VOLUME 15

03/RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Setembro > Dezembro 2019

ISSN 0870-1571

Gestão clínica de comorbilidades no envelhecimento da população que vive com VIH: uma revisão de peritos – Parte I

/119

/99 Amebíase invasiva extraintestinal: experiência de quatro anos num serviço de doenças infeciosas

/106 Negativo não significa ausente: Lacunas e desafios no diagnóstico de COVID-19

/111 Infeção por SARS-CoV-2 em pessoas que vivem com VIH

/126 Proposta de protocolo de rastreio e prevenção de infeções sexualmente transmissíveis no doente com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana

/133 Introdução e difusão da sífilis na europa: abordagem histórica e epidemiológica

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

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

Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob o n.º 10576 Capital Social 2.693.508.64 € | N.º Contribuinte 500 189 412
Material promocional revisto em julho de 2020 | CP-171279

janssen Infectious Diseases
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película. Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato). **Indicações terapêuticas:** Symtuza é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso corporal de, pelo menos 40 kg). Os testes genotípicos devem orientar a utilização de Symtuza. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg, é de um comprimido, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia:* A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Doentes previamente submetidos a TAR:* Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10^6/l podem utilizar um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Aconselhamento relativo à omissão de doses:* Se uma dose de Symtuza for omitida durante as 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de Symtuza, com alimentos, assim que for possível. Se tiver decorrido mais de 12 horas após a hora habitual da toma, a dose omitida não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual. Se o doente vomitar dentro de 1 hora após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Symtuza, juntamente com alimentos, o mais rapidamente possível. Se o doente vomitar mais de 1 hora após a toma do medicamento, o doente não necessita tomar outra dose de Symtuza até à próxima toma programada. Populações especiais: *Idosos:* A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, Symtuza deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos. *Compromisso hepático:* Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto, Symtuza deve ser utilizado com precaução nestes doentes, uma vez que os componentes de Symtuza, darunavir e cobicistate, são metabolizados pelo sistema hepático. Symtuza não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), assim, Symtuza não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. *Compromisso renal:* Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com taxa de filtração glomerular estimada ($eTFG_{CG}$) ≥ 30 ml/min, de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault. Symtuza não deve ser iniciado em doentes com uma $eTFG_{CG}$ < 30 ml/min, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a utilização de Symtuza nesta população. Symtuza deve ser descontinuado em doentes com uma $eTFG_{CG}$ que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. *População pediátrica:* A segurança e a eficácia de Symtuza em crianças com idade entre 3 e 11 anos, ou com peso corporal < 40 kg, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Symtuza não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança. *Gravidez e pós-parto:* O tratamento com darunavir/cobicistate (dois dos componentes de Symtuza) durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Portanto, a terapêutica com Symtuza não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Symtuza devem ser transferidas para um regime alternativo. **Modo de administração:** Symtuza deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. O comprimido não deve ser esmagado. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para perda do efeito terapêutico): carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, lopinavir/ritonavir, hipericão; Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco): alfuzosina, amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina, colquicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados ergotamínicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), dapoxetina, domperidona, naloxegol, pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina, lovastatina, lomitapida, dabigatrano e ticagrelor. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: cefaleias, diarreia, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica). Frequentes: anemia, hipersensibilidade (ao fármaco) diabetes *mellitus*, anorexia, hipercolesterolemia, lipoproteína de baixa densidade aumentada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, sonhos anormais, tonturas, vómitos, náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, enzimas hepáticas aumentadas, prurido, urticária, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, aumento da creatinina sanguínea. Pouco frequentes: síndrome inflamatória de reconstituição imunitária, hiperglicemia, pancreatite aguda, enzimas pancreáticas aumentadas, hepatite aguda, hepatite citolítica, angioedema, osteonecrose, ginecomastia. Raros: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, Síndrome de Stevens-Johnson. Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada. **Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais:** farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Symtuza, Versão 8, revisto em 07/2019.

IECRCM de Symtuza®, Versão 8, revisto em 07 de 2019. **Esta versão poderá estar desatualizada, antes de prescrever consulte o RCM completo.**

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 15, N.º 3, Stembro > Dezembro de 2019 | 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
Stembro > Dezembro 2019 / Vol. 15 > N.º 3

Old couple

EDITORIAL / *EDITORIAL*

97 Sistemas de informação em saúde
/ Joaquim Oliveira

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

99 Amebíase invasiva extraintestinal: experiência de quatro anos num serviço de doenças infeciosas
/ A. Caeiro / A. R. Garrote / S. Betkova / O. Cardoso / M. J. Manata / F. Maltez

106 Negativo não significa ausente: Lacunas e desafios no diagnóstico de COVID-19
/ Filipe Machado / Diana Dias / Tiago Leonor

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

111 Infeção por SARS-CoV-2 em pessoas que vivem com VIH
/ C. Valente / R. Carvalho / J. Saraiva da Cunha

ARTIGO DE CONSENSO

119 Gestão clínica de comorbilidades no envelhecimento da população que vive com VIH: uma revisão de peritos – Parte I
/ A. Horta / N. Marques / A. Ferreira / F. Carneiro / J. Massano / J. Ferreira / M. Bragança / N. Tomada / P. Freitas / F. Maltez / J. Saraiva da Cunha / R. Sarmento e Castro

126 Proposta de protocolo de rastreio e prevenção de infeções sexualmente transmissíveis no doente com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana
/ L. Graça / C. Caldas / C. Lisboa / J Sobrinho Simões / C. Melo / J. Lima / R. Coelho / C. Piñeiro / J. Soares / R. Serrão / F. Azevedo / T. Guimarães / J. Beires / M. Moucho / G. Macedo / A. Sarmento

HISTÓRIA DA MEDICINA

133 Introdução e difusão da sífilis na europa: abordagem histórica e epidemiológica
/ J. A. David de Morais

141 Agenda / *Notebook*

142 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Sistemas de informação em saúde

/ **Joaquim Oliveira**

É hoje impensável funcionar nos serviços de saúde sem recurso às tecnologias de informação que, cada vez mais, substituem o registo de informação em papel, começando pelo registo da história clínica e diário médico, bem como todo o processo de informação em saúde (pedido e registo de análises, prescrição e registo da sua administração). A digitalização é um desafio e um dos desígnios do desenvolvimento, mas, quando aplicada à saúde, não pode ter como consequência o afastamento dos doentes ou uma medicina tendencialmente virtual.

Efetuei, muito recentemente, um exercício que consistiu em cronometrar o tempo despendido na utilização dos sistemas de informação em saúde (SIS) numa consulta de rotina do doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Para efetuar os procedimentos mínimos necessários (consultar análises efetuadas, renovar a prescrição de terapêutica antirretroviral, efetuar a prescrição para ambulatório de outros medicamentos, como por exemplo a vacina da gripe, requisitar e agendar novas análises e nova consulta), são necessários no mínimo cerca de catorze minutos. Isto admitindo que todos os sistemas e aplicações estão a funcionar sem as interrupções, inoperâncias ou intermitências que, todos sabemos, são demasiado frequentes. E também estou a deixar de fora desta contabilização o registo do diário médico e da observação clínica, mais ou menos longo, mais ou menos exaustivo, dependendo do doente, mas também do próprio clínico. Estes tempos podem ainda ser mais prolongados quando os utilizadores pertencem a uma geração, como a minha, que não nasceu na era digital e que tem maiores dificuldades em lidar com as novas tecnologias. A estes aplica-se, de forma particularmente evidente, uma máxima que, por vezes, tenho utilizado como caricatura desta situação: para escriturários (ainda por cima de qualidade baixa) estamos (nós, médicos) muito bem pagos…

Acresce que muitos utilizadores médicos, por dificuldade em utilizar as novas ferramentas, por comodismo ou por outra qualquer razão, usam e abusam da função cópia e colagem (*copy/paste*), com repetição *ad nauseam* dos registos anteriores, resultando assim um "amontoado" onde se escondem/perdem dados relevantes no emaranhado desta floresta de registos. É, por isso, muito difícil encontrar a informação e também não é, na maioria das vezes, percetível o fio condutor do raciocínio clínico, as hipóteses de diagnóstico e dos planos de investigação e terapêutico daquele doente. Corre-se, além disso, o risco de a primeira informação proveniente do contacto inicial com o doente não ser de qualidade e nunca mais aquela ser verificada ou validada na origem – no doente –, apenas repetida sem sentido crítico.

Vale a pena relevar que cada minuto dedicado aos sistemas de informação são momentos preciosos retirados ao contacto e interação com o doente, num tempo de consulta cada vez mais reduzido, por múltiplas razões que todos conhecemos. Isto acentua a deterioração da relação médico-doente, podendo estas ferramentas constituir um motor de promoção e intensificação de uma tendência nefasta de uma medicina cada vez mais asséptica, mais virtual, sem contacto direto com os doentes.

Mas, para além desta rotina diária, sou "obrigado" a utilizar um sem-número de plataformas e aplicações, cada qual com as suas idiossincrasias de funcionamento. Exemplificando, se quero notificar uma doença de declaração obrigatória, tenho de aceder ao SINAVE. Se quero tratar o meu doente com hepatite C crónica, tenho de aceder ao portal das hepatites do Infarmed e efetuar o registo do doente com informações clínicas e laboratoriais detalhadas e qual o tratamento solicitado. Segue-se um circuito complexo de aprovações, locais e centrais, retornando o processo ao médico em média três meses após, havendo lugar a novos acessos ao portal, para registo do início e dos eventos durante o tratamento e resultado do mesmo (no final e ainda três a seis meses após). Se for necessário notificar uma reação adversa de um fármaco ou dispositivo médico, acedo a outra página do Infarmed. Para efetuar a contratualização do meu doente com infeção por VIH, tenho de aceder ao Si.Vida e preencher todos os itens necessários para uma correta notificação, pois só assim haverá possibilidade de validação central para posterior pagamento das despesas incorridas com a terapêutica deste doente (este sistema de controlo e a sua utilização pela administração central dos sistemas de saúde para o pagamento aos hospitais mereceriam todo um editorial dedicado; deixo aqui apenas a informação, para reflexão, de que, em média, de forma automática, só cerca de 50% das verbas despendidas são validadas, havendo lugar a justificação, caso a caso, dos restantes registos – aos milhares – para, eventualmente, serem também contemplados). É claro que a pandemia de SARS-Cov2 foi também alvo de plataformas dedicadas. Para além do Sinave, já nosso conhecido, foi construído o Trace-Covid que, sendo uma ferramenta importante de controlo epidemiológico, fica muito aquém do que seria expectável, constituindo, aliás, um quebra-cabeças para os médicos dos cuidados primários de saúde, que têm de efetuar o seguimento diário destes "doentes" no seu domicílio, monopolizando a quase totalidade do seu tempo – que fica em consequência bloqueado para o desempenho de outras tarefas, nomeadamente o atendimento dos doentes não covid. Mais um efeito secundário da pandemia…

Infelizmente, poucas vezes são os SIS uma ajuda efetiva à decisão clínica, sendo mesmo, muitas vezes, uma barreira. Na minha opinião, isto acontece porque a sua filosofia/objetivo é meramente administrativa e de controlo, sem qualquer preocupação de base clínica, pese embora algumas tentativas de introdução de ajudas à decisão. De facto, na maioria dos casos, estes sistemas são "sacos" de informação de onde nada sai; ou seja, em vez de serem sistemas inteligentes, amigáveis e fáceis de utilizar, limitam-se a armazenar a informação vertida, sendo meros depositários – eu diria mesmo depósitos – de informação, apenas substituindo o suporte em papel. Desta forma, não permitem a gestão adequada da informação e, consequentemente, são incapazes de a partir dela se gerar conhecimento. Acresce que a informação tem um fluxo unidirecional, de baixo para cima, não permitindo aos seus utilizadores o conhecimento da sua própria atividade; por outro lado, a gestão desta informação fica pertença dos administradores do sistema, que muitas vezes se apropriam despudoradamente do trabalho efetuado pelos clínicos. A ferramenta BI SClínico Hospitalar – Indicadores, recentemente disponibilizada, fornece alguns indicadores de produção mas apenas os do próprio clínico.

Por todas as razões apontadas, é urgente repensar os SIS para que possam ser um auxiliar efetivo e facilitador e não uma barreira à boa gestão clínica do doente. Urge configurá-los de modo a que deles seja possível extrair a informação que, devidamente tratada, permite gerar conhecimento, nomeadamente da realidade portuguesa. Os SIS podem ainda constituir uma ferramenta indispensável de investigação clínica (tão negligenciada em Portugal), elemento decisivo para uma avaliação objetiva da qualidade dos cuidados prestados e elemento determinante na melhoria contínua dos cuidados de saúde prestados aos doentes.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Amebíase invasiva extraintestinal: experiência de quatro anos num serviço de doenças infeciosas

Extraintestinal invasive amebiasis: a four year experience in an infectious diseases department

/ A. Caeiro / A. R. Garrote / S. Betkova / O. Cardoso / M. J. Manata / F. Maltez

Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

AC, ARG e SB contribuíram para desenho, conceção e revisão crítica do artigo

OC e MJM contribuíram para revisão crítica do artigo

FM contribuiu para revisão crítica do artigo e aprovou versão final

Correspondência:
Alexandra CAEIRO
Rua da Beneficência n.º 8, 1050-099 Lisboa,
Serviço de Doenças Infeciosas
Tel.: 217924282
Fax: 217924281
Email: xanna.caeiro@hotmail.com

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

Artigo recebido em
22/05/2020

Artigo aceite para publicação em
21/07/2020

/ Resumo

A amebíase é uma infeção de importância global, provocada pelo parasita *Entamoeba histolytica,* de transmissão fecal-oral. Em países desenvolvidos está a reemergir, sendo considerada uma doença tropical negligenciada. Em Portugal a sua prevalência não é conhecida e estão descritos alguns casos de doença invasiva, na maioria abcessos hepáticos. Descreve-se uma série de cinco casos clínicos de amebíase invasiva extraintestinal em doentes admitidos no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral entre 2015 e 2018, todos com envolvimento hepático, dois com envolvimento intestinal e dois com atingimento pleuropulmonar. Revê-se ainda a literatura relativa aos aspetos epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento da doença. Concluímos que a amebíase é uma doença subestimada no nosso país para a qual é necessário um elevado índice de suspeição.

Palavras-chave: *Entamoeba histolytica*, abcesso hepático amebiano, empiema amebiano

/ Abstract

Amebiasis is an infection of global importance, caused by **Entamoeba histolytica**, *with faecal-oral transmission. In developed countries the infection is re-emerging, being considered a neglected tropical disease. In Portugal its prevalence is unknown and some cases of invasive disease are described, mostly liver abscess. We describe a series of five clinical cases of extraintestinal invasive amebiasis in patients admitted at the Department of Infectious Diseases of Hospital de Curry Cabral between 2015 and 2018, all with liver involvement, two with intestinal involvement and two with pleuropulmonary involvement. We review the literature on epidemiologic aspects, diagnosis and treatment of the disease. We conclude that amebiasis is an underestimated disease in our country for which a high index of suspicion is needed.*

Keywords: Entamoeba histolytica, *amebic liver abscess, amebic empyema*

/ Introdução

A amebíase é uma doença de transmissão fecal-oral provocada pelo protozoário *Entamoeba histolytica* que afeta cerca de 12% da população mundial, sendo endémica em regiões em vias de desenvolvimento da América Central e do Sul, da Ásia e de África [1-7]. Em Portugal, os últimos dados publicados indicam uma incidência de 0,04 casos/milhão de habitantes, entre 1992 e 1996, estando descritos, desde então, vários casos importados [8-15]. Em zonas endémicas, as condições higieno-sanitárias precárias, o sobrepovoamento e a malnutrição são fatores de risco [1,2,4,5]. Em países desenvolvidos, relaciona-se com a globalização, a migração e as práticas sexuais, destacando-se como uma das principais causas de diarreia em viajantes para áreas endémicas [1,2,4-8].

A amebíase é uma das principais causas de morte por infeção parasitária a nível mundial. A doença tem maior morbimortalidade em países em vias de desenvolvimento e é uma das doenças tropicais mais negligenciadas nos países desenvolvidos [1,2,4-7].

Neste artigo, descrevem-se os casos de amebíase internados no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral entre 2015 e 2018 e revê-se a bibliografia do tema.

/ Caso clínico

No período referido, foram admitidos cinco doentes com amebíase invasiva. As principais características clínicas, diagnósticas e terapêuticas estão sintetizadas na tabela I.

TABELA I – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DE AMEBÍASE INVASIVA INTERNADOS NO SERVIÇO DE DOENÇAS INFECIOSAS DO HOSPITAL DE CURRY CABRAL ENTRE 2015 E 2018

	IDADE / SEXO	ZONA ENDÉMICA	CLÍNICA	MÉTODO DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
1	36/M	São Tomé	Abcessos hepáticos, diarreia	Serologia, pesquisa ADN	Drenagem, ceftriaxona, metronidazol/paromomicina
2	42/M	Angola	Abcessos hepáticos, diarreia	Pesquisa ADN	Drenagem, metronidazol/ paromomicina
3	45/M	São Tomé	Abcesso hepático	Pesquisa ADN	Drenagem, ceftriaxona, metronidazol/paromomicina
4	43/M	Senegal	Abcesso hepático	Serologia	Drenagem, piperacilina/ tazobactam, metronidazol/ paromomicina
5	39/M	São Tomé	Abcesso hepático, empiema	Serologia, pesquisa ADN	Drenagem, cirurgia, metronidazol/paromomicina

Abreviaturas: ADN = ácido desoxirribonucleico; M = sexo masculino.

Caso 1

Homem de 36 anos, natural de São Tomé e Príncipe e residente em Portugal, com viagem a São Tomé três meses antes, após o que iniciou diarreia intermitente, sem sangue, muco ou pus, com duração de três a cinco dias, a que se associou febre, cefaleias, anorexia, náuseas, vómitos alimentares e dor abdominal nos quadrantes direitos, sem irradiação. Ao exame objetivo apresentava febre e abdómen, globalmente, doloroso à palpação profunda, sobretudo no epigastro. Analiticamente, com trombocitopenia (140000/µL), leucocitose (21500/µL, 83% neutrófilos) e aumento de proteína C reativa (PCR) com 351 mg/L, bilirrubina total de 1,44 mg/dL, aspartato aminotransferase (AST) de 51 U/L e gama-glutamiltransferase (GGT) de 226 U/L. Na tomografia computorizada (TC) abdominal observada, ligeira hepatomegalia, dois abcessos hepáticos direitos com seis e três centímetros de maior eixo (figura 1) e espessamento ileocólico. Iniciou terapêutica empírica com piperacilina/tazobactam e metronidazol e realizou drenagem percutânea dos abcessos hepáticos no primeiro dia de internamento. Verificou-se serologia para vírus da imunodeficiência humana (VIH) negativa e diagnosticou-se infeção por vírus da hepatite B (VHB). O exame parasitológico direto a fresco de fezes, a serologia para fascíola hepática e os exames bacteriológicos de sangue e do material aspirado foram negativos. Confirmou-se o diagnóstico etiológico de abcesso hepático e diarreia amebianos por serologia e pesquisa de ácido desoxirribonucleico (ADN) por reação de polimerase em cadeia (RPC) de *E. histolytica* no líquido drenado. Completou antibioterapia dupla durante 14 dias e erradicou os parasitas endoluminais com paromomicina. Teve alta melhorado, com indicação para seguimento em consulta de doenças infeciosas por hepatite B.

Caso 2

Homem de 45 anos, português, residente em Angola, com três semanas de diarreia sem sangue, muco ou pus, febre e mialgias, associados, vinte dias depois, a dor no quadrante superior direito do abdómen sem irradiação e dispneia, motivo pelo qual procurou cuidados médicos em Portugal. À observação, prostrado e com dor à palpação profunda do hipocôndrio direito. Analiticamente com leucocitose (21820/µL, 78% neutrófilos) e aumento da PCR (106 mg/L), da GGT (153 U/L) e da fosfatase alcalina (FA) (244 U/L). Na radiografia de tórax apresentava elevação da hemicúpula diafragmática direita e derrame pleural homolateral (figura 2); na ecografia e TC abdominais, duas imagens compatíveis com abcessos no lobo hepático direito, ambas com 11 centímetros de maior eixo. Realizou drenagem percutânea dos abcessos à admissão e iniciou empiricamente ceftriaxona e metronidazol. Verificou-se resultado negativo em serologias para VIH, vírus hepatotrópicos, *Echinococcus granulosus*, fascíola hepática, exame parasitológico de fezes e cultura do líquido drenado. A presença de ADN por RPC de *E. histolytica* no material drenado confirmou o diagnóstico de amebíase, dirigindo-se a antibioterapia. Houve necessidade de nova drenagem dos abcessos hepáticos ao décimo dia de internamento e prolongamento da antibioterapia após controlo de foco. O doente voltou ao país de residência recuperado, realizando paromomicina durante sete dias.

Figura 1 – TC com múltiplos abcessos hepáticos no lobo direito (setas).

Figura 2 – Radiografia de tórax postero-anterior com elevação da hemicúpula diafragmática direita e derrame pleural homolateral.

Caso 3

Homem de 45 anos, natural de São Tomé e Príncipe e residente em Portugal, com febre, mialgias, cefaleias parietais sem irradiação, náuseas, episódio de vómito alimentar e epigastralgias com três dias de evolução, 11 dias após férias no país de origem. Sem alterações ao exame objetivo, nas análises destacava-se leucocitose (17590/µL, 80% neutrófilos), aumento da PCR (423 mg/L), AST (42 U/L) e GGT (78 U/L) e serologia para VIH e pesquisa de *Plasmodium* spp negativas, ficando internado para estudo de febre. Ao segundo dia da admissão, apresentou dor abdominal intensa e sensação de enfartamento, com abdómen doloroso à palpação profunda do quadrante superior direito e epigastro. Imagiologicamente, com hepatomegalia e abcesso hepático direito com oito por sete centímetros (figura 3A), pelo que iniciou ceftriaxona e metronidazol. Sem melhoria ao quinto dia de internamento, foi realizada drenagem percutânea do abcesso com saída de líquido purulento. As serologias para VIH, *E. granulosus* e fascíola hepática e o exame parasitológico direto de fezes foram negativos, sendo feito o diagnóstico de infeção por VHB. A pesquisa de ADN por RPC de *E. histolytica* no líquido do abcesso confirmou a etiologia. Embora sem crescimento bacteriano nas hemoculturas e no pus, manteve antibioterapia. Teve alta clinicamente melhorado, com indicação para tratamento com paromomicina durante dez dias e seguimento em consulta por hepatite B.

Caso 4

Homem de 43 anos, natural do Senegal e residente em Portugal, com referência a viagem ao país de origem há quatro meses e clínica de febre e dor no hipocôndrio direito com irradiação para omoplata, desde há duas semanas. À observação, apresentava desconforto epigástrico à palpação. Analiticamente com leucocitose (23900/µL, 85% neutrófilos) e aumento da PCR (426 mg/L), AST de 54 U/L, alanina aminotransferase (ALT) de 58 U/L e GGT de 210 U/L. Na TC abdominal foi observado abcesso hepático direito de oito por cinco centímetros (figura 3B). Submetido a drenagem percutânea do abcesso com saída de líquido acastanhado e tratado com piperacilina/tazobactam e metronidazol. As serologias para VIH e vírus hepatotrópicos e exame bacteriológico de líquido drenado foram negativos. O diagnóstico de abcesso hepático amebiano foi admitido por serologia para *E. histolytica*. Manteve seguimento em consulta de doenças infeciosas com resolução clínica e imagiológica completas e erradicação de formas endoluminais com paromomicina durante sete dias.

