analítica.

Conclusão: a terapêutica com BCG é segura, contudo, apesar de rara, a BCGite deve ser um diagnóstico diferencial a considerar neste grupo de doentes. A disseminação é rara e resulta, provavelmente, da combinação de infeção direta com reação de hipersensibilidade, o que explica a baixa rentabilidade do estudo microbiológico.
A abordagem terapêutica não é consensual; contudo, em casos graves recomenda-se o início imediato de antituberculosos e corticosteroides por via endovenosa.

Palavras-chave: BCG intravesical, neoplasia da bexiga, BCGite disseminada

/ **Abstract**

Introduction: *Bladder carcinoma it is the seventh most frequent cancer in Portugal. Initially produced as a vaccine for tuberculosis, the* **Calmette-Guérin** *bacillus (CGB), a live attenuated strain of* **Mycobacterium bovis**, *has been widely used as immunotherapy in the last decades. It constitutes the core treatment in bladder cancer. Secondary effects are present in 5% of cases.*

Case report: *73-year-old Caucasian male, undergoing treatment with intravesical CGB for a year, due to a high-grade transition cell carcinoma. He went to the Emergency Department presenting with fever and shivering for two weeks. The investigation supported the diagnosis of BCGitis with systemic dissemination. He was then started on anti-tuberculous drugs, with clinical and analytical improvement.*

Conclusion: Treatment using CGB is safe; however, despite rare, BCGitis must be part of the differential diagnosis in these patients. Systemic dissemination is rare, and results from the combination of the infection itself, with a hypersensitivity reaction, that explains the low performance of microbiological study. Its therapeutic approach is not consensual, but in severe cases it has been recommended the immediate initiation of anti-tuberculous drugs and intravenous steroids.

Keywords: *intravesical BCG, bladder carcinoma, disseminated BCG disease*

/ Introdução

A vacina de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), estirpe viva e atenuada de *Mycobacterium bovis*, foi utilizada em humanos pela primeira vez em 1921[1]. A sua instilação foi descrita por Morales em 1976[2], e é utilizada no tratamento do carcinoma de células de transição da bexiga. A abordagem terapêutica é geralmente a resseção transuretral (RTU) seguida de terapia intravesical[3].

O tratamento tem o potencial de reduzir tanto o risco de recorrência, quanto o da progressão[4]. O mecanismo antitumoral exato não está completamente esclarecido, mas sabe-se que envolve uma cascata complexa de imunomoduladores, produção de citocinas, interferão gama e fator de necrose tumoral. Estes efeitos são dependentes de linfócitos-T[3]. Em mais de 95% dos casos é bem tolerada, e os efeitos colaterais mais comuns são a polaquiúria, a cistite, a febre e hematúria[5]. No entanto, uma complicação rara e severa da imunoterapia com BCG é a BCGite disseminada, que se pode manifestar por pneumonite miliar, sépsis, infeções dos tecidos moles, envolvimento medular e/ou hepatite granulomatosa[6]. Os sintomas podem aparecer desde as primeiras horas após a instilação até alguns meses mais tarde[3]. É mais comum em indivíduos com imunodeficiência primária ou secundária subjacentes, mas pode ocorrer em imunocompetentes[7].

/ Caso clínico

Relata-se o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 73 anos, hipertenso e dislipidémico, que, após diagnóstico de carcinoma de células de transição de alto grau, um ano antes, foi submetido a RTU, encontrando-se em tratamento com BCG intravesical desde há nove meses. O último tratamento foi onze dias antes de recorrer pela primeira vez ao Serviço de Urgência (SU) e decorreu sem intercorrências. No entanto, no próprio dia do tratamento referiu arrepios, e sete dias depois iniciou quadro de febre, astenia, anorexia e dispneia. Na primeira ida ao SU, foi assumido quadro de infeção respiratória e iniciou em ambulatório azitromicina e cefixima. No entanto manteve febre, arrepios e agravamento da síndrome constitucional, pelo que voltou quatro dias depois ao SU. O exame físico revelou febre de 38,5ºC, frequência respiratória aumentada, estabilidade hemodinâmica e saturação periférica de de 86% em ar ambiente. À auscultação pulmonar destacavam-se crepitações nas bases. Não revelava outras alterações de relevo ao exame físico. Analiticamente apresentava anemia normocítica e normocrómica com hemoglobina (Hb) de 12g/dL; lesão renal aguda com creatinina (Cr) de 1.62mg/dL; parâmetros de citocolestase com predomínio colestático [transaminases três vezes acima do normal, gama glutamiltransferase (GGT) dez vezes superior e fosfatase alcalina (FA) duas vezes superior]; elevação de marcadores inflamatórios, com proteína C reativa (PCR) de 12.83mg/dL e velocidade de sedimentação de 33mm/h. Urina tipo II sem alterações. A gasometria não apresentava alterações

ácido-base, mas os lactatos eram de 2.2mg/dL. Realizou radiografia de tórax que mostrou infiltrado retículo-nodular intersticial bilateral (imagem 1) e ecografia abdominal que não tinha alterações. Dada a relação temporal-causal com o tratamento intravesical, foi admitido por suspeita de BCGite. Colheu hemoculturas (aerobiose, anaerobiose e micobacteriológico), urocultura e expetoração para exame bacteriológico e micobacteriológico e iniciou, empiricamente, rifampicina, etambutol e isoniazida, assim como piperacilina-tazobactam. Realizou tomografia axial computorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica, salientando-se "múltiplos micronódulos no parênquima pulmonar, uniformemente distribuídos pelos dois pulmões (...) possibilidade de infeção micobacteriana miliar (imagem 2)"; broncofibroscopia sem alterações macroscópicas, com colheita para exames citológico, micobacteriológico e micológico do lavado bronco-alveolar; e biópsia hepática, com

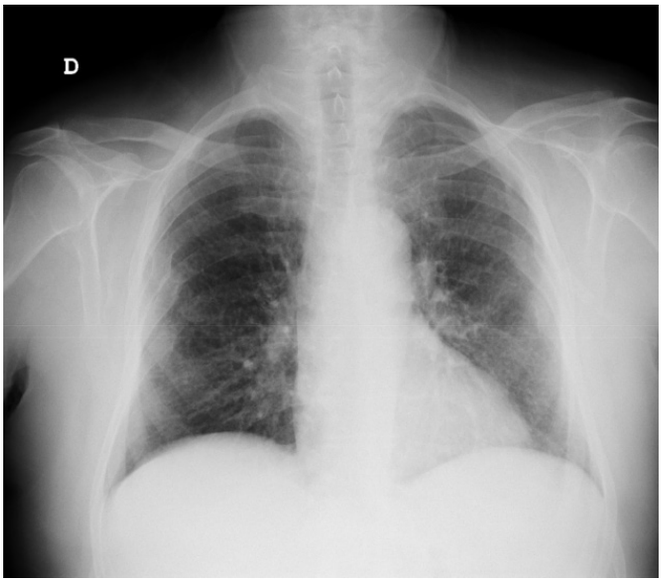

Imagem 1 – Telerradiografia de tórax: infiltrado intersticial bilateral retículo-nodular.

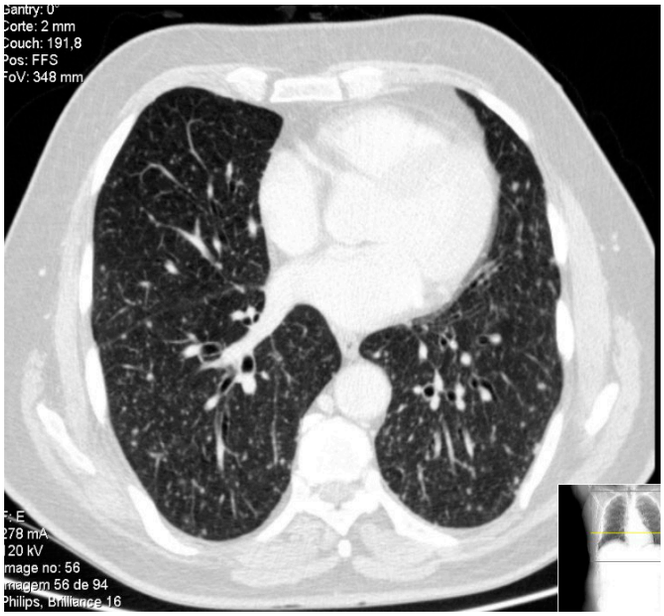

Imagem 2 – TC de tórax: "múltiplos micronódulos no parênquima pulmonar, uniformemente distribuídos pelos dois pulmões (...) possibilidade de infeção micobacteriana miliar"

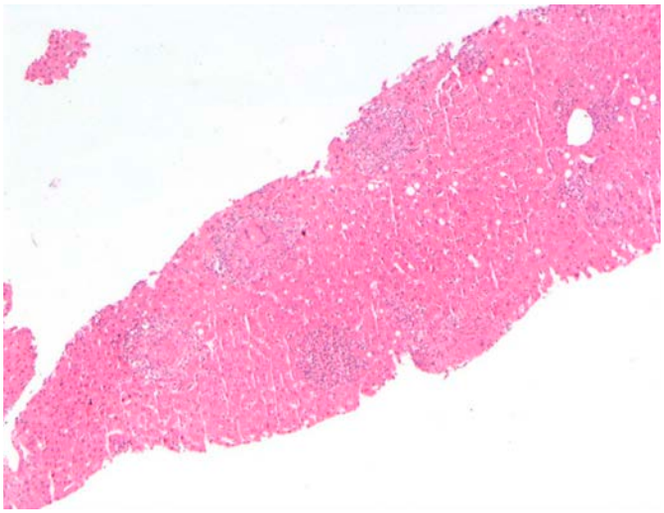

Imagem 3 – Figura de hematoxilina-eosina de pequena ampliação que mostra fragmento de tecido hepático com arquitetura preservada, com espaços porta expandidos por processo inflamatório granulomatoso sem necrose.

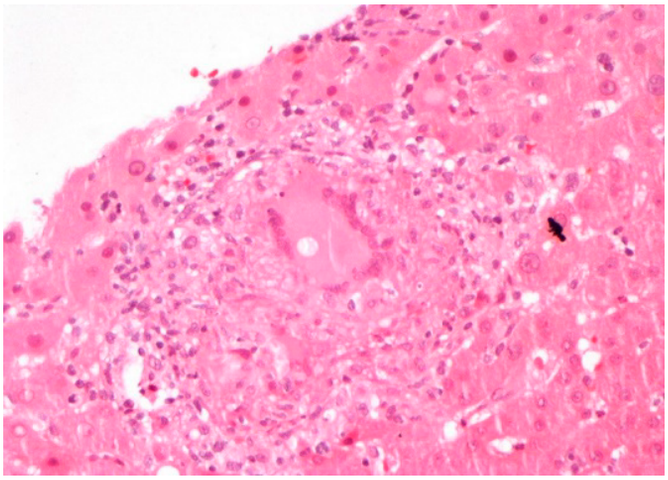

Imagem 4 – Figura de hematoxilina-eosina de grande ampliação, que mostra espaço-porta expandido com granuloma epitelioide e célula gigante multinucleada, sem necrose.

histologia compatível com processo inflamatório granulomatoso (imagens 3 e 4). As hemoculturas, expetoração, lavado brônquico e tecido hepático [bacteriológico, micobacteriológico com pesquisa de ácido desoxirribonucleico (ADN) e exame direto para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)] foram negativos, favorecendo o diagnóstico de BCGite com disseminação sistémica. Ver tabela 1 com todos os resultados e evolução analítica.

O doente apresentou evolução clínica e analítica favorável, tendo tido alta orientado para o Centro Pneumológico.

TABELA 1 – EVOLUÇÃO ANALÍTICA E RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

DIA DE INTERNAMENTO	-4	0	3	7	15	VALORES DE REFERÊNCIA
PARÂMETRO AVALIADO						
Hemoglobina	12,8	11.3		10,7	11,4	13,0 – 18,0 g/dL
Leucócitos	5.60	7.27		4.84	5.66	3.8 – 10.6 x 10E3/uL
Linfócitos	0.93	0,54		0,99	1,31	1,0 – 4,8 x 10E3/uL
Creatinina	1,62	1,53		1,35	1,25	0,67 – 1,17 mg/dL
Ureia	66	59		29	47	17 – 50 mg/dL
TGO	130	80		47	33	4 – 33 U/L
TGP	315	161		86	53	4 – 50 U/L
Fosfatase alcalina		186		220	122	40 – 129 U/L
GGT		572		617	488	5 – 61 U/L
VS		33				0 – 20 mm/H
Proteína C reativa	7,88	12,83		11,67	5,43	0 – 0,5 mg/dL
INR	1.2	1.2		1.2		
Marcadores VHB		negativo				
Marcadores VHC		negativo				
Marcadores VIH		negativo				
HC aerobiose	2 amostras negativas		2 amostras negativas			
HC anaerobiose	2 amostras negativas		2 amostras negativas			
HC micobacteriológico	negativa		negativa			
Urocultura	negativa					
Exp micobacteriológico			3 amostras negativas	2 amostras negativas		
BH aerobiose			negativa			
BH DNA *M. tuberculosis*			negativa			
LBA aerobiose				2 amostras negativas		
LBA micobacteriológico				2 amostras negativas		
LBA micológico				negativo		

BH – biópsia hepática; Exp – expetoração; HC – hemocultura; INR – razão normalizada internacional; LBA – Lavado broncoalveolar; *M tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*; TGO – aminotransferase aspartato; TGP – aminotransferase alanina; GGT – gama glutamil transferase; VHB – Vírus da Hepatite B; VHC – Vírus da Hepatite C; HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana; VS – velocidade de sedimentação

/ Discussão

Após RTU, a instilação intravesical de BCG mostrou atrasar o tempo até à primeira recorrência da neoplasia da bexiga após RTU, reduzir o risco de progressão da mesma, erradicar tumor residual em pacientes com carcinoma papilar e "in situ" e melhorar globalmente a sobrevivência[6].

