

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

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

/ J. A. David de Morais

Especialista em Medicina Tropical e Medicina Interna.

Doutoramento e Agregação em Parasitologia Humana.

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

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

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

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

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

- Os autores grafam: “(...) Não foi identificado nenhum critério *minor* neste [seu] caso. (...)”¹ Ora, antes, seguindo os critérios de diagnóstico de Fakunle,¹² referem o hipersplenismo como um dos critérios *minor*. Todavia, embora negando a existência de “hipersplenismo” (?), os autores escrevem: “(...) hêpato-esplenomegalia grau V de Hacket [Hackett]. [...] Da investigação analítica destacaram-se *pancitopenia*. (Hemoglobina 5.7 g/dl VGM 100 FL, Leucocitos 2700/L, plaquetas 71.000/L (...))” [sic – ênfases nossas]. Lembre-se, pois, que “(...) *the term hypersplenism refers to the occurrence of splenomegaly and peripheral cytopenias (anemia, leukopenia, or thrombocytopenia alone or in combination) in the presence of normal or increased bone marrow activity* (...)”.¹³
- Escrevem os autores: “(...) IgM cinco vezes acima do valor normal. (...)” Sendo a imunoglobulina IgM um marcador *major* da esplenomegália macroglobulinêmica tropical, entendemos que dever-se-ia ter indicado o seu valor exato aquando do diagnóstico inicial, e, subsequente, a sua evolução na vigilância a que o doente foi sujeito, atestando, pois, a eficácia do tratamento instituído. Demais, o conceito dos autores de valor “*normal*” para as IgM é questionável, uma vez que:
 - cada laboratório padroniza o valor que considera normal em função da técnica analítica que utiliza.
 - independentemente da técnica utilizada, haverá ainda que considerar a região a que se reporta o estudo – “(...) *the local mean value* (...)”¹⁴ –, uma vez que os valores das imunoglobulinas são significativamente mais elevados em regiões tropicais (estimulação antigénica mais frequente, em especial por infeções parasitárias repetidas): “(...) *Observations lead to the conclusion that levels of immunoglobulins were higher in tropical areas than in Europe. Similar observations have been also found elsewhere in Africa (Gilles and Mc Gregor, 1959;¹⁵ Bronte-Stewart et al., 1961;¹⁶ Johnson and Wong, 1961;¹⁷ Lichtman, Hames and Mc Donough, 1965;¹⁸ Mc Farlane and Voller, 1966;¹⁹ Mc Farlane, 1966;²⁰ Turner and Voller, 1966²¹). (...)*”²²
 - acresce que os valores das IgM variam também com a idade, especialmente nos trópicos, sendo significativamente mais elevados nos adultos jovens: “(...) *IgM levels were higher in the second age-group (21–30 years) than in the first one (11–20 years)*. (...)”²² Ora, o doente estudado pelos autores do trabalho em análise cai dentro daquele grupo etário: tinha 24 anos de idade.
- Sem questionarmos a acuidade do exame histológico da biópsia hepática que os autores indicam que ‘não revelava alterações’, entendemos que este resultado merecia ser comentado aquando da discussão do caso clínico, uma vez que, embora constituindo um critério *minor*, a linfocitose sinusoidal hepática parece ser constante – “(...) *Liver with proliferation of lymphoid and plasma cells, and hyperplasia of the Kupffer cells containing ingested nuclear debris, lymphocytes and red cells*. (...)”²³ Na esmagadora maioria dos trabalhos que consultámos ela estava presente, e na nossa pessoal experiência, em diagnósticos que efetuámos em Angola

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

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

QUADRO I - DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DAS ESPLENOMEGÁLIAS ESTUDADAS (JANEIRO DE 1973-AGOSTO DE 1975)
– REPRODUZIDO DE J. A. DAVID DE MORAIS, 1979/80, P. 50.⁶

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



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

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

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

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

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

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

Aliás, é fácil identificar na internet referências ao nosso trabalho, pioneiro em Angola e no espaço da lusofonia.^{31,32,33,34,35}