Caso 5

Homem de 40 anos, natural e residente em São Tomé e Príncipe, com queixas desde há dez meses de dor abdominal no hipocôndrio direito, febre, tremores e hipersudorese que evoluíram, após terapêutica com antibacterianos, anti-helmínticos e antituberculosos no país de origem, com toracalgia direita, dispneia e anorexia. Foi evacuado para Portugal ao fim de 17 meses de sintomatologia. À observação, emagrecido, com murmúrio vesicular abolido nos dois terços inferiores do hemitórax direito, hepatomegalia e dor à palpação profunda do hipocôndrio direito. Sem alterações analíticas relevantes, foram excluídas infeções por VIH e vírus hepatotrópicos. Imagiologicamente, com volumoso derrame pleural direito, atelectasia pulmonar direita total com marcado desvio contralateral do mediastino e abcesso de nove por cinco centímetros no lobo hepático direito (figura 4). À admissão, efetuada toracocentese com drenagem de empiema acastanhado e iniciada terapêutica com piperacilina/tazobactam e

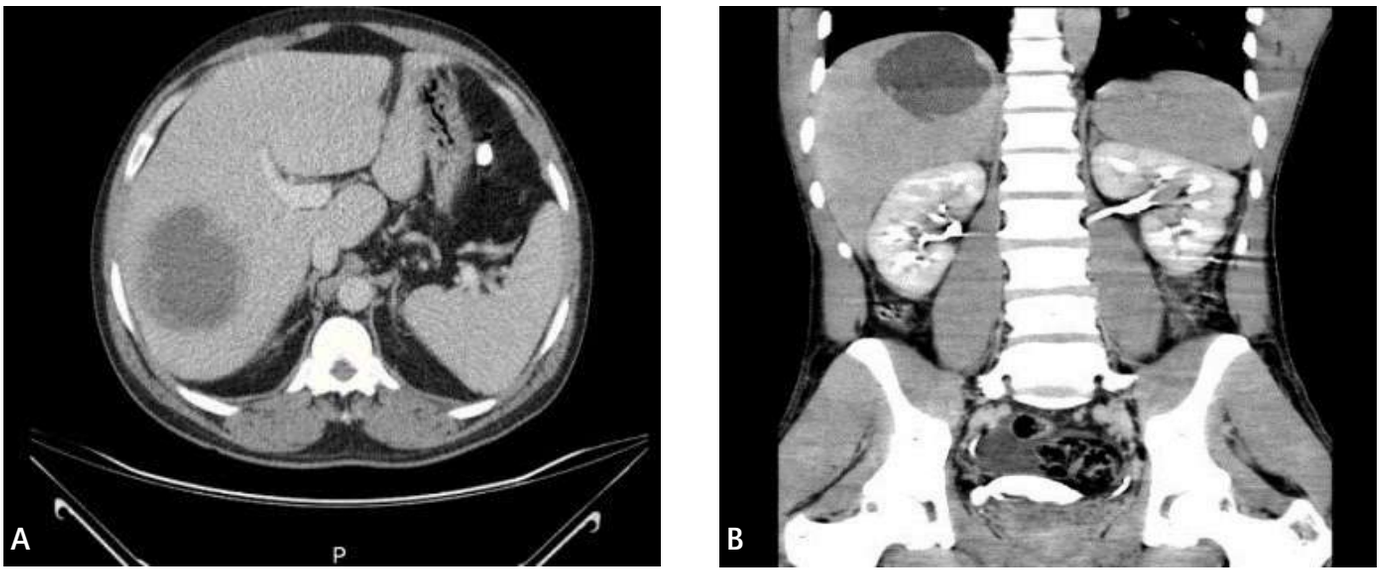

Figura 3 – TC com abcesso hepático no lobo direito. **A**: corte transversal; **B**: corte coronal.

metronidazol. Ao terceiro dia de internamento, realizada punção aspirativa do abcesso hepático com drenagem de conteúdo purulento (figura 5). Após exclusão de hidatidose e etiologia piogénica, foi ajustada antibioterapia. Confirmado o diagnóstico de amebíase invasiva com envolvimento hepático e pleuropulmonar por serologia para *E. histolytica* e pesquisa de ADN do agente no pus do abcesso. Necessidade de intervenção cirúrgica para descorticação pulmonar e drenagem do abcesso hepático ao 23.º dia de internamento e prolongamento da terapêutica com metronidazol após cirurgia, com tratamento com paromomicina sequencial. Retornou ao país de origem com abcesso hepático cicatrizado e expansão pulmonar parcial.

/ Discussão

Após a ingestão de quistos de *E. histolytica,* o parasita permanece no lúmen intestinal do hospedeiro humano, e a maioria da população será portadora assintomática. Em 10% a 20% dos casos, os trofozoítos vão invadir a mucosa do cólon e provocar doença intestinal. Uma minoria, por disseminação hematogénica, linfática ou por contiguidade, desenvolve doença invasiva extraintestinal [1-7]. A doença invasiva manifesta-se, geralmente, até 14 dias após exposição de risco; no entanto, a sintomatologia pode surgir meses a anos depois [1-3,5,6]. A amebíase deixou de ser uma doença de declaração obrigatória em Portugal em 1999, estando descritos na literatura, entre 1997 e 2019, 15 casos de

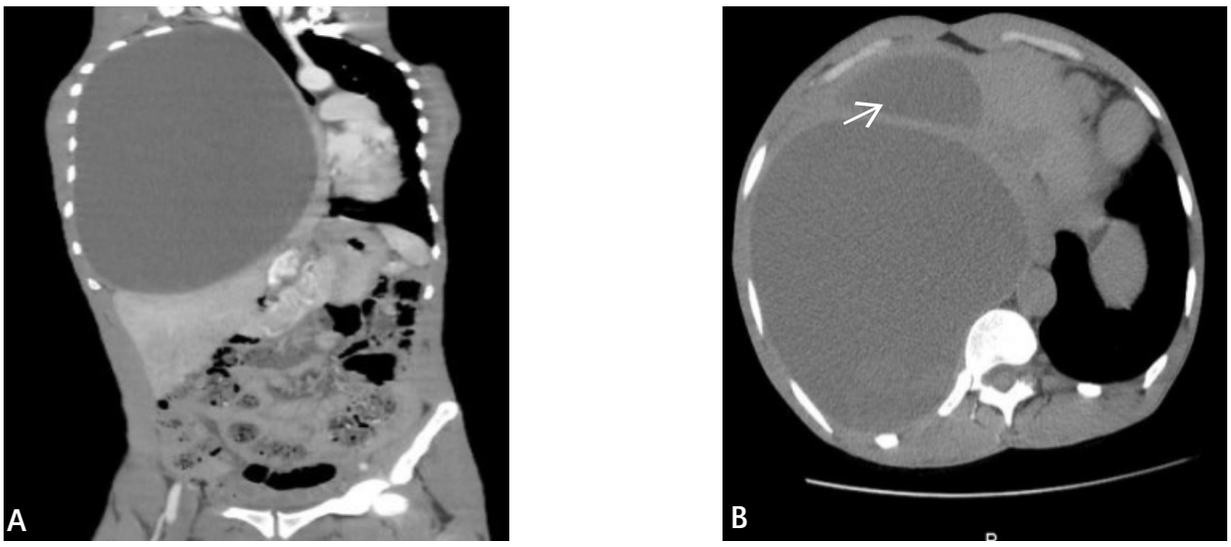

Figura 4 – TC com amebíase invasiva extraintestinal. **A**: derrame pleural direito com desvio de estruturas da linha média; **B**: abcesso hepático no lobo direito (seta).

Figura 5 – Drenagem percutânea ecoguiada de abcesso hepático amebiano. **A**: Abcesso hepático com dreno no seu interior (seta); **B**: drenagem de líquido purulento.

amebíase invasiva, oito deles importados. O abcesso hepático amebiano corresponde a 13 dos casos, dois com colite amebiana concomitante, e os restantes descrevem doença invasiva intestinal [8-21]. Os cinco casos da série aqui descrita, todos importados de zonas endémicas, correspondem a amebíase invasiva extraintestinal, o que relacionamos com necessidade de internamento hospitalar.

A infeção por *E. histolytica* tem uma incidência semelhante em ambos os sexos, sendo a doença extraintestinal mais prevalente no sexo masculino e entre a terceira e quinta décadas de vida [1-6,8], tal como verificado na nossa série, com idades compreendidas entre 36 e 45 anos. Constituem fatores de risco para doença grave os extremos etários, a gravidez, a malnutrição, o alcoolismo, a diabetes *mellitus*, a corticoterapia e as neoplasias [1,4-6,8,16].

A diarreia sem disenteria é a manifestação mais comum de amebíase e apenas 15% a 33% das formas intestinais apresentarão colite [6,7,11]. A forma mais comum de amebíase invasiva extraintestinal é o abcesso hepático, sendo que 10% a 35% dos doentes podem apresentar sintomas gastrintestinais acompanhantes [1-6], como observado nos casos 1, 2 e 3 aqui descritos. A amebíase pleuropulmonar é a segunda forma mais comum de doença extraintestinal. O envolvimento pleuropulmonar pode complicar até 40% dos casos de abcesso hepático, seja por reação inflamatória local, seja por rotura do abcesso através do diafragma, seja ainda por disseminação hematogénica ou linfática com consequente derrame pleural, pleurite, atelectasia, empiema, condensação pulmonar, abcesso pulmonar ou fistulização [1-6]. No caso 2 é evidente o processo de inflamação local com derrame pleural associado, não implicando terapêutica específica [1,3,4]. No caso 5, o empiema foi consequência de rotura do abcesso hepático através do diafragma e implicou drenagem torácica, intervenção cirúrgica e prolongamento de terapêutica dirigida, com recuperação clínica apenas parcial.

Todos os doentes apresentaram febre e dor no hipocôndrio direito, sendo estes os sintomas mais frequentes de abcesso hepático amebiano. Tal como descrito na literatura, anorexia, perda ponderal, náuseas, vómitos, diarreia, dispneia, toracalgia direita e dor referida na omoplata ocorreram em proporção variável [1-6]. Ao exame objetivo, 75% dos doentes podem ter dor à palpação profunda do hipocôndrio direito e hepatomegalia [1,2,5,6], informação corroborada nesta série. Analiticamente, em 80% dos doentes será observada leucocitose, geralmente sem neutrofilia, e podem ocorrer alterações incaracterísticas das provas de função hepática [1,4-6]. Na nossa amostra, quatro de cinco dos doentes apresentaram leucocitose com neutrofilia, elevação da PCR e elevação da GGT.

Os meios imagiológicos, nomeadamente ecografia, TC e ressonância magnética, usualmente revelam abcesso hepático único à direita (figura 3), podendo, no entanto, existir lesões múltiplas (figura 1) à esquerda [1,2,5,6]. Na radiografia torácica é comum a elevação da hemicúpula diafragmática quando o abcesso está localizado à direita (figura 2) [2,4]. Os exames de imagem são também importantes na caracterização de complicações de amebíase invasiva e nas orientações terapêuticas. Todos os doentes da amostra apresentaram indicação para drenagem percutânea de abcesso hepático (figura 5). As indicações para drenagem são a ausência de resposta ao terceiro dia de tratamento (caso 3), o risco de rotura iminente de abcesso de grandes dimensões (casos 1, 2 e 4) ou localização no lobo hepático esquerdo, complicações pulmonares sintomáticas (caso 5) e gravidez com contraindicação para antibioterapia [1,2,4-6]. O pus do abcesso amebiano é classicamente descrito como "creme de anchovas", no entanto características atípicas são comuns [2-5,8].

O método diagnóstico por excelência de amebíase é a pesquisa de ADN por RPC de *E. histolytica* em amostra biológica. A serologia para *E. histolytica*, por ensaio imunoenzimático ou hemaglutinação indireta, confirma contacto com o agente, permite o diagnóstico presuntivo quando associada aos métodos de imagem, como no caso 4, e é particularmente útil em áreas não endémicas. A serologia pode ter falsos-negativos nos primeiros 7 a 15 dias de infeção, devendo ser repetida após esse período, ou falsos-positivos, por permanecer positiva vários anos após a resolução da infeção. A deteção de antigénios tem sensibilidade e especificidade variáveis, dependendo do tipo de doença, do tipo de amostra biológica e da prevalência da infeção. A pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes por microscopia tem baixa sensibilidade e não distingue espécies de *Entamoeba*, nomeadamente espécies não patogénicas. O exame parasitológico direto a fresco de fezes pode sugerir amebíase, mas não é um método diagnóstico recomendado [1,2,4-7,16].

O diagnóstico diferencial de amebíase invasiva depende dos órgãos afetados. Deve ser sempre excluída etiologia bacteriana e a sobreinfeção é uma possibilidade. Na amebíase intestinal devem ser consideradas como alternativas a doença inflamatória intestinal, a colite pseudomembranosa, a apendicite e a neoplasia do cólon; perante abcesso hepático, considerar as hipóteses diagnósticas de hidatidose, fasciolíase, carcinoma hepatocelular e colecistite; se houver envolvimento pleuropulmonar, ponderar os diagnósticos de tuberculose pulmonar, neoplasia, hidatidose e sarcoidose [2-7]. Nos casos 1, 3 e 4, apesar de exames culturais de sangue e pus estéreis, não se excluiu a possibilidade de sobreinfeção bacteriana, mantendo-se antibioterapia dupla. Estudos mostram associação entre infeção por VIH e amebíase invasiva. Adicionalmente, atendendo à prevalência mundial de infeção por VIH e por vírus hepatotrópicos e à transmissão sexual dos agentes, o seu rastreio deve ser realizado [4-7], o que permitiu o diagnóstico de infeção por VHB em dois doentes da série.

No tratamento da doença invasiva utilizam-se amebicidas teciduais como nitroimidazóis, nomeadamente metronidazol (via oral, 750 mg de 8/8horas, 5 a 10 dias) ou tinidazol (via oral, 2 g/dia, 3 a 5 dias). Atendendo a que 40% a 60% dos doentes mantêm colonização intestinal, é necessária terapêutica

sequencial para erradicação do parasita com amebicida endoluminal como paromomicina (via oral, 25-35 mg/kg/dia de 8/8horas, 5 a 10 dias) ou iodoquinol (via oral, 650 mg de 8/8horas, 20 dias). Nos casos de colonização intestinal, apenas é utilizado agente endoluminal [1,2,5,6,16]. Nos casos apresentados foi realizado tratamento de doença invasiva com metronidazol, com prolongamento do tempo de terapêutica até dez dias após o adequado controlo de foco infecioso e terapêutica sequencial com paromomicina. Até ao momento não foram reportadas resistências *in vivo* a nitroimidazóis, no entanto já estão descritas estirpes de *E. histolytica* com resistência induzida laboratorialmente [1,5,7].

/ Conclusão

Em Portugal, o diagnóstico de amebíase deve ser tido em conta, considerando a migração, as viagens a áreas endémicas e o risco sexual.

Maioritariamente, os casos de amebíase correspondem a amebíase endoluminal assintomática e a diarreia amebiana; contudo, os casos clínicos descritos na nossa série, à semelhança dos descritos na literatura em Portugal, representam sobretudo doença invasiva extraintestinal, concluindo-se que a prevalência desta infeção no nosso país é subestimada.

Os portadores assintomáticos representam um risco para si próprios, por poderem desenvolver doença invasiva, e um risco para os coabitantes e a comunidade. Num tempo em que fatores de imunossupressão se acumulam na população (envelhecimento, diabetes, neoplasia ou terapêuticas imunossupressoras), maior é a probabilidade de nos depararmos com doença amebiana grave. Considera-se que deve ser realizado rastreio serológico da infeção em indivíduos com história de viagem a país endémico ou contacto próximo com doente, especialmente se fatores de risco para doença complicada.

Atendendo a que a morbimortalidade atribuída à amebíase pode ser evitada através de tratamento correto e atempado, consideramos essencial a existência de um elevado índice de suspeição diagnóstica para esta entidade.

/ Referencias

1. Stanley Jr SL. Amoebiasis. Lancet. 2003; 361:1025-34.

2. Salles JM, Salles JS, Moraes LA, Silva MC. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007; 5(5):893-901.

3. Lal C, Huggins J, Sahn S. Parasitic diseases of the pleura. Am J Med Sci. 2013; 345(5):385-389.

4. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebiasis. Clin Chest Med. 2002; 23:479-492.

5. Shirley DA, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(7):ofy161.

6. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Elsevier; 2015.

7. Shirley DA, Watanabe K, Moonah S. Significance of amebiasis: 10 reasons why neglecting amebiasis might come back to bite us in the gut. PLoS Negl Trop Dis. 2019; 13(11):e0007744.

8. Meliço-Silvestre A, Cunha S. Comprometimento hepático no decurso da infecção pelo VIH e por algumas parasitoses. Acta Med Port. 1999; 12:345-355.

9. Silva A, Tavares R, Galvão I, Calha J, Rodrigues P. Abcesso hepático amebiano – a propósito de dois casos clínicos. Rev Port Doenc Infec. 2015; 11-3(3):134-139.

10. Borges G, Neves D, Maury I, Pereira A, Silva M. Abcesso hepático amebiano importado, em Portugal: caso clínico. Infecção e Sépsis. 2018; 5-2(1): 48-50.

11. Castro A, Bacalhau F, Silva F, Avillez C, Batalheiro J. Entamoeba histolytica como causa de diarreia crônica. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2019; 14(41):1917.

12. Valente M, Acúrcio L, Estrada H, et al. Abcesso hepático amebiano: a propósito de um caso clínico. Med Interna. 2013; 20(1):31-34.

13. Arroja B, Ferreira S, Canhoto M, et al. Amebíase invasiva. GE J Port Gastrenterol. 2010; 17(6):262-265.

14. Quintela C, Saiote J, Bettencourt M, Marques A. Rectorragias como forma de apresentação de amebíase. Rev Port Coloproctol. 2010; 7(3):136-139.

15. Nunes A, Varela M, Carvalho L, Ranchhod R, Saavedra J. Amebíase hepática. Acta Med Port. 2000; 13:337-343.

16. DGS. Circular normativa 006/2017: Abordagem diagnóstica e terapêutica das parasitoses em idade pediátrica.

17. Valdoleiros S, Carvalho J, Gonçalvez C, Vasconcelos O, Sarmento-Castro R. Nontravel-related invasive *Entamoeba histolytica* infection with probable heterosexual transmission. IDCases. 2019; 18:e00592.

18. Barbosa M. Síndrome febril indeterminada: o repto do internista. Gazeta Med. 2017; 4(4):247-250.

19. Marques F, Sanches B, Guerreiro A, Nunes F, Azeredo P. Abcesso hepático amebiano em idade pediátrica - um caminho do intestino ao fígado. GE J Port Gastrenterol. 2014; 21(5):208-211.

20. Pinheiro A, Ferreira R, Leça A. Abcesso hepático amebiano na criança: caso clínico. Nascer e Crescer. 2009; 18(3):146-148.

21. Judas T, Santos J. Abcesso hepático num Serviço de Medicina: estudo retrospectivo. Med Interna. 2012; 19(1):13-18.

RPDI
Setembro > Dezembro 2019 / Vol. 15 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Negativo não significa ausente: Lacunas e desafios no diagnóstico de COVID-19

Negative doesn't mean absent Pitfalls and challenges in COVID-19 diagnosis

/ **Filipe Machado**[1] / **Diana Dias**[1]
/ **Tiago Leonor**[2]

[1] Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga

[2] Serviço de Medicina Intensiva Polivalente, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga

Correspondência:
Filipe Machado
Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga – Hospital de São Sebastião
Rua Dr. Cândido Pinho, N 5, 4520-211 Santa Maria da Feira
Tel.: 256 379 700
Email: filipejsmachado@gmail.com

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

Artigo recebido em
????/?????/2020

Artigo aceite para publicação em
?????/?????/2020

/ Resumo

O surto pandémico de infeção por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), tem imposto desafios sem precedentes na história médica recente. O seu diagnóstico definitivo depende da deteção de SARS-CoV-2 em amostra biológica do trato respiratório. Atendendo à maior sensibilidade diagnóstica das amostras provenientes do trato respiratório inferior, o recurso a uma amostra única do trato superior para fins diagnósticos pode constituir uma estratégia falível.

Reporta-se o caso de um doente com história epidemiológica, clínica e exames complementares de diagnóstico fortemente sugestivos de COVID-19 que apresentou duas pesquisas negativas de SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior. O seu agravamento clínico e a necessidade de suporte ventilatório invasivo motivaram a colheita de uma amostra do trato respiratório inferior que se revelou positiva.

Pretende-se enaltecer que, em cenário clínico suspeito, deverá prevalecer o índice de suspeição clínica como motivador da pesquisa do diagnóstico, principalmente perante uma doença cuja falha de identificação poderá condicionar um cenário de saúde pública devastador.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnóstico

/ Abstract

The pandemic outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causal agent of Coronavirus disease 2019 (COVID-19), has imposed unprecedented challenges in recent medical history. Its definitive diagnosis depends on the detection of SARS-CoV-2 in a biological sample of the respiratory tract. Due to greater diagnostic sensitivity of samples from the lower respiratory tract, the use of single superior tract samples for diagnostic purposes may be a fallible strategy.

We report the case of a patient with epidemiological context, clinical history and complementary exams strongly sugestive of COVID-19 that presented two negative samples from the upper respiratory tract. Clinical worsening and need of invasive ventilatory support motivated the collection of a sample from the inferior respiratory tract that was positive.

The main purpose of this case report is to emphazise that towards a suspected clinical scenario, the clinical reasoning should prevail as the driving force for the investigation of the suspected diagnosis, especially when the non-identification of the disease may condition a devastating public heath scenario.

Keywords: *SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnosis*

/ Introdução

O surto pandémico de pneumonia grave na dependência de infeção por SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) – COVID-19 (*Coronavirus disease 2019 outbreak*) tem representado desafios epidemiológicos, clínicos (diagnósticos, fisiopatológicos e terapêuticos) e logísticos sem precedentes na história médica recente.[1-5]

O diagnóstico de COVID-19, num cenário clínico e epidemiológico adequado, assenta na deteção de SARS-CoV-2, por método de *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), em amostra biológica do trato respiratório superior ou inferior.[2, 4, 6-9] A sensibilidade diagnóstica é dependente do local do trato respiratório de origem da colheita, sendo maior em amostras mais profundas/inferiores.[4, 7-9] Assim sendo, a obtenção de amostra única do trato respiratório superior pode constituir uma estratégia diagnóstica falível.[4, 8, 9]

As implicações de um teste/processo diagnóstico ainda pouco robusto são potencialmente devastadoras na gestão de um cenário de saúde pública de altíssima complexidade.

/ Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 74 anos, residente em área epidemiologicamente sensível para infeção por SARS-CoV-2. Sem antecedentes patológicos de relevo e com imunização recente com vacina da gripe sazonal e antipneumocócica.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com síndrome febril aguda filiada ao trato respiratório (coriza, tosse não produtiva e dispneia para esforços de intensidade moderada). Desconhecia contacto com conviventes doentes, negando viagens recentes.

Na admissão ao SU, descrito como consciente e colaborante. Encontrava-se apirético (37,7° C, membrana timpânica) e com perfil cronotrópico e tensional adequados (frequência cardíaca, 88 bpm [pulso radial regular]; pressão arterial, 115/78 mmHg [pressão arterial média, 90 mmHg]). Compromisso ventilatório objetivado numa frequência respiratória próxima do limite superior de normalidade (23 cpm) e uma saturação periférica de oxigénio de 90% sem oxigenoterapia suplementar (razão SpO2/FiO2, 428,6). Ao exame objetivo, de relevar a existência de crepitações bibasais na auscultação pulmonar (de maior significância na base pulmonar direita) e de estase periférica ligeira (edema bimaleolar).

A avaliação gasométrica em ar ambiente documentou a presença de hipoxemia (razão PaO2/FiO2, 304,8) e, a sustentar um cenário de trabalho respiratório aumentado, alcalose respiratória com alcalémia (PaCO2, 27 mmHg; pH, 7.54).

Do estudo analítico, a relevar a presença de linfopenia (400x10^3|uL), peptídeo natriurético do tipo B negativo (99 pg/mL) e elevação da desidrogenase do lactado (501 U/L) e da proteína C reativa (PCR) (189.2 mg|L).

A radiografia torácica inicial (Figura 1.) evidenciou um infiltrado reticulado de distribuição difusa e envolvimento pulmonar bilateral.

Figura 1 – Radiografia do tórax com infiltrado reticulado difuso.

O cenário clínico, analítico e imagiológico descrito fizeram considerar como hipótese diagnóstica mais provável a pneumonia adquirida na comunidade de etiologia vírica. Efetuada pesquisa de vírus da gripe sazonal (vírus Influenza A, vírus Influenza B e vírus sincicial respiratório), em amostra do trato respiratório superior, que foi negativa. A proveniência geográfica de área de transmissão comunitária ativa de SARS-CoV-2 motivou a testagem em amostra do trato respiratório superior (zaragatoa nasofaríngea), também negativa.