Apesar de ser geralmente bem tolerada, efeitos secundários locais e/ou generalizados podem ser observados com frequência (60% a 80%), desde a cistite, o mais frequente, a episódios febris autolimitados, sendo rara a necessidade de suspender o tratamento. Complicações mais graves estão presentes em 3% a 4% dos casos, incluindo pneumonia, hepatite granulomatosa ou sépsis[8,9]. Geralmente, é mais severa em pacientes com doença hepática ou pulmonar pré-existente[10]. Os fatores que parecem influenciar a toxicidade da imunoterapia incluem a via de administração (intralesional ou intravesical), o número de bacilos vivos e o número de tratamentos. A presença de trauma uretral e cistite favorece a disseminação sistémica das micobactérias e/ou partículas antigénicas[8].

A patogénese desta entidade ainda é debatida, parecendo envolver a combinação de disseminação hematogénea de micobactérias com fenómenos de hipersensibilidade locais[11].

Apesar de as instilações de BCG conterem micobactérias vivas atenuadas, a probabilidade de serem isoladas em cultura é afetada por muitos fatores, como o número de microrganismos presente, o manuseamento das amostras e a técnica de colheita[12].

A presença de granulomas e a ausência de isolamentos micobacteriológicos na maioria dos casos favorecem a hipótese de reação por hipersensibilidade. Para além disso, a resposta à corticoterapia associada aos antituberculosos suporta também essa hipótese[3].

O isolamento de micobactérias viáveis nos tecidos dos órgãos envolvidos sugere infeção ativa, mas é relatado em poucos casos. Para além disso, não existe prova direta de infeção por *M. bovis* em cerca de um terço dos suspeitos.

Tanto o teste da tuberculina como o *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA) podem ser positivos; no entanto, a utilização do IGRA na deteção da doença ativa ainda não está completamente avaliada e não deve fazer parte dos testes durante a abordagem diagnóstica. A coloração para BAAR, métodos culturais e pesquisa de ADN micobacteriano por reação em cadeia da polimerase (PCR) devem ser realizados em qualquer paciente com suspeita de BCGite, apesar de poderem ser negativos.

A disseminação de *M. bovis* é clínica e patologicamente indiferenciável de *M. tuberculosis complex*, e até há bem pouco tempo não era possível distinguir entre os diferentes membros do *M. tuberculosis complex* por PCR, dada a baixa sensibilidade; por essa razão recaía apenas no isolamento demorado, por cultura, de *M. bovis*[12] quando era possível. Assim, é de maior importância o desenvolvimento de um método que o faça.

Apesar de não estar disponível na maioria das instituições hospitalares, foi descrito recentemente por Moussa et al. e Leebek et al. um método de deteção por PCR do ADN micobacteriano de *M. bovis* no tecido hepático, de doentes com hepatite granulomatosa e suspeita de disseminação por BCG, que provou ser um método eficaz e rápido a distinguir infeção direta de reação de hipersensibilidade, suportando o conceito de disseminação hematogénea e dano direto do órgão[11].

Na maioria dos casos, tal como o aqui relatado, o diagnóstico é de exclusão e suportado por uma história com relação causal e temporal sugestiva e, se possível, por histologia do tecido hepático. Este caso reflete mais uma vez a baixa sensibilidade diagnóstica dos métodos culturais e a importância do desenvolvimento de métodos de deteção de *M. bovis* por PCR, bem como a sua disponibilidade laboratorial.

Em relação ao tratamento, não existem estudos que determinem uma terapêutica ótima para estas situações. Alguns estudos recomendam o início imediato de quinolonas, já que serão efetivas tanto para BCG como para bacilos gram negativo urinários. Tal como *M. bovis*, o BCG é suscetível à maioria dos antituberculosos, excetuando a pirazinamida, à qual é intrinsecamente resistente. Isoniazida (300mg/dia) e rifampicina (600mg/dia), com ou sem etambutol (1200mg/dia), são recomendados durante seis a nove meses. Resistências a beta-lactâmicos, macrólidos (exceto à claritromicina) e alguns aminoglicosídeos têm vindo a ser reportadas. Adicionalmente, alguns estudos em humanos e animais sugeriram o potencial benefício dos efeitos dos corticosteroides nos casos severos de disseminação de BCG[5,12].

Uma vez que a terapêutica ideal não é conhecida, medidas de prevenção da infeção por BCG são de extrema importância.

A profilaxia também foi testada, utilizando a isoniazida (300mg/dia ou de forma concomitante com a instilação vesical de BCG). No entanto, não mostrou eficácia em prevenir esta complicação e parece diminuir a eficácia da imunoterapia, pelo que não existem recomendações sobre este assunto[12].

/ Conclusão

Apesar de este caso não ser único na literatura, pretende-se que seja um alerta para as potenciais complicações sistémicas da imunoterapia com BCG e também para a importância do reconhecimento precoce desta entidade. De salientar o facto de a probabilidade de não haver isolamentos microbiológicos não excluir a possibilidade desta entidade.

/ Bibliografia

1. Zhao W, Schorey J, Bong-Mastek M, Ritchey J, Brown E, Ratliff. Role of a bacillus calmette-guerin fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. Int J Cancer 2000;86(1):83–8.

2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. J Urol 2017;197(2):S142–5.

3. Fine P, Carneiro I, Milstein J, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document. Geneva: World Health Organization 1999. Disponível em: http://www.who.int/iris/handle/10665/66120

4. Elzein F, Albogami N, Saad M, El Tayeb N, Alghamdi A, Elyamany G. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection complicating intravesical BCG instillation for the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Clinical Medicine Insights Case Reports 2016;9:71–3.

5. Tobias-Machado M, Adolfo M, Esteves P, Starling ES, Lima AC, Wroclawski ER. O que nós aprendemos após 30 anos de terapia intravesical com BCG no tratamento do câncer de bexiga superficial? Einstein 2009;7:515–9.

6. Moussa M, Abou Chakra M. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation: A case report. Urol Case Reports 2018;20:3–4.

7. Lamm DL. Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guérin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. Clin Infect Dis 2000;31(Suppt.3):S86–90.

8. Manfredi R, Dentale N. Pulmonary and disseminated tubercular disease by Bacillus of Calmette-Guérin after administration as a local adjuvant immunotherapy of relapsing bladder adenocarcinoma. Retrovirology 2010;7(Suppl 1):P91.

9. Salajka F, Pokorny A, Vomela J, Pacík D, Krpensky A, Hrazdirovà A. Severe complications following intravesical BCG instillation. Monaldi Archive Chest Disease 2002;57:321–4.

10. Escribano. J, Ruiz, M, Grijalba, E, Martínez, M, Antolín, E, Terente M. Acute renal failure due to interstitial nephritis after intravesical instillation of BCG. Clin Exp Nephrol 2007;11(3):238–40.

11. Lukacs S, Tschobotko B, Szabo NA, Symes A. Systemic BCG-Osis as a Rare Side Effect of Intravesical BCG Treatment for Superficial Bladder Cancer. Case Reports in Urology 2013;2013:1–3.

12. Dibs K, Shehadeh I, Abu Atta O. Acute Hepatitis and Pneumonitis Caused by Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Infection. ACG case reports journal 2016;3(2):130–2.

13. Figueiredo, C., Póvoas, D., Alves, C., Ferreira, A., Figueiredo, P., Carvalho, T., Sarmento, A. Septic Shock after Intravesical BCG Instillation—A Case Report. Advances in Infectious Diseases 2013; 03(04), 243-247.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Exantema maculopapular e adenopatias – um caso clínico de coinfecção por citomegalovírus e sífilis? Qual será o responsável?

Maculopapular rash and adenopathies – a clinical case of cytomegalovirus and syphilis coinfection?

/ H. Santos[1] / K. Lopes[2] / S. Santos[3] / C. Parente[3] / M. Santos[1] H. Miranda[1] / I. Almeida[1] / A. Cardoso[3] / F. Campante[3]

[1] Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

[2] Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

[3] Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

Correspondência:
Hélder Santos
Serviço de Cardiologia,
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo
Avenida Movimento das Forças Armadas,
Barreiro, Portugal
Telefone: 21 214 73 00
Email: helder33689@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
15/11/2018

Artigo aceite para publicação em
05/02/2019

/ Resumo

Introdução: A s*ífilis e* a mononucleose por citomegalovírus são duas patologias com clínica variável cujo diagnóstico pode ser um desafio para os profissionais de saúde. A suspeita clínica associada a testes laboratoriais é imprescindível para o diagnóstico.

Caso clínico: Homem de 34 anos com antecedentes de infeção pelo vírus da Hepatite C, tendo realizado terapêutica dirigida 10 anos antes, recorre à urgência por febre, náuseas, vómitos e exantema maculopapular com uma semana de evolução. Apresenta adenopatia inguinal e alterações analíticas compatíveis com hepatite e pancreatite agudas. Do estudo realizado foi identificada a presença de uma infeção ativa por Citomegalovírus e S*ífilis. Realizada terapêutica sintomática, com recuperação clínica e analítica, sendo assumida* mononucleose infeciosa concomitante com sífilis.

Discussão: A mononucleose em indivíduos imunocompetentes geralmente é assintomática. Quando se apresenta com sintomas, estes são variados, assim como as alterações analíticas, podendo-se verificar um aumento dos níveis plasmáticos de autoanticorpos, fator reumatoide e adenosina deaminase.
Por sua vez a s*ífilis* tem amplo espectro de apresentação a que podem ser associadas diversas alterações laboratoriais. O tratamento do citomegalovírus em imunocompetentes é controverso, e não existem recomendações para o tratamento da sífilis com mononucleose a citomegalovírus concomitante.

Palavras-chave: Citomegalovírus, sífilis, exantema maculopapular, adenopatia

/ **Abstract**

Background: *Syphilis and cytomegalovirus mononucleosis are two pathologies with variable clinical features, being the diagnosis a challenge for health professionals. The clinical suspicion associated with laboratory tests is critical for the diagnosis.*

Case report: *34 years old male, with medical history of Hepatitis C virus infection, who performed targeted therapy 10 years before, presented at Emergency Room with fever, nausea, vomiting and maculopapular rash with 1 week of evolution. He presented also an inguinal adenopathy and blood work suggesting acute hepatitis and pancreatitis. It was identified an active cytomegalovirus and syphilis infection in the subsequent study. Symptomatic therapy was performed with clinical and analytical recovery, so it was assumed concomitant infectious mononucleosis and syphilis.*

Discussion: *Mononucleosis in immunocompetent individuals is usually asymptomatic. When symptomatic, clinical manifestations are variable, as well as the laboratory alterations. For example, an increase in plasma levels of autoantibodies, rheumatoid factor and adenosine deaminase may be observed. On the other hand, syphilis has a broad spectrum of presentation that can be associated with several laboratory abnormalities. The treatment of cytomegalovirus in immunocompetent patients is controversial, and there are not recommendations for the treatment of concomitant cytomegalovirus infectious mononucleosis and syphilis.*

Keywords: *Cytomegalovirus, syphilis, maculopapular rash, adenopathy*

/ Introdução

A sífilis é uma infeção causada por *Treponema pallidum* (Tp), conhecida desde há vários séculos, mas sendo a sua origem discutida. Sabe-se que surgiu na Europa no século XV e questiona-se se seria até então uma doença endémica em alguns dos países explorados durante os descobrimentos, tendo sido depois transmitida para todo o mundo. Tp é um parasita humano obrigatório, transmitido principalmente por contacto sexual. Outras vias de transmissão incluem transmissão vertical, contactos não sexuais e trocas sanguíneas. Uma vez realizada a inoculação e a penetração na célula, o microrganismo inicia prontamente a sua replicação. Só umas semanas mais tarde a expressão clínica é valorizável na maioria dos casos. Dado o seu amplo leque de expressão clínica, um tratamento dirigido para a população e uma estratégia efetiva para a consequente erradicação não foram possíveis (1).

Por sua vez, o citomegalovírus (CMV) é um vírus da família *Herpesviridae*, responsável por uma infeção endémica e geralmente assintomática. Contudo, a infeção congénita por CMV é a mais frequente no mundo em recém-nascidos, nos casos de transmissão vertical. Em relação à sua transmissão, esta ocorre geralmente por contacto com fluidos corporais de indivíduos sintomáticos e assintomáticos infetados por CMV (2). Em doentes imunocompetentes a mononucleose infeciosa (MI) normalmente é assintomática, podendo, no entanto, apresentar uma expressão clínica variável, com potencial afetação multiorgânica.

Em 2008 a World Health Organization (WHO) estimou uma prevalência de cerca de 36,4 milhões de infetados por Tp, com 12 milhões de novos casos anuais, sendo os países em desenvolvimento os mais afetados, especialmente em África, onde a sífilis congénita é um problema com consequências drásticas mas de difícil erradicação (1, 3). A prevalência de indivíduos que tiveram contacto com o CMV é variável, verificando-se uma seroprevalência maior em países em desenvolvimento, correlacionando-se inversamente com o nível socioeconómico. A idade, o género e o nível educacional também influenciam a seroprevalência (2).