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

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

/ Bibliografia

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

RESPOSTA À CARTA

Exm.º colega Professor Doutor David Morais

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

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

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

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

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

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

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

In Memoriam

Prof. Fernando Abreu de Carvalho Araújo



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 11.^{as} Jornadas de Atualização em Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral – CHLC
25 e 26 de janeiro de 2018
Culturgest, Lisboa

/ 5.º Curso Temático Pré-Jornadas «Terapêutica antirretrovírica»
Integrado nas 11.^{as} Jornadas de Atualização em Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral – CHLC

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ CROI 2018
Boston, Massachusetts, at the Hynes Convention
March 4 to 7, 2018
www.croiconference.org

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

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

/ ASM Microbe
Atlanta, GA, USA
7–11 June 2018

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

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

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

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

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

/ The Liver Meeting 2018
American Association for the Study of Liver Diseases 69th Annual Meeting
November 9, 2018 – November 13, 2018
San Francisco, CA, United States
www.aasld.org/

**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://spdmc.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: / /

Genvoia®elvitegravir 150mg/cobicistate 150mg/emtricitabina
200mg/tenofovir alafenamida 10mg comprimidos

INOVAÇÃO GENVOYA® SIGNIFICA...



EFICÁCIA^{1,5}

- **92% de supressão virológica*** vs. 90% no braço de E/C/F/TDF à semana 48, em doentes *naïve*^{1,5}
- **Superioridade estatística na manutenção da supressão virológica*** às semanas 48 e 96, em doentes que mudaram de regimes baseados em Truvada^{8,12,3}



EVIDÊNCIA CLÍNICA A LONGO PRAZO^{1,4}

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



NÍVEIS DE TENOFOVIR MAIS BAIXOS NO PLASMA^{1,5-10}

- TAF proporcionou uma redução de **91%** dos níveis plasmáticos de Tenofovir vs. TDF^{1,5-10}



MENOR IMPACTO NA FUNÇÃO RENAL E ÓSSEA¹⁻³

- Os marcadores da função renal^{****} e a DMO (anca e coluna vertebral) melhoraram nos doentes que mudaram de regimes terapêuticos baseados em Truvada® para Genvoia® às semanas 48 e 96¹⁻³
- Aprovado para doentes^{*****} infectados pelo VIH-1 com uma ClCr ≥ a 30 ml/min, incluindo doentes com insuficiência renal ligeira a moderada¹

COMO PODE A INOVAÇÃO DE GENVOYA® BENEFICIAR OS SEUS DOENTES INFETADOS POR VIH-1?

II - Inibidores da Integrase; *ARV VIH-1 <50 cópias/ml; **À semana 48 não inferioridade GEN (92%) vs. STB (90%); ***Diferença de tratamento 4,2; 95% CI 0,6 a 7,8; ****Clearance de creatinina, proteinúria e rácios de RBP e β-2 Microglobulina com creatinina (RBP: Cr e β-2 Microglob: Cr); *****Adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infecção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo.

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

INTERAÇÃO: Ver utilização concomitante contraindicada na secção "Contraindicações". Utilização concomitante não recomendada: rifabutina, boceprevir e corticosteroides (exceto produtos de uso cutâneo) metabolizados pelo CYP3A. Outras interações possíveis: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, metformina, digoxina, disopiramide, flecainida, lidocaina sistêmica, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, bosentano, varfarina, dabigatran, salmeterol, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, sildenafil, tadalafil, vardenafil, escitalopram, trazodona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colchicina. Desconhece-se se a coadministração de Genvoia e de inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostat) aumentará a exposição sistêmica ao tenofovir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoia em doentes sem terapêutica prévia foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). Podem ocorrer alterações na creatinina sérica e nas análises laboratoriais dos lipídios. RA muito frequentes: náuseas. RA frequentes: sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, vômitos, dor abdominal, flatulência, erupção cutânea e fadiga. RA pouco frequentes: anemia, depressão, dispepsia, angioedema e prurido. Para mais informação, consultar o RCM completo. Data de aprovação do texto do RCM: julho 2017.