Decidido internamento ao Serviço de Medicina Interna (SMI). Efetuada caracterização imagiológica adicional – tomografia computorizada (TC) torácica (Figura 2.), que demonstrou áreas em vidro despolido, extensas e difusamente distribuídas, de predomínio periférico, associadas a espessamento dos septos intralobulares (*crazy paving*) – pneumonia intersticial de provável etiologia vírica.

O contexto epidemiológico, clínico, analítico e imagiológico sustentou a decisão de repetir a pesquisa de SARS-CoV-2 em amostra do trato respiratório superior (zaragatoa orofaríngea), novamente negativa.

Em função de deterioração clínica progressiva e grave, veio a ser necessária a progressão a suporte ventilatório mecânico invasivo (VMI) e admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

O cenário fortemente sugestivo de infeção por SARS-CoV-2 e a gravidade da situação clínica determinaram a repetição do teste em amostra do trato respiratório inferior – aspirado traqueal. Um resultado positivo foi conducente ao início da terapêutica com hidroxicloroquina (400 mg, 2id, 1 dia; seguido de 200 mg, 2 id, 9 dias) e azitromicina (500 mg, id, 5 dias).

O doente permaneceu na UCI durante 4 dias, 3 dos quais sob suporte ventilatório invasivo. A progressiva melhoria clínica culminou com a alta para o domicílio após 26 dias de internamento hospitalar.

/ Discussão

Nunca antes as gerações médicas em exercício contactaram com um desconhecido tão impactante, modificador e desafiador quanto o imposto pela COVID-19.

A diversidade de manifestações clínicas, o processo de refinamento dos testes de diagnóstico de SARS-CoV-2 (efetuado em pleno curso pandémico), a volumetria de suspeitos e de doentes afetados e, sobretudo, a significância do número de doentes graves/críticos representam, ao dia de hoje (passados quase quatro meses de doença), desafios diários, incertezas várias, ajustamento constante e crescimento logístico, clínico e humano.[1, 2, 4, 7, 10]

A caracterização analítica é normalmente reveladora de um conjunto de alterações (linfopenia, lactato desidrogenase elevada, proteína C reativa elevada e procalcitonina não elevada) que sugerem o diagnóstico, mas não o sustentam, por não lhe serem específicas.[1, 4]

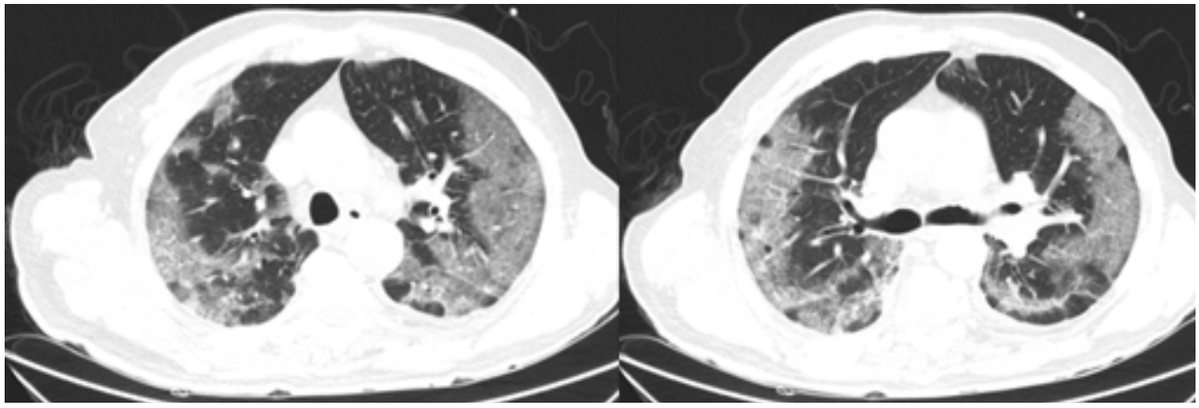

Figura 2 – Tomografia computorizada do tórax com áreas em vidro despolido extensas e de predomínio periférico, associadas a espessamento dos septos intralobulares (*crazy paving*).

A avaliação imagiológica é mais informativa e orientadora do que a analítica, tendo a dada altura sido utilizada, em cenário de escassez de testes, como suficiente para assunção diagnóstica (opacidades em vidro despolido; atingimento difuso, heterogéneo, bilateral).[4, 9, 11, 12]

Conceptualmente, o estabelecimento do diagnóstico carece de identificação molecular (RT-PCR) do agente patogénico em amostra respiratória.[1, 2, 4, 8, 10, 12] O processo em curso, em tempo real, de melhoria contínua da sensibilidade diagnóstica, não permitiu ainda a obtenção de um teste de alto valor preditivo negativo (capaz de excluir, com elevado grau de certeza, a presença de SARS-CoV-2).[8] Sabe-se que o rendimento diagnóstico é maior aquando da utilização de amostras respiratórias inferiores/distais *versus* amostras superiores/proximais (as mais comummente obtidas – exsudado orofaríngeo e exsudado nasofaríngeo).[4, 7-10] Um resultado negativo em amostra superior, em cenário epidemiológico e clínico sugestivo, deverá ser complementado de pesquisa diagnóstica em amostra distal (maior sensibilidade).[4, 8-10] A amostra ideal corresponde à obtida por lavado broncoalveolar.[4, 8-10] Contudo, a gravidade da insuficiência respiratória hipoxémica presente em doentes no extremo de gravidade que condiciona admissão em UCI é frequentemente limitadora da realização de broncofibroscopia (desrecrutamento alveolar, dessaturação de O2).[13] Assume-se então a utilização de amostra colhida por aspirado traqueal como *proxy* microbiológico das regiões mais distais da árvore respiratória.[4, 8, 10]

No caso presente, a persistência na valorização de um articulado epidemiológico, clínico, analítico e imagiológico, resultou numa otimização progressiva do processo de diagnóstico utilizado (colheita de amostras em locais de maior rentabilidade [zaragatoa nasofaríngea, zaragatoa orofaríngea, aspirado traqueal]) até à confirmação diagnóstica.

Assumindo a falibilidade do teste de diagnóstico utilizado, tendo presente a rentabilidade diferencial do mesmo em função do local de colheita e não eliminando em momento algum a hipótese de infeção por SARS-CoV-2, o processo de assistência clínica ao doente assentou num suporte progressivo a um percurso evolutivo de disfunção respiratória. Para além disso, o diagnóstico permitiu não só a instituição de medidas de isolamento do doente, mas também a identificação dos contactos de risco, medidas essenciais no controlo de propagação da infeção.

/ Conclusão

A pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 tem representado um teste de estresse contínuo ao racional clássico de estruturação de cuidados médicos.

Numa análise conceptual e quase vetorial, podem elencar-se três dinâmicas de intervenção e evolução: a gestão epidemiológica do cenário; o desenho do racional clínico de avaliação e manejo (diagnóstico, estratificação de gravidade e predição de agravamento e estratégia terapêutica); a adaptação logística necessária a uma resposta adequada a uma volumetria de doentes e doença sobreposta ao normal funcionamento do processo de assistência médica às populações.

Importará relevar que o confronto com esta massa de doença e doentes não fez perigar o conceito de arte médica, antes o enriqueceu.

Num processo evolutivo contínuo, sob uma realidade profundamente desconhecida (porque muito nova e desafiadora), as implicações de um teste/processo diagnóstico pouco robusto são potencialmente devastadoras na gestão de um cenário de saúde pública de altíssima complexidade.

Portanto, em cenário clínico suspeito, deverá prevalecer o índice de suspeição clínica como aferidor e motivador de diagnóstico (sobrepondo-se a um resultado molecular negativo). Adicionalmente, deverão ser discutidas estratégias para otimização do processo diagnóstico a aplicar, pelo menos, aos doentes de maior gravidade e/ou que careçam de internamento hospitalar (pelo facto de representarem um impacto logístico idealmente distinto [gestão alocacional de suspeitos]). A colheita de amostras síncronas e/ou de amostras de origem mais profunda/distal constituem soluções possíveis.

/ Referencias

1. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.

2. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020.

3. Peters AW, Chawla KS, Turnbull ZA. Transforming ORs into ICUs. N Engl J Med. 2020;382(19):e52-e.

4. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):506-17.

5. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. N Engl J Med. 2020;382(24):2302-15.

6. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. N Engl J Med. 2020;382(22):e76.

7. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843-4.

8. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020;46(5):854-87.

9. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv. 2020:2020.02.11.20021493.

10. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the

state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):747-56.

11. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020:200642.

12. Sverzellati N, Milone F, Balbi M. How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: an Italian experience. Diagn Interv Radiol. 2020;26(3):204-6.

13. Kamel T, Helms J, Janssen-Langenstein R, Kouatchet A, Guillon A, Bourenne J, et al. Benefit-to-risk balance of bronchoalveolar lavage in the critically ill. A prospective, multicenter cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(3):463-74.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Infeção por SARS-CoV-2 em pessoas que vivem com VIH

SARS-CoV-2 infection in people living with HIV

/ C. Valente[1] / R. Carvalho[2]
/ J. Saraiva da Cunha[3]

[1] Assistente Hospitalar Graduada de Doenças Infeciosas do CHUC

[2] Interno da especialidade de Doenças Infeciosas do CHUC

[3] Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do CHUC

Correspondência:
Serviço de Doenças Infeciosas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)
Coimbra, Portugal

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

Artigo recebido em
21/05/2020

Artigo aceite para publicação em
22/06/2020

/ Resumo

Uma nova infeção por coronavírus (COVID-19) rapidamente se espalhou por todo o mundo, afetando mais de 5,5 milhões de pessoas e provocando até à data 382 451 mortes. Esta nova pandemia provocou grandes alterações em todos os países afetados e, devido a vários fatores, alguns indivíduos são mais suscetíveis do que outros. Os cerca de 38 milhões de pessoas que vivem com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) podem ser considerados mais vulneráveis, não apenas a síndroma respiratória aguda grave a coronavírus 2 (SARS-CoV-2), mas também a muitos outros problemas relacionados com restrições sociais e económicas devidas à pandemia. Há evidência na literatura de que não há uma maior taxa de infeção por COVID-19, entre pessoas vivendo com VIH, nem benefício da terapêutica antirretrovírica (TARV) na prevenção da infeção por SARS-CoV-2. É feita uma revisão de algumas questões clínicas e terapêuticas, revisão de casos publicados até à data e do impacto da COVID-19 nos infetados por VIH.

Palavras-chave: COVID-19, VIH, terapêutica antirretrovírica

/ Abstract

The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly around the world, affecting more than 5.5 million people and 382 451 deaths, according to recent data. This new pandemic disease has changed everything, in all affected countries, and due to several factors, some individuals are more susceptible than others. About 38 million people are living with human immunodeficiency virus (HIV) infection, and these can be considered more vulnerable, not only to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), but also to many other problems related to social and economic restrictions. The literature declares the lack of evidence of a higher rate of COVID-19 infection among people living with HIV, as well as the benefit of antiretroviral therapy (ART) as a prevention. A review of some issues is made, considering some clinical and therapeutic aspects, case reports, as well as the impact of COVID-19 on the HIV population, the potential to lead to serious negative health outcomes for people living with HIV.

Keywords: *COVID-19, HIV, antiretroviral therapy*

/ Introdução

Em dezembro de 2019, um surto de infeção por um coronavírus, SARS-CoV-2, na cidade de Wuhan, na China, com epicentro num mercado de marisco e animais exóticos, ultrapassou o continente asiático e transformou-se numa das piores pandemias da história recente[1]. A 12 de março de 2020, a doença provocada por SARS-CoV-2, a COVID-19, foi declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), após mais de 118 000 casos em 114 países[2]. Aquele vírus altamente contagioso já provocou até hoje 6 445 457 infeções e 382 451 mortes em todo o mundo, e 32 261 casos e 1447 mortes em Portugal (acesso 3 junho, *Johns Hopkins University*). Até dezembro de 2019, apenas se conheciam seis coronavírus que provocavam infeções no homem, tendo os dois últimos surgido nas últimas duas décadas. Quatro deles (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1) provocavam apenas sintomas ligeiros em imunocompetentes; em 2002-2003, SARS-CoV (síndroma respiratória aguda grave a coronavírus) provocou uma epidemia com 10% de mortalidade na China e, em 2012, MERS-CoV (síndroma respiratória a coronavírus do Médio Oriente) provocou uma pandemia devastadora com uma taxa de mortalidade de 35%, no Médio Oriente[3]. SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus de ARN (ácido ribonucleico) de cadeia simples, que provoca doença no homem com origem animal. Acredita-se que, tal como os outros, tenha tido origem no morcego e que, após a ocorrência de mutações, tenha sido capaz de infetar outros animais, parecendo ser o pangolim o hospedeiro intermediário de SARS-CoV-2[4]. Menos mortal que os seus antecessores, SARS-CoV e MERS, é muito mais contagioso, devido à mutação que origina uma afinidade cerca de 15 a 20 vezes maior entre a proteína S (*spike*=coroa) e o recetor ACE-2 (enzima de conversão da angiotensina) das células humanas[5], em particular as células alveolares e os enterócitos[6]. Quando a proteína S se liga ao recetor ACE-2, o complexo é processado por uma protease transmembranária, a TMPRSS2, levando à clivagem do ACE-2 e ativação da proteína S, facilitando a entrada do vírus na célula-alvo[7]. Sugere-se que nas células em que ambos, o ACE-2 e o TMPRSS2, estão presentes a suscetibilidade à entrada na célula é maior[8]. O período de incubação médio descrito é de 5,2 dias[9,10], bastante mais curto do que nos casos de SARS-CoV (8,4 dias) e de MERS (12,6 dias)[10]. As manifestações clínicas variam entre formas ligeiras até formas muito graves, com uma resposta imune exagerada, a chamada "tempestade imunológica", com grande produção de citoquinas e responsável pela maior gravidade e mortalidade. A infeção ocorre por transmissão de pessoa-a-pessoa (através da fala, tosse, espirros) e através do contacto de superfícies[11,12]; apesar da identificação do vírus em outros produtos biológicos, não é conclusiva a sua transmissão por essas vias (ex.: fezes, urina, etc.)[5,13]. A transmissão por via aérea tem sido muito estudada, acreditando-se haver maior risco em locais onde há elevada aerossolização do vírus, tal como ocorre durante determinados procedimentos médicos e em espaços confinados[12,14]. O grau de contagiosidade de SARS-CoV-2, definido por Ro (*reproduction number*) estimou-se em 2.24 a 3.58[15]; no entanto, a OMS definiu-o como variando entre 1.4 e 2.5[16]. De acordo com os primeiros dados publicados, cerca de 80% das manifestações clínicas são formas ligeiras, 14% são formas graves e em 5% dos casos há necessidade de cuidados intensivos (UCI)[17], variando o espectro clínico entre formas assintomáticas até formas muito graves. As formas ligeiras apresentam-se com tosse, febre, congestão nasal, odinofagia, cefaleia, astenia e fraqueza muscular, podendo haver anosmia, hemoptise, diarreia, vómitos e raramente dispneia. Note-se, no entanto, que estes doentes podem sofrer uma deterioração clínica muito rápida, em 24-48h. No caso da doença moderada, estão presentes tosse, dispneia e taquipneia. As formas severas apresentam-se com falência de órgão, particularmente

síndroma de dificuldade respiratória (ARDS), podendo haver infiltrados pulmonares em mais de 50% do parênquima pulmonar, falência renal, sépsis ou choque séptico[18,19], condições associadas a elevada mortalidade. Estas manifestações parecem estar associadas a trombose microvascular sistémica e coagulação intravascular disseminada, relacionadas com uma marcada resposta inflamatória e ativação persistente do complemento[20]. Do ponto de vista analítico, assiste-se inicialmente a leucopenia com linfopenia, elevação de desidrogenase láctica, creatinofosfoquinase, tempo de protrombina, transaminases, proteína C reativa, e pro-calcitonina normal. A elevação de D-dímeros, ferritina ou interleucina-6 (IL-6) são indicadores de mau prognóstico[19,21]. As técnicas de biologia molecular, (PCR-RT) na zaragatoa nasofaríngea/orofaríngea[18], e a imagem em vidro despolido, com ou sem consolidação, na tomografia axial computorizada (TAC) torácica fazem o diagnóstico (sensibilidade de 98%). A taxa de letalidade estima-se em 2,9%[10], sendo entre nós de 4,4%, e atingindo 17,7% acima dos 70 anos (3 de junho, Direção-Geral de Saúde).

/ Risco de COVID-19 nas pessoas infetadas por VIH

Existindo aproximadamente 37,9 milhões de pessoas infetadas por VIH (PIVIH), o *Centers for Diseases Control and Prevention*, em março de 2020, referiu a possibilidade de estes indivíduos poderem constituir uma população de maior risco para a doença provocada por SARS-CoV2[22], o que levantaria sérios desafios nos cuidados desta população.

O primeiro caso de infeção por VIH e COVID-19 ocorreu na China[23], tratando-se de um diagnóstico num homem de 61 anos, simultaneamente com hábitos tabágicos acentuados e diabetes *mellitus*. Após início de lopinavir/ritonavir (LPV/r) e restante terapêutica de suporte, verificou-se uma boa evolução; no entanto, e por se tratar de um infetado por VIH, postulou-se a maior vulnerabilidade desta população. Vários comentários se seguiram, argumentando tratar-se de um doente sem terapêutica antirretrovírica, logo sem controlo virológico, não podendo ser atribuída ao VIH a responsabilidade do maior risco[24,25].

Numa grande série publicada na China, os infetados por VIH representaram 0,2% do total, número que não permitiu aos autores comentar de forma particular sobre esta população[26].

Muito recentemente, foi publicada uma série de cinco doentes infetados por VIH em Espanha, constituindo 1% dos casos de COVID-19. Todos tinham menos de 50 anos, estavam sob TARV, exceto um *late presenter* com diagnóstico recente. Dois doentes estavam sob emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamida (TAF)/darunavir (DRV)/cobicistate(c) (FTC/TAF/DRV/c) e dois com abacavir (ABC)/lamivudina (3TC)/dolutegravir (DTG) (ABC/3TC/DTG) em supressão vírica. Todos fizeram TARV, que incluiu inibidores da protease (LPV (lopinavir)/r (ritonavir) ou DRV/c). Apesar de haver necessidade de UCI em dois, quatro tinham recuperado à data da publicação[27].

Uma outra série, oriunda da Turquia, descreve quatro casos, todos em idades inferiores a 44 anos, cujas manifestações mais comuns foram a tosse seca, febre e dispneia, dos quais três tiveram uma boa evolução, incluindo um homem com virémias detetáveis de VIH e VHB (vírus de hepatite B) e TCD4$^+$-2 células/µL, medicado com tenofovir (TDF)/emtricitabina+lopinavir/ritonavir (TDF/FTC+LPV/r).Um caso com diabetes, hipertensão arterial (HTA), doença pulmonar crónica obstrutiva e obesidade sucumbiu à doença, apesar de infeção por VIH controlada, concluindo-se que são as comorbilidades existentes que representam o fator de mau prognóstico e não a infeção por VIH[28].

Outros casos isolados têm sido descritos, um apontando para manifestações radiológicas menos típicas[29] e outro em que a grave imunodepressão (TCD4$^+$-34 células/µL) atrasou significativamente o aparecimento de anticorpos específicos, o que pode ser justificado pelo facto de SARS-CoV-2 afetar os linfócitos, particularmente linfócitos T[30].

As características dos casos referidos na literatura encontram-se descritos no quadro. Algumas manifestações clínicas e radiológicas da COVID-19 (tosse seca, dispneia, febre, leucopenia e linfopenia e as imagens em vidro despolido) podem confundir-se com as de algumas infeções oportunistas no contexto de infeção por VIH, como por exemplo a pneumocistose.

Até ao momento não há evidência de que as pessoas infetadas por VIH tenham maior risco de COVID-19, ou de doença mais grave, do que a restante população. Admitindo que as citoquinas pró-inflamatórias e a resposta imune inata parecem ter um papel dominante nas formas severas da COVID-19[20,31], é concebível que a desregulação imune que acompanha a infeção por VIH, apesar da TARV, possa de algum modo suprimir a infeção por SARS-CoV-2 nestes indivíduos[32].

A evidência científica tem demonstrado que a idade (>60 anos), género masculino, doenças subjacentes (cardiovasculares, pulmonares, HTA, doença renal crónica, diabetes)[1,33], tabaco[34], obesidade severa[35], entre outros, constituem fatores de risco para a COVID-19, originando uma doença mais grave e com pior prognóstico. Também a expressão da ACE-2, identificada como fator crucial de ligação e entrada na célula, está substancialmente aumentada em indivíduos com diabetes e HTA[36]. Globalmente o número de pessoas infetadas por VIH com >50 anos, aumentou de forma significativa, estimando-se que 1/5 se inclua nesta faixa etária[37]; por outro lado trata-se de um grupo populacional com fatores de risco acrescidos, tais como maior consumo de tabaco e álcool, e com maior número de comorbilidades associadas à idade, ao envelhecimento precoce e à inflamação crónica e imunoativação[38,39]. A infeção por VIH controlada não aumenta, por si só, o risco e a gravidade da COVID-19. Indivíduos bem controlados, sob tratamento, em supressão vírica, com células TCD4$^+$/µL estáveis, não têm risco acrescido; inversamente, indivíduos sem TARV ou com TCD4$^+$ < 200 células/µL têm maior risco de infeções e patologias oportunistas associadas, ou não, a VIH e à COVID-19.

QUADRO I												
	CASO 1[27]	CASO 2[27]	CASO 3[27]	CASO 4[27]	CASO 5[27]	CASO 6[60]	CASO 7[60]	CASO 8[60]	CASO 9[28]	CASO 10[28]	CASO 11[28]	CASO 12[28]
DADOS DEMOGRÁFICOS												
Idade (anos)	40	49	29	40	31	62	63	57	34	44	34	36
Género	Transsexual	Masc.	Masc.	Masc.	Transsexual	Masc.	Masc.	Fem.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.
COMORBILIDADES												
Doença respiratória	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
HTA	---	---	---	---	---	Sim	Sim	Sim	---	Sim	---	---
DCV	---	---	---	---	---	Sim	---	Sim	---	---	---	---
DM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
Outros	---	Hipotiroidismo	---	---	---	---	---	---	VHB	Obesidade	---	---
CONTROLO DE VIH												
Última contagem TCD4+ (cél/µL)	616	445	604	1140	13	441	743	ND	3	1385	448	396
Última carga vírica (cópias/mL)	<50	<50	<50	<50	45500	<20	<20	ND	434782	<20	<20	<20
TARV prévia	TAF+FTC+DRV/c	ABC+3TC+DTG	TAF+FTC+DRV/c	ABC+3TC+DTG	---	3TC+DRV/c	TAF+FTC+DRV/c	RAL+DRV/c	---	TDF+FTC+DTG	TAF+FTC+EVG/c	TAF+FTC+EVG/c
TARV no internamento	=	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+LPV/r	TAF+FTC+DRV/c	3TC+LPV/r	TAF+FTC+LPV/r	=	TDF+FTC+LPV/r	=	=	=
SINTOMAS												
Duração sintomas (dias)	2	5	2	3	7	7	11	10	ND	ND	11	6
Febre	38,7ºC	39,0ºC	39,5ºC	39,5ºC	38,5ºC	38,8ºC	38,0ºC	Sim	38,0ºC	Sim	---	Sim
Tosse	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	---	Sim	Sim	Sim	---	---
Dispneia	---	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	---	---	Sim	Sim	Sim	Sim
EVOLUÇÃO												
Doença ligeira	Sim	---	Sim	---	---	---	---	---	---	---	Sim	Sim
UCI	---	Sim	---	---	Sim	Sim	---	---	---	Sim	---	---
Morte	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Sim	---	---
Cura confirmada	Sim	---	Sim	Sim	Sim	---	Sim	---	Sim	---	Sim	Sim

Legenda: HTA: hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes *mellitus*; VHB: vírus da hepatite B; ND: não detetada; UCI: unidade de cuidados intensivos; =: TARV mantida ; TAF: tenofovir alafenamida; FTC: emtricitabina; DRV/r: darunavir/ritonavir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir; DRV/c: darunavir/cobicistate; TDF: tenofovir; EVG/C: elvitegravir/cobicistate.