Após o quadro agudo por CMV, mesmo que este seja assintomático, a infeção permanece no organismo em fase latente. A reativação pode ocorrer a qualquer momento, porém, em situações de imunossupressão sistémica, quer seja secundária a outras patologias quer iatrogénica, o risco aumenta exponencialmente. A MI normalmente é secundária a infeção pelo vírus Epstein-Barr, que caracteristicamente apresenta anticorpos heterófilos, mas pode ser causada por CMV. Está descrita uma relação entre a positividade serológica de CMV e o aumento da

mortalidade, pela ativação dos processos inflamatórios, com aumento da mortalidade cardiovascular (4).

Os autores apresentam o caso de um indivíduo imunocompetente com mononucleose por citomegalovírus (MICMV) e sífilis. Pretende-se reforçar a abordagem diagnóstica e terapêutica, assim como o momento mais adequado para a sua realização.

/ Caso clínico

Descrevemos o caso clínico de um doente do género masculino, de 34 anos, leucodérmico, residente habitualmente na Holanda, e internado no serviço de Medicina Interna por perda ponderal de 8 kg no último mês e lesões cutâneas pruriginosas dispersas.

Apresentava como antecedentes Infeção por Vírus da Hepatite C, tendo realizado, 10 anos antes, terapêutica com interferão peguilado e ribavirina com negativação das cargas virais, no entanto com posterior abandono das consultas de seguimento. Outras comorbilidades incluíam patologia hemorroidária grau 3, em lista de espera para cirurgia, tabagismo ativo com carga tabágica estimada em 19 UMA (unidades maço-ano), hábitos enólicos de aproximadamente 40 gramas por dia (que terá cessado cerca de 3 meses antes) e consumo ocasional por via não parenteral de canábis.

Recorreu ao serviço de urgência por quadro de 24 horas de evolução de cefaleias, febre (38,5ºC), náuseas, vómitos e tonturas, acompanhado de lesões maculopapulares pruriginosas em diferentes fases evolutivas dispersas por todo o corpo (Figuras 1 e 2), com cerca de uma semana de evolução. Ao exame físico, para além das lesões descritas, que desapareciam à digitopressão, presentes em toda a superfície corporal, incluindo órgãos genitais, mas poupando a palma das mãos e a face, realçava-se dor no hipocôndrio direito à palpação profunda e adenopatia inguinal direita, única, de consistência pétrea. Realizou TC abdominal, que revelou ligeira hepatomegalia homogénea, adenomegalia inguinal direita com 18 mm de eixo curto e milimétricos gânglios latero-aórticos inespecíficos, sem alterações pancreáticas nas vias biliares ou no baço a assinalar. Do estudo analítico, de salientar ligeira anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina 11g/dL, valores normais > 13g/dL), plaquetas normais 329000 ul (valores normais: 150000-400000 ul), ligeira hiponatremia (Na 132 mmol/L, valores normais: 135-145 mmol/L), hiperbilirrubinemia indireta; bilirubina total 1,6 mg/dL; bilirrubina direta 0,6 mg/dL (valores normais: bilirrubina total <1,2 mg/dL; bilirrubina direta 0,1-0,5 mg/dL)), ALT 373 UI/L (valores normais: <55 UI/L), AST 219 UI/L (valores normais: <34 UI/L), GGT 405 UI/L (valores normais: 12-64 UI/L), FA 214 UI/L (valores normais: <150 UI/L), amilase 185 UI/L (valores normais: <50 UI/L), lipase 417 UI/L (valores normais: <120 UI/L), monotest negativo.

É admitido no serviço de Medicina para estudo da situação clínica. Ao longo do internamento permaneceu assintomático, sem queixas, com introdução paulatina da alimentação por via oral, que tolerou. O doente negou consumo de álcool nos 15 dias anteriores, mas admitiu ter tido várias relações sexuais sem proteção nos anos prévios. Realizado estudo analítico com velocidade de sedimentação de 87 mm, marcadores de citólise e colestase a aumentar, hipertrigliceridemia (229 mg/dL), anticorpos anti HIV 1 e 2 negativos, adenosina desaminase sérica (ADA) positiva (40), aumento dos níveis plasmático de fator reumatoide (FR) 46,1, anticorpo (Ac) hepatite C positivo, carga viral do vírus hepatite C negativa, antigénio Hbs negativo, Ac Hbs positivo, Ac citomegalovírus IgM positivo (2.55), Ac citomegalovírus IgG positivo, Ac toxoplasmose IgM e IgG negativos, Ac Epstein-Barr IgM negativo e IgG positivo, VDRL positivo (1/64), Ac Antitreponema Pallidum total positivo, Ac Antitreponema Pallidum IgG positivo e Ac Antitreponema Pallidum IgM positivo avaliada por chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay.

Figura 1 – Lesões maculopapulares pruriginosas em diferentes fases evolutivas por todo o corpo.

Figura 2 – Lesões maculopapulares pruriginosas em fase resolutiva nas pernas.

Negou ter alguma história de exposição a tuberculose ou clínica compatível com doença autoimune. Foi admitida a hipótese diagnóstica de mononucleose por citomegalovírus com sífilis concomitante. Na admissão não se procedeu a terapêutica específica, optando-se apenas por terapêutica sintomática. Atendendo a situação de imunocompetência e não afetação do sistema nervoso central, olhos ou colite foi decidido não realizar terapêutica dirigida para o CMV. Pelo quadro concomitante de MI, foi decidido diferir início de terapêutica para a sífilis para após a resolução do quadro de MI, atendendo ao risco de agravamento do exantema. Após uma semana, o doente começou a apresentar perfil hepático com valores descendentes, com melhoria da sintomatologia, pelo que teve alta clínica. Consulta de seguimento aos dois meses, com doente a expor ausência de sintomatologia e resolução completa das lesões pruriginosas e da adenopatia, tendo recuperado 4 kg de peso. Nas análises subsequentes, mantinha ligeira anemia (hb 12.3 g/dL), plaquetas normais, além da melhoria dos parâmetros hepáticos; com a resolução do quadro, também se verificaram normalização dos valores de fator reumatoide, assim como interferon gamma release assays (IGRA) e anticorpos antipeptídeo citrulinado (anti-CCP) negativos, descartando-se outras patologias que cursam com o aumento destes marcadores. Nesta consulta foi realizado tratamento dirigido para a sífilis com penicilina e educação para saúde, promovendo a evicção de comportamento de risco como relações sexuais desprotegidas.

/ Discussão

A patofisiologia da sífilis não está totalmente esclarecida, uma vez que não é possível reproduzir o crescimento desta espécie em meios de cultura. No ser humano a infeção é transmitida principalmente por contacto sexual, e em indivíduos não tratados a história natural da doença inclui três fases evolutivas. Inicia-se quando o Tp tem acesso ao tecido subcutâneo, onde se multiplica, e, concomitantemente com a resposta imune do hospedeiro, forma uma lesão ulcerativa, denominada de cancro duro, autolimitada e com resolução ao fim de algumas semanas. Por esse motivo, em alguns doentes, esta lesão pode não ser detetada pelo próprio ou mesmo não existir. A sífilis secundária ocorre semanas a meses após o cancro, com múltiplas potenciais manifestações clínicas e geralmente também com resolução espontânea. O quadro vai desde sintomas constitucionais – como perda ponderal, mialgias, febre – a adenopatias em qualquer localização, hepatite, alopecia, reações dermatológicas – usualmente exantema maculopapular difuso no tronco e extremidades com afetação das palmas das mãos –, cefaleias, alterações na função renal, entre outras. A fase de sífilis latente pode prolongar-se durante anos, sendo interrompida por manifestações da infeção a qualquer momento. Esta fase pode ocorrer mesmo quando as fases anteriores foram assintomáticas, e habitualmente o diagnóstico nesta fase surge apenas acidentalmente em análises de rotina. Por fim, a sífilis terciária manifesta-se por lesões de órgão-alvo, anos após a infeção inicial. Inclui a neurossífilis, a tabes dorsal ou a sífilis cardiovascular. Caso não seja efetuado o correspondente tratamento, pode evoluir para diferentes fases, com manifestações multiorgânicas potencialmente fatais (5). A sífilis é assim conhecida como a grande imitadora, dado as suas manifestações clínicas serem semelhantes a centenas de outras patologias.
As manifestações clínicas do caso relatado poderiam ser devidas a sífilis secundária, como a febre, a adenopatia, a perda ponderal e o exantema. Apesar de este usualmente afetar as palmas e plantas, nem sempre isso se verifica. O doente negou sempre ter tido em algum momento da sua vida lesões compatíveis com cancro duro; apesar disso, uma lesão pode ter existido e passado despercebida, pelo que em doentes com exantema e comportamentos de risco a sífilis deve ser sempre um diagnóstico a considerar.

A característica mais comum da MICMV é a presença de quadro febris variáveis, que podem ter semanas de evolução, acompanhados por alterações dermatológicas como erupções maculares, papulares, morbiliformes e inclusive lesões escarlatiniformes. Esta infeção pode manifestar-se pela afetação de qualquer órgão. A colite é um evento raro, frequentemente rápido e potencialmente mortal, que exige uma atenção imediata dos profissionais de saúde. As alterações na função hepática são frequentes, com aumento moderado das transaminases e ligeiro da bilirrubina, assim como da fosfatase alcalina. Outras potenciais complicações descritas são polineuropatia, pneumonite e envolvimento ocular. Há descrições de trombose venosa como sendo uma complicação possível, apesar de a relação não estar completamente esclarecida. O exantema maculopapular secundário a ampicilina ou derivados em doentes com MICMV é outra das complicações mais descritas (6, 7). Neste caso, não só o exantema, como a adenopatia, a febre e a hepatite são explicados pela infeção por CMV.

No estudo analítico da MICMV pode detetar-se linfocitose absoluta, associada ou não a linfócitos atípicos, como achados cardinais. Outras alterações registadas são anemia ligeira a moderada, trombocitopenia, diminuição dos níveis de haptoglobina, crioaglutininas, anticorpos antinucleares positivos e aumento da concentração de fator reumatoide. Há vários estudos que podem auxiliar no diagnóstico, nomeadamente testes serológicos e culturas virais, em associação com a suspeita clínica. Caso estes testes sejam negativos e a suspeita permaneça, existem outras técnicas para a identificação como a amplificação molecular, entre outras. No entanto, a maioria destes exames é realizada apenas em laboratórios especializados (8, 9). Há relatos de doentes com diagnóstico de sífilis com anemia e trombocitopenia; no entanto, nenhum achado analítico é sugestivo da infeção. Estes achados laboratoriais descritos só estão presentes num número reduzido de indivíduos. Este doente apresentava anemia (mas plaquetas normais), aumento do fator reumatoide e da ADA positivo, todos eles descritos em doentes com infeção por CMV ativa. O doente já teria estado em contacto com o vírus Epstein-Barr; no entanto, este agente não era responsável pelas manifestações agudas.

O diagnóstico presuntivo de sífilis é possível por dois tipos de testes serológicos, os testes não treponémicos, que incluem Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e rapid plasma reagin (RPR). Estes testes não são específicos, podendo ser positivos em casos de doenças autoimunes e outras doenças infeciosas, nomeadamente em certos casos de MI. Por isto, e considerando as outras alterações analíticas neste doente, optámos por realizar testes mais específicos. Os testes treponémicos são específicos e permitem a confirmação do diagnóstico e da identificação de Tp (1, 10). De salientar que as *guidelines* europeias de sífilis recomendam a realização de teste treponémicos para o diagnóstico, sugerindo os testes não treponémicos na monitorização da atividade serológica da doença e na resposta ao tratamento (11).

Em doentes imunocompetentes não há evidência de terapêutica eficaz para o CMV. Contudo, em doentes imunodeprimidos pode estar indicada, e esta indicação depende tanto do tipo de imunossupressão como da gravidade da mesma.

Da revisão efetuada, em relação ao uso de terapêutica específica para a infeção por CMV, conclui-se que não existe ainda consenso. Isto porque em muitos dos doentes em que é aplicada terapêutica antiviral observa-se uma melhoria clínica; contudo, tal pode ser devido à natureza autolimitada da doença, e não à terapêutica introduzida. Assim, a introdução de terapêutica deve ter em consideração alguns dos efeitos adversos do ganciclovir, como a mielossupressão e a hepatotoxicidade. Por sua vez, em doentes imunodeprimidos que se apresentam com disfunção orgânica, a terapêutica com ganciclovir e valganciclovir é uma opção eficaz (8). No que se refere ao tratamento da sífilis, a penicilina continua a ser o fármaco recomendado, sendo os macrólidos e as cefalosporinas alternativas (1). Neste caso, optámos por uma atitude expectante, atendendo à existência concomitante de MICMV, à estabilidade clínica do doente e ao risco de exacerbação do exantema com uso de penicilina em doente com MI; dado o doente ser imunocompetente, realizou terapêutica apenas sintomática. Preferimos esperar algumas semanas para garantir uma resolução não só clínica, como analítica, antes de procedermos ao tratamento da sífilis, não obstante, dada a inexistência de *guidelines* orientadoras para este tipo de casos, tal poder ser considerado discutível.

Estas duas patologias apresentam manifestações clínicas variáveis, pelo que a sua identificação nem sempre é efetuada num primeiro contacto médico. A suspeita diagnóstica, juntamente com história clínica e os resultados laboratoriais, é a melhor ferramenta na identificação da patologia. Em relação à terapêutica, não existem *guidelines* para infeção por CMV, nem para casos concomitantes de infeção por CMV e sífilis, ou indicações sobre quando se deve proceder ao início da terapêutica dirigida, como no caso apresentado. Como tal, os autores defendem a publicação e partilha de relatos de casos clínicos relativos a estas patologias, para que seja possível a eventual definição de linhas de orientação para os desafios clínicos semelhantes ao que aqui se apresenta.