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

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

Referências: 1. RCM Genvoia®. Disponível em: www.ema.europa.eu; 2. DeJesus E, et al. ASM Microbe, 16-20 junho 2016; Boston, MA, EUA, Poster LB-087; 3. Mills A, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16(1): 43-52; 4. Arribas J, et al. CROI 2017. Poster 453; 5. Sax PE, et al. Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615; 6. Lee WA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(5): 1898-1906; 7. Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(2): 543-550; 8. Babusis D, et al. Mol Pharm 2013; 10(2): 459-466; 9. Ruane RJ, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63: 449-455; 10. Gupta SK, et al. IAS 2015; Vancouver, Canada. Oral Presentation TUAB103.



Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha n.º 1 - 8.º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal
Tel.: 21 792 87 90 - Fax: 21 792 87 99 | N.º de contribuinte: 503 604 704
Informação médica através de N.º Verde (800 207 489) ou departamento.medicos@gilead.com.
Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda., por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com.
Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.
Data de preparação: setembro 2017 | GNV/PT-17-07/PR/1239

força intrínseca¹

O único regime de associação de dose fixa
baseado em dolutegravir¹

O ÚNICO REGIME ANTIRRETROVÍRICO SIMULTANEAMENTE COM:



+



+



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

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

- Poucas interações medicamentosas clinicamente relevantes.¹

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

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

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

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

NOME DO MEDICAMENTO Triumeq **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÊUTICA** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. *Adultos e adolescentes (>40 kg):* Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. *Doses esquecidas:* Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. *Idosos (≥ 65 anos):* Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requerir uma dose diferente dos dois doentes adultos jovens. Recomendando-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. *Compromisso renal:* Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 mL/min. *Compromisso hepático:* O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. *População pediátrica:* Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Transmissão do VIH: Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Reações de hipersensibilidade: Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado**. Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o início de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir). A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. *Descrição clínica das reações de hipersensibilidade* Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nos primeiros seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**. Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sinais e sintomas observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir incluíram sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**. Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais**. Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. **Peso e parâmetros metabólicos:** Durante a terapêutica antiretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lipídios e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado. **Doença hepática:** A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subjacente significativa. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anormalidades da função hepática durante a TAR e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. **Doentes com hepatite B ou C crónica:** Risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antiviral adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica das testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas

assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. Exemplos relevantes: reinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. **Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*:** Os análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afecções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperliposemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se estas afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos que apresente sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapêutica antiretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. **Enfarte do miocárdio:** Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos corte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). **Osteonecrose:** Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. **Resistência ao medicamento:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. **Interações medicamentosas:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ervã de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo cálcio polivalentes. Recomendando-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 mL/min) e recomendando-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com didanosina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificadas casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raras:* aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperglicemia *Muito raras:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raros:* pancreatite **Afecções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afecções musculares (incluindo mialgia) *Raros:* rabdomiólise **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST *Raros:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. **Pele Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana) **Trato gastrointestinal Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal** ulceração na boca **Trato respiratório Dispnéia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória **Diversos Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia **Neurológicas/Psiquiátricas Cefaleia**, parestesia **Hematológicos Linfopenia Fígado/pâncreas Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática **Musculoesqueléticos Mialgia**, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase **Urologia** Aumento da creatinina, insuficiência renal. **Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais:** Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. **População pediátrica:** Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro de 2017. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM, Viiv Healthcare, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961.

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

Sujeito ao regime de avaliação prévia.

Referências: 1. Resumo das características do medicamento Triumeq® - janeiro 2017. 2. Walmsley S, *et al* J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-519. 3. Orrell C, *et al*. Apresentado na International AIDS Conference (IAC), 18-22 de julho, Durban, África do Sul. Resumo nº 10215. 4. Molina J-M, *et al*. Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. 5. Raffi F, *et al*. Lancet Infect Dis. 2013; 13:927-935.

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

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



Viiv Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3
Arquiparque-Miraflores
1499-013 Algés, Portugal
TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01





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

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

Informações Compatíveis com o RCM – ZERBAXA®

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

Referências:

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

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos
www.msd.pt | Tel. 214 465 700 | NIPC 500 191 360

Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA.

Todos os direitos reservados. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado, comercializado em meio hospitalar. Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local.

AINF-1206175-0000 01/2017