/ Terapêutica antirretrovírica e SARS-CoV-2

Em 2003, durante a epidemia de SARS-CoV, o LPV foi identificado como um agente com atividade *in vitro* contra aquele vírus, tendo sido proposto que inibidores da protease, tais como LPV/r ou DRV poderiam ser capazes de inibir a protease do vírus. Várias terapêuticas experimentais demonstraram o sucesso do LPV/r em combinação com outros antivíricos (ex.: oseltamivir)[40,41,42]. Para averiguar o facto, foi desenvolvido o primeiro ensaio clínico randomizado, que envolveu 199 indivíduos[43] tratados com LPV/r com um *ratio* 1:1, no qual metade foi tratado com aquele inibidor e terapêutica *standard care* e a outra metade apenas com *standard care*. A conclusão do estudo revelou que não houve evidência de qualquer benefício, isto é, não houve redução da mortalidade, nem do ARN-SARS-CoV-2, em indivíduos tratados com LPV/r. Segundo alguns autores, parece que a EC^{50} de LPV/r necessária para inibir a replicação pulmonar do SARS-CoV-2, teria de ser maior do que a utilizada no tratamento do VIH[44,45]. O DRV também não teve sucesso, devido à baixa afinidade com a protease de SARS-CoV-2[46]. A combinação de LPV/r e ribavirina mostrou-se eficaz contra SARS-CoV-2, em culturas celulares[47], aguardando-se resultados clínicos. As recomendações sugerem que o uso de qualquer terapêutica antirretrovírica no tratamento da infeção por SARS-CoV-2 seja feita apenas em contexto de ensaio clínico.

/ Terapêuticas na COVID-19

Até ao momento não há terapêutica específica para tratar a infeção por SARS-CoV-2, continuando em investigação vários fármacos que poderão ter alguma atividade contra este vírus. A hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina, remdesivir, LPV/r com ou sem interferon, anticorpos monoclonais, entre outros, foram sendo aprovados ou autorizados sucessivamente no tratamento da COVID-19, por entidades como a FDA ou a OMS[48].

O remdesivir (GS5734), previamente testado no vírus ébola[49], é uma pró-droga de um análogo nucleosídeo, inibidor da polimerase dependente do ARN (RdRp), que incorpora a cadeia de ARN, mimetizando o composto viral. Apesar de não estar aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), foi autorizado nos Estados Unidos da América para uso em doentes hospitalizados com quadros graves. No ensaio clínico recentemente publicado, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o remdesivir e o placebo, tendo havido, no entanto, benefício no tempo de recuperação e redução na mortalidade[50]. Os antimaláricos, cloroquina e HCQ, também fizeram parte das terapêuticas experimentais no tratamento da COVID-19; esta última através das suas várias propriedades antivíricas e imunomoduladoras[51], combinada ou não com azitromicina, fármaco que potencia o efeito da HCQ[41,52]. Outros fármacos, tais como ribavirina isolada ou em combinação com interferon alfa[45], constituíram outras opções terapêuticas. O favipiravir (RdRp) foi aprovado na China para tratamento da COVID-19[53]e o tocilizumab, um anticorpo monoclonal, anti-IL6, tem sido utilizado com sucesso no tratamento da fase inflamatória, inibindo a produção das citoquinas[54]. O plasma de convalescentes da COVID-19 foi uma alternativa terapêutica de resgate em muitos doentes[55]. Muitos outros fármacos têm sido utilizados em terapêutica experimental e vários ensaios clínicos estão em curso, o mesmo se aplicando a várias vacinas em desenvolvimento.

Em final de março, a OMS iniciou o ensaio SOLIDARITY, que envolveu 45 países, no qual se testavam quatro grupos de fármacos: remdesivir, LPV/r com ou sem interferon e HCQ. O racional para o uso destes fármacos baseou-se na evidência da sua eficácia contra SARS-CoV-2, quer *in vitro*, quer em estudos animais[44]. Recentemente um estudo observacional que avaliou a utilização da cloroquina ou HCQ, com ou sem macrólido, nos vários países concluiu não ser possível demonstrar o benefício destes fármacos na infeção por SARS-CoV-2, tendo-se verificado maior mortalidade e maior frequência de arritmias ventriculares[56].

Na ausência de fármacos com eficácia confirmada, o maneio da COVID-19 baseia-se em medidas de suporte, prevenção de infeções, oxigenoterapia ou ventilação mecânica se indicado.

/ A terapêutica antirretrovírica e a prevenção da COVID-19

Apesar de os inibidores da protease, LPV e também DRV terem sido propostos para o tratamento da COVID-19[57], um relato de três casos de PIVIH, estáveis sob TARV, incluindo DRV/r, foram infetados por SARS-CoV-2. A conclusão retirada deste estudo é que o DRV não protege contra este vírus[58]. A maioria dos escassos casos relatados na literatura (quadro) estavam sob TARV (inibidores da integrase ou da protease) e esta não teve efeito protetor contra SARS-CoV-2.

Foi recentemente demonstrado o papel do TDF, muito similar ao remdesivir, na ligação à RdRp do SARS-CoV-2, tornando-o um potencial candidato ao tratamento da COVID-19[59]. Este facto está na origem de um grande ensaio clínico de fase 3, em Espanha, utilizando a PrEP (profilaxia pré-exposição) TDF/FTC e uma dose baixa de hidroxicloroquina (200 mg), durante 12 semanas, para prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde, atendendo ao elevado risco da COVID-19 nesta população. O objetivo é conseguir uma redução na incidência de doença sintomática e de menor severidade da mesma[60].

/ Vacinação na era da COVID-19

Não se conhecendo completamente a fisiopatologia de SARS-CoV-2, algumas questões se levantam no que diz respeito à segurança de determinadas vacinas, particularmente vacinas vivas. No entanto é sabido que as infeções víricas podem ter um profundo efeito na mortalidade do homem, como foi exemplo a responsabilidade do vírus influenza numa das epidemias mais mortais da história[61]. Assim, e no contexto da pandemia da

COVID-19, a OMS alerta para o risco da morbilidade e mortalidade causada por doenças preveníveis por vacina (DPV). Qualquer disrupção nos serviços de saúde, mesmo por curtos períodos, pode resultar numa acumulação de indivíduos suscetíveis e de grande probabilidade de surtos dessas DPV. Estes surtos podem resultar num elevado número de mortes, aumentando o peso socioeconómico e debilitando potencialmente o nosso Sistema Nacional de Saúde. A imunização é essencial e as vacinas de rotina devem ser mantidas sempre que a resposta à COVID-19 assim o permita[62]. Não podendo correr o risco de outras infeções, as pessoas no geral, incluindo as PIVIH, devem cumprir o calendário vacinal e as vacinas da gripe e pneumocócica devem ser altamente encorajadas.

/ Impacto social da COVID-19

A pandemias e todas as regras de confinamento aplicadas vieram a ter consequências em muitos das PIVIH, pelo medo da COVID-19, e pelas várias limitações socioeconómicas com que muitos destes indivíduos se viram confrontados, tais como a perda de emprego e a falta de suporte socioeconómico, para além do maior distanciamento social e menor acessibilidade aos serviços de saúde e sua medicação. A falta de acesso à terapêutica pode causar uma falha potencial no controlo virológico, com agravamento da imunodepressão, para além do risco de surgimento de patologias oportunistas, desenvolvimento de resistências e maior risco de transmissão a outros. O distanciamento social pode ser um fator acrescido nos consumos indevidos de álcool e outras substâncias. As PIVIH têm um sistema imunológico mais frágil (sobretudo se $TCD4^{+}$<200 células/ µL), tornando-se por isso mais vulneráveis, especialmente os mais velhos e com condições de saúde mais debilitada. Num inquérito realizado na China em fevereiro de 2020, constatou-se que 32,6% dos inquiridos estavam em risco de descontinuação terapêutica[63]. A TARV não deve ser interrompida de forma alguma. A desinformação pode tornar-se neste momento um aspeto crítico, postulando-se inclusive que alguns indivíduos a fazer PrEP possam assumir erradamente que aquela também é eficaz contra a COVID-19. Para proteger as PIVIH da COVID-19, várias medidas têm de ser reforçadas, tais como a acessibilidade à medicação, de forma descentralizada, por períodos prolongados, suporte da saúde pública no apoio à vigilância, e de todas as estruturas comunitárias, e outras que mantenham a ligação/cuidados a esses doentes[64,65].

/ Comentários finais

A COVID-19 surgiu como mais um desafio nesta população; no entanto, a sua incidência não é diferente da que ocorre na população em geral. Os indivíduos com infeção por VIH não controlada têm um maior risco, tal como indivíduos não infetados por VIH com comorbilidades. A TARV não protege contra SARS-CoV-2 e a PrEP não impede que qualquer indivíduo contraia a COVID-19. Esta população é, no entanto, mais frágil, do ponto de vista emocional e socioeconómico, o que pode facilitar a descontinuação terapêutica e de cuidados de saúde, devendo ser reforçadas todas as medidas, para bem individual e coletivo.

/ Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497-506.

2. World Health Organization. WHO declares COVID-19 a pandemic 2020. [accessed 13 March 2020].

3. Rabi F, Al Zoubi M, Kasasbeh, Salameh D, Al-Nasser A. SARS-CoV-2 and Coronaviruses Diseases 2019; what we know so far. Pathogens 2020; *9*(3), 231.

4. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? Nature 2020. (https://doi: 10.1038/d41586-020-00364-2).

5. He F, Deng Y, Li W. Coronaviruses disease 2019: what we know. J Med Virol 2020. (https://doi: 10.1002/jmv.25766).

6. Guo R, Cao D, Hong S, Tan Y, Chen D, Chin G, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Military Medical Research 2020; 7; 11. (https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0).

7. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. J Virol 2014; 88, 1293–1307.

8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. bioRxiv (2020) Jan 23. (https://doi:10.1101/2020.01.22.914952).

9. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020; 382:1199-1207.

10. Xie M, Chen Q. Insight 2019 novel coronavirus-an update intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Infect Dis 2020 April 1. (https://doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071).

11. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323; 13: 1339-42.

12. World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: WHO; 2020 [accessed 27 March 2020].

13. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. medRxiv 2020. (https://doi. org/10.1101/2020.02.21.20026179).

14. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali N, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature 2020. (https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3).

15. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A

data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis 2020; 92, 214-217.

16. WHO. Novel Coronavirus—China. (http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novelcoronavirus-china/en) [accessed 25 February 2020].

17. Zhang Y. Vital Surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China 2020. China CDC Weekly 2020; 2(8): 113-122.

18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing 2020 Jan NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.

19. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh J, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis and treatment. Cureus 2020 Mar; 12(3): e7355. (https://doi: 10.7759/cureus.7355).

20. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res 2020; 1931: 30070. (https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007).

21. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-19: update on epidemiology, disease spread and management. Monaldi Arch Chest Dis 2020; 90:1292.

22. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in People with HIV [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [accessed 23 March 2020]. (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/hiv.html).

23. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. J Med Virol 2020 March 11. (https://ddoi:10.1002/jmv.25732).

24. Joob B, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 and HIV. J Med Virol 2020 March 27. (https://doi.org/10.1002/jmv.25782).

25. Mascolo S, Romanelli A, Carleo M, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. J Med Virol 2020 April 15. (https://d doi: 10.1002/jmv.25881).

26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-20.

27. Blanco J, Ambrosioni J, Garcia F, Martinez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical cases. The Lancet HIV 2020 April 15. (https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30111-9).

28. Aydin O, Karaosmanoglu H, Yasar K. HIV/SARS-CoV-2 co-infection patients in Istanbul, Turkey. J Med Virol 2020 April 29. (https://doi.org/10.1002/jmv.25955).

29. Chen J, Cheng X, Wang R, Zeng X. Computed tomography imaging of an HIV-infected patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Med Virol 2020 Apr 14. (https://doi: 10.1002/jmv.25879).

30. Wang M, Luo L, BU H, Xia M. Case Report: one case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patient co-infected by HIV with low CD4+ T cell count. Intern J Infec Dis 2020. (https://doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.060).

31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395:1054-62.

32. Korencak M, Byrne M, Richter E, Schultz BT, Juszczak P, Ake JA, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. JCI Insight 2019; 4 (12): e126675.

33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11):1061-1069.

34. Varderas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systematic review of evidence. Tob Unduc Dis 2020; 18:20.

35. Dietz N, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. Obesity 2020 April. (https://doi.org/10.1002/oby.22818).

36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patents with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020: 8(4): e21.

37. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: estimates and projections for 2000-2020. PLoS One 2018; 13(11): e0207005.

38. Aberg JA. Aging, inflammation and HIV Infection. Top Antiv Med 2012; 20:101.

39. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Blanco P, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. AIDS Lond Engl 2018; 32(12): 1651-60.

40. Costanzo M, Giglio M, Roviello G. SARS-CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. Curr Med Chem 2020 Apr 16. (https://doi: 10.2174/0929867327666200416131117).

41. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. J Microbiol Immunol and Infect 2020. (https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034).

42. Li C, Xu B-H. The viral, epidemiologic, clinical characteristics and potential therapy options for COVID-19: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 4576-4584.

43. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020. (https://doi: 10.1056/NEJMoa2001282).

44. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;11: 222. (https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6).

45. Baden LR, Rubin EJ. COVID-19 - the search for effective therapy. N Engl J Med 2020 Mar 18. (https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477).

46. For report from Janssen on darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. (https:// www.janssen.com/uk/sars-cov2-treatment).

47. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59:252e6.

48. Salvi R, Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. Biomed Pharmacother 2020; 128: 110267. (https://doi:10.1016/j.biopha.2020.110267).

49. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. Nat Rev Microbiol 2019; 17(10), 593-606.

50. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet 2020. (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

51. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother 2020. (https://doi:10.1093/jac/dkaa114).

52. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020. 105949105949 (http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 PMID: 32205204).

53. Xinhua Net. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. (http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm). [accessed 19 March 2020].

54. Trieste All News (online newspaper). Coronavirus, will "Tocilizumab" be the drug of hope? (https://www.triesteallnews.it/2020/03/14/coronavirus-willtocilizumab-be-the-drug-of-hope).

55. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020 Mar 27. (https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783).

56. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020 May 22. (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

57. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov 2020;19: 149-150.

58. Riva A, Conti F, Bernacchia D, Pezzati L, Sollima S, Merli S. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. Pharmacol Res 2020 Jul; 157: 104826.

59. Elfiky A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent polymerase (RdRp): a molecular docking study. Life Sci 2020; 253: 117592. (https:// doi:10.1016/j. lfs.2020.117592).

60. Trial. Pub. MedPMID. (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334928). [accessed 26 April 2020].

61. Kain T, Fowler R. Preparing intensive care for the next pandemic influenza. Crit Care 2019 Oct; 30;23(1):337.

62. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region (2020). [accessed 20 March 2020].

63. Guo W, Weng H, Bai H, liu J, Wei XN, Zhou K, et al. Quick community survey on the impact of COVID-19 outbreak for the healthcare of people living with HIV. Chin J Epidemiol 2020; 41: 663–67.

64. Shiau S, Krause KD, Valera P, Swaminathan S, Halkitis P. The burden of COVID-19 in people living with HIV: a syndemic perspective. AIDS and Behaviour 2020 April 18. (https://doi.org/10.1007/s10461-020-02871-9).

Hongbo Jiang, Yi Zhou, Weiming Tang. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. Lancet HIV 2020 April 6. (https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30105-3).

ARTIGO DE CONSENSO

Gestão clínica de comorbilidades no envelhecimento da população que vive com VIH: uma revisão de peritos – Parte I

Clinical management of comorbidities in the aging population living with HIV: an expert review – Part I

/ A. Horta[1,2] / N. Marques[3] / A. Ferreira[4,5] / F. Carneiro[6] / J. Massano[7,8] / J. Ferreira[9] / M. Bragança[8,10] / N. Tomada[11,12] / P. Freitas[8,12,13] / F. Maltez[14,15] / J. Saraiva da Cunha[16,17] / R. Sarmento e Castro.[1,18]

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE.
[2] Escola de Medicina, Universidade do Minho.
[3] Serviço de Infeciologia, Hospital Garcia da Horta, EPE.
[4] Serviço de Nefrologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, EPE.
[5] Nova Medical School – Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa.
[6] Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE.
[7] Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE.
[8] Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
[9] Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE.
[10] Psychiatry and Mental Health Clinic, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE.
[11] Unidade de Andrologia e Medicina Sexual, Hospital da Luz Arrábida.
[12] Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S) da Universidade do Porto.
[13] Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE.
[14] Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central.
[15] Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
[16] Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.
[17] Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
[18] Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Correspondência:
Prof. Dr. Ana Horta
Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar do Porto, EPE. Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto.
Email: agaboim@hotmail.com

Patrocínios:
The project received financial support from Merck Sharp & Dohme – Portugal for logistics of expert meetings and provision of bibliographic and support documentation. The views and opinions expressed in the text are those of the authors.

Artigo recebido em
18/02/2019

Artigo aceite para publicação em
31/07/2020

/ Resumo

Introdução: a melhoria da eficácia e segurança de novas terapêuticas antirretrovíricas permite que pessoas com infeção por VIH vivam mais e com melhor qualidade de vida. Em Portugal, como noutros países europeus, está a aumentar o número de pessoas com 50 ou mais anos de idade e infeção por VIH, e a maioria apresenta pelo menos uma comorbilidade. As últimas diretrizes internacionais reconhecem que este grupo precisa de tratamento e cuidados personalizados.
Objetivos: este primeiro manuscrito descreve a metodologia de painel de peritos seguida neste projeto e revê o estado da arte sobre a gestão clínica das comorbilidades no envelhecimento da população que vive com VIH.
Métodos: entre julho de 2017 e dezembro de 2018, realizaram-se vários painéis de peritos, num total de sete peritos de diferentes áreas clínicas e dois peritos em infeciologia. O projeto foi coordenado por um comité científico independente.
Resultados: apesar dos recentes avanços na prevenção, deteção precoce e tratamento de comorbilidades em pessoas mais envelhecidas com VIH, faltam recomendações específicas que incentivem o cuidado integrado destas pessoas.
Conclusões: a implementação de recomendações específicas e integradas permitirá que os adultos em envelhecimento e com infeção por VIH alcancem melhores resultados clínicos e melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Envelhecimento; vírus da imunodeficiência humana; comorbilidade

/ Abstract

Introduction: *improved efficacy and safety of novel antiretroviral therapies regimens allow people with HIV to live longer and with better quality of life. In Portugal, like in other European countries, the number of individuals aged 50 years and older that have HIV infection is increasing and the majority present at least one comorbidity. The latest international guidelines recognize that older people with HIV need personalized treatment and care.*
Aims: *this first manuscript describes the expert panel discussion methodology followed for this project and reviews the state of art on clinical management of comorbidities in the aging population living with HIV.*
Methods: *between July 2017 and December 2018, several expert panel discussions were coordinated with medical specialists, in a total of seven experts from different areas of clinical practice and two infectious diseases specialists. The project was supervised by an independent scientific committee.*
Results: *despite the latest advances on prevention, early detection and treatment of older people with HIV in a multimorbidity setting, specific insights that foster an integrated comprehensive care are still missing. Conclusions: implementation of specific and integrated guidances will allow for older adults with HIV to achieve better health outcomes and quality of life.*

Keywords: *Aging; human immunodeficiency virus; comorbidity*

/ Introduction

The aging phenomena in adults living with the human immunodeficiency virus (HIV) is recognized as a process featuring some specificities, with underlying accelerated (premature) and accentuated effects, increased immunosenescence and chronic inflammation conditions occurring at a younger age.[1] Current guidelines recommend that antiretroviral treatment (ART) should be initiated in all HIV positive individuals.[2,3] Because of the improved efficacy and safety of novel ART regimens, people with HIV live longer and with better quality of life, which naturally increases the number of older persons with the infection.[4] An econometric analysis conducted in Portugal revealed that, in 2037, adults with HIV infection aged 50 years and older will significantly increase up to 80%.[5] In Portugal, 15.4% of the people living with HIV were 50 years or older in 2018.[6] Additionally, 28% of the new cases were aged 50 years or older at the date of diagnosis, and this proportion is still increasing.[6]

Due to changes stemming from a natural aging process, the number of pathologies and unhealthy conditions rise and, consequently, people with HIV need greater medical support and more treatments. Up until now, various studies demonstrated that non-infectious comorbidities (mainly diabetes *mellitus*, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, hypertension, osteoporosis and non-AIDS related cancers) are more common in people with HIV than in the general population.[7] Both simultaneous and premature presence of more than two non-infectious comorbidities (polypathology) are frequent and have been associated with disease severity (e.g., lower $CD4^+$ T count) and prolonged ART exposure.[8–10] Individuals with longer history of HIV infection show higher prevalence of multiple comorbidities and concomitant treatments.[11] Therefore, aging people with HIV show an increased risk of multiple morbidity, compared to those diagnosed with the infection later in life.[10]

Cohort studies from the United States and European countries appraised comprehensively the profile of aging individuals living with HIV.[12–16] Overall, those analyses concur with the hypothesis that there is an additive risk factor for persons with HIV, besides traditional factors in general population, for comorbidities development and aging.[12–15] The Dutch ATHENA cohort study projected that more than half of the people with HIV infection will be receiving co-medications by 2030.[16] Therefore, due to the complex profile of the population living with HIV, health systems need to provide an integrated and comprehensive care, in terms of prevention, early detection and treatment, specifically for adults older than 50 years.[17]

According to data collected from the Directorate-General of Health (DGS) in Portugal, 59,913 persons with HIV infection have been diagnosed in the country between 1983 and 2018, but there are progressively fewer new HIV cases in last years.[6,18,19] Several strategies were defined as priorities to accomplish this milestone,[16] in addition to the UNAIDS ambitious goals established for prevention, diagnostic and treatment of HIV for 2020 and 2030.[19] The Aging Positive Study assessed the non-AIDS-related comorbidities in Portuguese people with HIV-1 aged 50 years and older.[20] This multicenter, cross-sectional study included 401 adults with a mean age of 59 years and having, at least, one comorbid condition (90%). Hypercholesterolemia, arterial hypertension and chronic depression/anxiety were the most common comorbidities and almost half of the people with HIV were under treatment with lipid-lowering drugs. While age and duration of HIV infection were positively correlated with the presence of comorbidities, traditional factors intrinsically related with the aging process might also play an important role in this process.[20]

Albeit national and international guidelines were recently revised, there is still a gap in care regarding the aging population living with HIV.[2,3] Great attention has been paid to drug interactions and simplification of ART regimens but focus on how to prescribe in the elderly must be consolidated. For instance, clinicians should be educated on how to assess and manage older age-related syndromes, with regard to multiple comorbidities and polypharmacy, especially in those receiving two or more drugs for different conditions at the same time.[21–24] This manuscript Part I belongs to a set of two expert review articles and describes the expert panel discussion methodology followed for this work. In addition, we review the current state of art to provide further insights on clinical management of most relevant comorbidities in people aged 50 years and older living with HIV, within the Portuguese health care setting. The Part II of this manuscript will include the key points on prevention, diagnosis and treatment considerations of most relevant comorbidities in the Portuguese population living with HIV, to improve their management.

/ Methods

Expert group meetings

This project was conducted between July 2017 and December 2018 and followed the methodology for an expert panel discussion.[25] In summary, the discussion process behind the expert panel discussion is described in Fig. 1.