/ Bibliografia

1. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. The Lancet infectious diseases. 2008;8(4):244-53.

2. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. Clinical infectious diseases. 2010;50(11):1439-47.

3. Organization WH. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008-2012.

4. Roberts ET, Haan MN, Dowd JB, Aiello AE. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. American journal of epidemiology. 2010;172(4):363-71.

5. Peeling RW, Hook III EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2006;208(2):224-32.

6. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, Rosenbloom B, Guze LB. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes: clinical, virological and immunological features. Western Journal of Medicine. 1977;126(6):445.

7. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine. 1985;64(2):100-14.

8. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed: McGraw Hill Professional; 2017.

9. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clinical microbiology reviews. 1999;12(2):187-209.

10. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. American family physician. 2003;68(2):283-90.

11. Janier A, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28(12):1581-93.

RPDI
Setembro > Dezembro 2018 / Vol. 14 > N.º 3

ARTIGO DE CONSENSO

Consenso em microbiologia clínica: uniformização do relatório de resultados do antibiograma

/ M. F. Pinto[1] / M. Ribeiro[2] / C. Toscano[3] / V. Alves[4] / J. M. Cristino[5] / M. H. Ramos[6]

[1] Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Lado Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE. Lisboa. Portugal.

[2] Laboratório de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE. Porto. Portugal.

[3] Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE. Lisboa. Portugal.

[4] Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE. Matosinhos. Portugal.

[5] Laboratório de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE. Lisboa. Portugal.

[6] Serviço de Microbiologia, Centro Hospitalar Santo António, EPE. Porto. Portugal.

Correspondência:
Margarida F. Pinto
Hospital D. Estefânia (CHLC),
R. Jacinta Marto,
1169-045, Lisboa
Email: margaridafeijopinto@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
19/12/2018
Artigo aceite para publicação em
29/01/2019

/ Resumo

Introdução: A utilização pouco racional dos antimicrobianos contribui para o atual aumento de infeções por microrganismos multirresistentes. O relatório seletivo de antibiograma é uma das ferramentas utilizadas para combater este problema. Contudo, não existem normas nacionais orientadoras que uniformizem o conteúdo deste relatório.

Objetivo: Definir linhas orientadoras para uniformização do relatório de resultados do antibiograma pelos laboratórios de microbiologia portugueses.

Métodos: Reunião de consenso envolvendo 30 peritos em Microbiologia Clínica e outras especialidades clínicas. O projeto previu um período preparatório de alguns meses, prévio à reunião, durante o qual os peritos responderam a questões gerais sobre uniformização dos antibiogramas e questões específicas focadas nos microrganismos mais frequentes e de maior relevância para as estratégias de controlo de infeção hospitalar: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose. As respostas foram debatidas durante a reunião com vista à obtenção de consensos.

Resultados: *Foi atingido consenso para a maioria das questões.*

Conclusões: Este trabalho estabelece um conjunto de linhas orientadoras para a uniformização dos resultados do antibiograma pelos laboratórios de Microbiologia Clínica. Pretende-se que os consensos gerados sejam um veículo para a utilização mais racional de antimicrobianos e permitam uma melhor compreensão da influência do antibiograma seletivo na ecologia hospitalar e comunitária em Portugal.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana; antibiograma; normas orientadoras

/ Introdução

O aumento da prevalência de infeções por microrganismos com múltiplas resistências antimicrobianas é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade[1]. Para além de potenciarem um maior risco de morbilidade e mortalidade, as infeções por microrganismos multirresistentes traduzem-se num maior consumo de recursos em saúde[2].

Um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento e propagação dessas resistências é a utilização pouco racional da terapêutica antimicrobiana, frequentemente prescrita de forma desnecessária e/ou inadequada[3-5]. Uma das estratégias para controlo de resistências antimicrobianas é promover o uso racional deste tipo de terapêutica junto dos prescritores[6]. Os laboratórios de Microbiologia Clínica desempenham um papel essencial e ativo nesta estratégia através do seu envolvimento nos programas de *antibiotic stewardship* e na comunicação seletiva dos resultados dos antibiogramas. Vários estudos sugerem que a restrição do número de antibióticos reportados no relatório de resultados dos antibiogramas se traduz numa reduçãa da utilização dos antimicrobianos omitidos e num aumenta da prescrição dos antimicrobianos incluídos[7-9].

A comunicação seletiva de resultados do antibiograma pode envolver diversas abordagens: (a) incluir exclusivamente suscetibilidades a antimicrobianos com ação no local da infeção; (b) face a diferentes opções terapêuticas, reportar apenas os antimicrobianos com menor espectro de ação; (c) omitir suscetibilidades a antimicrobianos que não estão aprovados para o tratamento da infeção em causa; e/ou (d) omitir antimicrobianos com um perfil de segurança desfavorável para o doente[10].

O relatório do antibiograma deverá atender às necessidades clínicas específicas, às orientações clínicas em vigor e à possibilidade de acesso aos antimicrobianos[11, 12]. Assim, uma comunicação articulada entre o laboratório e os clínicos relativamente ao conteúdo do referido relatório é um fator determinante na prevenção de resistências aos antimicrobianos.

Atualmente, não existem normas orientadoras de âmbito nacional sobre critérios que definam o conteúdo do relatório de resultados do antibiograma elaborado, por rotina, pelos laboratórios de Microbiologia Clínica. Esta situação conduz a uma variabilidade nas práticas das várias instituições de saúde, dificultando a avaliação regular e sistematizada sobre o efeito do antibiograma seletivo na evolução dos mecanismos de resistência antimicrobiana.

Neste contexto, a Sociedade Portuguesa de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) promoveu uma reunião de consenso envolvendo peritos em Microbiologia Clínica e outras especialidades clínicas, visando a uniformização do relatório de resultados do antibiograma. O trabalho focou-se no4 quatro grupos de microrganismos identificados com mais frequência e de maior relevância para as estratégias de controlo de infeção hospitalar: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose.

Por uma questão de simplificação, a designaçãe "relatório de resultados do antibiograma" será substituída, daqui em diante, neste documento, apenas por "antibiograma".

/ Métodos

Participantes e organização

O projeto foi orientado pela Vice-Presidente da SPDIMC, Dr.ª Margarida Pinto, envolvendo outros elementos da Sociedade como Coordenadores do projeto. Os Coordenadores definiram as linhas orientadoras do projetoe, foram responsáveis pelo debate e apuramento das questões mais pertinentes a levar à reunião geral de consenso, dentro do respetivo grupo de trabalho.

A reunião geral de consenso envolveu 30 peritos especialistas em Patologia Clínica com experiência em Microbiologia Clínica e especialistas em Infeciologia e em Medicina Geral e Familiar. Procurou-se incluse peritos representativos de todo o país, abrangendo hospitais distritais e hospitais de alta cobertura populacional de diversas regiões do país. Cada grupo de trabalho inclui 87-8 elementos e um Coordenador (Quadro 1).

QUADRO 1 – ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DE TRABALHO

GRUPO	TÓPICO[A]	COORDENADOR	NÚMERO DE PERITOS[B]
1	Antibiograma de *Staphylococcus* spp.	Dr.ª Cristina Toscano	7
2	Antibiograma de *Enterobacteriaceae*	Dr.ª Valquíria Alves Dr.ª Manuela Ribeiro	7
3	Antibiograma de *Streptococcus* spp.	Prof. Melo Cristino[c]	8
4	Antibiograma de Bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose	Dr.ª Maria Helena Ramos	8

[a] Todos os grupos de trabalho responderam não só a questões específicas do seu grupo, mas também a questões transversais a todos os grupos.

[b] Cada grupo foi liderado por um Coordenador. Os Coordenadores também participaram no debate e foram contabilizados no consenso.

[c] A coordenação do grupo 3 durante a reunião foi desempenhada pela Dr.ª Alberta Faustino devido à ausência do Prof. Melo Cristino.

O consenso sobre o conteúdo dos antibiogramas envolveu questões de âmbito geral a discutir por todos os grupos de trabalho (Questões transversais), e questões focadas nos quatro grupos de microrganismos (Questões específicas). Sempre que aplicável, as questões previam opções de resposta pré-definidas para facilitação da metodologia de consenso.

A terapêutica antimicrobiana tópica e a metodologia para execução do antibiograma não foram objeto deste trabalho.

Metodologia de trabalho

O projeto previu um trabalho preparatório de alguns meses antes da reunião de consenso durante o qual os Coordenadores partilharam com o respetivo grupo as questões transversais e específicas. Este passo permitiu que todos os peritos tivessem conhecimento sobre os temas em discussão e respondessem de forma preliminar às questões, fator essencial para a otimização do debate e a obtenção de consensos durante a reunião presencial.

A reunião englobou três fases:

1. Enquadramento sobre a pertinência da reunião, objetivos e metodologia de trabalho.
2. Sessão de grupo com vista à discussão dos temas e a obtenção de consensos. A discussão nos grupos seguiu o método *round-the-table*, permitindo que todos os peritos partilhassem as suas opiniões, experiências e literatura pertinente. O consenso foi considerado quando pelo menos 75% dos peritos do grupo optaram pela mesma resposta.
3. Sessão plenária para partilha dos consensos obtidos em cada grupo, discussão e votação das questões para as quais não se obtivera consenso. O consenso relativo às questões transversais foi determinado com base nos votos de todos os peritos participantes (soma dos votos obtidos em cada grupo). Relativamente às questões específicas, de um modo geral prevaleceu o consenso obtido em cada grupo, com exceção de duas questões em que foi necessária uma votação na plenária.

/ Resultados

Questões transversais

O Quadro 2 resume as conclusões e o nível de consenso obtidos para as questões transversais.

QUADRO 2 – UNIFORMIZAÇÃO DOS ANTIBIOGRAMAS – QUESTÕES TRANSVERSAIS.

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO[A]
Antimicrobianos sem BP definidos pelo EUCAST	• Recorrer aos BP definidos pelo CLSI.	80%[b]
Informação aos serviços clínicos sobre os antimicrobianos testados	• Não houve consenso relativamente à necessidade de informar regularmente os serviços clínicos sobre os antimicrobianos que são testados por rotina para os principais tipos de microrganismos. • Foi proposta uma alternativa de carácter pedagógico, envolvendo reuniões regulares para explanação da metodologia e interpretação do antibiograma.	A favor: 43%
Resistências não intrínsecas	• Reportar todas as resistências não intrínsecas de antimicrobianos passíveis de serem usados na terapêutica da infeção em causa.	100%[b]
Suscetibilidades intermédias	• Reportar as suscetibilidades intermédias, adicionando uma nota explicativa sobre o seu impacto no tratamento do doente.	77%
Terapêutica antimicrobiana em curso vs. antibiograma	• Não reportar a sensibilidade aos antimicrobianos, ainda que referidos na terapêutica em curso, se houver sensibilidade a outros antimicrobianos de menor espectro.	100%
Isolamento de 2 ou mais microrganismos na mesma amostra	• Reportar a sensibilidade comum a antimicrobianos que atuem em todos os microrganismos identificados.	100%
CIM	• Reportar a CIM apenas quando relevante para uma decisão terapêutica adequada.	100%
Famílias de antimicrobianos	• Reportar mais do que uma família de antimicrobianos. • Dentro de cada família de antimicrobianos, reportar a sensibilidade apenas do antimicrobiano de menor espectro de ação.	100%

BP: *breakpoints* clínicos; CIM: concentração inibitória mínima; CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.

[a] Consenso estabelecido > 75%.

[b] Resultado obtido após nova votação na sessão plenária.

Não houve consenso inicial sobre o procedimento a adotar quando o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) não define *breakpoints* clínicos (*BP*) – 70% (21/30) dos peritos recomendaram a utilização dos *BP* definidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e os restantes recomendaram incluir apenas os antimicrobianos com *BP* definidos pelo EUCAST –, uma vez que a Direção-Geral de Saúde (DGS) recomenda a adoção das normas do EUCAST aos laboratórios portugueses. Assim, procedeu-se a nova votação durante a sessão plenária, tendo sido atingido consenso (80%; 24/30) a favor da utilização dos *BP* do CLSI, quando o EUCAST não os define.

Questões específicas

Staphylococcus spp.

Observou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma de *Staphylococcus* spp. (Quadro 3).

QUADRO 3 – UNIFORMIZAÇÃO DO ANTIBIOGRAMA DE STAPHYLOCOCCUS SPP.

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO[A]
Suscetibilidade de MRSA a TMP/SMX	• Reportar nas seguintes situações: o Infeções urinárias não complicadas; o Infeções de baixa gravidade da pele e tecidos moles (em ambulatório); o Osteomielite.	100%
Suscetibilidade de MRSA a rifampicina	• Reportar apenas nas seguintes situações: o Endocardite de válvula protésica; o Infeção de próteses articulares.	100%
MRSA sensível a vancomicina	• Reportar sempre a vancomicina, mesmo em amostras não invasivas (ex.: urinas) e mesmo que exista sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos alternativos. • Linezolida – não reportar a sensibilidade à linezolida, exceto nas situações invasivas em que a CIM da vancomicina (embora sensível) é > 1mg/L. • Daptomicina – não reportar a sensibilidade à daptomicina, exceto: o Nas endocardites de válvula nativa direita; o Nas situações invasivas (exceto pneumonia) em que a CIM da vancomicina (embora sensível) é > 1mg/L.	100%
Suscetibilidade de MSSA	• Do grupo dos antimicrobianos betalactâmicos, reportar apenas a sensibilidade a flucloxacilina. • Para aminoglicosídeos ou quinolonas sensíveis, não reportar a sensibilidade inferida a antimicrobianos da mesma classe que não foram efetivamente testados. • Para aminoglicosídeos ou quinolonas resistentes, adicionar comentário didático (se possível): o As estirpes resistentes à gentamicina são também resistentes aos restantes aminoglicosídeos; o As estirpes resistentes à levofloxacina são também resistentes às restantes fluoroquinolonas.	100%
Staphylococcus spp. sensível à vancomicina	• Se resistentes à teicoplanina, reportar a teicoplanina apenas nas instituições em que o fármaco é usado.	100%

MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina); MSSA: *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* sensível a meticilina); TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

[a] Consenso estabelecido > 75%.

Enterobacteriaceae

O Quadro 4 resume os consensos sobre o antibiograma de *Enterobacteriaceae*.

Apesar de o grupo de trabalho das Enterobacteriaceae ter aprovado a inclusão de estratégias de controlo de infeção no antibiograma para os principais mecanismos de resistência, na sessão plenária foi salientada a dificuldade em uniformizar a comunicação dessas estratégias nas várias instituições de saúde. Após nova votação em sessão plenária, não foi obtido consenso. Assim, esta questão deverá ser avaliada de acordo com a prática de cada instituição hospitalar.

Foi ainda discutida a eventual inclusão de uma nota alertando para a incerteza do resultado quando a CIM da colistina é de 2 mg/L, não tendo sido obtido consenso.

Quadro 4 – Uniformização do antibiograma de *Enterobacteriaceae*

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO[A]
Mecanismos de resistência de *Enterobacteriaceae*	• Reportar os principais mecanismos de resistência, nomeadamente betalactamases de espectro estendido e carbapenemases.	100%
Estratégias de controlo de infeção	• Não houve consenso sobre a inclusão das estratégias de controlo de infeções para os principais mecanismos de resistência.	A favor: 52%
Resistências intrínsecas	• Reportar as resistências intrínsecas sob a forma de nota explicativa (de forma automática de acordo com o EUCAST).	100%
Estirpes produtoras de betalactamases AmpC cromossómicas indutíveis	• Não reportar a suscetibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração. • Quando reportada a sensibilidade às cefalosporinas de 3.ª geração, incluir uma nota explicativa, alertando o clínico para o eventual desenvolvimento de resistência após o início da terapêutica.	100%
Estirpes produtoras de betalactamases de espectro estendido	• Reportar a suscetibilidade à amoxicilina-ácido clavulânico (em amostra invasiva de origem não urinária, poderá ser reportado um antimicrobiano alternativo de espectro mais alargado). • Na presença de resistência à amoxicilina-ácido clavulânico, reportar a sensibilidade à piperacilina-tazobactam. • Reportar a sensibilidade aos carbapenemos, mesmo na presença de sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos alternativos, se:- o Infeção invasiva; eResistência à amoxicilina-ácido clavulânico, à piperacilina-tazobactam e às cefalosporinas de 3.ª geração. • Perante sensibilidade às cefalosporinas de 3.ª geração, reportar também os carbapenemos em infeções invasivas.	100%
Estirpes produtoras de carbapenemases	• Reportar a CIM dos carbapenemos e da colistina.	100%
Estirpes invasivas de *Escherichia coli*	• Não houve consenso quanto a reportar a sensibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração quando existe sensibilidade à ampicilina.	A favor: 43%

CIM: concentração inibitória mínima.

[a] Consenso estabelecido > 75%.

Streptococcus spp.

Verificou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma de *Streptococcus* spp. (Quadro 5).

Quadro 5 – Uniformização do antibiograma de *Streptococcus* spp.

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO[A]
Streptococcus spp. beta-hemolíticos suscetíveis a penicilina	Incluir os seguintes antimicrobianos alternativos: • Se amostras invasivas: clindamicina (1.ª linha), sinergismo com gentamicina, cefalosporinas de 3.ª geração, vancomicina e tetraciclina. • Se amostras não invasivas: eritromicina. • Se amostras de urina: ampicilina e nitrofurantoína.	100%
*Streptococcus pneumonia*e em amostras respiratórias	• Nos casos de sensibilidade à penicilina, reportar a suscetibilidade à eritromicina. • Nos casos de resistência à penicilina, reportar as seguintes sensibilidades (por esta ordem): tetraciclina, TMP/SMX e levofloxacina.	100%
*Streptococcus pneumonia*e invasivo	• Não é necessário incluir a CIM da penicilina nem das cefalosporinas de 3.ª geração (terapêuticas não dose-dependentes).	100%
Enterococcus spp.	• Quando resistente à ampicilina mas suscetível à vancomicina, reportar (para além da vancomicina): o Infeção urinária por *E. faecalis*: nitrofurantoína; o Infeção invasiva: aminoglicosídeos (sinergismo). • Se resistente à ampicilina e à vancomicina, reportar apenas para estirpes invasivas de acordo com a situação clínica: o Linezolida (bacteriostático); o Daptomicina[b]; ou o Tigeciclina[b], em situações pontuais (ex.: cirurgia).	100%

CIM: concentração inibitória mínima; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

[a] Consenso estabelecido > 75%.

[b] Caso o hospital tenha acesso a este antimicrobiano.

Antibiograma de bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose

Verificou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma para bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose (Quadro 6).

QUADRO 6 – UNIFORMIZAÇÃO DO ANTIBIOGRAMA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVO NÃO FERMENTADORAS DE GLICOSE

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO[A]
Pseudomonas aeruginosa	• Reportar todos os carbapenemos testados (os mecanismos de resistência são distintos). • Não devem ser efetuadas inferências sobre os carbapenemos não testados. • Perante resultados divergentes para imipenemo e meropenemo, reportar as respetivas categorias (resistente, intermédio ou sensível). • Reportar a sensibilidade ao aztreonamo em microrganismo: o Multirresistente – na ausência de alternativas terapêuticas; o Produtor de metalobetalactamase (classe B de Ambler). • Nas infeções respiratórias, reportar ciprofloxacina. • Reportar cefepima apenas para estirpes multirresistentes. • Reportar ceftolozano-tazobactam apenas nas seguintes situações: o Estirpes multirresistentes; o Infeção que não afeta o sistema nervoso central. • Não extrapolar o resultado obtido com gentamicina para tobramicina. • Nos casos de multirresistência, reportar (para além da colistina): o Ceftolozano-tazobactam; o Ceftazidima-avibactam.	100%
Acinetobacter spp.	• Considerar o imipenemo como antimicrobiano equivalente para os carbapenemos. • Reportar a sensibilidade a doxiciclina/tigeciclina na ausência de alternativa terapêutica.	100%
Stenotrophomonas maltophilia	• Reportar apenas a sensibilidade a TMP/SMX com as seguintes exceções: o Recém-nascidos; o Grávidas no terceiro trimestre de gestação. • Perante a resistência ou contraindicação para TMP/SMX, reportar suscetibilidade a: o Levofloxacina; o Ceftazidima; o Cloranfenicol. • Reportar por categorias (resistente, intermédio ou sensível).	100%
Burkholderia cepacia	• Reportar apenas a suscetibilidade a TMP/SMX. • Perante resistência a TMP/SMX, reportar a suscetibilidade a: o Levofloxacina; o Ceftazidima; o Cloranfenicol; o Meropenemo. • Reportar por categorias (resistente, intermédio ou sensível).	100%

CIM: concentração inibitória mínima; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

[a] Consenso estabelecido > 75%.

/ Discussão

Este consenso pretendeu estabelecer orientações com vista à uniformização da apresentação, por rotina, do antibiograma, ferramenta essencial na decisão da terapêutica antimicrobiana.

As orientações abrangem, não só princípios, mas também aspetos específicos relacionados com os quatros grupos de microrganismos mais relevantes: *Staphylococcus* spp, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose.

Relativamente aos princípios gerais, ficou evidente a necessidade de implementar uma estratégia global de comunicação dos resultados de antibiogramas cautelosa, refletida nas seguintes práticas:

a. Inclusão de uma nota sobre o impacto das suscetibilidades intermédias na terapêutica[13];

b. Omissão da sensibilidade de antimicrobianos, ainda que incluídos na terapêutica antimicrobiana em curso sempre que se demonstre sensibilidade a antimicrobianos de menor espectro, com vista a promover a "descalação";

c. Sempre que forem isolados dois ou mais microrganismos, reportar antimicrobianos aos quais exista sensibilidade comum para fomentar a monoterapia;

d. Reportar a sensibilidade de mais do que uma família de antimicrobianos, oferecendo alternativas adequadas à condição clínica;

e. Sempre que se observe sensibilidade a todos os antimicrobianos da mesma família, reportar o resultado do antimicrobiano de menor espectro de ação;

f. Incluir a CIM no antibiograma quando esta informação auxilie a terapêutica, como por exemplo:

   a. CIM da penicilina em caso de endocardites por *S. viridans* ou *S. gallolyticus*;

   b. CIM de carbapenemos em infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases;

   c. CIM de vancomicina em infeções por *S. aureus* resistente a meticilina;

   d. CIM da penicilina em infeções respiratórias por *Streptococcus pneumoniae* quando CIM > 0.5 mg/L.

Embora os clínicos envolvidos no consenso tenham realçado a utilidade de informação regular sobre os antimicrobianos testados por rotina, o principal argumento contra foi o facto de esta partilha de informação poder anular o intuito da comunicação seletiva de resultados. Não tendo havido consenso sobre este aspeto, recomenda-se o reforço de formação dos clínicos sobre os princípios subjacentes à elaboração do antibiograma seletivo. Saliente-se que vários estudos demonstram que muitos clínicos não estão familiarizados com estes documentos e têm dificuldades em interpretá-los[14, 15].

Staphylococcus spp.

Verificou-se unanimidade sobre a necessidade de reportar a suscetibilidade ao trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) em certas infeções a MRSA, nomeadamente nos casos de osteomielite por forma a reservar a linezolida para outras infeções.

A decisão de reportar a suscetibilidade de MRSA à rifampicina exclusivamente nos casos de endocardite de válvula protésica e de infeções em próteses articulares prende-se, não só com a vantagem da boa penetração do fármaco em biofilmes presentes nestas infeções, mas também com a necessidade de preservar este fármaco para o tratamento da tuberculose[16].

Para evitar a emergência de MRSA resistente à linezolida e à daptomicina, que são terapêuticas eficazes e bem toleradas contra este agente patogénico[17, 18], a sua sensibilidade não deverá ser comunicada, por rotina, exceto quando a CIM > 1 mg/L da vancomicina pode comprometer a sua eficácia.

A sensibilidade à vancomicina deverá ser reportada em todo o tipo de infeções a MRSA, mesmo em amostras não invasivas, e ainda que existam antimicrobianos não betalactâmicos alternativos.

Nos casos de infeções a MSSA recomenda-se que seja reportada apenas a sensibilidade à flucloxacilina; ainda que a terapêutica com outros betalactâmicos seja possível, esta estratégia restritiva previne a emergência de resistências.

Enterobacteriaceae

As bactérias da família *Enterobacteriaceae* são responsáveis por uma grande diversidade de infeções adquiridas na comunidade e no meio hospitalar. Assim, a emergência de estirpes com mecanismos de resistência, como a produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) ou de carbapenemases, representa um desafio para os profissionais de saúde[19].

Relativamente às resistências intrínsecas de *Enterobacteriaceae*, recomenda-se a inclusão sob a forma de nota explicativa preferencialmente gerada de forma automática, seguindo as orientações do EUCAST[20].

Em espécies de *Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamases AmpC cromossómicas induzíveis, a sensibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração não deverá constar do antibiograma e a das cefalosporinas de 3.ª geração deve ser acompanhada de uma observação alertando o prescritor que estirpes como *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. e *Serratia* spp. poderão desenvolver resistência após o início da terapêutica devido à seleção de estirpes mutantes hiperprodutoras de betalactamases AmpC[19].

Nas estirpes produtoras de ESBL, recomenda-se a inclusão da sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico[21], mas em amostras invasivas de origem não urinária deverão reportar-se outras alternativas (ex.: carbapenemos).

Na ausência de sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico, a evidência sugere que a piperacilina/tazobactam poderá ser uma

terapêutica que permite diminuir a pressão de seleção indutora de resistências a carbapenemos[22, 23]. Assim, a sensibilidade à piperacilina/tazobactam deverá ser reportada.

Em infeções invasivas os carbapenemos devem constar do antibiograma sempre que seja identificada resistência a: amoxicilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam e-cefalosporinas de 3.ª geração, mesmo que exista sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos.

A prevalência de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases tem vindo a aumentar acentuadamente, apesar das estratégias adotadas para conter a sua emergência[24]. As infeções por estirpes produtoras de carbapenemases representam um desafio clínico considerável, já que as opções terapêuticas são limitadas e as taxas de morbilidade e mortalidade podem ascender aos 50%[25, 26]. Perante a identificação destas estirpes, recomenda-se a comunicação da CIM dos carbapenemos testados, uma vez que a eficácia da associação terapêutica de um carbapenemo depende da sua CIM.

A colistina é um dos antimicrobianos de última linha para o tratamento de infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases[27]. A CIM da colistina deve ser incluída no antibiograma.

Não foi obtido consenso sobre a inclusão da sensibilidade a cefalosporinas de 2.ª geração no antibiograma de *E. coli invasiva* sensível a ampicilina.

Streptococcus spp.

Apesar do papel crucial da penicilina no tratamento de infeções por *Streptococcus* spp., recomenda-se a inclusão de alternativas terapêuticas pela diversidade de *Streptococcus* beta-hemolíticos e de quadros clínicos.