First, a three-member scientific committee of HIV medical specialists was formed to design and supervise the project. This scientific committee was responsible also for identifying, at the inception phase of the project, the most relevant comorbidities and aspects that affect the Portuguese population with HIV in clinical practice. In addition, two infectious diseases specialists were involved in the revision of the document and moderation of the expert meeting, according to their key role as group coordinators. In a first attempt to define the project strategy and main goals of the expert document, a preparatory meeting was conducted. Clinical specialists were selected considering areas of those comorbidities that are more frequently associated with the

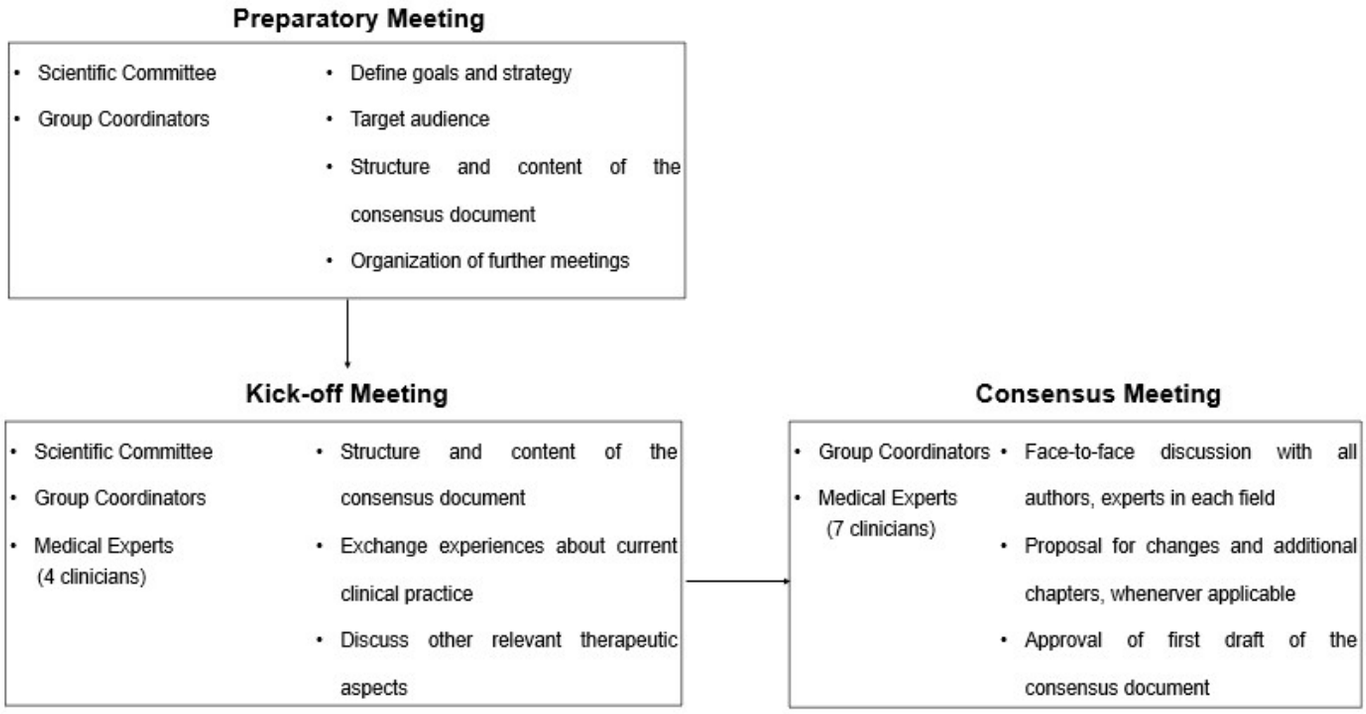

Figure 1: Flowchart for consensus development meetings.

aging process, those that are most frequently reported in the population living with HIV and those of interest in the Portuguese population.

After this first step, four medical experts in different clinical areas (i.e., cardiology, nephrology, endocrinology and neurology) were selected, based on their publication records, academic interests, current practice and clinical experience. Those experts were invited to participate in the kick-off meeting of the project, to discuss the most relevant diseases affecting the population with HIV that should be appraised in the expert document. Additionally, three medical experts in urology, oncology and psychiatry were suggested for invitation, accounting for a total of seven experts from different institutions across the country. The methodology for the elaboration of the expert document is described next.

Expert recommendations document

All experts were invited to conduct a literature review with focus on each clinical area, according to evidence-based data and current experience in clinical practice. The document described a comprehensive care plan embracing the most common comorbidities of the Portuguese population living with HIV and those that can interfere with patient management, regarding previously mentioned clinical areas. A non-systematic review was conducted in October 2017 to identify both original research and review articles that addressed epidemiology, risk factors and impact of HIV infection in comorbid persons. Transversal questions and recommendations in daily clinical practice were focused on screening, diagnosis, treatment and referral criteria. Publications were manually selected according to all relevant key words and terms and, then, considered for this expert review if written in English and/or Portuguese, indexed in MEDLINE/PubMed, without date limits. After the first drafting of the document, its content and structure were discussed face-to-face with all authors, during the expert meeting, moderated by infectious diseases specialists (group coordinators). The document passed through three revision cycles, including all authors, infectious diseases specialists and, finally, the Scientific Committee of the project.

/ Results

The key points on prevention, diagnosis and treatment considerations of most relevant comorbidities in the Portuguese population living with HIV were described in an expert recommendations document. The main conclusions and insights for each clinical area and related comorbid conditions will be presented in Part II of this manuscript.

/ Discussion

According to the World Health Organization (WHO), a successful and healthy aging can be achieved, despite having any comorbidity, as long as well-controlled.[26] Aging is also a multidimensional process and various authors have endeavored to define the criteria that establish if older persons are aging

well.[26–29] For instance, they should have equal access to basic needs, be empowered and able to make informed-based decisions, have both cognitive and physical functional capacities, be actively engaged in peers relationships and contribute to the society.[26–29] Vance *et al.* (2011) explored the concept of successful aging in people living with HIV, considering all factors interacting with this infectious disease, such as biological health, cognitive efficiency, mental health, productivity, life satisfaction, among others.[30]

Due to the increased complexity and rapid changes in ART development, current guidelines and recommendations are regularly revised to reflect those advances in clinical practice.[7] However, an unmet need for a personalized treatment in people with HIV persists, with focus on the patient, such as medical history, risk factors and comorbidities, as well as on the available therapies.[3,31] Clinicians should regularly review patients' tolerability and adherence to treatments, to reduce pill burden and the risk of drug-drug interactions, particularly in ART-experienced individuals under older therapies and with longer infection history.[2,3,31] The percentage of patients with $CD4^+$ T counts <350 cells/mm^3 increases with the age of diagnosis, affecting 63% of the adults aged 50 years and older.[4] Nonetheless, the elderly usually show higher adherence to ART, if not cognitively impaired.[32]

Latest international guidelines recognize that elderly people with HIV need special attention and management when prescribing ART, to avoid inappropriate medications.[3,33] Therefore, clinicians must be aware of lifestyle factors, long-term complications and treatment convenience for those patients, to improve their quality of life. In 2011, the American Academy of HIV Medicine (AAHIVM) and the American Geriatrics Society (AGS) were involved in a joint consensus document about strategies for physicians managing older HIV-positive persons, within areas most in need of clinical guidance regarding US practice.[34] In Europe, the AIDS Study Group (GESIDA) from Spain have recently worked on a consensus document about ART selection and management, considering evidence-based recommendations, with focus on special situations, including multimorbidity.[35]

In Portugal, national recommendations only highlight the need for early ART start in persons aged 50 or more years old.[2,36] Despite the absence of recommended actions, there is a tremendous effort to improve care for those individuals, resulting from integrated co-management strategies that involve interdisciplinary teams. Moreover, it is crucial to implement strategic education and self-management of patients, supported by a comprehensive chronic HIV-related care.[19] Last year, Cresswell and Levett (2017) described for the first time the challenges of current aging services for people with HIV at hospitals in UK.[24] Among a total of 102 clinics, only two had a specific HIV service for the elderly, but 68% of the respondent physicians supported the development of specific national guidance from the British HIV Association (BHIVA) for adults over 50 years.[24]

Aligning with this paradigm shift, Portuguese physicians that manage people with HIV infection also recognize the importance of following tailored recommendations and continuous care programs for the elderly. This way, national experts have worked together to develop specific guidances for older people living with HIV, published as an expert document, and made accessible to all clinicians and other health care professionals. The document covers the main domains of those people living with HIV and posits insights that should be proactively implemented when monitoring those individuals, in a multimorbidity setting. The discussion was coordinated with multiple medical specialists firstly aiming at prevention, diagnosis, early treatment and, in the long run, at avoiding polypharmacy and drug-drug interactions, according to their extensive experience in clinical practice.

In terms of prevention, common factors related with the endocrine and cardiovascular systems, oncology, urology and nephrology have been reviewed, as well as syndromic diagnosis for neurological and psychiatric conditions. Several screening and diagnostic tools, including questionnaires and scores, are proposed to be administered to patients for early detection of risk factors, easier diagnostic assessments and management. In general, all diseases stressed out in the document share both traditional risk factors and those stemming specifically from the HIV infection and ART side effects. Particularly, these specific factors can induce many comorbidities, such as diabetes *mellitus,* osteoporosis, erectile dysfunction, hypogonadism, some types of cancers, myocardial infarction, atherogenesis, hypertension, renal disease, impaired cognitive function (e.g., HIV associated neurocognitive disorder) and cerebrovascular disease. Besides, HIV-related stigma still profoundly affects these persons, increasing the practice of high-risk behaviors (e.g., unprotected sexual relations, use of illicit drugs).[21] Hence, a transversal psychiatric and psychosocial support might be required not only due to these problematics, but also due to the exacerbated effects of the aging process.

Regarding polypharmacy and possible toxicities or interactions, this expert document followed the latest clinical recommendations published for management of people living with HIV,[2,3] in addition to informed options and expertise from the clinicians. We understand that the heterogeneity of needs and degree of dependency among people living with HIV are challenging and, fundamentally, changes must be addressed by an effective workforce of educated health care professionals. An individualized and holistic care for aging persons with HIV should be implemented in practice, accepting that different grades of burden exist, and other comorbidities might affect the patient's daily life more than a controlled HIV infection.[37] This way, it is possible to avoid or delay further complications and comorbidities in late life of individuals with HIV. The Portuguese medical experts also considered that referral to a specialist should occur whenever lifestyle and recommended pharmaceutical therapies are not enough to reach therapeutic goals, or whenever there are difficulties in diagnosis and other relevant comorbidities exist.

The most relevant aspects resulting from this expert panel discussion will be further detailed, including insights for each clinical area and related comorbid conditions, in the Part II of this manuscript.

Finally, a patient-centered care must be also an opportunity to cover the heterogenous requirements related with management of comorbidities. In a focus group conducted with US individuals with HIV and multiple comorbidities, managing polypharmacy, toxic interactions and side effects, as well as communication between different specialists were viewed as problematic.[38] However, people living with HIV prefer to primarily consult their infectious diseases specialist rather than other physicians, due to the need to disclosure highly sensitive data.[39] As part of the Veterans Aging Cohort Study (VACS), it was found that infectious diseases specialists are less comfortable to prescribe medicines for comorbidities and treat those diseases than general practitioners.[40] Another study found communication flaws between infectious diseases specialists and general practitioners, based on medical records from UK patients, in addition to contraindicated co-prescribing.[41] Therefore, an integrated care model, supported on training and experience of both HIV specialists and general medicine physicians, may improve the delivery and quality of care in aging persons living with HIV and complex comorbidities.

By understanding that both therapeutic and medical needs of people with HIV are becoming more complex nowadays, medical education and capability is of foremost importance, in order to provide the best treatment and management strategies. Ultimately, this document might become a cornerstone for adapting practices for those aging with HIV, considering the infectious disease and general practice/family medicine fields, while complementing current guidelines and recommendations.[2]

/ Conclusion

Anticipating that the proportion of older people living with HIV will rise within next years, further reviews of health care recommendations and policies should be encouraged by changes in real-world evidence and needs in clinical practice.

This manuscript Part I described how we have addressed this need for comorbidities with substantial impact in the clinical practice of Portuguese healthcare institutions where people with HIV are followed-up. Overall, we have reviewed the current evidence and clinical guidances to adequately approach the most relevant comorbidities of people with HIV in terms of prevention, diagnosis, and treatment. These insights will be provided in the Part II of this manuscript. We expect that with the implementation of integrated guidances in the decision-making process, physicians will become more qualified to provide older adults with HIV with greater quality of life and reduced negative health outcomes.

/ Acknowledgments

The authors would like to thank Catarina Oliveira Silva from CTI Clinical Trial & Consulting Services, for providing medical writing and editorial support to this manuscript. The project received financial support from Merck Sharp & Dohme – Portugal for logistics of expert meetings and provision of bibliographic and support documentation. The views and opinions expressed in the text are those of the authors.

/ Conflicts of interest

AH, FC and JF received fees from Merck Sharp & Dohme. NM received fees for lectures, advisory boards, travel grants or consultancy from Merck Sharp & Dohme, Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag Farmacêutica and ViiV Healthcare. JM received advisor honoraria from Bial, Merck Sharp & Dohme and Zambon, as well as financial support to speak or attend meetings from Bial, Boston Scientific, GE Healthcare, Grunenthal, Medtronic, and Novartis. FM received financial support for consultancy services, meetings and teaching, research and publications from Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. JSC received financial support from Merck Sharp & Dohme, Gilead and Janssen. RSC participated in advisory boards and lectures for Abbvie, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. Other co-authors (AF, MB, NT and PF) have no conflicts of interest to disclose.

/ References

1. Karpiak SE, Havlik R. Are HIV-Infected Older Adults Aging Differently? In: HIV and Aging. Karger Publishers; 2017. p. 11-27.

2. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2 – 2016: versão 1.0. 2016.

3. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 9.0, October 2017.

4. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report, 2016; vol. 28. Atlanta CDC.

5. Carneiro AV. Análise do estudo: "Envelhecer com o VIH... Desafios para o futuro." Saúde Online Espec. 2017.

6. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH e SIDA em Portugal - 2019. Lisboa: DGS/INSA; 2019.

7. Escota GV, O'Halloran JA, Powderly WG, Presti RM. Understanding mechanisms to promote successful aging in persons living with HIV. Int J Infect Dis. 2018 Jan;66:56-64.

8. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, *et al.* Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? Clin Infect Dis. 2007 Dec 15;45(12):1593-601.

9. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. BMJ. 2009 Jan 26;338:a3172.

10. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(11):1120-6.

11. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? HIV Med. 2017 Jul;18(6):395-401.

12. Oursler KK, Goulet JL, Crystal S, Justice AC, Crothers K, Butt AA, *et al.* Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the Veterans Aging Cohort Study. AIDS Patient Care STDs. 2011 Jan;25(1):13-20.

13. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, *et al.* All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥500/mm^3: evidence from a large European observational cohort collaboration. Int J Epidemiol. 2012 Apr;41(2):433-45.

14. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study. Clin Infect Dis. 2014 Dec 15;59(12):1787-97.

15. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, *et al.* Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. Lancet HIV. 2015 Jul;2(7):e288-98.

16. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A, *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2015 Jul;15(7):810-8.

17. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, *et al.* Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. AIDS Patient Care STDs. 2013 Jan;27(1):5-16.

18. Directorate-General of Health (DGS). Programa Nacional para a infeção VIH, SIDA e tuberculose, 2017.

19. Directorate-General of Health (DGS). Infeção VIH e SIDA - Desafios e Estratégias 2018.

20. Serrão R, Piñero C, Velez J, Coutinho D, Maltez F, Lino S, *et al.* Non-AIDS related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 and older: the Aging Positive Study. Int J Infect Dis. 2019 Feb; 79:94-100.

21. Cahill S, Valadéz R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. Am J Public Health. 2013 Mar;103(3):e7-15.

22. Sangarlangkarn A, Avihingsanon A, Appelbaum JS. Application of geriatric principles and care models in HIV and aging. In: HIV and Aging. Karger Publishers; 2017; 42:119-33.

23. Vance DE. Aging with HIV: Clinical considerations on an emerging population. Am J Nurs. 2010 Mar;110(3):42-7.

24. Cresswell F, Levett T. Specialist care of older adults with HIV infection in the UK: a service evaluation. HIV Med. 2017 Aug;18(7):519-24.

25. Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is there a consensus on consensus methodology? Descriptions and recommendations for future consensus research. Acad Med. 2016 May;91(5):663-8.

26. World Health Organization. What is Healthy Ageing? Retrieved from: http://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/ (visited on 15 October 2018).

27. Baltes PB, Baltes MM. Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation. Success Aging Perspect Behav Sci. 1990;1(1):1-34.

28. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. The Gerontologist. 1997 Aug;37(4):433-40.

29. Bowling A, Dieppe P. What is successful ageing and who should define it? BMJ. 2005 Oct;331(7531):1548-51.

30. Vance DE, McGuinness T, Musgrove K, Orel NA, Fazeli PL. Successful aging and the epidemiology of HIV. Clin Interv Aging. 2011 Jun;6:181-92.

31. Van den Eynde E, Podzamczer D. Switch strategies in antiretroviral therapy regimens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Sep;12(9):1055-74.

32. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, *et al.* Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. AIDS Lond Engl. 2004 Jan 1;18(Suppl 1):S19-25.

33. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization; 2016.

34. Abrass C, Appelbaum J, Boyd C, Braithwaite R, Broudy V, Covinsky K. The HIV and aging consensus project: recommended treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV. American Academy of HIV Medicine, AIDS Community Research Initiative of America; 2011.

35. AIDS Study Group. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2017). Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. 2018 Aug-Sep;36(7):435-45.

36. Directorate-General of Health (DGS). Norma 029/2017. Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no adolescente e no adulto. 2017.

37. Siegler EL, Brennan-Ing M. Adapting systems of care for people aging with HIV. J Assoc Nurses AIDS Care. 2017 Sep-Oct;28(5):698-707.

38. Slomka J, Prince-Paul M, Webel A, Daly BJ. Multimorbidity with HIV: views of community-based people living with HIV and other chronic conditions. J Assoc Nurses AIDS Care. 2017 Jul-Aug;28(4):603-11.

39. Cheng QJ, Engelage EM, Grogan TR, Currier JS, Hoffman RM. Who provides primary care? An assessment of HIV patient and provider practices and preferences. J AIDS Clin Res. 2014 Nov;5(11). pii:366.

40. Fultz SL, Goulet JL, Weissman S, Rimland D, Leaf D, Gibert C, *et al.* Differences between infectious diseases-certified physicians and general medicine-certified physicians in the level of comfort with providing primary care to patients. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):738-43.

41. Wellesley R, Whittle A, Figueroa J, Anderson J, Castles R, Boomla K, *et al.* Does general practice deliver safe primary care to people living with HIV? A case-notes review. Br J Gen Pr. 2015 Oct;65(639):e655-61.

RPDI
Setembro > Dezembro 2019 / Vol. 15 > N.º 3

ARTIGO DE CONSENSO

Proposta de protocolo de rastreio e prevenção de infeções sexualmente transmissíveis no doente com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana

Proposed guidelines for the screening and prevention of sexually transmitted infections in patients with human immunodeficiency virus infection

/ L. Graça[1] / C. Caldas[1] / C. Lisboa[2,3] / J Sobrinho Simões[4] / C. Melo[5] / J. Lima[5] / R. Coelho[6] / C. Piñeiro[1] / J. Soares[1] / R. Serrão[1] / F. Azevedo[2] / T. Guimarães[4] / J. Beires[5] / M. Moucho[5] / G. Macedo[6] / A. Sarmento[1]

[1] Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de São João

[2] Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de São João

[3] Departamento de Patologia, Microbiologia e CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

[4] Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Universitário de São João

[5] Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de São João

[6] Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de São João

Correspondência:
L. Graça
Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar Universitário de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal
Tel.: 913580048
Email: aluisacgraca@gmail.com

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

Artigo recebido em
11/12/2019
Artigo aceite para publicação em
30/06/2020

/ Resumo

As infeções sexualmente transmissíveis, apesar de frequentemente assintomáticas, estão associadas a morbilidade relevante. A sua prevalência tem aumentado e as estratégias de tratamento apenas dos casos sintomáticos revelaram-se ineficazes. Este protocolo versa a prevenção e rastreio de infeções sexualmente transmissíveis não sintomáticas na população sexualmente ativa com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. De modo a facilitar a sua interpretação e aplicabilidade, o protocolo encontra-se dividido em três secções: rastreio, tratamento e prevenção. Pretende-se com este protocolo uniformizar e melhorar as práticas na abordagem destes doentes de forma a reduzir a prevalência, incidência, transmissão e morbilidade associadas às infeções sexualmente transmissíveis, reduzir a transmissão do vírus da imunodeficiência humana e reduzir a disseminação das resistências aos antibióticos.

Palavras-chave: Infeções sexualmente transmissíveis, VIH, Programa de rastreio

/ Abstract

Although frequently asymptomatic, sexually transmitted infections can cause significant morbidity. Its prevalence is rising and treating just symptomatic patients has proved ineffective. These guidelines discuss the prevention and screening of asymptomatic sexually transmitted infection in sexually active patients with human immunodeficiency virus infection. It is divided into: screening, treatment and prevention protocols. Our aim is to standardize and improve the management of these patients in order to reduce the prevalence, incidence, transmission and morbidity associated to sexually transmitted infections, reduce human immunodeficiency virus transmission and reduce the spread of antibiotic resistance.

Keywords: *Sexually transmitted diseases, HIV, Diagnostic screening programs*

/ Introdução

A associação entre comportamentos sexuais de risco, infeções sexualmente transmissíveis (IST) e doenças oportunistas foi observada mesmo antes da identificação de vírus da imunodeficiência humana (VIH)(1). Na década de 80 não existia terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) eficaz e o diagnóstico de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) era uma sentença de morte. Desde então, a abordagem da infeção por VIH mudou drasticamente. A TARc é altamente eficaz e bem tolerada, conseguindo-se uma resposta virológica sustentada (carga vírica <50 cópias/mL no sangue) na maioria dos doentes aderentes à terapêutica[2].

A adoção de práticas de sexo seguro no início da epidemia da infeção por VIH levou à redução da incidência da infeção por VIH e coincidentemente de outras IST. Desde então, com a introdução da TARc e, mais recentemente, de várias estratégias adicionais para a redução da transmissão da infeção por VIH, houve uma profunda alteração na perceção do risco associado a relações sexuais desprotegidas e com múltiplos parceiros, com o consequente aumento da incidência de IST [1].

O tratamento precoce de todos os indivíduos com infeção por VIH, independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$, tem como objetivo atingir a supressão virológica, reduzindo assim a infecciosidade dos indivíduos para este vírus (Treatment as Prevention – TasP). Em algumas circunstâncias, podem estar indicadas a profilaxia pós-exposição (PPE) e a profilaxia pré-exposição (PrEP) [3].

O aumento da incidência de IST em certas populações é também reflexo das práticas sexuais. De referir o surto de Hepatite A em homens que têm sexo com homens (HSH) associado a práticas de anilingus [4], e o surto de Hepatite C (5) e proctite por *Chlamydia trachomatis* serovar LGV associado a práticas de sexo anal em HSH com infeção por VIH [6, 7].

Perante o aumento da incidência de IST na população sexualmente ativa de doentes com infeção por VIH, criámos esta proposta de protocolo de forma a uniformizar e melhorar as práticas na abordagem destes doentes. Com o diagnóstico correto e atempado de IST pretendemos:

– *Reduzir a prevalência, incidência e transmissão de IST*

As infeções por *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Mycoplasma genitalium* (MG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Treponema pallidum* (TP), Vírus do Papiloma Humano (HPV), Vírus Herpes Simplex (HSV), Vírus da Hepatite B (VHB) e Vírus da Hepatite C (VHC) são frequentemente assintomáticas e persistentes [1]. Estas infeções assintomáticas funcionam como reservatório, perpetuando a cadeia de transmissão. Isto é particularmente importante para as infeções da orofaringe e retais, frequentemente descuradas, sobretudo nas mulheres [8-10].

O rastreio das infeções por CT e NG apenas em localização genital não deteta a maioria dos casos (até 91% e 59% das infeções nos HSH e nas mulheres, respetivamente, são em localização extragenital), o que pode explicar o insucesso na redução da incidência e prevalência de IST das estratégias de rastreio apenas em localização genital [8-10]. O risco de infeção da orofaringe em homens heterossexuais é negligenciável [11].

A infeção por TV está associada a práticas de sexo vaginal, pelo que a pesquisa deste agente em localização extragenital ou em homens que têm sexo exclusivamente com homens não está aconselhada [12-14].

MG só recentemente foi reconhecido como agente patogénico. Ainda não se conhecem totalmente a epidemiologia, história natural e complicações da infeção e o esquema mais adequado de tratamento também não está estabelecido, pelo que não há, de momento, evidência de que o rastreio em indivíduos assintomáticos seja custo-eficaz [15-21].

– Reduzir a morbilidade associada às IST

As infeções por CT e NG estão associadas a doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, infertilidade feminina, abortamento, parto pré-termo e pneumonia e conjuntivite do recém-nascido. A infeção por CT parece estar também indiretamente associada a infertilidade masculina, diminuindo a qualidade dos espermatozoides [13, 22-25].

A infeção por CT dos serotipos L1, L2 e L3, responsável pelo Linfogranuloma Venéreo (LGV) pode evoluir para linfangite crónica, elefantíase, úlceras genitais crónicas e estenose retal [6, 7, 13].

As infeções por TP, MG e HSV estão também associadas a morbilidade e mortalidade durante a gravidez e do recém-nascido [12, 13, 26, 27].