É importante incluir alternativas no antibiograma para *S. pneumoniae* isolado em amostras respiratórias em caso de resistência a penicilina; recomendam-se a tetraciclina, o TMP/SMX e a levofloxacina.

Para estirpes invasivas de *S. pneumoniae*, o resultado do teste de sensibilidade à penicilina e às cefalosporinas de 3.ª geração não deve ser acompanhado da respetiva CIM, visto as propriedades antimicrobianas dos fármacos citados não serem dose-dependentes[28].

Por inibir a síntese de peptidoglicanos, a ampicilina é um dos principais betalactâmicos no tratamento de infeções por *Enterococcus* spp.[29]. Na presença de estirpes de *Enterococcus* spp. resistentes à ampicilina, a vancomicina é a terapêutica preferencial[30]. Nas infeções invasivas por estirpes suscetíveis à ampicilina ou vancomicina, deve ser incluído, no antibiograma, o sinergismo com aminoglicosídeos. Embora as espécies de *Enterococcus* demonstrem níveis baixos a moderados de resistência intrínseca a aminoglicosídeos, observa-se um aumento na absorção destas moléculas na presença de antibióticos que atuam na parede celular, como os betalactâmicos e a vancomicina, obtendo-se um efeito bactericida mais rápido[14, 28, 30, 31].
Para infeções não invasivas, devem ser reportados antimicrobianos alternativos adequados (ex.: nitrofurantoína nas infeções do trato urinário por *E. faecalis*).

No caso de estirpes invasivas de *Enterococcus* spp. simultaneamente resistente à ampicilina e à vancomicina, devem ser incluídos outros antimicrobianos, tais como[30]:

- linezolida[32] ou daptomicina, embora nem todas as instituições de saúde tenham acesso a esta terapêutica;
- e/ou tigeciclina, principalmente em contexto cirúrgico. Este antimicrobiano apresenta boa penetração no espaço intraperitoneal[33].

Bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose

As bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose são microrganismos comummente encontrados no meio ambiente e uma causa crescente de infeções nosocomiais graves[34]. As espécies de maior relevância clínica são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*.

Pela diversidade de mecanismos de resistência que *P. aeruginosa* apresenta[35], os carbapenemos são os antimicrobianos de eleição para o tratamento de infeções por *P. aeruginosa* multirresistente[36]. Tanto o imipenemo como o meropenemo devem constar do antibiograma por apresentarem mecanismos de resistência distintos[36]. Consequentemente, a determinação do perfil de suscetibilidade de *P. aeruginosa* aos carbapenemos não deve ser inferida; o mesmo se passa com os aminoglicosídeos.

O aztreonamo poderá ser uma opção no tratamento de infeções por *P. aeruginosa* por não ser hidrolisado pelas metalo-betalactamases produzidas por esta bactéria[35] e por não gerar reações alérgicas cruzadas[37]. O teste de suscetibilidade a este antimicrobiano deve ser comunicado apenas nos casos de microrganismo multirresistente e ausência de alternativas terapêuticas.

A ciprofloxacina deve ser a única fluoroquinolona reportada para infeções respiratórias por *P. aeruginosa*. O nível de atividade da levofloxacina contra *P. aeruginosa* é menor do que o de ciprofloxacina[38], devendo reservar-se, por exemplo, para situações de infeção respiratória polimicrobiana com *Streptococcus* spp. resistente presente.

A colistina é geralmente a última opção para o tratamento de infeção por *P. aeruginosa*[39]. Concluiu-se que, sempre que a colistina é reportada, devem também ser reportados o ceftolozano-tazobactam e o cefatzidime/avibactam. A cefepima deverá ser reportada nos casos de infeção por *P. aeruginosa* multirresistente[40]. A combinação ceftolozano/tazobactam não

deve ser reportada em infeções do sistema nervoso central, dado que o tazobactam não atravessa eficazmente a barreira hemato-encefálica[41].

As infeções por *Stenotrophomonas maltophilia são particularmente desafiantes,* dada a frequência com que este agente apresenta altos níveis de resistência intrínseca ou adquirida a diversos antimicrobianos, nomeadamente betalactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas[42].
O TMP/SMX é a opção preferencial para estas infeções, cuja sensibilidade deve ser reportada. As exceções incluem isolados de recém-nascidos, devido ao aumento do risco de meta-hemoglobinemia, e isolados de mulheres no terceiro trimestre de gravidez, pelo aumento do risco de hiperbilirubinemia[43].

Perante resistência a TMP/SMX[42] ou contraindicação para esta terapêutica[44], devem ser reportados os seguintes antimicrobianos: levofloxacina, ceftazidima e cloranfenicol com as respetivas CIM (critérios CLSI).

As opções terapêuticas para *Burkholderia cepacia* são muito limitadas devido aos elevados níveis de resistência (por vezes, intrínseca) observados *in vitro*. O TMP/SMX é o antimicrobiano de eleição para a maioria dos quadros infeciosos, devendo a sua suscetibilidade ser sempre reportada[43]. As alternativas a TMP/SMX incluem: levofloxacina, ceftazidima, cloranfenicol e meropenemo[45].

/ Conclusão

Este trabalho permitiu estabelecer, por consenso, um conjunto de linhas orientadoras para a uniformização da apresentação dos resultados do antibiograma por parte dos laboratórios de Microbiologia Clínica na sua prática diária e de rotina. Para além de princípios gerais, o consenso obtido incidiu também sobre os resultados específicos para os grupos de microrganismos identificados com mais frequência nos laboratórios de microbiologia clínica.

Pretende-se que os consensos gerados sejam um veículo para a utilização mais racional dos antimicrobianos e permitam uma melhor compreensão da influência que o antibiograma seletivo poderá ter na ecologia hospitalar e comunitária em Portugal.

Este documento é apenas um ponto de partida, prevendo-se a necessidade de futuras atualizações.

Agradecimentos

Os autores expressam o seu agradecimento à bioMérieux Portugal e à MSD Portugal pelo apoio financeiro, bem como aos participantes neste projeto, particularmente os que estiveram presentes na reunião geral de consenso e/ou participaram ativamente nos grupos de trabalho: Adriana Coutinho (Hospital do Espírito Santo de Évora), Adriana Pedrosa (Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga – CHEDV), Alberta Faustino (Hospital de Braga), Ana Cláudia Santos (Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António), Ana Margarida Almeida (IPO de Lisboa), Ana Silva (CHEDV), Angelina Lameirão (C. H. Vila Nova de Gaia), Carla Vanessa (H. Garcia de Orta), Catarina Lameiras (IPO do Porto), Cristina Marcelo (CHULC), Dolores Pinheiro (C. H. S. João), Elsa Gonçalves (Centro Hospitalar Lisboa Ocidental – CHLO), Elzara Alieva (H. Fernando da Fonseca), Gabriela Abreu (C. H. Vila Nova de Gaia), Gabriela Poças (Unidade Local de Saúde de Matosinhos), José Neves (H. Vila Franca de Xira), Luísa Gonçalves (H. de SAMS), Luísa Sancho (H. Fernando da Fonseca), Maria José Manata (C. H. Lisboa Central), Maria Menezes (Medicina Laboratorial Germano de Sousa), Patrícia Pacheco (H. Fernando da Fonseca), Paulo Pereira (C.H.P – Hospital de Santo António), Paula Gama (C. H. Médio Tejo), Rita Fonseca (C. H. Algarve), Rosa Bento (U.L.S. do Baixo Alentejo), Rosário Barreto (C. H. Lisboa Norte) e Teresa Pina (CHULC).

/ Bibliografia

1. Humphries RM, Hindler JA. Emerging Resistance, New Antimicrobial Agents ... but No Tests! The Challenge of Antimicrobial Susceptibility Testing in the Current US Regulatory Landscape. *Clin Infect Dis* 2016;63:83-8.

2. van Duin D, Paterson D. Multidrug Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:377-90.

3. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi71-7.

4. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;10:167-75.

5. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: A Population Perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347-54.

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

7. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, MacGowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1396-404.

8. Langford BJ, Seah J, Chan A, Downing M, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Lab: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Gram-Negative Susceptibility in a Hospital Setting. *J Clin Microbiol* 2016.

9. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:379-84.

10. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:162-6.

11. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clin Infect Dis* 2009;49:1749-55.

12. Alos JI, Rodriguez-Bano J. [Which antibiotics should we report in an antibiogram, and how?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:737-41.

13. EUCAST. EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". [Internet]. 2018 [Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/EUCAST_intermediate_2018_February_23_General_Consultation.pdf].

14. Nand P, Wilson MD, Cohen SH, Brown J. Curbing Antimicrobial Resistance: Do Physicians Receive Adequate Education about Antibiograms? *J Infect* 2016;72:127-9.

15. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, et al. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis* 2013;57:631-8.

16. Kim B-N, Kim ES, Oh M-D. Oral antibiotic treatment of staphylococcal bone and joint infections in adults. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:309-22.

17. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-90.

18. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther* 2016;38:16-30.

19. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119:S20-8; discussion S62-70.

20. EUCAST. EUCAST Expert Rules Version 3.1: Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables. 2016.

21. Rodriguez-Bano J, Alcala JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-902.

22. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PLOS ONE* 2016;11:e0153696.

23. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. Beta-Lactam/Beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-74.

24. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* 2013;4:48.

25. Daikos GL, Petrikkos P, Psichogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868-73.

26. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180-5.

27. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:917-34.

28. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:791-vii.

29. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1221-36.

30. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266-78.

31. Moellering RC, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterococci: II. Effect of various antibiotics on the uptake of (14) C-labeled streptomycin by enterococci. *J Clin Invest* 1971;50:2580-4.

32. Leach KL, Swaney SM, Colca JR, McDonald WG, Blinn JR, Thomasco LM, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell* 2007;26:393-402.

33. Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006;40:2064-7.

34. Gniadek TJ, Carroll KC, Simner PJ. Carbapenem-Resistant Non-Glucose-Fermenting Gram-Negative Bacilli: the Missing Piece to the Puzzle. *J Clin Microbiol* 2016;54:1700-10.

35. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 6:2-9.

36. Pragasam AK, Raghanivedha M, Anandan S, Veeraraghavan B. Characterization of Pseudomonas aeruginosa with discrepant carbapenem susceptibility profile. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:12.

37. Gasink LB, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Risk factors for and impact of infection or colonization with aztreonam-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1175-80.

38. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and Ciprofloxacin In Vitro Activities against 4,003 Clinical Bacterial Isolates Collected in 24 Italian Laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:816-9.

39. Falagas ME, Michalopoulos A. Polymyxins: old antibiotics are back. *The Lancet* 2006;367:633-4.

40. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH. Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:287-93.

41. Nau R, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, Schinschke S, Rossing R, Muller C, et al. Kinetics of piperacillin and tazobactam in ventricular cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:987-91.

42. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for Stenotrophomonas maltophilia infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:229-37.

43. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim–sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-8.

44. Falagas ME, Valkimadi P-E, Huang Y-T, Matthaiou DK, Hsueh P-R. Therapeutic options for Stenotrophomonas maltophilia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:889-94.

45. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement, M100-ED28. Wanye, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

HISTÓRIA DA MEDICINA

Francisco Balmis, o filantropo que se empenhou no combate contra a varíola a nível global. no bicentenário do seu falecimento

Francisco Balmis, the philanthropist who fought against smallpox at a global level. in the centenary of its death

/ **J. A. David de Morais**[1]

[1] Especialista em Infeciologia, Medicina Interna e Medicina Tropical; Doutorado em Parasitologia Humana, aposentado

Correspondência:
Rua José Régio 36
7005-537 – Évora
Telefone: 266751848
Email: j.davidmorais@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
11/02/2019

Artigo aceite para publicação em
01/03/2019

/ Resumo

Ao longo dos séculos, a varíola foi, quiçá, a doença infectocontagiosa a que a Humanidade teve de pagar o mais pesado tributo. Após a descoberta da vacinação pelo vírus *cow-pox*, por Edward Jenner, tornou-se possível empreender a luta profilática contra a doença, mas a inexistência de meios para conservar a vacina impedia a sua implementação em regiões remotas. Coube a Francisco Xavier Balmis, médico espanhol, a ideia de levar às Américas e a algumas regiões da Ásia o vírus vacinal, utilizando crianças que, usando a técnica de inoculação ' braço-a-braço', iam sendo infetadas em períodos regulares de tempo.

Palavras-chave: varíola, vacinação, Francisco Balmis

/ Abstract

Smallpox was perhaps the infectious disease to which, over the centuries, Humanity had to pay the heaviest tribute. After the discovery of the vaccine by the "cow-pox" virus, by Edward Jenner, it became possible to undertake the prophylactic fight against the disease, but the lack of means to conserve the vaccine impeded its implementation in remote regions. It was Francisco Xavier Balmis, a Spanish physician, who came up with the idea of taking the vaccine virus to the Americas and parts of Asia using arm-to-arm inoculation technique in children who were being infected at regular times.

Keywords: *smallpox, vaccine, Francisco Balmis*

"*Amar y sufrir es, a la larga, la única forma de vivir con plenitud y dignidad.*"

Francisco Balmis

/ Introdução

A varíola é uma doença infectocontagiosa – altamente contagiosa – provocada por um vírus do género *Orthopoxvirus*, de que existem várias estirpes: dos bovinos, búfalos, camelos, macacos, coelhos, ratos, etc.[1] A estirpe utilizada por Edward Jenner, em 1796, para vacinar pessoas era originária do gado vacum, e daí adveio o nome "vacina". O vírus *cow-pox* causava em tratadores de gado (em geral em ordenhadores) uma forma leve da doença – produzindo apenas pústulas, frequentemente nas mãos – que os protegia da forma grave da varíola de transmissão humana; isto é, conferia proteção imunológica. Jenner infetou, experimentalmente, uma criança de oito anos de idade (James Phipps) com pus da pústula das mãos de uma leiteira (Sarah Nelmes), comprovando que, após a subsequente inoculação do vírus da estirpe humana, a criança não desenvolvera a doença, isto é, tornara-se imune. Foi, pois, assim desenvolvida a primeira vacina humana.