– Reduzir a transmissão de VIH

As infeções por CT, NG, MG, TV, TP, HPV e HSV aumentam o risco quer de transmissão, quer de aquisição de VIH [13]. Os mecanismos são múltiplos, desde perda de integridade cutânea, aumento das células inflamatórias na mucosa até aumento da concentração do VIH no sémen e secreções vaginais. Assim, o tratamento destas infeções é uma estratégia eficaz na redução da transmissão do VIH [28].

– Reduzir a disseminação das resistências aos antibióticos

NG tem tido a capacidade de adquirir resistências a todos os antimicrobianos até hoje utilizados no seu tratamento. A infeção da orofaringe tem sido implicada neste fenómeno por permitir a partilha de material genético entre NG e outras *Neisseriae* comensais desta localização, assim como por a sua erradicação ser mais difícil, possivelmente por níveis tecidulares de antibiótico subótimos [29-31]. São estratégias para reduzir a disseminação de resistências o rastreio da infeção assintomática, a colheita de material para cultura e teste de suscetibilidade aos antibióticos (TSA) e o tratamento adequado, tanto do caso índice como dos parceiros [13, 22, 23, 32].

Na tentativa de aumentar a eficácia do tratamento, quando não se conhece o perfil de resistências de NG, as orientações internacionais recomendam o tratamento combinado com ceftriaxone e azitromicina em toma única [13, 22, 32]. No entanto, não está provado que esta estratégia reduza o aparecimento de resistências e, por outro lado, a utilização de azitromicina em toma única poderá estar associada ao aumento da resistência de MG aos macrólidos [17, 20]. Segundo os últimos dados, de 2004 até 2013, em Portugal, não foram registados casos de resistência à espectinomicina, cefixima e ceftriaxone, pelo que se recomenda o tratamento apenas com ceftriaxone no caso de infeção por NG [23, 33].

No caso de infeção por NG ou por CT, propõe-se a colheita de um teste de cura (TOC) [13, 22-25]. O TOC permite identificar e tratar as bactérias resistentes e assim evitar a sua disseminação, avaliar a adesão ao tratamento, se não realizado na presença de profissional de saúde, e eventuais reinfeções. Os testes por amplificação genética (TAAN) demonstraram sensibilidade superior à cultura de NG nas amostras extragenitais e nos indivíduos assintomáticos [13, 22, 23]. Assim, recomendamos a colheita de TOC usando um TAAN pelo menos três semanas após o final do tratamento de modo a evitar falsos positivos. No entanto, se o TOC for positivo, recomenda-se a colheita de material para cultura e TSA [13, 22, 23].

Pelas razões acima explanadas, o rastreio de IST não sintomáticas em doentes com infeção VIH é recomendado nas normas de orientação internacionais, tanto europeias como americanas [6, 7, 12, 13, 22-27]. Este protocolo visa implementar estratégias de prevenção primária e secundária e aplicá-las nos cuidados de rotina prestados ao doente sexualmente ativo com infeção VIH [34].

/ Material e Métodos

Esta proposta de protocolo foi elaborada numa iniciativa conjunta dos serviços de Doenças Infeciosas, Dermatovenereologia, Ginecologia, Gastrenterologia e Patologia Clínica do Centro Hospitalar Universitário de São João. Resulta de uma revisão das orientações nacionais e internacionais e pesquisa bibliográfica na MEDLINE, utilizando termos MeSH que se referissem a cada agente descrito e a rastreio de infeções sexualmente transmissíveis. Foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, sem restrição temporal. Foram ainda acrescentados outros artigos considerados de interesse por pesquisa nas referências dos artigos previamente incluídos.

O texto foi difundido pelos médicos dos serviços de Doenças Infeciosas, Dermatovenereologia, Ginecologia, Gastrenterologia e Patologia Clínica e, posteriormente, discutido em reuniões de serviço.

/ Protocolo de rastreio

Aquando do diagnóstico da infeção por VIH, todos os doentes devem ser rastreados de acordo com as suas práticas sexuais (quadro I) [6, 7, 12, 13, 22-27, 35].

O rastreio deve ser repetido aos doentes que mantenham relações sexuais com múltiplos parceiros sem uso consistente de preservativo. A periocidade, que não deve exceder um ano, será adaptada de acordo com a perceção de risco (tendo em conta fatores como o número de parceiros, a prevalência de IST na população a que pertencem os parceiros, o tipo de práticas sexuais ou o uso de substâncias psicoativas) e a existência de outras indicações para o rastreio, como diagnóstico de IST no próprio ou em parceiro e gravidez (quadro II) [6, 7, 12, 13, 22-27, 35].

Protocolo de tratamento

Após o diagnóstico, recomenda-se o tratamento do caso índice e dos parceiros de acordo com o quadro III [36]. Deverá ser ponderado tratamento epidemiológico, isto é, o tratamento dos parceiros na ausência de confirmação laboratorial de infeção. Aconselha-se

ainda abstinência sexual até sete dias após caso índice e parceiros terminarem o tratamento e resolução dos sintomas [36].

Protocolo de Prevenção

Em todas as consultas deverão ser feitos aconselhamento e educação para a saúde com vista à redução dos comportamentos de risco.

Embora não haja, atualmente, vacinas comercializadas contras as IST bacterianas, algumas das IST víricas são preveníveis através da vacinação (quadro IV). Todas estas vacinas, sendo não vivas, podem ser administradas de forma segura, independentemente do valor de linfócitos T $CD4^+$ [37]. No entanto, sempre que possível, a sua administração deve ser protelada até que haja recuperação imunológica (contagem de linfócitos T CD4+ > 200 cels/uL) de modo a maximizar a sua eficácia [37].

A indicação para vacinação contra vírus do papiloma humano (HPV) após início da atividade sexual deve ser avaliada caso a caso, considerando o maior risco de neoplasias associadas a HPV nos doentes com infeção por VIH. Apesar da menor eficácia, a evidência de infeção prévia por HPV, nomeadamente história de condilomas anogenitais ou de alterações na citologia cervical ou retal não contraindica a vacina [38, 39]. Existem três vacinas, sendo comercializadas em Portugal, à data da redação deste protocolo, duas. A Cervarix® confere proteção contra os genótipos de alto risco 16 e 18. A Gardasil 9®, por conferir proteção contra mais genótipos [6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 , 58], é a mais aconselhável. Idealmente, o esquema vacinal deve ser completado com a mesma vacina. É possível, no entanto, completar o esquema vacinal iniciado com outra vacina com Gardasil 9®, embora a resposta imunológica com esta abordagem não seja conhecida [38, 39].

A vacinação contra hepatite A e B está recomendada nos casos de serologia (IgG VHA e AcHBs) negativa [37]. A vacinação contra hepatite A assume especial importância nos HSH pelas práticas de sexo oral-anal [4]. Um a dois meses após a última dose de vacina contra VHB, o título de anticorpo deverá ser avaliado, considerando-se protetor AcHBs≥10 UI/L [40]. Na ausência de resposta imunológica, deverá ser administrado um segundo esquema. Se, após as 6 doses de vacina contra VHB, o título não for protetor, considera-se não respondedor [40].

QUADRO I – PROCEDIMENTO DE RASTREIO AQUANDO DO DIAGNÓSTICO DA INFEÇÃO POR VIH DE ACORDO COM AS PRÁTICAS SEXUAIS

PRODUTO	MULHER	HSH	HOMEM HETEROSSEXUAL
Urina[1]		Pesquisa de CT e NG por TAAN	
Zaragatoa vaginal[2,3]	Pesquisa de CT, NG e TV por TAAN		
Zaragatoa retal[2,4]	Pesquisa de CT e NG por TAAN		
Zaragatoa da orofaringe[2,5]	Pesquisa de CT e NG por TAAN		
Sangue	Serologia da sífilis; Serologia de VHC, VHB (AgHBs, AcHBc e AcHBs) e VHA		

AgHBs – Antigénio de superfície de vírus da hepatite B; AcHBc – Anticorpo do core de vírus da hepatite B; AcHBs – Anticorpo de superfície de vírus da hepatite B; CT – *Chlamydia trachomatis*; HSH – Homens que têm sexo com homens; NG – *Neisseria gonorrhoeae;* TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos; TV – *Trichomonas vaginal*; VHA – Vírus da hepatite A; VHB – Vírus da hepatite B; VHC – Vírus da hepatite C

[1] Para aumentar a sensibilidade do teste, a pesquisa deve ser realizada no primeiro jato de urina (primeira urina da manhã ou mais de uma hora após a última micção) nos homens. Nas mulheres a pesquisa na urina tem menor sensibilidade que a zaragatoa vaginal (13).

[2] Recomenda-se a utilização de zaragatoa sem meio de cultura (zaragatoa seca).

[3] A autocolheita de zaragatoa vaginal mostrou igual sensibilidade à colheita de zaragatoa endocervical por profissional de saúde, sendo mais cómoda para a utente, pelo que está recomendada (13, 41). Se a doente for submetida a exame ginecológico, deverá ser feita colheita de zaragatoa vaginal pelo profissional de saúde. Nas mulheres histerectomizadas recomendamos a pesquisa de NG e CT na urina.

[4] A colheita deve ser feita no reto (cerca de 4-5 cm da margem anal).

[5] A colheita deve ser feita nos pilares amigdalinos.

QUADRO II – PROCEDIMENTO DE RASTREIO SUBSEQUENTE DE ACORDO COM AS PRÁTICAS SEXUAIS			
PRODUTO	**MULHER**	**HSH**	**HOMEM HETEROSSEXUAL**
Urina[1]		Pesquisa de CT e NG por TAAN	
Zaragatoa vaginal[2,3]	Pesquisa de CT, NG e TV por TAAN		
Zaragatoa retal[2,4]	Pesquisa de CT e NG por TAAN		
Zaragatoa da orofaringe[2,5]	Pesquisa de CT e NG por TAAN		
Sangue		Serologia de VHC	
	Serologia da sífilis		

CT – *Chlamydia trachomatis*; HSH – Homens que têm sexo com homens; NG – *Neisseria gonorrhoeae*; TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos; TV – *Trichomonas vaginal*; VHC – Vírus da hepatite C

[1] Para aumentar a sensibilidade do teste, a pesquisa deve ser realizada no primeiro jato de urina (primeira urina da manhã ou mais de uma hora após a última micção) nos homens. Nas mulheres a pesquisa na urina tem menor sensibilidade que a zaragatoa vaginal (13).

[2] Recomenda-se a utilização de zaragatoa sem meio de cultura (zaragatoa seca).

[3] A autocolheita de zaragatoa vaginal mostrou igual sensibilidade à colheita de zaragatoa endocervical por profissional de saúde, sendo mais cómoda para a utente, pelo que está recomendada (13, 41). Se a doente for submetida a exame ginecológico, deverá ser feita colheita de zaragatoa vaginal pelo profissional de saúde. Nas mulheres histerectomizadas recomendamos a pesquisa de NG e CT na urina.

[4] A colheita deve ser feita no reto (cerca de 4-5 cm da margem anal).

[5] A colheita deve ser feita nos pilares amigdalinos.

QUADRO III – TRATAMENTO PRECONIZADO E IDENTIFICAÇÃO DE PARCEIROS A RASTREAR		
	TRATAMENTO	**PARCEIROS A RASTREAR**
SÍFILIS LATENTE PRECOCE[1]	Penicilina G 2.4 MUI IM toma única Alternativa: doxiciclina PO 100mg bid 14 dias[2,7]	Testar e tratar parceiros dos últimos 2 anos[3]
SÍFILIS LATENTE TARDIA[1]	Penicilina G 2.4 MUI IM 1x/semana, 3 semanas consecutivas Alternativa: doxiciclina PO 100 mg bid 28 dias[2,7]	Testar de acordo com data provável da infeção e tratar se serologia positiva
INFEÇÃO POR NG[1,4]	Ceftriaxone 500 mg IM ou IV toma única[5] Fazer TOC 1 mês após	Testar e tratar parceiros dos últimos 3 meses.
INFEÇÃO POR CT, EXCLUINDO LGV[1,4]	Doxiciclina PO 100 mg bid 7 dias[7] Alternativa: azitromicina PO 1 g toma única[6] Fazer TOC 1 mês após	Testar e tratar parceiros dos últimos 6 meses.
INFEÇÃO POR CT, SEROTIPO LGV[1,4]	Doxiciclina PO 100 mg bid 21 dias[7] Fazer TOC 1 mês após	
INFEÇÃO POR TV	Metronidazol PO 500 mg bid 7 dias[7]	Testar e tratar parceiros dos últimos 2 meses

bid – Posologia 2x/dia; CT – *Chlamydia trachomatis;* id – Toma única diária; IM – Intramuscular; IV – Intravenoso; LGV – Linfogranuloma Venéreo; NG – *Neisseria gonorrhoea*; PO – *Per os*; TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos; TOC – Teste de cura; TV – *Trichomonas vaginalis*

[1] Doença de declaração obrigatória (42).

[2] O tratamento com doxiciclina só está recomendado nos doentes com alergia à penicilina e está formalmente contraindicado na gravidez em todas as circunstâncias. A mulher grávida deve ser tratada com penicilina, após dessensibilização (13, 26, 27).

[3] Considerar tratamento epidemiológico, especialmente se grávida. Os parceiros que não façam tratamento epidemiológico devem ser acompanhados durante pelo menos 3 meses (tempo de incubação máximo) com serologia aos 0, 1 e 3 meses para exclusão de infeção por TP (13, 26, 27).

[4] Recomenda-se a realização de TOC por TAAN pelo menos 3 semanas após o tratamento (22-25). No caso da infeção por NG, recomenda-se a colheita de material para cultura e TSA (zaragatoa com meio) caso o TOC seja positivo (22, 23) .

[5] Para a administração IM de ceftriaxone recomenda-se a diluição de 1 gr de ceftriaxone IV em 3.5 mL de lidocaína 10 mg/mL e injeção IM de 2 mL desta mistura (22).

[6] A azitromicina parece ser inferior à doxiciclina no tratamento de infeções retais (24), além do que a sua utilização em toma única poderá estar associada à seleção de resistência de MG aos macrólidos (17, 20).

[7] Na mulher grávida a doxiciclina está contraindicada em todos os trimestres da gravidez (43). O metronidazol está contraindicado no 1.º trimestre e deve ser usado cautelosamente no 2.º e 3.º trimestres (44).

QUADRO IV – INDICAÇÕES E POSOLOGIAS DAS VACINAS ACONSELHADAS				
	NOME COMERCIAL	DOSE	POPULAÇÃO	ESQUEMA VACINAL[1]
VACINA CONTRA HEPATITE B	Engerix B®	20ug/1mL	≥15 anos	0, 1 e 6 meses
				Esquema rápido: 0, 7 e 21 dias e 12 meses.
VACINA CONTRA HEPATITE A	Havrix®	1440UELISA/1mL	≥16 anos	2 doses separadas de 6 a 12 meses
	Vaqta®	50U/1mL	≥18 anos	2 doses separadas de 6 a 12 meses
VACINA CONTRA HEPATITE A E B	Twinrix®	720UELISA/1mL + 0.02mg/1mL	≥16 anos	0, 1 e 6 meses
				Esquema rápido: 0, 7 e 21 dias e 12 meses.
VACINA CONTRA HPV	Cervarix®	0.5mL	Mulheres dos 9 aos 55 anos	9 aos 14 anos: 2 doses separadas de 5 a 13 meses
				≥ 15 anos: 0, 1 e 6 meses
	Gardasil 9®	0.5mL	Mulheres e homens dos 9 aos 45 anos	9 aos 14 anos: 2 doses separadas de 5 a 13 meses
				≥ 15 anos: 0, 2 e 6 meses

HPV – Vírus do Papiloma Humano

[1] Os intervalos apresentados correspondem ao tempo mínimo entre doses. Se estes tempos forem ultrapassados, devem administrar-se as doses em falta, não havendo necessidade de reiniciar o esquema vacinal (37).

/ Referencias

1. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJ, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. The Lancet infectious diseases. 2017;17(8):e235-e79.

2. Verlag MF. HIV 2015/16. www.hivbook.com2015.

3. EACS Guidelines 9.1. European AIDS Clinical Society (EACS); 2018.

4. Vacinação contra a hepatite A. In: Saúde D-Gd, editor. 2018.

5. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C http://www.hcvguidelines.org [23/09/2019].

6. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2019. Epub 2019/06/28. doi: 10.1111/jdv.15729. PubMed PMID: 31243838.

7. White J, O'Farrell N, Daniels D. 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum: Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH) Guideline development group. International journal of STD & AIDS. 2013;24(8):593-601.

8. Dukers-Muijrers NH, Schachter J, van Liere GA, Wolffs PF, Hoebe CJ. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women and men? Evidence and opinion. BMC infectious diseases. 2015;15(1):533.

9. van Liere GA, Hoebe CJ, Dukers-Muijrers NH. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. Sex Transm Infect. 2014;90(1):58-60.

10. Koedijk F, Van Bergen J, Dukers-Muijrers N, Van Leeuwen A, Hoebe C, Van der Sande M. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006–2010. International journal of STD & AIDS. 2012;23(9):626-31.

11. Garner AL, Schembri G, Cullen T, Lee V. Should we screen heterosexuals for extra-genital chlamydial and gonococcal infections? International journal of STD & AIDS. 2015;26(7):462-6.

12. Sherrard J, Ison C, Moody J, Wainwright E, Wilson J, Sullivan A. United Kingdom national guideline on the management of Trichomonas vaginalis 2014. International journal of STD & AIDS. 2014;25(8):541-9.

13. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2015;64(RR-03):1.

14. Kissinger P. Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. BMC infectious diseases. 2015;15(1):307.

15. Golden MR, Workowski KA, Bolan G. Developing a public health response to Mycoplasma genitalium. The Journal of infectious diseases. 2017;216(suppl_2):S420-S6.

16. Hakre S, Casimier RO, Danboise BA, Peel SA, Michael NL, Scott PT, et al. Enhanced Sexually Transmitted Infection Screening for Mycoplasma genitalium in Human Immunodeficiency Virus-Infected US Air Force Personnel. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(9):1585-8.

17. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. Sexually transmitted infections.

2018;94(1):14-20.

18. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: yet another challenging STI. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17(8):795-6.

19. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016;30(10):1650-6. Epub 2016/10/21. doi: 10.1111/jdv.13849. PubMed PMID: 27505296.

20. Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, Bissessor M, Vodstrcil L, Chow EP, et al. Azithromycin 1.5 g over 5 days compared to 1g single dose in urethral Mycoplasma genitalium: impact on treatment outcome and resistance. Clinical Infectious Diseases. 2016;64(3):250-6.

21. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). International journal of STD & AIDS. 2019:0956462419825948.

22. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International journal of STD & AIDS. 2013;24(2):85-92. Epub 2014/01/09. doi: 10.1177/0956462412472837. PubMed PMID: 24400344.

23. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Neisseria gonorrhoeae (2019). British Association for Sexual Health and HIV, London, United Kingdom. 2019.

24. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS. 2016;27(5):333-48. Epub 2015/11/27. doi: 10.1177/0956462415618837. PubMed PMID: 26608577.

25. Nwokolo NC, Dragovic B, Patel S, Tong CW, Barker G, Radcliffe K. 2015 UK national guideline for the management of infection with Chlamydia trachomatis. International journal of STD & AIDS. 2016;27(4):251-67.

26. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2014;28(12):1581-93. Epub 2014/10/29. doi: 10.1111/jdv.12734. PubMed PMID: 25348878.

27. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. International journal of STD & AIDS. 2016;27(6):421-46.

28. Hayes R, Watson-Jones D, Celum C, van de Wijgert J, Wasserheit J. Treatment of sexually transmitted infections for HIV prevention: end of the road or new beginning? AIDS (London, England). 2010;24 Suppl 4:S15-26. Epub 2010/11/11. doi: 10.1097/01.aids.0000390704.35642.47. PubMed PMID: 21042049; PubMed Central PMCID: PMCPMC3827743.

29. Barbee LA. Preparing for an era of untreatable gonorrhea. Current opinion in infectious diseases. 2014;27(3):282.

30. Barbee LA, Kerani RP, Dombrowski JC, Soge OO, Golden MR. A retrospective comparative study of 2-drug oral and intramuscular cephalosporin treatment regimens for pharyngeal gonorrhea. Clinical infectious diseases. 2013;56(11):1539-45.

31. Singh AE, Gratrix J, Martin I, Friedman DS, Hoang L, Lester R, et al. Gonorrhea treatment failures with oral and injectable expanded spectrum cephalosporin monotherapy vs dual therapy at 4 Canadian sexually transmitted infection clinics, 2010–2013. Sexually transmitted diseases. 2015;42(6):331-6.

32. Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae and Treatment of Gonorrhea. Neisseria gonorrhoeae: Springer; 2019. p. 37-58.

33. Rodrigues J, Reis L, Cordeiro D, João I, Diniz M, Nunes A, et al. Vigilância laboratorial das infeções por Neisseria gonorrhoeae em Portugal, 2004-2013. 2014.

34. Kennedy CE, Haberlen SA, Narasimhan M. Integration of sexually transmitted infection (STI) services into HIV care and treatment services for women living with HIV: a systematic review. BMJ open. 2017;7(6):e015310.

35. Clutterbuck D, Asboe D, Barber T, Emerson C, Field N, Gibson S, et al. 2016 United Kingdom national guideline on the sexual health care of men who have sex with men. International journal of STD & AIDS. 2018:0956462417746897.

36. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, Gomberg M, Nandwani R, Rafila A, et al. 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29(7):1251-7.

37. Leça AS, António Mestre; Freitas, Graça; Marques, José Gonçalo; Marques, Laura Hora; Santos, Luís Almeida; Calé, Maria Etelvina; Fernandes, Teresa. Programa Nacional de Vacinação 2017. In: Saúde D-Gd, editor. 2016.

38. Meites E. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2019;68.

39. Consenso Nacional sobre Vacinas contra HPV. In: Ginecologia SPdCePdTGISdSPd, editor. 2017.

40. Prevention CfDCa. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington D.C: Public Health Foundation; 2015.

41. Soni S, White JA. Self-screening for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in the human immunodeficiency virus clinic—high yields and high acceptability. Sexually transmitted diseases. 2011;38(12):1107-9.

42. Lista de Doenças Transmissíveis de Notificação Obrigatória https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/sinave.aspx [23/09/2019].

43. Resumo das características do medicamento – Doxiciclina http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48805&tipo_doc=fi [23/09/2019].

44. Resumo das características do medicamento – Metronidazol http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3423&tipo_doc=rcm [23/09/2019].

HISTÓRIA DA MEDICINA

Introdução e difusão da sífilis na Europa: abordagem histórica e epidemiológica

Introduction and dissemination of syphilis in Europe: historical and epidemiological approach

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

[1] Especialista em Infeciologia, Medicina Interna e Medicina Tropical; Doutoramento e Agregação em Parasitologia Humana

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
04/06/2020

Artigo aceite para publicação em
24/06/2020

/ Resumo

Na centúria de Quinhentos, uma grave epidemia de sífilis grassou na Europa, trazida das Antilhas pelos marinheiros de Cristóvão Colombo no final do século XV. Subsequentemente, vários outros surtos da doença viriam a ocorrer no nosso continente. Neste trabalho, discute-se a problemática da controversa origem tópica da sífilis, para o que recorreremos a fontes historiográficas e a modernos estudos filogenéticos e paleopatológicos. Enfatiza-se, outrossim, o contributo pioneiro do médico luso-hebreu Amato Lusitano, durante o Renascimento, para o conhecimento clínico e epidemiológico da sífilis.

Palavras-chave: sífilis, origem histórica, epidemiologia, terapêutica

/ Abstract

In the 16th century a serious syphilis epidemic was raging in Europe, brought in the late 15th century from the Antilles by the sailors of Christopher Columbus. Subsequently, several other outbreaks of the disease occur on our Continent. In this work, we discuss the origin of syphilis, using historiographic sources and modern phylogenetic and paleopathological studies. We emphasize, as well, the pioneering contribution of the Portuguese-Hebrew doctor Amato Lusitano, during the Renaissance, to the clinical and epidemiological knowledge of syphilis.

Keywords: *syphilis, historical origin, epidemiology, therapeutic*

/ Sinonímia

Bubas ou boubas, mal-espanhol, sarna castelhana, mal-francês, morbo gálico, morbo napolitano, mal-germânico, mal-polaco, mal-ilírico, mal-escocês, mal-português, mal-turco, mal-serpentino, mal-de-coito, mal-venéreo, lues, cancro duro, etc.