Esta doença contagiosa era conhecida na China desde o século XIII a.C.[2], de onde se teria difundido, progressivamente, para outros continentes; o rosto mumificado do faraó Ramsés V mostra lesões que foram atribuídas a esta virose[3]. A doença teria penetrado na Península Ibérica aquando da invasão árabe[4] (o primeiro tratado conhecido sobre a varíola, distinguindo-a do sarampo, é do médico Abū Bakr Muhammad ibn Zakarīya al-Rāzi)[5], adquirindo então carácter endémico, mas com surtos epidémicos recorrentes. Grandes personalidades históricas europeias (por exemplo, o imperador José I da Alemanha, o rei Luís XV da França, o czar Pedro II da Rússia, etc.) foram vitimadas pela varíola[6], e calcula-se que, no devir da História, terá sido responsável pela morte de um décimo da espécie humana[7].

Em Portugal, onde também era designada como "bexigas", só passou a existir um conhecimento mais concreto da sua importância a partir da introdução da tão polémica inoculação variólica, feita por escarificação na face exterior do braço (Lisboa, 1768) e da posterior vacinação (Lisboa, 1799) – picarescamente, "afirmava-se que após a vacinação [com o vírus "*cow-pox*" de Jenner] poderiam nascer chifres e pelos de vaca no vacinado, que se poria a mugir ou berrar como ela"[4]. Só após a aplicação sistemática da vacina os óbitos causados por esta enfermidade infeciosa começaram a decrescer[8], mas ainda em 1938, em *Portugal Sanitário*, Fernando da Silva Correia escrevia:
"É vergonhoso o número de óbitos registados em Portugal devidos à varíola. [...] É raro o ano em que morrem menos de 500 pessoas com varíola [...], calculando-se em 21,5% os cegos que perderam a vista em Portugal devido a esta doença"[9].

Introduzida nas Américas por volta de 1520 pelos espanhóis, a varíola tornou-se uma verdadeira calamidade para as populações locais, que não possuíam defesas imunológicas para a doença, até então aí inexistente, conduzindo à morte milhões de pessoas. Por exemplo, cerca de três milhões e meio de índios mexicanos terão sido vitimados por esta virose[6]. Várias doenças transportadas pelos espanhóis para as Américas, as guerras de ocupação e o genocídio levaram a uma situação muito grave em termos de densidade demográfica e à consequente falta de mão de obra, que determinou o fenómeno de implementação da escravatura africana transatlântica. Em 1584, Frei Diego de Ângelo, escrevia ao rei de Espanha: "A dificuldade provém das terras tornadas vagas pela morte dos Índios, porque onde havia mil índios já não há mais que cem"[10]

/ Nota biográfica sobre Francisco Balmis

Vejamos agora como Francisco Xavier Balmis tentou resolver o problema da luta contra a varíola. Neto de cirurgiões/barbeiros, nasceu em Alicante, em 2 de dezembro de 1753. Aos 17 anos de idade iniciou-se como praticante de cirurgia no Hospital Militar da sua cidade natal[11].

Aos 25 anos obteve o título de cirurgião, pela Universidade de Valência. Aos 26 anos ingressou no exército como cirurgião e aos 33 anos foi destacado para o Hospital Militar do México.

Aos 42 anos tornar-se-ia *cirujano de cámara* de Carlos IV. Nesse ano, obteve o título de bacharel em Medicina pela Universidade de Toledo.

Aos 48 anos verteu para castelhano (*Tratado Historico y Practico de la Vacuna*)[12] o livro do francês J. L. Moreau (de la Sarthe) [Jacques-Louis Moreau *dit* Moreau de la Sarthe (1771-1826)] sobre a vacinação antivariólica, começando a usar essa técnica profilática em Madrid[13].

Todavia, antes de se dedicar à problemática da vacinação, Balmis esteve envolvido em várias atividades oficiais fora de Espanha:

- 1775: campanha militar em Argel, onde participou, voluntariamente, como cirurgião;
- 1781: primeira viagem ao México, incorporado num regimento militar. Aqui permaneceu cerca de dez anos; depois de desvinculado do exército, votou-se ao estudo da flora local, dedicando especial atenção a duas plantas nativas que possuiriam hipotéticas propriedades antissifilíticas: a agave (da família *Agavaceae*) e uma espécie de begónia (viria a ser classificada como *Begonia balmisiana*). No seu regresso a Espanha transportou bastantes exemplares de plantas para o jardim botânico de Madrid;
- 1791: segunda viagem ao México: num hospital local utilizou as plantas que antes tinha estudado e regressou a Madrid com suprimentos importantes de raízes de agave e de begónia, que cedeu gratuitamente aos doentes. Mas a utilização clínica destas plantas suscitou acérrimas críticas,

de que procurou defender-se com a publicação de um livro: *Demostracion de las Eficaces Virtudes Nuevamente Descubiertas en las Raices de dos Plantas de Nueva-España, Especies de Ágave y de Begónia, para la Curacion del Vicio Venéreo y Escrofuloso* [...], 1794[14].

- 1795: terceira viagem ao México, onde procede ao estudo e recolha de mais plantas indígenas;
- 1798: quarta viagem ao México, como cirurgião de campanha – início da revolta pela independência da colónia.
- 1803: regresso ao México integrando a expedição de luta conta a varíola (*vide infra*); posteriormente, em 1810, ainda lá iria praticar clínica mais uma vez.

/ A "expedição Balmis"

Devem ter sido duas as motivações que levaram o monarca espanhol Carlos IV (1748-1819) a promover a *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*: a morte de uma filha infetada pela varíola e o despovoamento gritante das colónias espanholas das Américas, cujas populações eram intensamente vitimadas por aquela doença infectocontagiosa.

De notar que as dificuldades de implementação de campanhas antivariólicas eram imensas, mesmo na Europa, e podem ser aquilatadas, por exemplo, pelas vicissitudes – amplamente documentadas – verificadas em França na centúria de Oitocentos[7]. Para a viabilidade de vacinação das populações americanas, desde logo um óbice se perfilava: como conservar o vírus da vacina durante os dois meses de travessia do Atlântico? (A viabilidade da vacina, recolhida em lâminas ou em tubos capilares, perder-se-ia face ao longo lapso de tempo e devido ao clima tropical.) Balmis (Fig. 1) concebeu, então, uma estratégia engenhosa: levaria a bordo 22 crianças, órfãos e expostos da roda, e, tendo vacinado duas *ab initio*, de dez em dez dias, quando se formavam as pústulas, revacinava outras duas com o novo pus vacinal – era a utilização prática da técnica de imunização 'braço-a-braço'. Chegados ao Novo Mundo, a delicada cadeia de transmissão seria continuada com crianças locais.

A expedição foi cuidadosamente preparada e dotada do pessoal (subdiretor, enfermeiros, ajudantes, etc.) e dos materiais necessários: levaram-se, por exemplo, 500 exemplares do *Tratado Historico y Practico de la Vacuna* para a indispensável formação dos médicos locais que haveriam de prosseguir com a campanha de vacinação, sem interrupções. Para cuidar das crianças, de três a nove anos de idade, foi destacada a reitora da *Casa de los Expósitos de la Coruña*, Isabel Sendales y Gómez – entre as crianças, seguia uma adotada pela reitora.

A 30 de novembro de 1803, a expedição zarpou do porto da Corunha, iniciou o seu trabalho em Porto Rico, seguindo depois para a Venezuela. Aqui, a expedição foi subdividida: Balmis, com o seu grupo, dirigiu-se para Cuba, Guatemala, Yucatán e México,

Fig. 1 – Francisco Xavier Balmis (gravura de Elias Corona).

enquanto o Dr. José Salvany seguiu para sul: Colômbia, Equador, Peru e Bolívia. Em Cochabamba, Salvany faleceu, mas a expedição, agora sob a direção de Manuel Julian Grajales, continuou para o Chile e depois até ao extremo sul da Argentina (Fig. 2).

De Acapulco, Francisco Balmis partiu para oeste, com destino às Filipinas, cruzando o Pacífico, e levando consigo 26 crianças mexicanas para manutenção do vírus 'braço-a-braço'. Adoeceu na viagem, com disenteria, mas logo no dia seguinte à chegada a Manila, a 15 de abril de 1805, reiniciou a vacinação, preparando, subsequentemente, pessoal para dar continuação à campanha. A 2 de setembro desse ano partiu para Macau na fragata portuguesa *A Diligência*, que, a 10 do mesmo mês, foi assolada por "un tifón y furioso huracán, que en pocas horas desmantelo la fragata, con pérdida del palo mesana, jarcias, tres anclas, el bote, la lancha y veinte hombres extraviados"[15]. A 16 de setembro logrou chegar a Macau, com três crianças, e, sabendo que a vacina ainda não tinha sido introduzida na China, a 5 de outubro partiu rumo a Cantão, onde a campanha de vacinação não alcançou grande colaboração local. Aproveitou, outrossim, a sua estadia em território chinês para estudar a flora local, fazendo três centenas de desenhos de plantas. No segundo trimestre de 1806 empreendeu, finalmente, a viagem de regresso a Espanha, mas ainda aportou à Ilha de Santa Helena, onde introduziu a vacina, apesar das hostilidades bélicas entre a Espanha e a Inglaterra, detentora da soberania da Ilha.

De regresso à Europa, desembarcou em Lisboa, seguindo em carruagem para Madrid, onde, a 7 de setembro de 1806, foi recebido pelo rei Carlos IV.

Em 1808, Napoleão nomeou o seu irmão José Bonaparte rei de Espanha. Balmis não lhe jurou fidelidade, pelo que os seus bens foram confiscados.

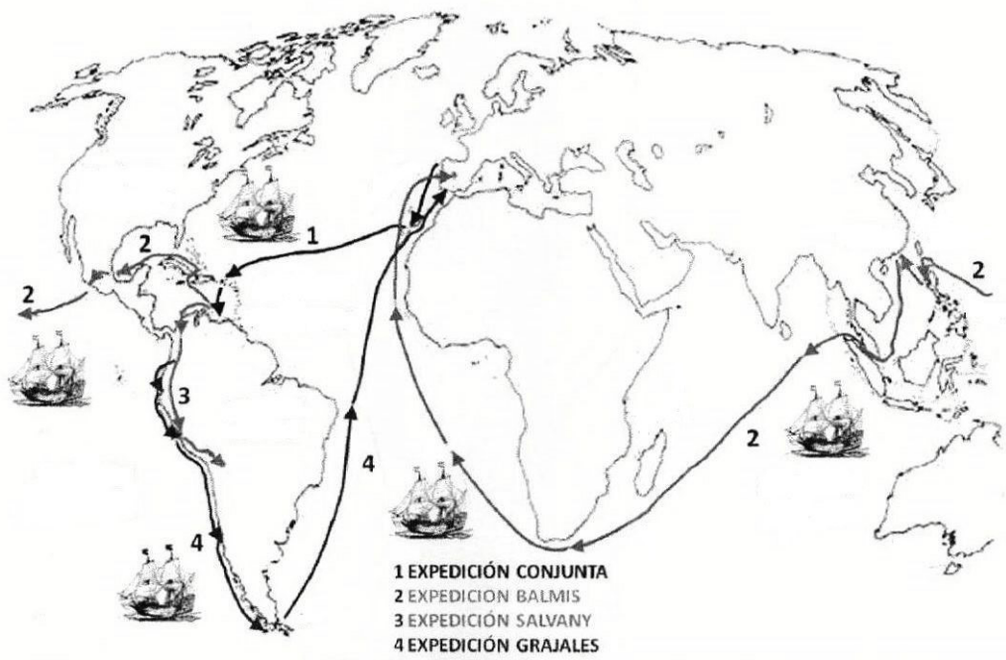

Fig. 2 – "Expedição Balmis" (reproduzido, com adaptações, de José Antonio Crespo-Francés[16])

Em 1810 ainda lhe estava reservada uma sexta viagem ao México, onde permaneceu até ao início de 1813: "Se ofrece Balmis volver a Méjico, a rectificar la organización de las Juntas de Vacuna"[15].

Francisco Xavier Balmis morreria a 12 de fevereiro de 1819, com 65 anos de idade, quiçá fragilizado pelas longas estadias em regiões tropicais inóspitas.

/ Epílogo

A "Expedição Balmis" foi um passo de gigante para o controlo da varíola a nível global e pode ser considerada o maior projeto filantrópico levado a cabo para bem da Humanidade.

Francisco Balmis foi talvez o primeiro médico – ou um dos primeiros – a efetuar o périplo à volta do Mundo.

A Expedição perdura como um modelo de organização e execução, sendo de enfatizar a preocupação com a sua continuidade, para o que se contemplou a formação de pessoal local na técnica de vacinação e a constituição de *Juntas de Vacuna* nas várias colónias espanholas (Américas e Filipinas).

Pelo seu pendor humanista e, talvez, por nunca ter tido filhos – apesar de ter casado –, Balmis pôs grande acuidade na assistência às crianças abandonadas e expostas incorporadas na Expedição, quer integrando no grupo expedicionário a reitora da *Casa de los Expósitos de la Coruña*, para lhes propiciar todo o apoio necessário, quer promovendo no México a sua adoção por famílias locais ou a integração em instituições de assistência pública.

Assim, no bicentenário da sua morte, é um imperativo de consciência recordar Francisco Xavier Balmis como um dos grandes beneméritos da Humanidade.

/ Bibliografia

1. Costa, João V. *Poxvírus*, *in* Wanda F. Canas Ferreira, João Carlos F. de Sousa (coordenação). *Microbiologia*, vol. 3. Lisboa: Lidel, 2002: 151-152.

2. Barros, J. Varíola e vacina. Conceitos modernos. *Jornal do Médico* 1951; 17 (418): 169-176.

3. McMichae, Tonyl. *Human Frontiers, Environments and Disease. Past Patterns, Uncertain Futures*. Cambridge: University Press, 2003, pp. 104-105.

4. 4 *Grande Enciclopédia Portuguesa e Brasileira*. Lisboa: Editorial Enciclopédia, s. d.

5. Micheau, Françoise. A idade de ouro da medicina árabe, *in* Jacques le Goff (coordenação). *As Doenças têm História*. Lisboa: Terramar, 1997, pp. 57-77.

6. OMS. *Varíola. Alerta Constante*. Praia (Cabo Verde): Imprensa Nacional, 1965.

7. Darmon, Pierre. A cruzada antivariólica, *in* Jacques le Goff (coordenação). *As Doenças têm História*. Lisboa: Terramar, 1997, pp. 305-321.

8. David de Morais, J. A. Surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX: abordagem histórico-epidemiológica. II – Varíola. *Medicina Interna* 2012; 19(1): 43-50. Disponível *online*: http://www.spmi.pt/revista/vol19/vol19_n1_2012_43_50.pdf (consultado em janeiro de 2010).

9. Correia, F. S. *Portugal Sanitário*. Lisboa: Direcção Geral de Saúde Publica, 1938.

10. 10 Sournia, J.-C.; Ruffie, J. *As Epidemias na História do Homem*. Lisboa: Edições 70, 1986, p. 155.

11. Fundación Dr. Balmis; Rotary Club Alicante. *Francisco Javier Balmis*. Alicante: Universidad de Alicante e Taller Digtal: https://www.youtube.com/watch?v=9E8PryJdN54 (consultado em Janeiro de 2019).

12. Xavier de Balmis, Francisco [traducido de J. L. Moreau (dela Sarthe)]. *Tratado Historico y Practico de la Vacuna*. Madrid: Imprenta Real, 1803.

13. Moreau (de la Sarthe), J. L. *Traité Historique et Pratique de la Vaccine*. Paris: Bernard, libraire de l'École Polytechnique, 1801.

14. Bálmis, Francisco Xavier. *Demostracion de las Eficaces Virtudes Nuevamente Descubiertas en las Raices de dos Plantas de Nueva-España, Especies de Ágave y de Begónia, para la Curacion del Vicio Venéreo y Escrofuloso, y de otras Graves Enfermedades que Resisten al uso del Mercurio, y demas Remedios conocidos*. Madrid: Imprenta de la viuda de D. Joaquin Ibarra, 1794.

15. Díaz de Yraola, Gonzalo. *La Vuelta al Mundo de la Expedición de la Vacuna (1803-1810)* (facsímil de la edición de 1948). Madrid: Instituto de Historia, 2003, pp. 96 e 148.

16. Crespo-Francés, J. A. *210 años de la partida Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*, 10, disponível *in*

17. http://www.elespiadigital.com/images/stories/Documentos/210%20anyos%20de%20La%20Real%20Expedicion%20Filantropica%20de%20la%20Vacuna.pdf (consultado em janeiro de 2019).

Dr. Luís Filipe Diniz Cabral Caldeira

O Dr. Luís Filipe Diniz Cabral Caldeira, nasceu em Lisboa, em 1956, frequentou o ensino liceal no Liceu Nacional de Camões e obteve a licenciatura em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, em 1982. Fez a sua formação clínica e profissional, maioritariamente, no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria -CHLN, onde era, desde 2014, Diretor de Serviço e, desde 2013, assistente convidado para a disciplina de Doenças Infeciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Desde 1993, desempenhou diferentes funções e coordenou vários grupos de trabalho, no âmbito da Direcção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos (DGAF) e do Instituto da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). Teve atividade diversificada na formação pós-graduada e múltiplos trabalhos apresentados publicamente e, em revistas com revisão por pares.

A SPDIMC e todos os seus associados, lamentam, profundamente, o falecimento do amigo e prestigiado colega, que recordarão sempre com muita saudade.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 8º Congresso Pandemias na Era da Globalização
Coimbra, Hotel Vila Galé
30 e 31 de maio de 2019

/ 16º Encontro Nacional de Atualização em Infeciologia
2, 3 e 4 de outubro de 2019
Porto, Centro de Congressos Porto Palácio

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019)
Mexico city, Mexico
21-24 July 2019

/ ASM Microbe
San Francisco, CA, USA,
20-24 June 2019

/ 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Amsterdam, Netherlands
13-16 April 2019

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://spdimc.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: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)

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 FARMACÊUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. *Adultos e adolescentes (>40 kg):* Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. *Doses esquecidas:* Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. *Idosos (≥ 65 anos):* Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. *Compromisso renal:* Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 ml/min. *Compromisso hepático:* O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. *População pediátrica:* Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Transmissão do VIH: Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Reações de hipersensibilidade: Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado.** Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o 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 desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. *Descrição clínica das reações de hipersensibilidade:* Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica.** Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sinais e sintomas observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir incluíram sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite.** Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais.** Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. Peso e parâmetros metabólicos: Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose 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 TARC e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. Doentes com hepatite B ou C crónica: Risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfetados 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 coinfetados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. Síndrome de Reativação Imunológica: Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Exemplos relevantes: retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*: Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresente sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. Enfarte do miocárdio: Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). Osteonecrose: Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. 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 efravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e erva 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 catiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vómitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia. *Muito raros:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade. *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia. *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperglicemia. *Muito raros:* acidose láctica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia. *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono. *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de 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 raros:* neuropatia periférica, parestesia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais. **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia. *Frequentes:* vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia. *Raros:* pancreatite. **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia. *Muito raros:* eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica. **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia). *Raros:* rabdomiólise. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga. *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral. **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* Aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST. *Raros:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir:** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. *Pele:* **Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana). *Trato gastrointestinal:* **Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca. *Trato respiratório:* **Dispneia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória. *Diversos:* **Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfoadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia. *Neurológicos/Psiquiátricos:* **Cefaleia**, parestesia. *Hematológicos:* Linfopenia. *Fígado/pâncreas:* **Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática. *Musculosqueléticos:* **Mialgia**, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase. *Urologia:* Aumento da creatinina, insuficiência renal. 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 – Telf: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

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:** Tivicay. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém 10, 25 ou 50 mg de dolutegravir. **FORMA FARMACÊUTICA:** Comprimido revestido por película. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade infetados com o VIH. **POSOLOGIA 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, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). *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+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, os modelos sugerem que possa ser considerada 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, tipranavir/ritonavir ou rifampicina). *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 integrasse, 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 descrita na Tabela 1. Assim, a dose de 50 mg 1x/dia não deve ser dada como cinco comprimidos de 10 mg. *Doses esquecidas:* 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. *Idosos:* A quantidade de dados disponíveis em doentes de idade ≥65 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 dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica 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 para estirpes víricas que incluam a mutação Q148+≥2 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Reações de hipersensibilidade: Caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, 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 TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas (tipicamente durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC). São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, 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 reconstituição 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 coinfetados com hepatite B e/ou C, foram observados aumentos na bioquímica hepática consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-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 coinfetados 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 reduzam a exposição ao dolutegravir incluindo a administração concomitante com medicamentos que reduzam a exposição ao dolutegravir (ex: antiácidos com alumínio/magnésio, suplementos de ferro e cálcio, multivitaminas e agentes indutores, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, erva de S. João e certos medicamentos antiepiléticos). Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir. A metformina 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 (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC. **EFEITOS INDESEJÁVEIS: Doenças do sistema imunitário:** *Pouco frequente:* Hipersensibilidade, síndrome de reconstituição 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:* Vómitos, flatulência, dor abdominal alta, dor e desconforto abdominal. **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequente:* Hepatite. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequente:* Erupção cutânea, prurido. **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Pouco frequente:* Artralgia, mialgia. **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 9,96 µmol/l 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. VIIVHIV, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Telf: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

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 J-M, *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 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.

VIIVHIV Healthcare, Unipessoal, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque-Miraflores, 1499-013 Algés, Portugal
NIPC: 509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01

PRT/572/0006/17(2) Data de preparação: setembro de 2017.

Tivicay dolutegravir

Triumeq dolutegravir/abacavir/lamivudina

JÁ CONHECE O VIIV EXCHANGE?

www.viivexchange.pt

*A confiança refere-se aos resultados obtidos em ensaios clínicos controlados com GENVOYA®▼, às recomendações terapêuticas da DHHS, EACS e DGS, bem como da manutenção da supressão virológica quando comparamos dados de estudos de vida real da eficácia da Terapêutica Tripla *versus* terapêutica com 2 fármacos.[1-5]

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. ▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÊUTICA**: Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**: Cada comprimido contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina, tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida e 60 mg de lactose (sob a forma de monohidrato). Consultar o RCM para mais informação sobre excipientes adicionais. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento de adultos, adolescentes (com ≥ 12 anos de idade, com um peso corporal ≥ 35 kg) e crianças (com ≥ 6 anos de idade, com um peso corporal ≥ 25 kg e para as quais os regimes alternativos se revelem inadequados devido a toxicidades) com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Doentes adultos e pediátricos com ≥ 6 anos de idade, com um peso ≥ 25 kg: 1 comprimido por via oral, uma vez por dia, com alimentos. População pediátrica: A segurança e eficácia de Genvoya em crianças com menos de 6 anos de idade, ou com peso < 25 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Idosos: Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em doentes idosos. Compromisso renal: Genvoya não deve ser iniciado em doentes com uma ClCr estimada < 30 ml/min e deve ser descontinuado em doentes com uma ClCr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 12 anos de idade com compromisso renal. Genvoya não deve ser mastigado, esmagado ou dividido. No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo cada metade uma após a outra, garantindo que é tomada a dose completa. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. Coadministração com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes: alfuzosina, amiodarona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, cisaprida, hipericão (*Hypericum perforatum*), lovastatina, sinvastatina, pimozida, lurasidona, sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, midazolam administrado por via oral, triazolam, dabigatrano etexilato. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** O risco de transmissão sexual não pode ser excluído. A segurança e eficácia de Genvoya em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo VHC não foram estabelecidas. O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Genvoya em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Não administrar com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para hepatite B. Considerar a paragem ou descontinuação do tratamento em doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa se for evidenciado agravamento da doença hepática. Durante a terapêutica antiretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Os doentes em tratamento com Genvoya ou outra TA podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TA combinada. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade com Genvoya. Genvoya não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar um contracetivo hormonal que contenha, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e drospirenona ou norgestimato como progestagénio ou devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável. A utilização de Genvoya com contracetivos orais contendo outros progestagénios deve ser evitada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose galactose não devem tomar este medicamento. Recomenda-se separar a administração de Genvoya e de antiácidos e suplementos multivitamínicos em, pelo menos, 4 horas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO**: Ver utilização concomitante contraindicada na secção "Contraindicações". Utilização concomitante não recomendada: rifabutina, boceprevir e corticosteroides (exceto produtos de uso cutâneo) metabolizados pelo CYP3A. Outras interações possíveis: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, metformina, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína sistémica, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, bosentano, varfarina, dabigatrano, salmeterol, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, sildenafil, tadalafil, vardenafil, escitalopram, trazodona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colquicina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoya em doentes sem terapêutica prévia foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). Podem ocorrer alterações na creatinina sérica e nas análises laboratoriais dos lípidos. RA muito frequentes: náuseas. RA frequentes: sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, vómitos, dor abdominal, flatulência, erupção cutânea e fadiga. RA pouco frequentes: anemia, depressão, dispepsia, angioedema e prurido. O perfil de segurança em doentes adolescentes pediátricos que receberam tratamento com Genvoya foi semelhante ao observado nos adultos. Para mais informação, consultar o RCM completo. Data de aprovação do texto do RCM: novembro 2018.

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

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA, DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO COM AVALIAÇÃO PRÉVIA CONCLUÍDA AO ABRIGO DO ART.º 25º DO DECRETO-LEI N.º 97/2015 DE 1 DE JUNHO.

Referências: 1. Teira R, *et al.* EACS 2017; 25–27 October, Milan, Italy. Poster/PE9/33; **2.** RCM Genvoya®, novembro 2018; **3.** https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0, acedido em janeiro 2019; **4.** http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html, acedido em janeiro 2019; **5.** Norma DGS 029/2017, 29 de dezembro de 2017.

GILEAD
Advancing Therapeutics. Improving Lives.

Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha nº 1 - 8º A e B 1050-094 Lisboa, Portugal
Tel.: 21 792 87 90 - Fax: 21 792 87 99 | Nº de contribuinte: 503 604 704
Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com.
Poderá comunicar informação de segurança, incluindo acontecimentos adversos a medicamentos ou situações especiais (ex. gravidez, má utilização, erros de medicação, utilização fora das indicações aprovadas, falta de efeito/eficácia) à Gilead Sciences por telefone, fax ou correio eletrónico para portugal.safety@gilead.com e/ou ao INFARMED através de http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram.
Data de preparação: dezembro 2018 | GNV/PT/18-12/PR/1288