Esta multiplicidade de designações permite, desde logo, discernir a importância da prevalência da sífilis na Europa, subsequentemente à sua introdução no nosso continente, onde nenhum país foi poupado; de certo modo, permite também traçar o percurso provável da sua difusão. E espelha, outrossim, a relutância dos diferentes países em assumirem eventuais responsabilidades na difusão dessa doença venérea, assacando sempre essa responsabilidade a um país vizinho.

/ Origem da sífilis na Europa

Várias hipóteses têm sido sugeridas sobre a origem e a introdução da sífilis na Europa, hipóteses por vezes manifestamente inquinadas por apriorísticos posicionamentos ideológicos – o título de alguns livros é, só por si, significativo, *v. g.*, *Epidemics and History. Disease, Power and Imperialism*[1]. Todavia, os avanços científicos nos domínios historiográfico, filogenético e paleopatológico são coincidentes sobre a sua génese sul-americana, sobre a data de introdução no nosso continente e sobre as circunstâncias sociopolíticas que determinaram a sua difusão.

Historiografia da sífilis na Europa: comecemos por sistematizar, taxonomicamente, as diversas treponematoses humanas: pian, framboesia ou *yaws*, ocasionada pelo *Treponema pertenue;* pinta, pelo *T. carateum*; bejel, pela estirpe do *T. pallidum endemicum*; e sífilis, pela estirpe do *T. pallidum pallidum*[2] (Quadro I). As três primeiras treponematoses são *patologias tropicais* e transmitem-se por *contágio direto* (como a lepra, por exemplo), e tão-só a sífilis é transmitida por *via sexual* e é a única treponematose humana existente na Europa (*vide* infra).

Na opinião de alguns autores renascentistas, a sífilis poderia, hipoteticamente, já existir na Europa desde a Antiguidade, sendo identificada com variadas patologias, como, por exemplo, "la *elephantiasis-lepra*, [...] el *lichen de los griegos, el asafati* de los árabes, el carbúnculo o la erisipela; [...] distintas afecciones articulares, viruelas y las afecciones cutáneas que Celso llama *epinyctidas* y *phygethlon*; [...] la *mentagra* de Plinio"[3], etc.

Para outros autores, ter-se-ia originado pela conjugação planetária de Júpiter e Saturno, em 1484 – ou em 1482, ou em 1494, ou em 1496... –; ou decorreria de inundações; ou de castigo divino; ou originar-se-ia em certos indivíduos com excesso de 'humor melancólico', etc.[3]. As opções eram várias, de acordo com os diferentes autores. Estes posicionamentos teriam sido concebidos por cronistas do Renascimento, alemães, franceses e italianos, entre outros, em obras publicadas em latim e que circulavam em especial entre intelectuais do Centro e do Norte da Europa, muitos deles filósofos, que não médicos. Como se verá, esses cronistas viviam longe do foco inicial da sífilis na Europa (Barcelona).

Ora, vários autores ibéricos, em geral coetâneos de Cristóvão Colombo, registaram, indeclinavelmente, a introdução da sífilis em Castela por marinheiros da armada de Colombo (a sua primeira viagem às Américas teve início a 3 de agosto de 1492, e o regresso a Espanha ocorreu em 1493; em março deste ano, o almirante Colombo chegou a Sevilha, indo de seguida a Barcelona dar conta da sua missão aos "reis católicos", Fernando e Isabel). Vejamos quais foram esses principais cronistas:

- Francisco López de Villalobos (c. 1473-1549), médico de Fernando, "*o Católico*", legou-nos o seu testemunho num livro dado ao prelo em Salamanca, em **1498**: "Fue una pestilencia **no vista jamas**/ [...] muy mala y perversa y cruel sin cõpás/ muy contagiosa [...]./ No son/ ni sarna ni lepra"[4].
- Ruy Diaz de Ysla (1462-1542), cirurgião castelhano especializado no tratamento da sífilis, no seu *Tratado cõtra el mal serpentino*... (1539), grafou: "Del origem y nascimiento deste morbo serpẽtino dela ysla española [atualmente Haiti e República Dominicana] [...], dolẽcias ignotas nunca vistas [...]. La q̃l fue aparecida y vista en España en el año del señor de mil quatrociẽtos y noventa y tres [...] en la ciudad de Barcelona: la qual ciudad fue i[n]ficionada y por conseguiente toda la europa [...]: el qual mal tuvo su origẽ y nacimiẽto [...] en la isla que agora es nõbrada española [...]. E como esta isla fue descubierta y hallada por el almirante don [Cristo]val Colon [...] facilmente se les apego y luego fue vista en la propia armada. [...]. Y al tiempo q̃ el almirãte don [Cristo]val colon llego a España estavã los reyes catholicos ẽ la ciudad de Barcelona. Y como le fuessen a dar cuenta de su viaje [...] luego se enpeço a enfecionar la ciudad y a se estender la dicha enfermedad"[5]. A segunda edição da obra de Diaz de Ysla, de 1542, titula logo *na capa*: *mal Serpentino* [sífilis] ***venido de la ysla Española***.

QUADRO I – TREPONEMATOSES HUMANAS

AGENTE INFECIOSO	DOENÇA	MODO DE TRANSMISSÃO	REGIÕES DE OCORRÊNCIA	ESPECIALIDADE MÉDICA
T. pertenue	Pian	Contacto direto	Trópicos	Medicina Tropical
T. carateum	Pinta			
T. pallidum endemicum	Bejel			
T. pallidum pallidum	Sífilis	Sexual e congénito	Mundial	Infeciologia

- Gõçalo Fernández de Oviedo (1478-1557), que "presenció [...] el regreso de Cristóbal Colón tras su primer viaje"[6] – Oviedo viria a ser governador das Antilhas –, escreveu: "Puede V. Magestad tener por cierto que aquesta enfermedad vino delas Indias y es muy comun a los Indios, pero no peligrosa tanto en aquellas partes como en estas [...]. La primera vez que aquesta enfermedad en España se vido fue despues que el almirãte don Christoval colom descubrio las Indias [...] y algunos Christianos de los que con el vinieron que se hallaron en aquel descubrimiento y los que el segũdo viaje hizieron que fueron mas truxeron esta plaga y de ellos se pego a otras personas"[7].
- De notar que os três cronistas citados foram coevos de Colombo e da introdução da sífilis em Barcelona.
- Francisco López de Gómara (1511-1566) nunca viajou para as Américas, mas foi um importante historiador das Índias Ocidentais e do México; escreveu: "Los de aquesta isla Española son todos bubosos, y como los españoles dormían con las indias, hinchiéronse luego de bubas, enfermedad pegajosísima [...], volvieron muchos de ellos a España por sanar, [...] los cuales pegaron su encubierta dolencia a muchas mujeres cortesanas, y ellas a muchos hombres"[8] (Fig.1).

A pergunta que se impõe formular é, pois, a seguinte: como foi possível que a generalidade dos autores renascentistas do Centro e Norte da Europa tenham ignorado a vasta bibliografia castelhana sobre a origem da sífilis? Ora, sucedeu que esses autores desconheciam a existência das publicações ibéricas (a Península Ibérica estava, então, desfasada da grande revolução do Renascimento, que tinha lugar na restante Europa) e não sabiam ler a língua castelhana da época: como era corrente, escreviam na língua culta de então, o latim, e recorriam em geral aos autores clássicos, onde procuravam encontrar pretensas descrições de sífilis ou formas aparentadas da doença. Subsequentemente, as suas efabulatórias deduções foram-se generalizando ao longo dos tempos.

Filiogenia das treponematoses: embora sejam necessárias mais investigações neste domínio, o facto é que vários estudos de biologia molecular apoiam a hipótese de que a sífilis foi introduzida na Europa a partir das Américas e que é uma espécie com evolução muito mais recente quando cotejada com as treponematoses cuja transmissão é feita por via não venérea (pian, pinta e bejel). Veja-se, por exemplo, o estudo de C. J. Mulligan *et al.*: "The ***T. pallidum*** strains are all from the New World except for two strains (South Africa and Madras)"[9]. Aliás, outros estudos filogenéticos chegaram à mesma conclusão, *v. g.* o muito importante de N. Harper *et al.*: "Using a collection of pathogenic *Treponema* strains that is unprecedented in size, we show that yaws [Treponema pertenue] appears to be an ancient infection in humans while venereal syphilis arose relatively recently in human history. In addition, the closest relatives of syphilis-causing strains identified in this study were found in South America, providing support for the Columbian theory of syphilis's origin"[10].

Paleopatologia dos sepultamentos europeus de possíveis casos de sífilis: uma boa base para a tentativa de dilucidação da ocorrência da sífilis na Europa – pré-colombiana ou colombiana? – é o artigo "The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection", publicado no conceituado *American Journal of Physical Anthropology*[11]. Partindo de uma revisão aprofundada de 54 trabalhos sobre supostas treponematoses, respeitantes a sepultamentos pretensamente pré-colombianos no 'Velho Mundo', os autores elegeram vários parâmetros paleopatológicos e atribuíram-lhes *scores* de validação de fiabilidade. Finalmente, para os casos aceites como verdadeiras treponematoses (as lesões esqueléticas são características de género,

Fig. 1 – "Como los españoles dormían con las indias, hinchiéronse luego de bubas." Francisco López de Gómara. *Historia General de las Indias*, 1552.[8]

mas não de espécie), consideraram-se modernos parâmetros de validação científica e foi analisada a datação pelo carbono-14 e isótopos. A partir da aferição daqueles parâmetros e da datação, foram elaboradas duas figuras, das quais reproduzimos apenas uma (na outra figura mostra-se que já havia treponematoses no Novo Mundo três milénios antes da era cristã). Na Fig. 2, respeitante ao Velho Mundo, assinalam-se em: A) todos os casos descritos como pretensas treponematoses pré-colombianas; B) apenas os casos em que a reavaliação paleopatológica foi concordante com um diagnóstico tido como possivelmente correto; C) de acordo com a datação do radiocarbono, concluiu-se pela inexistência de *nenhum caso de trepanomatose anterior a 1493*, data do regresso de Colombo da primeira viagem às Antilhas. E a conclusão final dos autores é esclarecedora: "We did not find a single case of Old World treponemal disease that has both a certain diagnosis and a secure pre-Columbian date. [...] It appears that solid evidence supporting an Old World origin for the disease remains absent"[11].

/ Grandes surtos epidémicos na Europa

Esclarecida, de acordo com testemunhos historiográficos coevos e estudos científicos modernos (filogenéticos e paleopatológicos), a problemática da introdução da sífilis na Europa – originária das Antilhas e veiculada pelos marinheiros de Cristóvão Colombo –, analisemos agora a questão da sua explosiva difusão no nosso continente. Como visto, o foco inicial situou-se em Barcelona, no ano do regresso de Colombo do Novo Mundo, 1493: "fue aparecida y vista en España en el año del señor de mil quatrociẽtos y noventa y tres [...] en la ciudad de Barcelona: la qual ciudad fue i[n]ficionada y por conseguiente toda la europa"[5]. A breve trecho, o morbo viria a manifestar-se também em Itália, mais concretamente em Nápoles, mas agora tendo como protagonistas soldados (muitos deles mercenários) e prostitutas. O rei Carlos VIII de França (1470-1498), considerando-se herdeiro do reino de Nápoles, invadiu a Itália e ocupou a urbe napolitana em 1495 – dois anos após a introdução da sífilis em Barcelona. Todavia, face à liga que se formou contra ele, a "Liga de Veneza" (composta pela República de Veneza, o Ducado de Milão, os Estados Pontifícios, o Sacro Império Romano-Germânico e a Coroa de Aragão), acabou por retirar o exército para o seu país. Como membro da Liga, Fernando de Aragão e Castela enviou tropas para Itália, sob o comando do *Gran Capitán*, Gonzalo Fernández de Córdoba (1453-1515) – "Distintos autores coinciden en que la campaña del Gran Capitán en Nápoles supone el inicio de la propagación europea del mal"[3]. Para alguns autores, o exército de Carlos VIII já traria mercenários espanhóis infetados pela sífilis (hipótese pouco plausível), mas para outros autores coetâneos terão sido os espanhóis a levar o morbo para Nápoles, onde foi difundido por prostitutas (o médico italiano Antonius Brasavola até indica o nome de uma delas, Thais[3] – conotação com a célebre cortesã de Alexandria, por alguns considerada a padroeira das prostitutas?[12]). Se compulsarmos, por exemplo, o cronista Fernández de Oviedo, esta é a versão mais coerente: "El año de Mil y quatro cientos y noventa y cinco, que el gran capitan don Gonçalo fernadez de Cordova passo a ytalia con gente a favor del rey don Fernando [...] cõtra el rey Charles de Francia [...] por mãdado de los Catholicos reys don Fernando y doña Ysabel [...] passo esta enfermedad con algunos de aquellos Españoles y fue la primera vez que en ytalia se vido [...], y de ay se desparzio por toda la christiãdad"[7]. Em abono deste esclarecedor depoimento, cumpre lembrar que o cronista Fernández de Oviedo não só "presenció [...] el regreso de Cristóbal Colón tras su primer viaje[6]" como também "entabló amistad con [...] 'el Gran Capitán'", o defensor ibérico de Nápoles, que comandava as tropas dos Reis Católicos,[6] pelo que pode considerar-se uma fonte historiográfica segura, dado que ele testemunhou a introdução e a difusão da sífilis em Itália.

Com a desmobilização do exército de Carlos VIII (o próprio rei contraiu o *morbus hispanus* – o termo *sífilis* só viria a ser cunhado c. de 1546 por Girolamo Fracastoro) e face à licenciosidade de costumes da época, a doença difundiu-se rapidamente por toda a Europa, passando, por autodesculpabilização, a ter várias designações, com alcunhas pejorativas para com os povos vizinhos (*vide* sinonímia, supra).

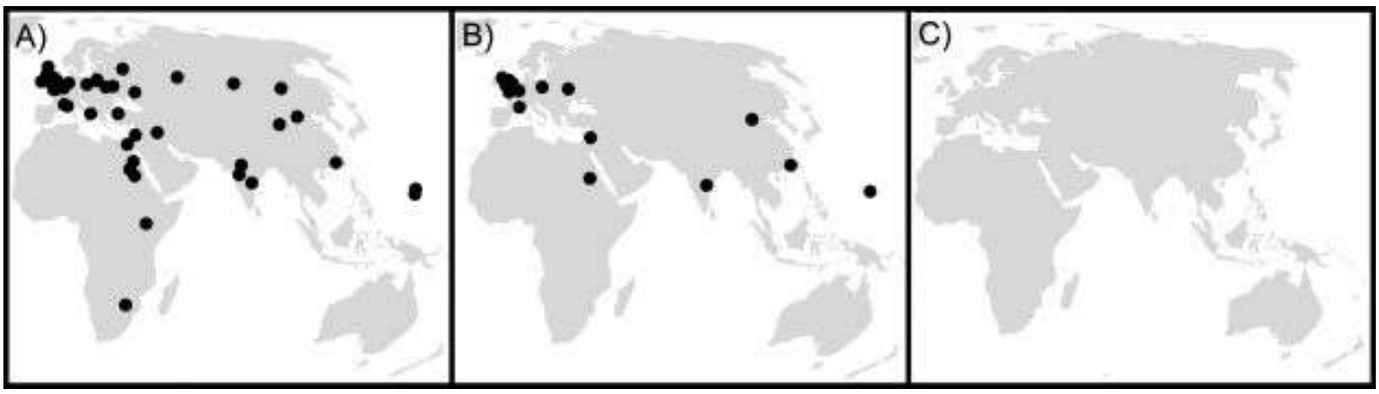

Fig. 2 – Trabalhos publicados sobre possíveis treponematoses pré-colombianas no Velho Mundo: A) todos os trabalhos identificados; B) trabalhos com diagnóstico aceite como correto; C) a datação por radiocarbono (IC 95%): não identificou nenhum caso anterior a 1493. Reproduzido de Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML et al. *American J Physical Anthropology,* 2011;146 Suppl 53:99-133.[11]

Posteriormente, o imperador Carlos V, com os seus soldados e numerosos mercenários das mais variadas nacionalidades, levou a guerra e a sífilis a toda a Europa (os seus exércitos traziam, na retaguarda, numerosos contingentes de prostitutas). A centúria de Quinhentos foi, pois, um século verdadeiramente luético para o nosso continente, atingindo todas as classes sociais[13].

Uma explanação de como a sífilis se difundiu rapidamente por toda Europa foi-nos dada, ainda que com carácter jocoso, por Voltaire, em *Cândido ou o Otimismo*, com o mestre Pangloss, "coberto de pústulas" luéticas, a explicar a cadeia de transmissão da doença que contraíra: "Paquette, a linda criada [...], gozei nos seus braços as delícias do Paraíso, que se transformaram para mim em tormentos infernais [...]. Ela estava contaminada pela doença [...]. Paquette recebera este presente de um frade muito sábio que [...] a recebera de uma velha condessa, que a tinha recebido de um capitão de cavalaria, que a devia a uma marquesa, que por seu turno a obtivera de um pajem, que a recebera de um jesuíta que a colhera em linha directa de um companheiro de Cristóvão Colombo"[14].

A partir da sua longa experiência pessoal, o famoso médico luso-hebreu Amato Lusitano (c. 1510-1568) legou-nos a descrição mais fiável da importância clínica e epidemiológica da sífilis na Europa renascentista[13]. Amato nasceu em Castelo Branco e formou-se em Medicina na Universidade de Salamanca. Regressado a Portugal, face ao clima de intolerância e perseguições antissemitas, expatriou-se em 1535, como então o fizeram muitíssimos luso-hebreus, muitos deles constituindo a verdadeira elite da intelectualidade portuguesa. Fixou-se inicialmente na Flandres (Antuérpia), mas depois migrou para Itália, onde residiu em várias cidades. Tornou-se, então, famoso pelos seus livros e pela clínica que praticava, sendo procurado por muitos nobres e gente importante: por exemplo, o papa Júlio III convocou-o a Roma para o tratar de uma podagra. Entretanto o novo papa, o implacável Paulo IV, desencadeou uma onda de perseguição aos judeus, realizando autos de fé em Ancona, onde Amato Lusitano residia – "Se meu pai fosse herético, iria juntar lenha para o queimar", dizia. Com os seus bens confiscados, o médico teve de fugir para Ragusa (hoje Dubrovnik), então uma república islâmica, donde depois emigrou para Salónica, no império otomano, local de refúgio de muitos judeus ibéricos que aí gozavam de liberdade de culto (eram numerosas as sinagogas que possuíam na cidade). Viria a morrer em Salónica, vítima de uma epidemia de peste que estava a combater.

Amato deixou-nos algumas obras médicas, designadamente as importantíssimas *Centúrias de Curas Medicinais*: trata-se de sete livros, contendo cada um a descrição de 100 "curas" (casos clínicos), que ele analisa, detalhadamente, do ponto de vista epidemiológico, do diagnóstico e do tratamento. Essas 700 "curas" são um exemplo do seu imenso saber e cultura, fazendo dele um dos mais importantes médicos do Renascimento, quiçá o mais importante clínico do século XVI. Entre os preciosos relatos das *Centúrias* avultam os que respeitam à sífilis (morbo gálico), que Amato tratou copiosamente nas suas deambulações por grande parte da Europa[13].

Amato exerceu a sua atividade clínica entre 1532 e 1568, portanto sob o consulado dos belicosos Carlos V (1500-1558) e do seu filho, Filipe II de Espanha (1527-1598). Ambos, tendo como "cabo-de-guerra" o sanguinário 'gran duque de Alba' (1507-1582), levaram a morte, a fome e a destruição aos quatro cantos da Europa, posta a ferro e fogo num cenário apocalíptico, difundindo, do mesmo passo, doenças e pestilências (em *A Obra ao Negro*, Marguerite Yourcenar dá-nos uma boa descrição das inanidades que então se praticaram[15]). É significativo o facto de que, logo na primeira vez que o médico albicastrense refere o morbo gálico, o descreve como "um militar que era soldado do Imperador [Carlos V], em Caieta [Itália central], [...] com uma atrocíssima doença com origem na sarna gálica" – *I Centúria*, 'cura' 4[16]. E até mesmo "o nobre governador da praça-forte de Ancona" regressou da guerra "entre o imperador Carlos V e o Papa Júlio III contra o rei de França [...] fortemente atacado de sarna gálica" – *III Centúria*, cura 25. Curiosamente, na sétima *Centúria*, a última, escrita em Salónica, não descortinámos nenhum caso de sífilis, talvez porque ela ainda não tivesse chegado aos territórios otomanos ou, quiçá, porque os seus pacientes, judeus e muçulmanos, fossem menos dados a comportamentos sexuais de risco.

As *Centúrias* fornecem-nos preciosas informações sobre a expressão clínica de que então se revestia o morbo gálico: o contágio no seio da família era muito frequente (Fig. 3);

Fig. 3 – Marido e mulher a serem tratados de sífilis (gravura do livro *A malafranczos morbo Gallo[rum] preservatio ac cura...*, de Bartholomäus Steber, 1506).

não eram raros os casos de sífilis congénita; todas as classes sociais eram atingidas – "Ya no pierde honra ni autoridad un hombre por tener esta lepra de bubas, antes es cosa de cortesanos tenerlas o haberlas tenido"[17] –, inclusive eclesiásticos (*IV Centúria*, cura 69)[16]; a fitoterapêutica era assaz corrente, com plantas trazidas das Américas e do Oriente (guaiaco, raiz da China e salsaparrilha), embora o mercúrio também fosse utilizado (Fig. 4).

Quando o primeiro surto de sífilis teve início na Europa, o quadro clínico que determinava era de uma exuberância notória, em especial logo na fase primária da doença, com manifestações mucocutâneas profusas (Fig. 5). Todavia, à medida que a população foi desenvolvendo mecanismos imunogenéticos de defesa e que o treponema da sífilis foi sofrendo mutações, as manifestações clínicas passaram a revestir-se de menor intensidade e, do carácter epidémico inicial, passou a assumir mais um carácter endémico. Contudo, periodicamente, por razões várias, designadamente o comportamento mais licencioso das populações em certas épocas, novos surtos epidémicos ocorreram, como aconteceu, por exemplo, no século XIX – "*Sífilis*: toda a gente está mais ou menos afectada"[18] –, em especial entre os intelectuais. Eis uma listagem, muito breve, dos principais intelectuais e artistas que então contraíram a doença: escritores: Marquês de Sade, Schiller, Lord Byron, Schopenhauer, Hoffmann, Baudelaire, Flaubert, Alphonse Daudet, Nietzsche, Maupassant, Oscar Wilde, etc.; músicos: Mozart, Beethoven, Schubert, Paganini, Donizetti, etc.; pintores: Goya, Gauguin, Van Gogh, Toulouse-Lautrec, etc.

Outros surtos de sífilis de grande relevância ocorreriam, subsequentemente, durante a Primeira e a Segunda Guerras Mundiais, contribuindo para tal a desorganização dos serviços de saúde, a carência generalizada de fármacos, as deslocações maciças de populações civis e militares, a licenciosidade de costumes, etc.

Quanto ao nosso país, uma vez que Lisboa era, no início de Quinhentos, a grande plataforma comercial da Europa, onde aportavam navios das mais variadas origens, rapidamente a sífilis chegou cá, transformando-se então na principal doença tratada no Hospital de Todos os Santos: "desta enfermidade há mais que de todas as outras", informava o Provedor do Hospital[19]. D. Manuel I e D. João III viram-se mesmo coagidos a contratar o cirurgião castelhano Ruy Dias de Ysla (1462-1542), quiçá o indivíduo que então mais larga experiência tinha na Península Ibérica no tratamento da sífilis. Na "casa apartada das boubas" do Hospital de Todos os Santos de Lisboa "he visto y han passado por mis manos todas las curas y esperiencias que en esta enfermedad se pueden hazer"[5]. Com base na sua vasta experiência clínica em Lisboa – "este tractado se hijo y alcanço desde la primera letra hasta la postrera en esta sancta casa [Hospital de Todos os Santos]" –, Dias de Ysla legou-nos o importantíssimo *Tractado cõtra el mal serpentino: que vulgarmente en España es llamado bubas...*[5], "*o primeiro trabalho* especialmente destinado ao estudo dessa doença"[20].

Fig. 4 – Soldado espanhol a ser tratado do "mal de Nápoles", por recurso ao mercúrio.

Fig. 5 – Jovem atacado pela sífilis (gravura de 1523, de Hans Holbein, o Jovem).

/ Discussão:

Entendemos que, de acordo com a pesquisa historiográfica que efetuámos e com o inquestionável contributo das investigações filogenéticas e paleopatológicas, ficou bem claro que a sífilis teve a sua origem nas Américas, donde foi trazida para a Europa pelos marinheiros de Cristóvão Colombo. Todavia, há quem persista na ideia de que o morbo já existia no nosso continente ou – segundo um raciocínio estranhamente elaborado e confundindo ideologia e epidemiologia – defenda que os marinheiros de Colombo se tinham contagiado com o pian, que viria a evoluir, durante a viagem transatlântica, para sífilis (estranha forma de entender a dinâmica da especiação): "Once the Treponema pertenue found itself in a new kind of human host and in a new climatic regime [...] it seems to have mutated into its new form, *Treponema pallidum*, to become venereal syphilis"[1] – comentário nosso: *se non **è** vero, **è** ben trovato*. Curiosamente, até personalidades do domínio da literatura, que não da medicina, tinham conhecimento dos factos históricos sobre a origem da sífilis: "Sem a descoberta da América não teríamos a sífilis nem a filoxera" – Gustave Flaubert[18]; "recebera [a sífilis] de um jesuíta que a colhera em linha directa de um companheiro de Cristóvão Colombo" – Voltaire[14].

Após a introdução da sífilis na Europa, surgiu a momentosa questão do seu tratamento e rapidamente se começou a utilizar a terapêutica que os marinheiros de Colombo viam os nativos infetados das Antilhas usar: "Así como vino el mal de las Indias, vino el remedio, [...] el cual es el palo y *árbol* dicho guayacán"[8]; "fue sabida la cura del palo [guayacã] segun que la gente de la ysla Española antiguamente con el se curavan. [...] Largos t[ri]polãtes [de Colombo] se curava ***ẽtre*** ellos la ***ẽfermedad q̄ teniã***"[5]. De feito, o guaiaco era o fitofármaco mais utilizado em Quinhentos (Fig. 6), mas também se recorria a outros medicamentos. Na vastíssima experiência de Amato Lusitano, vemos quais as suas preferências terapêuticas: guaiaco, 63,4%; raiz da China, 24,4%; salsaparrilha, 12,2%[13]. O guaiaco e a salsaparrilha eram importados das Américas, enquanto a raiz da China, inicialmente descrita e utilizada por Garcia de Orta[21], vinha do Oriente, trazida pelos nossos navegantes ou pela rota da seda. Em certas situações clínicas, em especial nas lesões mucocutâneas, Amato também utilizava o mercúrio, sobretudo para aplicação tópica. Aliás, certas escolas médicas, mais tradicionalistas[5], recorriam preferencialmente ao mercúrio (*argentum vivum* dos antigos), cuja experiência vinha já da sua utilização em outras doenças, designadamente na lepra. Mas o guaiaco, a raiz da China e a salsaparrilha acabariam por ser abandonados em benefício do mercúrio, depois de terem propiciado imensos rendimentos, em especial a Carlos V, que detinha o monopólio da importação do guáiaco[13]. Os fitofármacos tinham, tão-só, efeitos antipiréticos e anti-inflamatórios, o que, face ao desaparecimento ou diminuição de sintomas, eram tidos como cura.

Fig. 6 – Preparação e administração do 'pau de guáiaco'(c. 1600, por Philip Galle, segundo J. van der Straet).

O mercúrio, que foi utilizado até ao início do século XX, suscitava, contudo, dois problemas de monta: a necessidade de longo tratamento ("uma noite com Vénus, toda a vida com mercúrio", rezava um aforismo) e a sua importante toxicidade ("mata a doença e o doente", grafava Gustave Flaubert[18]). Aliás, Flaubert, um sifilítico célebre, devido ao uso do mercúrio tinha uma saliva de cor negra e tinham-lhe caído todos os dentes, menos um[22]; intoxicado pelo mercúrio, teria exclamado no leito de morte: "Morro a rebentar como um cão, enquanto a puta da Bovary se prepara para viver eternamente"[23]. De notar que já Amato Lusitano, no século XVI, tinha descrito os efeitos indesejáveis do mercúrio: "Os doentes assim atacados, ficam a padecer de chagas na boca, cospem muito e várias coisas durante muitos dias, não falam, mal conseguem deglutir substâncias líquidas, os dentes abanam e depois tornam-se negros e soltam um certo hálito fétido"[16].

Relativamente ao grande surto luético do século XIX – o *mal du siècle* –, uma vez que a maioria dos intelectuais tinha contraído esta doença venérea, acreditava-se, então, que o seu bacilo propiciava a genialidade: "La génie, selon certains auteurs de la fin du XIXe siècle, pouvait procéder de la syphilis *même*"[24]. Por exemplo, Guy de Maupassant, célebre escritor francês, numa carta a um amigo exultava quando lhe foi diagnosticada sífilis: "J'ai la vérole [syphilis], enfin la vraie, pas la misérable chaude-pisse [blennorragie], pas l'ecclésiastique chrystalline, pas les bourgeois crêtes de coq, [...] non, non, la grande vérole. [...] Et j'en suis fier [...]. Alléluia, j'ai la vérole"[25].

Quanto à relevância da sífilis no domínio da História da Medicina, relevância que tem persistido ao longo dos séculos, bastará lembrar que ela propiciou a outorga de três prémios Nobel: Paul Ehrlich, laureado em 1908, sintetizou o Salvarsan e, depois, o Neo-Salvarsan, compostos arsenicais que permitiram arredar definitivamente o mercúrio; Julius Wagner-Jauregg, distinguido em 1927 pela utilização da malarioterapia na neurossífilis; e Alexander Fleming, agraciado em 1945 pela descoberta da Penicilina.

/ Referencias

1 Watts S. Epidemics and History. Disease, Power and Imperialism. Yale: Yale University Press, 1997:126-127.

2 Bush LM, Perez MT. Bejel, Pinta e Bouba. Manual MSD. Versão para profissionais de Saúde, disponível em: http://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/espiroquetas/bejel,-pinta-e-bouba (consultado em Maio de 2020).

3 Ibánez MJP. Un problema médico y terminológico (sífilis en el siglo XVI). Voces 1995; VI:61-79.

4 López de Villalobos F. El sumario de la medecina con un tratado sobre las pestíferas buvas. Cap. Sobre las contagiosas y malditas bubas. Estoria y medecina. [Salamanca, Antonio de Barreda, 1498]. Disponível em: http://bvpb.mcu.es/es/consulta/registro.cmd?id=406397 (consultado em Maio de 2020).

5 Diaz de Ysla R. Tractado cõtra el mal serpentino: que vulgarmente en España es llamado bubas q̃ fue ordenado en el ospital de todos los santos de Lisbona. Prologo: iii e Cap. trezeno: liii. Sevilla: Dominico de Robertis, 1539. Lisboa: Biblioteca da Ordem dos Médicos, 1992 (edição fac-similada).

6 Gõçalo Fernández de Oviedo: https://es.wikipedia.org/wiki/Gonzalo_Fern%C3%A1ndez_de_Oviedo (consultado em maio de 2020).

7 Fernãdez de Oviedo G. Dela natural hystoria delas Indias, cap. LXXV: Del palo santo. Toledo: Maestre Remõ de Petras, 1526.

8 López de Gómara F. Historia General de las Indias, cap. XXIX: Que las bubas vinieron de las Indias. Saragoça: Agustín Millán 1552. Disponível em: http://www.biblioteca.org.ar/libros/92761.pdf (consultado em maio de 2020).

9 Mulligan CJ, Steven JN, Sheila AL. Molecular Studies in *Treponema pallidum* Evolution: Toward Clarity? *PLoS Neglected Tropical Diseases*; 2008 Jan; 2(1):e184. doi: 10.1371/journal.pntd.0000184. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2270795/ (consultado em maio de 2020).

10 Harper KN, Ocampo PS, Steiner BM et al. On the Origin of the Treponematoses: A Phylogenetic Approach. PLoS Neglected Tropical Diseases 2008 Jan; 2(1):e148. doi: 10.1371/journal.pntd.0000148.

11 Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML et al. The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. American Journal of Physical Anthropology 2011;146 Suppl 53:99-133. doi: 10.1002/ajpa.21613.

12 Jacques de Voragine. La Légende Dorée, tome second: "Sainte Thaïs, courtisane, 8 octobre". Paris: Diane de Selliers, 2009:212-213.

13 David de Morais JA. A sífilis nas "Centúrias de Curas Medicinais" de Amato Lusitano. Medicina na Beira Interior. Da Pré-História ao século XXI. Cadernos de Cultura 2018, 32:27-54.

14 Voltaire. Cândido ou o Optimismo. 1759. Mem Martins: Publicações Europa-América, [s.d.]:23-24.

15 Yourcenar M. L'Œuvre au noir. Paris: Gallimard, 1968.

16 Lusitano A. Centúrias de Curas Medicinais, vols I e II (I Centúria, cura 4; III Cent. cura 25; IV Cent. cura 69; V Cent. cura 22). Lisboa: Centro Editor da Ordem dos Médicos, 2010.

17 Carranza B (arzobispo). Catecismo Cristiano, 1558; citado in: Carmona JI. Enfermedad y Sociedad en los Primeros Tiempos Modernos. Sevilla: Universidad de Sevilla 2005:209.

18 Flaubert G. Dicionário das Ideias Feitas. Lisboa: Editorial Estampa, 1974.

19 A. Silva Carvalho. Crónica do Hospital de Todos-os-Santos, 1949:146-147.

20 Amélia Ricon-Ferraz A. Introdução, em: Diaz de Ysla R. Tractado cõtra el mal serpentino: que vulgarmente en España es llamado bubas q̃ fue ordenado en el ospital de todos los santos de Lisbona. Lisboa: Biblioteca da Ordem dos Médicos, 1992 (edição fac-similada).

21 Garcia da Orta. Colóquios dos Simples e Drogas da Índia, vol. II. Lisboa: Imprensa Nacional 1891:260-262.

22 Barnes J. O Papagaio de Flaubert. Lisboa: Quetzal, 2010:35.

23 Steiner G. O Silêncio dos Livros. Lisboa: Gradiva, 2007:47.

24 Claude Quétel. Le prix de la syphilis. Promenades en syphilis. Magazine Littéraire, Juillet 1982, n.º 186:42.

25 Guy de Maupassant. Carta a um amigo, datada de 1877, em: Isabelle Porcher. Maux dits en passant. Magazine Littéraire, Juillet 1982, n.º 186:45.

Com as naturais reservas inerentes ao momento de incerteza em que continuamos a viver, divulga-se a agenda de eventos chamando a atenção para a possibilidade de cancelamento ou de alteração.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ **Pandemias na era da globalização (Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)**
Coimbra, abril de 2021

/ **9º Encontro Nacional de Clínica de Ambulatório VIH/Hospitais de Dia (Serviço de Doenças Infeciosas, centro Hospitalar de S .João, Porto)**
Porto, junho de 2021

/ **17º ENAI Encontro Nacional de Atualização em Infeciologia (Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar do Porto)**
Porto, Out 2021

/ **XV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica e XIII Congresso Nacional VIH/SIDA (SPDIMC/APECS)**
Lisboa, dezembro de 2021

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ **The IAS COVID-19 Conference Prevention**
Virtual, 2 fevereiro 2021
https://covid19.iasociety.org/

/ **CROI**
6 a 10 março de 2021
Chicago, ILL, USA
https://www.croiconference.org/

/ **31st ECCMID**
9-12 julho de 2021
Viena, Áustria
https://www.escmid.org/index.php?id=4238

/ **ASM Microbe**
3 a 7 de junho
Anaheim, CA, USA
https://asm.org/Events/ASM-Microbe/Home/ASM-Statement-on-COVID-19

/ **11th IAS**
18-21 julho de 2021
Berlim, Alemanha
https://www.ias2021.org/

/ **Internacional Conference on HIV AIDS**
24-25 de maio 2021
Londres, Reino Unido
https://waset.org/hiv-and-aids-conference-in-may-2021-in-london

/ **15 International Conference on Travel Medicine and Infectious Diseases**
21-21 de maio
Vancouver, Canada
https://waset.org/travel-medicine-and-infectious-diseases-conference-in-may-2021-in-vancouver

/ **International Liver Congress**
22-25 junho 2021
Amsterdão, Holanda
https://easl.eu/event/the-international-liver-congress-2021/

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)

A PEÇA QUE FALTA NO DIA-A-DIA DOS SEUS DOENTES...

MSD
INVENTING FOR LIFE

Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700
Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360
Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. | Todos os direitos reservados.

PT-DOV-00091 10/2020

RCM APROVADO: 8 SEMANAS EM DOENTES *NAÏVE* COM CIRROSE COMPENSADA GT1-6[1]

8 SEMANAS:
O CAMINHO MAIS RÁPIDO PARA A CURA*

MAVIRET permite tratamento pangenotípico de 8 semanas para doentes *naïve*[1,†] sempre sem ribavirina

DURAÇÃO ÚNICA DE 8 SEMANAS

Doentes *naïve*, GT1-6[1,†]

98%

RVS12

Doentes *naïve*, GT1-6[1,2,†] (N=1218/1248, ITT)

EASL The Home of Hepatology

ÚNICO PANGT DE 8 SEMANAS LIVRE DE RBV

Recomendado pela EASL para doentes *naïve* sem cirrose[3]

Foram incluídos no estudo EXPEDITION-8 doentes com biópsia hepática com um score METAVIR 4 (ou equivalente), FibroScan ≥14.6 kPa ou FibroTest ≥0.75 e APRI >2. Foram excluídos doentes com Child-Pugh >6 no *screening* e doentes com evidência passada ou presente de cirrose hepática descompensada, ou com Child-Pugh B ou C. *Cura: Resposta virológica sustentada (RVS12), definida como sendo o ARN VHC não quantificável ou indetetável 12 semanas após o fim do tratamento, que foi o critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC nos estudos de Fase 3; †Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas.[1] ITT: Análise por intenção de tratamento. Maviret está indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica em adultos e em adolescentes com 12 a <18 anos de idade.[1]

1. RCM MAVIRET, AbbVie, Lda.; 2. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naive patients with chronic HCV genotypes–6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial [published online November 1, 2019]. J Hepatol. 3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018).

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÊUTICA: Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Maviret está indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica em adultos e em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura, com alimentos.

Genótipo	Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes sem exposição anterior ao tratamento para infeção por VHC	
	Sem cirrose	Cirrose
GT1-6	8 semanas	8 semanas

Genótipo	Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes que falharam terapia prévia com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina	
	Sem cirrose	Cirrose
GT1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT3	16 semanas	16 semanas

Consultar o RCM para mais informações sobre Omissão de doses. Populações especiais: Idosos - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes idosos. Compromisso renal - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com qualquer grau de compromisso renal incluindo doentes a fazer diálise. Compromisso hepático - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Maviret não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Doentes submetidos a transplante hepático ou renal - Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose. Um tratamento de 16 semanas deverá ser considerado em doentes infetados com o genótipo 3 que tenham experiência de tratamento com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina. Consultar o RCM para mais informações sobre doentes com coinfeção por VIH-1. População pediátrica - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. A segurança e eficácia de Maviret em crianças e adolescentes com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Modo de administração: Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com alimentos e a não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Maviret. Utilização concomitante com medicamentos contendo atazanavir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatrano etexilato, medicamentos contendo etinilestradiol, indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hipericão (Hypericum perforatum), fenobarbital, fenitoína e primidona). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Reativação do vírus da Hepatite B: Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais. Doentes que falharam um regime prévio contendo um inibidor NS5A e/ou um NS3/4A: Os doentes infetados com genótipo 1 (e um número muito limitado de infetados com genótipo 4) com falência prévia em regimes que podem conferir resistência a glecaprevir/pibrentasvir foram estudados no estudo MAGELLAN-1. O risco de falência foi, como esperado, maior para aqueles expostos a ambas as classes. O algoritmo de resistência preditivo do risco de falência baseado na resistência basal ainda não foi estabelecido. A acumulação de resistência de dupla classe foi um achado geral para doentes que falharam em retratamento com glecaprevir/pibrentasvir no MAGELLAN-1. Não há dados de retratamento disponíveis para doentes infetados com genótipos 2, 3, 5 ou 6. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A. Utilização em doentes com diabetes: Após o início do tratamento com antivírico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o inicio da terapêutica com antivírico de ação direta. LLactose: Maviret contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína-P (gp-P), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3. Consultar o RCM para informações sobre: Potencial de Maviret para afetar outros medicamentos; Doentes Tratados com antagonistas da Vitamina K; Potencial de outros medicamentos para afetar Maviret; Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência ≥ 10%) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com Maviret tiveram reações adversas graves (acidente isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%. O tipo e gravidade das reações adversas em indivíduos com cirrose foram no geral comparáveis às observadas em indivíduos sem cirrose. Consultar o RCM para mais informações relativamente a efeitos indesejáveis. ▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Quaisquer suspeitas de reações adversas ao Maviret devem ser notificadas à AbbVie, Lda., via e-mail para pt.abbvie.farmacovigilancia@abbvie.com ou telefone para +351 211 908 400 e/ou ao INFARMED. I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351 217 987 373. Data de aprovação do texto de IECRCM: março 2020 (8 week cirrhotics). Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Maviret encontra-se comparticipado ao abrigo do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 pela Portaria n.º 158/2014, alterada pelas Portarias n.os 114 -A/2015, 216 -A/2015, 146 -B/2016, 181 -A/2016, 28/2017, 111/2017 e 35/2018. A indicação em adolescentes com 12 a <18 anos de idade não está comparticipada. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado. Consultar o RCM antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares. Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda., Estrada de Alfragide, 67 - Alfrapark - Edifício D. 2610-008 Amadora. Portugal. Tel.: 211908400. Fax: 211908403. CRC Amadora NIF 510 229 050 – Capital Social €4.000 000. Data de preparação: 04/2020 | PT-MAVI-200017

abbvie

MAVIRET™ glecaprevir/pibrentasvir

DORAVIRINA FAZ PARTE DO DIA-A-DIA

dos doentes VIH-1 com diferentes necessidades

Eficácia
robusta e duradoura, independentemente da carga vírica basal[1,2]

Perfil de segurança
favorável e geralmente bem tolerado[1,2]

Resistência
Baixas taxas de resistência e perfil de resistência único[1,3]

Perfil de interações
medicamentosas favorável[4,5]

Toma única diária
a qualquer hora do dia[6]

Administração
com ou sem alimentos[6]

Pifeltro®
doravirina

MSD
INVENTING FOR LIFE

Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700
Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360
Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. | Todos os direitos reservados.

PT-DOV-00048 04/2020

Referências: 1. Molina JM, *et al.* Lancet HIV. 2018;5(5):e211-e220. **2**. Orkin C, *et al.* Clin Infect Dis. 2019;68(4):535-544. **3**. Pham HT, *et al.* Drugs in Context 2020; 9: 2019-11-4.
4. Khalilieh SG, *et al.* Antimicrob Agents Chemother Apr 2019, 63 (5) e02016-18. **5**. Wilby, KJ, *et al.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet 43, 637–644 (2018).
6. Resumo das Características do Medicamento Pifeltro. Novembro 2019.

Nome do medicamento: PIFELTRO® (Doravirina) **Forma farmacêutica e composição:** comprimidos revestidos por película com 100 mg; um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI), ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** PIFELTRO é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovíricos para o tratamento da infeção Por VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI. **Posologia e modo de administração:** Comprimido de 100 mg, via oral, 1 vez ao dia, com ou sem alimentos. **Contraindicações, Advertências e precauções especiais de utilização:** hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. PIFELTRO contém lactose. A administração concomitante com medicamentos que sejam fortes indutores da enzima do citocromo P450 CYP3A é contraindicada, uma vez que se espera que ocorram diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia de PIFELTRO. Estes medicamentos incluem, mas não se limitam aos seguintes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, hipericão (Hypericum perforatum),mitotano e enzalutamida. Sempre que possível, PIFELTRO deve ser administrado com duas outras terapêuticas antivíricas (TARV) ativas para minimizar o potencial para uma falência virológica e o desenvolvimento de resistência. . No contexto da síndrome de reativação imunológica foram reportados doenças autoimunes como a doença de Graves, hepatite autoimune, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré, que podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram: sonhos anormais e insónias, cefaleias, tonturas e sonolência, náuseas, diarreia, flatulência, dor abdominal e vómitos, erupção cutânea, fadiga e aumento da ALT. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A doravirina é principalmente metabolizada pelo CYP3A, e espera-se que os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A afetem a depuração da doravirina. A administração concomitante com o indutor moderado de CYP3A, rifabutina, diminuiu as concentrações de doravirina. Quando a doravirina é administrada concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas). A administração concomitante de doravirina com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas são esperadas diminuições nas concentrações de doravirina. Se não for possível evitar a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. dabrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina, nafcilina, modafinil, telotristate de etilo), a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas).**Titular de AIM:** Merck Sharp & Dohme B.V. **Data de revisão do texto:** Novembro de 2019.
Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Medicamento sujeito a receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados.

UM REGIME COMPLETO
DE PRIMEIRA LINHA

RECOMENDADO[1,2,†]

EACS

DHHS

Dovato
dolutegravir/lamivudina

EFICÁCIA ELEVADA E DURADOURA[3,4]

ELEVADA BARREIRA À RESISTÊNCIA[3,4]

MENOR EXPOSIÇÃO A ARVs[5]

DOVATO é indicado para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.[4]

Nos estudos GEMINI 1&2 foi utilizada a dosagem de 50 mg DTG + 300 mg 3TC.

[†]Recomendado como 1ª linha de tratamento nas:

- *Guidelines* EACS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e contagem de células CD4[+] >200 células/mm[3].
- *Guidelines* DHHS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e que apenas iniciem a TARV depois do teste de genotipagem para a transcriptase reversa e teste para VHB.

*Doente *naïve* para o tratamento = doente não sujeito a tratamento antirretrovírico prévio.

A imagem apresentada é meramente ilustrativa e não retrata um doente real.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Dovato. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACÊUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. I**NDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase ou à lamivudina. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. Adultos e adolescentes (maiores 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido 1x/dia. Ajustes de dose: está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir). Deverá consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses esquecidas: Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se o estiver, não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. Idosos (≥ 65 anos): Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste de dose. Compromisso renal: Não se recomenda com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal ligeiro. Compromisso hepático: Não é necessário ajuste da dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes. População pediátrica: A segurança e eficácia de Dovato em crianças menores de 12 anos ou com peso <40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas ou excipientes. Administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de catiões orgânicos (OCT)2, incluindo ente outros, a fampridina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir 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:** *Pouco Frequentes*: hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Muito raros*: acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Frequentes*: depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais; *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 *Muito raros*: neuropatia periférica, parestesia. **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes*: náuseas, diarreia *Frequentes*: vómitos, flatulência, dor/desconforto abdominal *Raros*: pancreatite. **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequentes*: hepatite Raros: insuficiência hepática aguda **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes*: erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raros*: angioedema. **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes*: artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia) *Raros*: rabdomiólise. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Frequentes*: fadiga. **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes*: Aumentos da CPK e da ALT/AST *Raros*: aumentos da amilase. Alterações nos paramêtros bioquímicos laboratoriais o dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hepáticos consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa. O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. **TITULAR DA AIM:** ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 01 Abril 2020. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. O titular de AIM de DOVATO é ViiV Healthcare BV. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. VIIVHIV, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, n°3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés. NIPC-509117961 | Tel: + 351 21 09 40 801 | Fax:+351 21 09 40 901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Telf: +351 21 094 08 01.

Referências:

1. EACS Guidelines version 10.0, November 2019. Disponível em: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. Consultado em abril, 2020.

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December, 2019. Disponível em: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Consultado em abril, 2020.

3. Cahn P, *et al.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318.

4. Van Wyk, *et al.* AIDS 2019. Slides WEAB0403LB.

5. RCM DOVATO, abril 2020.

As Marcas Registadas são propriedade ou licenças das empresas do grupo ViiV Healthcare.
©2020 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.

VIIVHIV Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3 | Arquiparque-Miraflores | 1499-013 Algés, Portugal
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01 | PM-PT-DLM-ADVT-190001 | maio 2020